

МОРФОГЕНЕТИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ГЛИАЛЬНЫХ ОПУХОЛЕЙ У ВЗРОСЛЫХ В КЛАССИФИКАЦИЯХ ВОЗ 2007, 2016, 2021 ГГ. ИЗМЕНЕНИЯ КЛАССИФИКАЦИЙ И ИХ ЗНАЧЕНИЕ ДЛЯ КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКИ

В.В. Крылов^{1,2}, Г.Ю. Евзиков³, Г.Л. Кобяков⁴

¹ГБУЗ «Научно-исследовательский институт скорой помощи им. Н.В. Склифосовского Департамента здравоохранения г. Москвы»; Россия, 129090 Москва, Большая Сухаревская пл., 3;

²ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова»; Россия, 117997 Москва, ул. Островитянова, 1;

³ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет); Россия, 119991 Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2;

⁴ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр нейрохирургии им. акад. Н.Н. Бурденко»; Россия, 125047 Москва, ул. 4-я Тверская-Ямская, 16

Контакты: Григорий Юльевич Евзиков mmaevzikov@mail.ru

Представленная лекция посвящена анализу морфогенетических характеристик глиальных опухолей у взрослых в рамках классификаций Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) 2007, 2016, 2021 гг., изменениям классификаций и определению их значения для клинической практики. Актуальность темы обусловлена тем, что наиболее трудные для понимания нейрохирургами изменения при сравнении классификаций ВОЗ 2007, 2016 и 2021 гг. происходили в разделах, посвященных глиальным опухолям и опухолям детского возраста.

Авторы акцентируют внимание на усилении прикладного значения генетической составляющей в характеристике опухоли. Классификация ВОЗ 2007 г. была последней чисто морфологической классификацией опухолей центральной нервной системы – в ней не использовались генетические принципы разделения опухолей на отдельные группы. В течение последующих лет шел активный процесс накопления знаний о клинической значимости различных мутаций в прогнозировании течения глиальных опухолей и выборе оптимальной тактики лечения на основании генетической характеристики образования. В редакции 2016 г. впервые были объединены морфологические и генетические характеристики опухолей, что было, безусловно, необходимым шагом. Комплексный интегративный анализ генома глиом показал, что генетические характеристики имеют более высокую в сравнении с WHO Grade прогностическую значимость. В классификации 2021 г. изменяются названия опухолей, предложенные в 2016 г., и усиливается прикладное значение генетической составляющей в характеристике опухоли. Однако это может еще больше затруднить интерпретацию гистологического диагноза практикующими врачами-нейрохирургами. Внедрение в клиническую практику классификационной системы ВОЗ 2021 г. предполагает расширение спектра методик генетической диагностики. Нейрохирургическое сообщество должно быть готово к расшифровке морфогенетических заключений и совместному с онкологами определению лечебной тактики на основании генетических характеристик опухоли.

Ключевые слова: глиальные опухоли, морфогенетическая характеристика опухолей, классификация опухолей центральной нервной системы, астроцитомы, олигоастроцитомы, олигодендроглиомы, глиобластомы

Для цитирования: Крылов В.В., Евзиков Г.Ю., Кобяков Г.Л. Морфогенетическая характеристика глиальных опухолей у взрослых в классификациях ВОЗ 2007, 2016, 2021 гг. Изменения классификаций и их значение для клинической практики. Нейрохирургия 2023;25(3):135–48. DOI: 10.17650/1683-3295-2023-25-3-135-148

Morphogenetic characteristics of glial tumors in adults per the WHO classifications of 2007, 2016, 2021. Changes in the classifications and their significance for clinical practice

V.V. Krylov^{1,2}, G. Yu. Evzikov³, G.L. Kobayakov⁴

¹N.V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine, Moscow Healthcare Department; 3 Bolshaya Sukharevskaya Sq., Moscow 129090, Russia;

²N.I. Pirogov Russian National Research Medical University; 1 Ostrovityanova St., 117997 Moscow, Russia;

³I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia (Sechenov University); Bld. 2, 8 Trubetskaya St., Moscow 119991, Russia;

⁴N.N. Burdenko National Medical Research Center of Neurosurgery, Ministry of Health of Russia; 16 4th Tverskaya-Yamskaya St., Moscow 125047, Russia

Contacts: Grigory Yulyevich Evzikov mmaevzikov@mail.ru

The presented lecture is dedicated to analysis of morphogenetic characteristics of glial tumors in adults in the framework of the World Health Organization (WHO) classifications of 2007, 2016, 2021, changes in the classifications and their significance for clinical practice. This topic is important because the most difficult changes for neurosurgeons to understand in comparison of the WHO classifications of 2007, 2016 and 2021 involved sections on glial tumors and children's tumors.

The authors focus on increasing practical significance of genetic component in tumor characterization. The classification of 2007 was the last purely morphological classification of central nervous system tumors, it did not include genetic principles of tumor division in different groups. In the following years, knowledge on the significance of various mutations for prognosis of glial tumor progression and selection of optimal treatment based in genetic characteristics of the neoplasm has been actively accumulated. In the 2016 edition, morphological and genetic tumor characteristics were consolidated for the first time which was unquestionably a necessary step. Complex integrative analysis of glioma genomes has shown that genetic characteristics have higher prognostic value compared to the WHO Grade. In the classification of 2021, names of the tumors proposed in 2016 were changed, and practical significance of the genetic component in tumor characterization was increased. However, this can further complicate interpretation of histological diagnosis by practicing neurosurgeons.

Implementation of the 2021 WHO classification in clinical practice assumes expansion of the spectrum of genetic diagnostic methods. The neurosurgical community should be ready to interpret morphogenetic results and select treatment tactics in tandem with oncologists based on genetic characteristics of the tumor.

Keywords: glial tumors, morphogenetic characteristics of tumors, classification of tumors of the central nervous system, astrocytoma, oligoastrocytoma, oligodendroglioma, glioblastoma

For citation: Krylov V.V., Evzikov G.Yu., Kobayakov G.L. Morphogenetic characteristics of glial tumors in adults per the WHO classifications of 2007, 2016, 2021. Changes in the classifications and their significance for clinical practice. *Neyrokhirurgiya = Russian Journal of Neurosurgery* 2023;25(3):135–48. (In Russ.). DOI: 10.17650/1683-3295-2023-25-3-135-148

ВВЕДЕНИЕ

В 2022 г. началось широкое использование новой версии международного стандарта классификации Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) опухолей центральной нервной системы (ЦНС) [1]. Предыдущие версии классификаций были опубликованы в 1979, 1993, 2000, 2007 и 2016 гг. [2–4]. Начиная с редакции 2007 г. группу морфологов, создающих новый вариант классификации, возглавляет David N. Louis, представляющий Гарвардскую медицинскую школу в Бостоне. Он является активным сторонником внедрения в клиническую практику генетических основ классификации опухолей ЦНС.

Наиболее трудные для понимания нейрохирургами изменения при сравнении классификаций 2007, 2016 и 2021 гг. происходили и продолжают происходить в разделах, посвященных глиальным опухолям и опухолям детского возраста. Классификация 2016 г. являлась своеобразным компромиссом между морфологическими и генетическими характеристиками опухолей. Появление генетических характеристик опухолей в ней не было первым обращением авторов классификаций к генетике новообразований ЦНС. В редакциях

2000 и 2007 гг. в текстовой части уже описывались генетические особенности отдельных опухолей, но непосредственно в классификацию эти данные не выносились [2, 3]. Поэтому генетические характеристики новообразований были известны лишь узкому кругу нейроморфологов. Смысл появления дополнительных генетических характеристик непосредственно в самой классификационной таблице 2016 г. был непонятен для абсолютного большинства нейрохирургов и онкологов, занятых лечением опухолей головного мозга. Генетическая маркировка опухолей затруднила понимание клиницистами новых названий и потребовала дополнительных публикаций в русскоязычных журналах нейрохирургического и онкологического профилей, облегчающих знакомство с новыми принципами оценки традиционной морфологии и молекулярного строения опухолей [5, 6]. До настоящего времени восприятие классификации 2016 г. является трудной задачей для большинства нейрохирургов, онкологов и радиотерапевтов, а материал, изложенный в ней, не усвоен значительным числом практических врачей.

В классификации 2021 г. изменяются названия опухолей, предложенные в 2016 г., и усиливается

прикладное значение генетической составляющей в характеристике опухоли. Это еще больше затруднит интерпретацию гистологического диагноза нейрохирургами. В последние годы понятие «глиальная опухоль» в толковании клиницистов сузилось. Оно закрепилось за диффузно растущими опухолями астроцитарного и олигодендроглиального ряда и на практике не рассматривается применительно к остальным нейроэпителиальным опухолям. Необходимо учесть, что внедрение нового порядка оказания медицинской помощи взрослому населению с онкологическими заболеваниями с 2022 г. потребует тесного взаимодействия между нейрохирургами, онкологами, специализирующимися на лечении опухолей ЦНС (нейроонкологами), радиотерапевтами и нейроморфологами. Основные проблемы в практике нейроонкологии применительно к первичным опухолям ЦНС у взрослых будут возникать при обсуждении лечебной тактики именно при инфильтративных опухолях астроцитарного и олигодендроглиального ряда. Определение тактики лечения глиальных опухолей в рамках многопрофильных онкологических советов потребует единого понимания принципов нейроморфологии, предложенных в классификации 2021 г.

Данная лекция написана для врачей-нейрохирургов. По мнению авторов, она позволит оценить динамику морфологических представлений о диффузно растущих опухолях астроцитарного ряда, олигодендроглиальных и смешанных опухолях в рамках классификаций ВОЗ на протяжении последних 15 лет (в редакциях 2007, 2016, 2021 гг.). Подобное изложение материала должно облегчить понимание изменений, включенных в последнюю морфологическую классификацию.

Краткое описание мутаций, характерных для глиальных опухолей, упоминаемых в лекции, дано в *приложении* в конце текста.

АСТРОЦИТАРНЫЕ, ОЛИГОДЕНДРОГЛИАЛЬНЫЕ И СМЕШАННЫЕ ОПУХОЛИ В КЛАССИФИКАЦИИ ОПУХОЛЕЙ ЦЕНТРАЛЬНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ ВОЗ 2007 Г.

Классификация 2007 г. была последней чисто морфологической классификацией опухолей ЦНС. В ней не использовались генетические принципы разделения опухолей на отдельные группы. Традиционные представления о глиальных опухолях, изложенные на ее страницах, до настоящего времени остаются основой представлений о глиальных опухолях для многих нейрохирургов, хотя в современной нейроморфологии уже почти не используются. Все опухоли ЦНС в классификации 2007 г., как и в предыдущей редакции 2000 г., были поделены на 7 групп:

- опухоли из нейроэпителиальной ткани;

- опухоли черепных и спинальных нервов (которые, строго говоря, не являются опухолями ЦНС, но исторически всегда рассматривались вместе с ними);
- опухоли мозговых оболочек;
- лимфомы и гемопоэтические опухоли;
- опухоли шишковидной железы;
- опухоли области турецкого седла;
- метастатические опухоли.

Глиальные новообразования входили в первую группу — опухоли из нейроэпителиальной ткани. Эта группа включала разнообразные гистологические формы и состояла из 9 подгрупп, из которых 3 представляли собой астроцитарные, олигодендроглиальные и смешанные опухоли (подгруппы данных опухолей по классификации ВОЗ 2007 г. [2] см. ниже).

Напротив морфологического названия опухоли следует четырехзначный цифровой код Международной классификации болезней по онкологии (International Classification of Diseases for Oncology, ICD-O) (3-я редакция, 2000 г.). Через косую черту указаны цифры 1 и 3, которые характеризуют «биологическое поведение» опухоли. Эта характеристика также взята из ICD-O. Маркировка опухоли цифрой «1» означает, что она занимает пограничное положение между доброкачественными и злокачественными новообразованиями, «3» — злокачественное новообразование, первичный очаг.

Группа астроцитарных опухолей в классификации 2007 г. была многочисленной и полиморфной. Она

Опухоли из нейроэпителиальной ткани

Астроцитарные опухоли

Пилоцитарная астроцитома	9421/1
Пиломиксоидная астроцитома	9425/3
Субэпендимарная гигантоклеточная астроцитома	9384/1
Плеоморфная ксантоастроцитома	9424/3
Диффузная астроцитома	9400/3
Фибриллярная астроцитома	9420/3
Гемистоцитарная астроцитома	9411/3
Протоплазматическая астроцитома	9410/3
Анапластическая астроцитома	9401/3
Глиобластома	9440/3
Гигантоклеточная глиобластома	9441/3
Глиосаркома	9442/3
Глиоматоз головного мозга	9381/3

Олигодендроглиальные опухоли

Олигодендроглиома	9450/3
Анапластическая олигодендроглиома	9451/3

Олигоастроцитарные опухоли

Олигоастроцитома	9382/3
Анапластическая олигоастроцитома	9382/3

включала новообразования с «узловым»¹ ростом (пилочитарная астроцитома, плеоморфная ксантоастроцитома, субэпендимарная гигантоклеточная астроцитома) и диффузно растущие (фибрилярная, протоплазматическая, гемисточитарная, анапластическая и глиобластома). Объединение «узловых» и диффузно растущих опухолей вместе делало эту группу абсолютно разнородной при определении тактики лечения и прогнозировании его исхода. С точки зрения «биологического поведения» (в рамках характеристики в ICD-O (3-я редакция, 2000 г.)) среди узловых опухолей пилочитарная и субэпендимарная гигантоклеточная астроцитомы рассматривались как опухоли, занимающие пограничное положение между доброкачественными и злокачественными новообразованиями, плеоморфная ксантоастроцитома признавалась злокачественной опухолью. Все инфильтративно растущие астроцитарные опухоли, олигодендроглиальные опухоли и олигоастроцитомы были признаны злокачественными новообразованиями независимо от их гистологического типа.

Нейрохирурги не рассматривали «биологическое поведение» опухолей ЦНС, декларируемое в рамках ICD-O, как значимый фактор клинического прогноза. Прогностически важная, определяющая лечебную тактику, диагностика степени злокачественности опухолей проводилась по оригинальной системе WHO Grade, которая была описана и использовалась уже в редакциях классификации ВОЗ 1993 и 2000 гг. В этом же виде она была представлена и в классификации 2007 г. Основой для оценки степени злокачественности глиальных опухолей в рамках WHO Grade послужила система, первично предложенная для диффузно растущих астроцитарных глиом. Она базировалась на гистологических признаках, выявляемых при микроскопии опухоли. Набор признаков был сформулирован группой морфологов под руководством С. Daumas-Duport в 1988 г. [7]. Определение злокачественности, предложенное авторами, основано на выявлении типичных для онкологического процесса изменений в виде клеточного и ядерного атипизма, повышения митотической активности клеток и пролиферации эндотелия сосудов в ткани новообразования. С этим феноменом тесно связано также обнаружение некрозов, которое свидетельствует о том, что скорость роста опухоли выше скорости роста патологической сосудистой сети. Применительно к глиальным опухолям при микроскопии можно говорить не об увеличении числа митозов, а об их выявлении, так как в нормальной глиальной ткани митотическая активность низкая, и обнаружить делящиеся клетки нормальной глиальной ткани при осмотре гистологического препарата затруднитель-

но. Определение злокачественности астроцитарных глиом по критериям С. Daumas-Duport и соавт. [7] основано на выявлении 4 следующих признаков:

- наличие ядерного атипизма;
- наличие множественных митозов;
- пролиферация эндотелия;
- наличие некрозов.

С использованием этих признаков была предложена классификационная система гистологического определения злокачественности St. Anne—Mayo (госпиталя Святой Анны и клиники Мэйо), которая была сформулирована с учетом представлений о процессе опухолевой прогрессии диффузно растущих астроцитарных опухолей. В ней выделяли:

- Grade I (первая степень) — отсутствие вышеперечисленных признаков;
- Grade II (вторая степень) — наличие 1 признака (ядерный атипизм);
- Grade III (третья степень) — наличие 2 признаков (ядерный атипизм + выявление множественных митозов);
- Grade IV (четвертая степень) — наличие 3 или 4 признаков (ядерный атипизм + выявление множественных митозов + выявление пролиферации эндотелия и в случае 4 признаков + выявление некрозов).

В классификации опухолей ЦНС ВОЗ отказались от использования Grade I системы St. Anne—Mayo для описания диффузно растущих опухолей, так как астроцитарные глиомы, не имеющие даже признаков ядерного атипизма, в клинической практике встречаются крайне редко. Grade I была закреплена для определения злокачественности за узловыми формами астроцитом — пилочитарной и субэпендимарной гигантоклеточной. Непосредственно за глиальными опухолями были закреплены Grade II, III, IV с сохранением за ними морфологической картины, описанной в системе St. Anne—Mayo. В результате степень злокачественности астроцитарных, олигодендроглиальных и смешанных опухолей по классификации WHO Grade приобрела известный большинству нейрохирургов вид (табл. 1).

Новообразования Grade II рассматривались как глиомы низкой степени злокачественности, Grade III, IV — как образования высокой степени злокачественности. При этом подразумевалось, что глиомы разных степеней злокачественности нельзя рассматривать как абсолютно самостоятельные дискретные типы новообразований, так как в рамках развития онкологического процесса они находятся в состоянии опухолевой прогрессии и с разной скоростью трансформируются из состояния Grade II в состояние Grade III и IV. Скорость опухолевой прогрессии в значительной степени определяет продолжительность жизни пациента.

¹Понятие «узловой рост» по отношению к опухолям, исходящим из глиальной ткани, носит, по нашему мнению, условный характер, поэтому выделено кавычками.

Таблица 1. Степень злокачественности глиом по системе WHO Grade в классификации 2007 г. [2]**Table 1.** Glioma malignancy grading per the WHO classification of 2007 [2]

Опухоли Tumors	I	II	III	IV
Астроцитарные Astrocytic				
Субependимарная гигантоклеточная астроцитома Subependymal giant cell astrocytoma	.			
Пилоцитарная астроцитома Pilocytic astrocytoma	.			
Пиломиксоидная астроцитома Pelomyxoid astrocytoma		.		
Диффузная астроцитома Diffuse astrocytoma		.		
Плеоморфная ксантоастроцитома leomorphic xanthoastrocytoma		.		
Анапластическая астроцитома Anaplastic astrocytoma			.	
Глиобластома Glioblastoma				.
Гигантоклеточная глиобластома Giant cell glioblastoma				.
Глиосаркома Gliosarcoma				.
Олигодендроглиальные Oligodendroglial tumors				
Олигодендроглиома Oligodendroglioma		.		
Анапластическая олигодендроглиома Anaplastic oligodendroglioma			.	
Олигоастроцитарные Oligoastrocytic tumors				
Олигоастроцитома Oligoastrocytoma		.		
Анапластическая олигоастроцитома Anaplastic oligoastrocytoma			.	

К сожалению, анализ практической работы нейрохирургов, радиотерапевтов и онкологов показывает, что привычное разделение на «глиомы высокой степени злокачественности» и «глиомы низкой степени злокачественности» часто препятствует правильному пониманию биологической природы и корректному эпидемиологическому учету этих опухолей. До настоящего времени «глиомы низкой степени злокачественности» в ряде случаев рассматриваются практикующими врачами как «доброкачественные глиомы» и регистрируются как доброкачественные опухоли, что полностью противоречит классификации ICD-O с учетом кода «биологического поведения» (behavior), который во всех диффузных глиомах обозначен цифрой «3» — злокачественные опухоли.

Начиная с момента публикации классификации 2007 г. в течение последующих 10 лет шел активный процесс накопления знаний о клинической значимости различных мутаций в прогнозировании течения глиальных опухолей и выборе оптимальной тактики лечения на основании генетической характеристики образования.

Наиболее важным звеном в изучении канцерогенеза глиальных опухолей явилось обнаружение и подробное описание мутаций генов *IDH1* и *IDH2* (*IDH1* обнаруживается в 12–13 раз чаще, чем *IDH2*, вместе они не встречаются), которые делают клетки более восприимчивыми к генетическим перестройкам вследствие оксидативного стресса. Мутация *IDH* встречается в клетках абсолютного большинства глиальных опухолей Grade II, III (70–85 %), а в «узловых» формах астроцитарных опухолей практически не обнаруживается [8, 9].

Н. Yan и соавт. (2009) [8], Т. Watanabe и соавт. (2009) [10] на основании генетических изменений глиальных опухолей Grade II предложили концепцию глиоматоза, согласно которой мутация *IDH* имеет определяющее значение. В соответствии с этой концепцией мутация гена *IDH* является ранним генетическим событием и возникает еще в клетке-предшественнице глиальной ткани. Мутация создает условия для формирования из этой клетки инфильтративной опухоли, которая будет проходить развитие от Grade II к более злокачественным формам и сохранять эту мутацию на протяжении всей своей эволюции. Мутированная клетка может быть предшественницей как астроцитарной, так и олигодендроглиальной опухоли. Последующие мутации возникают уже после *IDH*-мутации и создают более четкий морфологический портрет опухоли. Мутации *TP53* и *ATRX* типичны для формирования диффузной астроцитомы (возможно даже создают условия для астроцитарной дифференцировки клеток), а в олигодендроглиомах встречаются редко. Коделция 1p19q типична для формирования олигодендроглиомы (создает условия для олигодендроглиальной дифференцировки клеток), а в астроцитомах практически не встречается. Таким образом, для диффузной астроцитарной глиомы Grade II типичны мутации *IDH* в сочетании с *TP53* или *ATRX*, а для олигодендроглиомы — мутации *IDH* в сочетании с коделцией 1p19q. Для олигоастроцитомы возможно сочетание мутации *IDH* с мутациями, типичными для астроцитарной и олигодендроглиальной дифференцировки ткани (рис. 1).

В ходе изучения распространенности мутации *IDH* среди глиобластом было выявлено, что в этих опухолях она встречается с частотой <10 % — в среднем в 8 раз реже, чем среди глиом Grade II, III. Глиобластомы, не имеющие мутации *IDH*, демонстрируют генетические изменения, отличные от *IDH*-мутированных опухолей. Это позволило сформулировать концепцию первичной

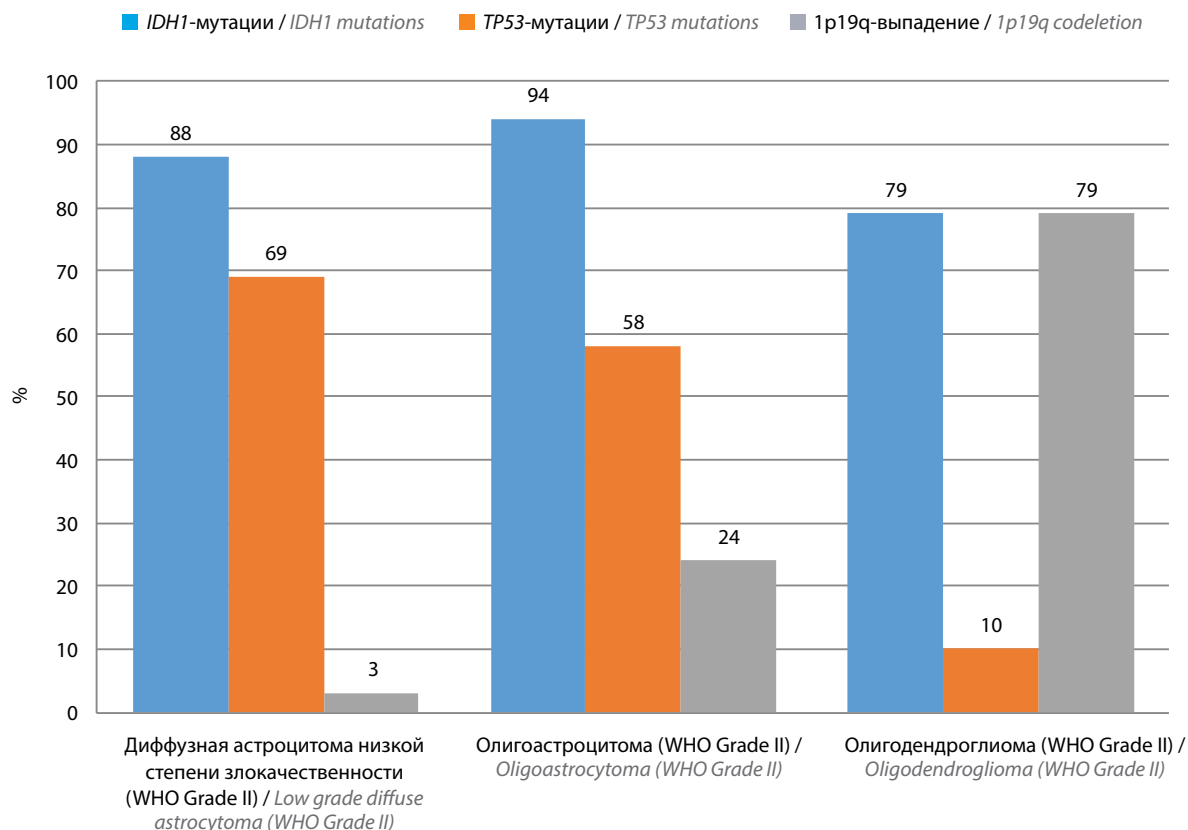


Рис. 1. Частота встречаемости мутаций IDH1, TP53, 1p19q в астроцитарных, смешанных и олигодендроглиальных опухолях Grade II. Иллюстрация взята из статьи T. Watanabe et al. (2009) [10]

Fig. 1. Frequency of IDH1, TP53, 1p19q mutations in astrocytic, mixed and oligodendroglial Grade II tumors. The illustration is taken from the article by T. Watanabe et al. (2009) [10]

и вторичной глиобластомы [11]. Первичные глиобластомы возникают непосредственно из глиальных клеток-предшественниц и не проходят промежуточных стадий опухолевой прогрессии — Grade II, III. Они характерны для лиц пожилого и старческого возраста, составляют более 90 % глиобластом, не имеют IDH-мутации и характеризуются коротким периодом развития — 3–6 мес. Вторичные глиобластомы обнаруживают с частотой менее 10 %. Эти опухоли встречаются у более молодых пациентов, имеют IDH-мутации и развиваются в течение нескольких лет. Они проходят весь путь опухолевой прогрессии от Grade II до Grade IV.

Значимость концепции глиомагенеза, основанной на выявлении мутации IDH, и клинические различия между образованиями с выявленной мутацией и без нее создали условия для введения генетических характеристик глиальных опухолей в классификацию 2016 г.

ДИФУЗНЫЕ АСТРОЦИТАРНЫЕ И ОЛИГОДЕНДРОГЛИАЛЬНЫЕ ОПУХОЛИ В КЛАССИФИКАЦИИ ОПУХОЛЕЙ ЦЕНТРАЛЬНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ ВОЗ 2016 г.

Редакция 2016 г. явилась первой классификацией опухолей ЦНС ВОЗ, в которой были объединены мор-

фологические и генетические характеристики опухолей. Все опухоли ЦНС были разделены на 17 групп. В отличие от классификации 2007 г., глиальные опухоли астроцитарной и олигодендроглиальной морфоструктуры были объединены в 1 группу — «диффузные астроцитарные и олигодендроглиальные опухоли». Эта группа включила все новообразования, которые следует считать глиомами в современном клиническом понимании этого термина. «Узловые» формы астроцитарных опухолей были выделены в отдельную группу — «прочие астроцитарные опухоли». С формальной точки зрения их можно не считать глиальными опухолями (группы диффузных астроцитарных и олигодендроглиальных опухолей и прочих астроцитарных опухолей в классификации ВОЗ 2016 г. [3] см. ниже). Объединение в общую группу инфильтративно растущих астроцитарных и олигодендроглиальных опухолей подчеркивало их общее происхождение на основании единой концепции глиомагенеза, связанной с мутацией IDH. Биологическая природа всех опухолей этой группы независимо от степени злокачественности по WHO Grade в классификационном номере в рамках ICD-O определялась цифрой «3» — злокачественная опухоль, первичный очаг. Определение степени злокачественности по системе WHO Grade не изменилось в сравнении с классификацией 2007 г.

Диффузные астроцитарные и олигодендроглиальные опухоли

Диффузная астроцитома с мутацией в гене <i>IDH</i>	9400/3
Гемисточитарная астроцитома с мутацией в гене <i>IDH</i>	9411/3
<i>Диффузная астроцитома без мутаций в гене IDH</i>	9400/3
Диффузная астроцитома NOS	9400/3
Анапластическая астроцитома с мутацией в гене <i>IDH</i>	9401/3
<i>Анапластическая астроцитома без мутаций в гене IDH</i>	9401/3
Анапластическая астроцитома NOS	9401/3
Глиобластома без мутаций в гене <i>IDH</i>	9440/3
Гигантоклеточная глиобластома	9441/3
Глиосаркома	9442/3
Эпителиоидная глиобластома	9440/3
Глиобластома с мутацией в гене <i>IDH</i>	9445/3
Глиобластома NOS	9440/3
Диффузная глиома средней линии НЗ K27M-мутантная	9385/3
Олигодендроглиома с мутацией в гене <i>IDH</i> и коделецией 1p19q	9450/3
Олигодендроглиома, NOS	9450/3
Анапластическая олигодендроглиома с мутацией в гене <i>IDH</i> и коделецией 1p19q	9451/3
<i>Анапластическая олигодендроглиома, NOS</i>	9451/3
<i>Олигоастроцитома, NOS</i>	9382/3
<i>Анапластическая олигоастроцитома, NOS</i>	9382/3
Другие астроцитарные опухоли	
Пилоцитарная астроцитома	9421/1
Пиломиксоидная астроцитома	9425/3
Субэпендимарная гигантоклеточная астроцитома	9384/1
Плеоморфная ксантоастроцитома	9424/3
Анапластическая плеоморфная ксантоастроцитома	9424/3

Из редакции 2016 г. были исключены понятия «протоплазматическая астроцитома» и «фибрилярная астроцитома». Оба морфологических типа объединены под общим названием «диффузная астроцитома». Морфологи объяснили это тем, что различия между ними не имеют четкой прогностической значимости, а при нарастании степени анаплазии они теряют какую-либо гистоспецифичность [6].

Было исключено также понятие «глиоматоз мозга». В редакции 2007 г. под этим понимали диффузные глиомы, поражающие 3 доли мозга и более или рас-

пространявшиеся вокруг срединных структур. Отказ от понятия глиоматоза был связан с тем, что генетический профиль и морфологическая картина, по мнению авторов классификации, имеют более существенное прогностическое значение, чем распространенность опухоли [6].

В классификации сохранилось понятие «гемисточитарная астроцитома» — опухоль, в ткани которой обнаруживается свыше 20 % гемисточитов (составляет 10 % диффузных астроцитарных глиом Grade II). Сохранение этой опухоли в качестве отдельного гистологического типа связано с ранними сроками рецидива гемисточитарных астроцитов в сравнении с остальными глиомами Grade II. Медиана выживаемости при этих опухолях составляет лишь 2,5 года. Популяционное исследование частоты встречаемости и выживаемости при глиомах низкой степени злокачественности, проведенное в Швейцарии, показало, что 5-летняя выживаемость при гемисточитарных астроцитомах составляет только 16 %, а десятилетняя — 0 % [12]. Учитывая значимое влияние морфологии опухоли на прогноз заболевания, гемисточитарная астроцитома была сохранена в качестве отдельного типа образования.

В соответствии с генетическими классификационными принципами и доступностью генетических методов исследования глиальные опухоли были разделены на 3 формы: *IDH*-mutant — содержащие *IDH*-мутацию, *IDH*-wildtype — не содержащие мутации, *IDH* NOS — мутация не определяется. Термин NOS (not otherwise specified — «не имеющий дополнительной спецификации» или «без дополнительного уточнения» (БДУ) [5]) был впервые использован в классификации опухолей ЦНС, однако не является новым понятием для онкологических классификаций. NOS — стандартная аббревиатура ICD-O. В пояснении к использованию термина в 3-й редакции ICD-O (1-я ревизия 2013 г.) указано, что он может быть поставлен после терминов, не имеющих морфологического или анатомического уточнения.

Использование мутации *IDH* в качестве основного классифицирующего критерия для дифференцировки глиом было связано с появлением к этому моменту значительного количества работ, продемонстрировавших ее клиническую значимость. Исследования показали, что мутированные глиомы Grade II, III лучше отвечают на лучевую и химиотерапию и имеют лучшие показатели выживаемости в сравнении с опухолями, лишенными мутации [8, 13]. При этом D.M. Reuss и соавт. (2015), проведя анализ трех независимых серий больных с *IDH*-мутированными астроцитомами Grade II, III, не обнаружили статистически значимого различия в показателе OS между опухолями II и III степеней злокачественности, характерного для опухолей без мутации *IDH* [14]. Наиболее отчетливо выглядят различия мутированной и немутированной формы

опухолей при глиобластоме. D.N. Louis и соавт. (2016) [4] вместе с классификацией опухолей ЦНС специально привели таблицу различий первичной и вторичной глиобластомы (таблица содержит материалы Н. Ohgaki и Р. Kleihues (2013) [15]) (табл. 2). При анализе представленных данных видно, что скорость развития клинических проявлений при первичной глиобластоме в 3–4 раза выше, чем при вторичной, а длительность проживания пациентов с вторичной глиобластомой при использовании лучевой и химиотерапии превосходит аналогичный показатель для первичной более чем в 2 раза. Существенное различие в выживаемости показывает, что определение *IDH*-мутации имеет высокую прогностическую ценность для данной опухоли.

Второй мутацией, лежащей в основе классификации глиом, стала коделеция 1p19q, встречающаяся

в олигодендроглиомах с частотой 75–80 %, а в опухолях астроцитарного ряда — лишь 3 % [10, 16]. Наличие этой мутации связано с благоприятным клиническим течением заболевания и высокой эффективностью лучевой и химиотерапии. Согласно классификации 2016 г. при установке диагноза олигодендроглиомы необходимо в качестве 1-го этапа выявить мутацию *IDH* и далее обнаружить коделецию 1p19q, которая является определяющей для олигодендроглиальной опухоли. Если генетические исследования не проведены, на основании морфологического исследования должен быть выставлен диагноз олигодендроглиомы или анапластической олигодендроглиомы NOS. Этот же диагноз должен быть выставлен при опухоли с морфологической структурой олигодендроглиомы, если при генетическом исследовании коделеция 1p19q не обнаружена.

Таблица 2. Клинические и генетические различия первичных и вторичных глиобластом (из статьи D.N. Louis et al. (2016) [4])

Table 2. Clinical and genetic differences between primary and secondary glioblastomas (from the article by D.N. Louis et al. (2016) [4])

Критерий Criteria	Глиобластома без мутации <i>IDH</i> <i>IDH</i> -wildtype glioblastoma	Глиобластома с мутацией <i>IDH</i> <i>IDH</i> -mutant glioblastoma
Синоним Synonym	Первичная глиобластома Primary glioblastoma	Вторичная глиобластома Secondary glioblastoma
Предшествующая патология Precursor lesion	Не идентифицируется, образование <i>de novo</i> Not identifiable, develops <i>de novo</i>	Диффузная астроцитома Анапластическая астроцитома Diffuse astrocytoma Anaplastic astrocytoma
Доля в общем числе глиобластом Proportion of glioblastomas	~90 %	~10 %
Средний возраст (диагностика) Mean age at diagnosis	~62 года ~62 years old	~44 года ~44 years old
Соотношение мужчин и женщин Male-to-female ratio	1,42:1	1,05:1
Средняя продолжительность клинических проявлений Mean length of clinical history	4 мес 4 months	15 мес 15 months
Средняя выживаемость Median overall survival		
хирургическое лечение + радиотерапия surgery + radiotherapy	9,9 мес 9.9 months	24 мес 24 months
хирургическое лечение + радиотерапия + химиотерапия surgery + radiotherapy + chemotherapy	15 мес 15 months	31 мес 31 months
Локализация Location	Супратенториальная Supratentorial	Чаше лобная Preferentially frontal
Некроз Necrosis	Обширный Extensive	Ограниченный Limited
<i>TERT</i> промоторные мутации <i>TERT</i> promotor mutations	72 %	26 %
<i>TP53</i> -мутации <i>TP53</i> mutations	27 %	81 %
<i>ATRX</i> -мутации <i>ATRX</i> mutations	Не свойственны Exceptional	71 %
<i>EGFR</i> -амплификация <i>EGFR</i> amplification	35 %	Не свойственны Exceptional

От использования диагноза олигоастроцитомы авторы классификации 2016 г. рекомендуют отказаться. В случае проведения генетического исследования опухоли с гистологической картиной смешанного строения при выявлении только мутации *IDH* и отсутствии коделеции 1p19q опухоль может быть отнесена к группе астроцитарных глиом, при выявлении коделеции 1p19q — к группе олигодендроглиом. Для уточнения диагноза может быть также проведено исследование мутации гена *ATRX*, которая встречается практически только в астроцитомах [17]. При отсутствии возможности выполнения генетического исследования или при невыявленных мутациях может быть выставлен диагноз олигоастроцитомы или анапластической олигоастроцитомы NOS.

Алгоритм генетического исследования глиальных опухолей, предложенный авторами классификации, и порядок установления морфологического и генетического диагнозов приведены в статье D.N. Louis и соавт. (2016) [4] вместе с классификацией опухолей ЦНС и представляют собой простую схему поэтапного определения мутаций *IDH* и коделеций 1p19q в соответствии с уже установленной морфологией опухоли (рис. 2).

Заканчивая краткое описание классификации 2016 г., необходимо признать, что введение стратификации глиом на основании генетической характеристики было необходимым шагом. Комплексный интегративный анализ генома глиом показал, что генетические характеристики имеют более высокую в сравнении с WHO Grade прогностическую значимость [13]. Однако

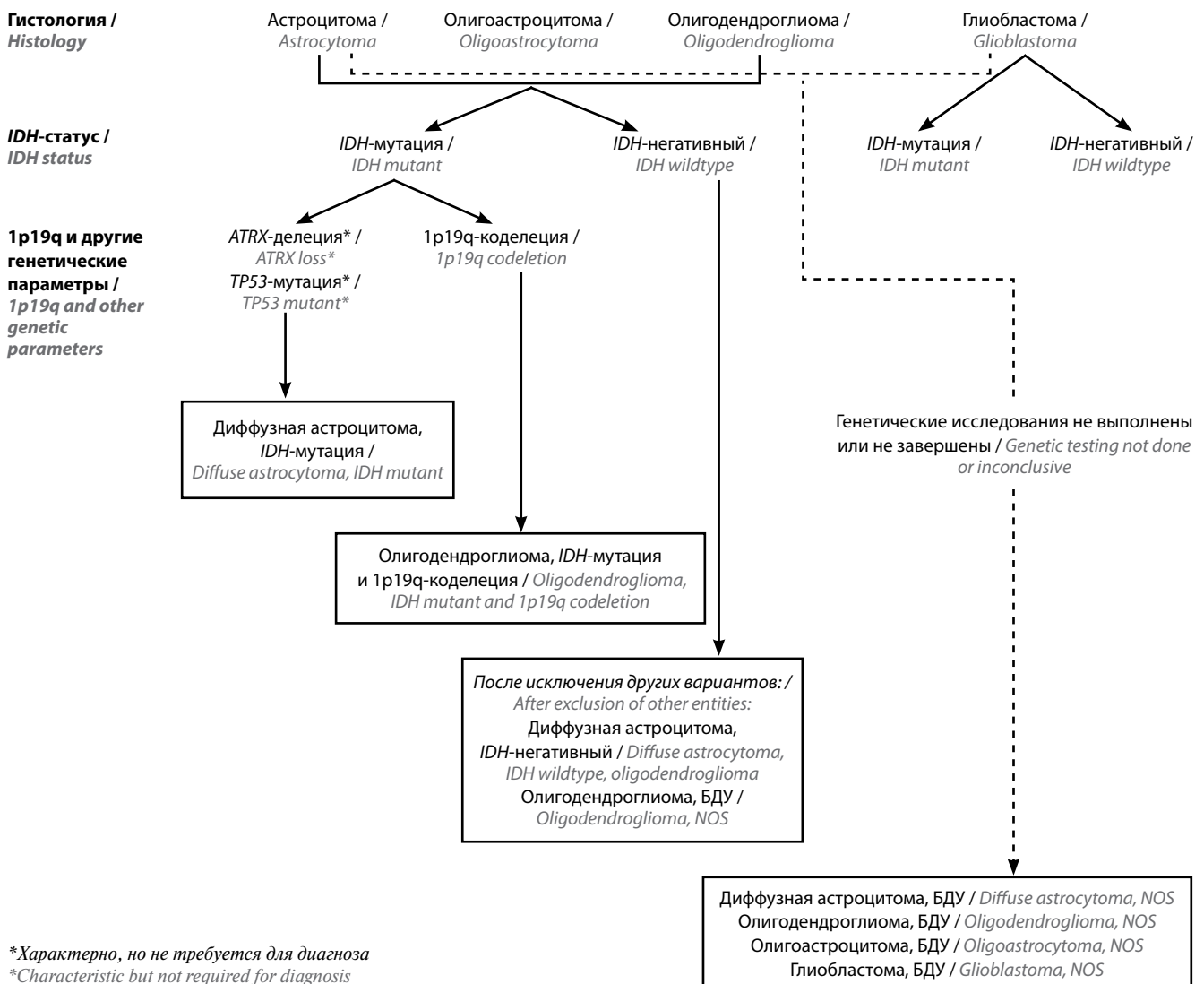


Рис. 2. Алгоритм генетической диагностики глиом, рекомендованный в классификации ВОЗ 2016 г. [4]. Перевод оригинала схемы приведен по статье Д.Е. Мацко и соавт. (2017) [5]

Fig. 2. Algorithm of genetic diagnosis of gliomas recommended in the WHO classification of 2016 [4]. Translation of the original scheme is taken from the article by D.E. Matsko et al. (2017) [5]

классификационная система 2016 г. трудна для понимания клиницистами. Одновременное использование гистологических и генетических признаков при описании опухоли увеличило вероятность получения несовместимых результатов. Например, опухоль, которая гистологически выглядит астроцитарной, но имеет мутацию *IDH* и коделецию 1p19q, формально может быть названа олигодендроглиомой, поскольку генотип с точки зрения прогноза предпочтительнее фенотипа в соответствии с предложенными в 2016 г. принципами оценки. Использование термина NOS также создает проблемы с трактовкой диагноза. В связи с этим Д.Е. Мацко и соавт. (2017) [5] обоснованно утверждают: диффузные глиомы с мутацией в гене *IDH* и без нее морфологически неотличимы друг от друга, но различаются по клиническому течению, поэтому полноценно судить о них с точки зрения прогноза без молекулярно-генетического исследования в настоящее время невозможно. В связи с этим сохраненный в классификации вариант диагноза «астроцитомы, олигодендроглиомы, глиобластомы NOS» является в большинстве случаев диагнозом, выставляемым от безвыходности из-за недообследованности больного по тем или иным причинам (как правило, из-за отсутствия надлежащей материально-технической базы).

После утверждения ВОЗ новой классификации опухолей ЦНС в конце 2016 г. группой экспертов по нейроморфологии и нейроонкологии был сформирован консорциум по информированию о молекулярно-генетических подходах к таксономии опухолей ЦНС (сIMPACT-NOW). Консорциум возглавил D.N. Louis. Целью консорциума явилось внедрение принципов генетической диагностики в практическую нейроонкологию и создание рекомендаций (обновлений) для разработки новой классификации опухолей ЦНС. Всего в течение 5 лет (2017–2021 гг.) консорциум опубликовал 7 обновлений. Наиболее важными для понимания изменений, внесенных в классификацию глиальных опухолей у взрослых в редакции 2021 г., явились 3, 5 и 6-е обновления [18–20]. Третье обновление 2018 г. было предложено в связи с неблагоприятным клиническим течением астроцитарных глиом *IDH-wildtype* даже при наличии морфологических критериев, соответствующих степеням злокачественности — Grade II, III. По мнению авторов, детальный анализ генетических изменений в этой группе больных показывает, что для диффузных и анапластических астроцитарных глиом без мутации *IDH* наличие любой из таких мутаций, как *TERT*, амплификация *EGFR*, — 7/+10, ухудшает прогноз и делает его схожим с опухолями Grade IV. Поэтому подобная опухоль может быть названа «диффузной астроцитарной глиомой *IDH-wildtype* с молекулярной структурой глиобластомы Grade IV» [18]. В подтверждение точки зрения авторов необходимо отметить, что мутации *TERT* и амплификация *EGFR* типичны для первичной глиобластомы (см. табл. 2), а следователь-

но, генетические изменения этих опухолей действительно сходны с глиобластомой. Уже в 6-м обновлении 2020 г. авторы призвали отказаться от предложенного ими сложного термина «диффузная астроцитарная глиома *IDH-wildtype* с молекулярной структурой глиобластомы Grade IV» в пользу упрощенного и понятного варианта — «глиобластома *IDH-wildtype*» [20]. Отказ от нового и сложного названия этих опухолей поможет, по мнению авторов, в будущем включать таких пациентов при клинических исследованиях в общую клиническую базу с глиобластомами. Таким образом, все эти опухоли, независимо от гистологических признаков злокачественности по традиционной схеме WHO Grade, предложено считать глиобластомами. В 6-м обновлении также на основании консенсуса морфологов было предложено полностью отказаться от названия «глиобластома» для *IDH*-мутированных астроцитарных опухолей Grade IV в связи со значительной разницей в клиническом течении мутированных и немутированных образований IV степени злокачественности. Были рекомендованы к употреблению названия: астроцитомы *IDH-mutant* II, III и IV степеней злокачественности. Предложенные консорциумом обновления полностью отвергают устоявшуюся за последние 30 лет морфологическую картину глиобластомы как основу диагностики и делают этот диагноз в первую очередь генетическим с необязательным в ряде случаев использованием гистологических критериев злокачественности астроцитарных глиом, разработанных под руководством С. Daumas-Duport.

Пятое обновление 2020 г. было посвящено молекулярным маркерам, влияющим на прогноз течения *IDH*-мутированных глиом. Ретроспективное исследование этой группы опухолей показало, что обнаружение в клетках опухоли гомозиготной делеции *CDKN2A/B* значительно ухудшает прогноз течения заболевания и для опухолей Grade II, III делает его очень близким к *IDH*-мутированной глиобластоме. Делеция *CDKN2A/B* была встречена авторами с частотой до 12 % среди опухолей Grade II и до 20 % — среди опухолей Grade III [19].

ГЛИАЛЬНЫЕ ОПУХОЛИ В ОПУБЛИКОВАННОМ ПРОЕКТЕ КЛАССИФИКАЦИИ ОПУХОЛЕЙ ЦЕНТРАЛЬНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ ВОЗ 2021 Г.

В проекте новой классификации опухолей ЦНС 2021 г. глиальные опухоли входят в большой раздел «Глиомы, глионевральные опухоли, нейрональные опухоли». Раздел включает 6 различных групп опухолей:

- диффузные глиомы взрослых;
- диффузные глиомы низкой степени злокачественности детского возраста;
- диффузные глиомы высокой степени злокачественности детского возраста;
- «узловые» астроцитарные опухоли;

- глионейрональные и нейрональные опухоли;
- эпендимомы.

Собственно глиомы составляют 3 первые группы. Узловые формы астроцитарных опухолей выделены в отдельную группу, как и в редакции 2016 г. В группу «диффузные глиомы взрослых», которым посвящена данная лекция, в соответствии с предложенными ранее обновлениями включены лишь 3 морфологические формы: астроцитома *IDH*-mutant; олигодендроглиома *IDH*-mutant, 1p19q-codeleted; глиобластома *IDH*-wildtype (табл. 3). Морфологическая форма глиом, за исключением глиобластомы, в новой классификации не привязана строго к одной степени злокачественности. Астроцитомы *IDH*-mutant имеют три степени злокачественности, олигодендроглиомы — две. От терминов «анапластическая астроцитома» и «анапластическая олигодендроглиома» решено отказаться, так как они обозначают опухоли III степени злокачественности. Определение «анапластическая» только удлинит формулировку диагноза и не вносит в него нового качества.

Морфологические и генетические критерии диагностики олигодендроглиом в классификации 2021 г. не изменились в сравнении с редакцией 2016 г. Все изменения касаются астроцитарных опухолей. Степень злокачественности *IDH*-мутированных астроцитов определяется в соответствии с традиционными морфологическими критериями и мутацией *CDKN2A/B*. Официальное введение дополнительного генетического критерия в диагностику в рамках новой классификации увеличит выявляемость пациентов с неблагоприятным течением заболевания в данной группе больных.

Диагноз глиобластомы сохранен только для опухолей *IDH*-wildtype и может быть выставлен теперь только после комплексного генетического исследования. При наличии мутаций, описанных в 3-м обновлении, он распространяется и на опухоли, не имеющие гистологических признаков IV степени злокачественности.

Доминирование генетических критериев в диагностике глиом будет основанием для проведения лечения по стандартам IV степени злокачественности даже

при опухолях, не имеющих соответствующих гистологических признаков.

В качестве короткой заочной дискуссии с авторами последней редакции классификации ВОЗ опухолей ЦНС мы хотим обратить внимание на очевидную проблему, созданную для пациентов с опухолями *IDH*-wildtype Grade II. Как классифицировать эти опухоли, если при генетическом анализе в них не обнаружены мутации, перечисленные в 3-м обновлении к классификации 2016 г. [18, 20]? Их также следует считать глиобластомами? Исходя из клинического опыта, нам представляется, что это нерациональное решение вопроса. Некоторые пациенты с астроцитомами *IDH*-wildtype Grade II и даже Grade III имеют длительные безрецидивные периоды, исчисляемые годами. Возможно, часть этих глиом может быть отнесена к одной из новых категорий, включая глиомы детского возраста. Мы предполагаем, что для этой категории опухолей еще предстоит серьезные уточнения биологической сущности на основе дальнейших молекулярно-генетических исследований, а нынешнюю редакцию необходимо принять как консенсусное решение экспертов.

Классификация 2021 г. предполагает обязательность генетического исследования материала удаленных опухолей в абсолютном большинстве случаев. В связи с этим термин «NOS» предлагают использовать только в следующих ситуациях: 1) генетическое исследование невозможно в связи с отсутствием материально-технической базы; 2) исследование было проведено, но не удалось по техническим причинам; 3) от исследования онкологи решили отказаться в связи с тем, что оно не может заметно повлиять на лечебную тактику. Наиболее типичным примером подобной ситуации является исследование мутации *IDH* в группе пациентов старческого возраста с морфологической картиной глиобластомы в веществе удаленной опухоли. У них данная мутация практически никогда не выявляется, и протокол лечения определяется возрастом. С целью оптимизации лечебной тактики более целесообразно определение уровня метилирования *MGMT*. Согласно протоколу, рекомендованному Европейской ассоциацией нейроонкологов в 2017 г., при низком уровне метилирования в качестве адъювантного лечения

Таблица 3. Характеристика опухолей, входящих в группу «диффузные глиомы взрослых» по классификации опухолей ЦНС ВОЗ 2021 г. [1]

Table 3. Characteristics of tumors comprising the group of “adult-type diffuse gliomas” per the WHO CNS tumor classification of 2021 [1]

Тип опухоли Tumor type	Степень злокачественности WHO grade	Типичные мутации Typical mutations
Астроцитома с мутацией <i>IDH</i> <i>IDH</i> -mutant astrocytoma	2; 3; 4	<i>IDH1</i> , <i>IDH2</i> , <i>TP53</i> , <i>ATRX</i> , <i>CDKN2A/B</i>
Олигодендроглиома с мутацией <i>IDH</i> и коделецией 1p19q <i>IDH</i> -mutant and 1p19q codeleted oligodendroglioma	2; 3	<i>IDH1</i> , <i>IDH2</i> , 1p19q, <i>TERT</i> , <i>CIC</i> , <i>FUBP1</i>
Глиобластома без мутации <i>IDH</i> <i>IDH</i> -wildtype glioblastoma	4	<i>TERT</i> , <i>EGFR</i>

в этой группе больных может быть использована лучевая терапия без дополнительной химиотерапии [21, 22].

В тех случаях, когда генетическое исследование проведено, но его результат не укладывается в последнюю редакцию классификации ВОЗ, авторы предлагают использовать новый термин «NEC» (not elsewhere classified — «не классифицирована по-другому»). Классический пример подобной ситуации — опухоли с морфологической картиной олигодендроглиомы, но с невыявленной мутацией *IDH* при генетическом исследовании [21].

В целом заключение морфолога в настоящее время предлагается формулировать с учетом результатов гистологического исследования, генетического исследования и степени злокачественности по системе WHO grade с отказом от использования для этого римских цифр и переходом на арабский цифровой ряд. Формулировка диагноза удлиняется и часто усложняется, что потребует от клинициста глубокого знания классификации 2021 г.

Мутация *IDH1*, *IDH2*

IDH1, *IDH2* — гены, которые кодируют фермент изоцитратдегидрогеназу, который участвует в цикле Кребса и посредством комплекса биохимических реакций увеличивает устойчивость клетки к оксидативному стрессу. Мутации гена *IDH1* делают клетки более восприимчивыми к генетическим перестройкам вследствие оксидативных стрессов и, таким образом, являются движущей силой развития глиом. С другой стороны, опухолевые клетки, содержащие мутации гена *IDH1*, становятся более восприимчивыми к противоопухолевой терапии, обладающей цитотоксическим действием за счет образования активных форм кислорода. Поэтому наличие данной мутации является благоприятным фактором прогноза продолжительности проживания пациента [6].

Коделеция 1p19q

Потеря гетерозиготности по хромосомным плечам 1p и 19q (коделеция 1p19q) является характерным генетическим признаком олигодендроглиом (80 % олигодендроглиом имеют это генетическое нарушение). Коделеция 1p19q почти всегда ассоциирована с мутацией в генах *IDH1* или *IDH2* и коррелирует с более высокой продолжительностью жизни и чувствительностью к алкилирующим препаратам. Коделеция 1p19q практически не встречается в неглиальных опухолях. Причины образования опухолей при наличии коделеции 1p19q до настоящего времени не ясны. Предполагают, что утрачиваемые участки содержат гены-супрессоры. В качестве потенциальных генов-

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Продемонстрированная в лекции картина эволюции морфологических и генетических представлений о глиомах у взрослых показывает, что изучение генотипа этих опухолей в течение последних 15–20 лет приобрело большое значение для практической нейроонкологии. Близкой перспективой является создание персонализированного прогноза и индивидуальных схем лечения на основании широкого изучения генотипа каждой опухоли. Внедрение в клиническую практику классификационной системы ВОЗ 2021 г. предполагает расширение спектра методик генетической диагностики. Широкое применение генетических исследований потребует переоснащения морфологических лабораторий и переподготовки морфологов. Нейрохирургическое сообщество должно быть готово к расшифровке морфогенетических заключений и к совместному с онкологами определению лечебной тактики на основании генетических характеристик опухоли.

Приложение

супрессоров рассматриваются гены *FUBP1* (far-upstream element (FUSE) binding protein) и *CIC* (homologue to *Drosophila* gene *capicua*), расположенные на хромосомах 1p и 19q соответственно [23].

Мутация *TP53*

TP53 — ген-супрессор, ответственный за выработку белка p53, который экспрессируется всеми тканями организма. Он является транскрипционным фактором, контролирующим клеточный цикл. Увеличение концентрации p53 — это подготовка клетки для быстрой реакции на возникновение повреждений ДНК. Таким образом, ген *TP53* является классическим антионкогеном. Мутации гена *TP53* со снижением продукции p53 обнаруживаются в 50 % раковых опухолей. Мутация типична для астроцитарных глиом и обычно обнаруживается у пациентов с мутацией *IDH*. В абсолютном большинстве случаев данная мутация выявляется при синдроме Ли–Фраумени.

TERT — мутация промотора обратной транскриптазы теломеразы

Клетки различных тканей в физиологических условиях характеризуются ограниченным числом деления, обозначаемым термином «лимит Хейфлика». В 1961 г. L. Hayflick, работая с культурами нормальных фибробластов, показал, что фетальные клетки человека в течение своей жизни могут подвергаться делению порядка 40–60 раз. Возникающая с каждым делением клетки концевая недорепликация (укорочение) хромосом приводит к репликационному старению и прекращению

деления после достижения «числа Хейфлика». Процессу укорочения может противодействовать активация фермента теломеразы, который восстанавливает структуру концевых частей хромосом (теломер). Повышение активности теломеразы наблюдается примерно в 90 % случаев злокачественных опухолей человека различного происхождения. Мутация *TERT* — одна из причин повышения активности теломеразы и увеличения числа делений опухолевой клетки.

Мутации в промоторе *TERT*, приводящие к увеличению экспрессии теломеразы, обнаруживают в 80 % олигодендроглиом. С такой же частотой они встречаются в первичных гlioастромах. В астроцитомах (II и III) и вторичных гlioастромах мутация в промоторе гена *TERT* выявляется крайне редко [23].

Мутация *ATRX*

Ген *ATRX* располагается в длинном плече X-хромосомы, кодирует белок ATRX, который синтезируется в цитоплазме и переносится в ядро. Белок принимает участие в поддержании длины концевых участков хромосом в процессе деления. Синтез белка представляет собой альтернативный, независимый от теломеразной активности механизм поддержания длины теломер — ALT (alternative lengthening of telomeres). Как правило, *ATRX*-мутации в гlioастромах обнаруживают вместе с мутациями *IDH1* и *TP53* и не выявляют в опухолях с копией 1p19q [24]. Поэтому определение мутации *ATRX* можно использовать для дифференцировки астроцитарной и олигодендроглиальной структуры опухоли. В целом мутация *ATRX* встречается при онкологических заболеваниях в 5 % случаев.

Амплификация *EGFR*

EGFR — рецептор эпидермального фактора роста (epidermal growth factor receptor, ErbB-1, Her-1) является рецептором клеточной поверхности для членов семейства эпидермального фактора роста (EGF). Это семейство представлено 4 тесно связанными тирозинкиназами. Ген, кодирующий EGFR, локализуется на коротком плече 7-й хромосомы в локусе 7p12. Мутации гена приводят к мутации рецептора и его гиперэкспрессии, что имеет следствием повышение пролиферативных свойств клеток.

Мутация *CDKN2A/B*

Ген *CDKN2* является опухолевым супрессором. Он кодирует несколько белков, регулирующих клеточную пролиферацию. Наиболее изучен белок p14, который активирует функцию белка p53 (ген *TP53*) и таким образом препятствует онкогенезу.

Статус метилирования гена *MGMT*

Ген *MGMT* определяет наличие в опухоли фермента MGMT (O6-метилгуанин-метилтрансфераза), роль которого заключается в восстановлении повреждений ДНК, вызванных алкилирующими агентами (например, химиопрепаратами — темозоломидом, нитрозопроизводными), что препятствует воздействию химиопрепарата на опухолевую клетку. Подавление активности гена *MGMT* за счет метилирования промотора ведет к снижению экспрессии белка MGMT, снижению эффективности процесса репарации ДНК и повышению чувствительности к химиотерапии [6].

REFERENCES

1. Louis D.N., Perry A., Wesseling P. et al. The 2021 WHO classification of tumors of the central nervous system: a summary. *Neuro Oncol* 2021;23(8):1231–51. DOI: 10.1093/neuonc/noab106
2. Kleihues P., Louis D.N., Scheithauer B.W. et al. The WHO classification of tumors of the nervous system. *J Neuropathol Exp Neurol* 2002;61(3):215–25; discussion 226–9. DOI: 10.1093/jnen/61.3.215
3. Louis D.N., Ohgaki H., Wiestler O.D. et al. The 2007 WHO classification of tumours of the central nervous system. *Acta Neuropathol* 2007;114(2):97–109. DOI: 10.1007/s00401-007-0243-4
4. Louis D.N., Perry A., Reifenberger G. et al. The 2016 World Health Organization classification of tumors of the central nervous system: a summary. *Acta Neuropathol* 2016;131(6):803–20. DOI: 10.1007/s00401-016-1545-1.
5. Мацко Д.Е., Мацко М.В., Имянитов Е.Н. Нейроонкология. Практическая онкология 2017;18(1):103–14. Matsko D.E., Matsko M.V., Imyanitov E.N. Neurooncology. *Prakticheskaya onkologiya = Practical Oncology* 2017;18(1):103–14. (In Russ.).
6. Кобяков Г.Л., Абсальмова О.В., Поддубский А.А. и др. Классификация ВОЗ первичных опухолей центральной нервной системы 2016 г.: взгляд клинициста. Журнал «Вопросы нейрохирургии» им. Н.Н. Бурденко (In Russ.). 2018;82(3):88–96. DOI: 10.17116/neiro201882388
7. Kobyakov G.L., Absalyamova O.V., Poddubsky A.A. et al. WHO classification of primary tumors of the central nervous system in 2016: a clinician's view. *Zhurnal Voprosy Neurokhirurgii Imeni N.N. Burdenko = Burdenko's Journal of Neurosurgery* 2018;82(3):88–96. DOI: 10.17116/neiro201882388
8. Dumas-Duport C., Scheithauer B., O'Fallon J., Kelly P. Grading of astrocytomas. A simple and reproducible method. *Cancer* 1988;62(10):2152–65. DOI: 10.1002/1097-0142(19881115)62:10<2152::aid-cnrcr2820621015>3.0.co;2-t
9. Yan H., Parsons D.W., Jin G. et al. IDH1 and IDH2 mutations in gliomas. *N Engl J Med* 2009;360(8):765–73. DOI: 10.1056/NEJMoa0808710
10. Olar A., Wani K.M., Alfaro-Munoz K.D. et al. IDH mutation status and role of WHO grade and mitotic index in overall survival in grade II–III diffuse gliomas. *Acta Neuropathol* 2015;129(4):585–96. DOI: 10.1007/s00401-015-1398-z
11. Watanabe T., Nobusawa S., Kleihues P., Ohgaki H. IDH1 mutations are early events in the development of astrocytomas and oligodendrogliomas. *Am J Pathol* 2009;174(4):1149–53. DOI: 10.2353/ajpath.2009.080958
12. Ohgaki H., Kleihues P. Population-based studies on incidence, survival rates, and genetic alterations in astrocytic and oligodendroglial gliomas. *J Neuropathol Exp Neurol* 2005;64(6):479–89. DOI: 10.1093/jnen/64.6.479

12. Okamoto Y., Di Patre P.L., Burkhard C. et al. Population-based study on incidence, survival rates, and genetic alterations of low-grade diffuse astrocytomas and oligodendrogliomas. *Acta Neuropathol* 2004;108(1):49–56. DOI: 10.1007/s00401-004-0861-z
13. Brat J., Verhaak R.G.W., Aldape K.D. et al. Comprehensive, integrative genomic analysis of diffuse lower-grade gliomas. *N Engl J Med* 2015;372(26):2481–98. DOI: 10.1056/NEJMoa1402121
14. Reuss D.E., Mamatjan Y., Schrimpf D. et al. IDH mutant diffuse and anaplastic astrocytomas have similar age at presentation and little difference in survival: a grading problem for WHO. *Acta Neuropathol* 2015;129(6):867–73. DOI: 10.1007/s00401-015-1438-8
15. Ohgaki H., Kleihues P. The definition of primary and secondary glioblastoma. *Clin Cancer Res* 2013;19(4):764–72. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-12-3002
16. Абсаямова О.В., Коршунов А.Г., Кобяков Г.Л. и др. Влияние молекулярно-генетических факторов на прогноз больных с олигодендроглиальными опухолями. Журнал «Вопросы нейрохирургии» им. Н.Н. Бурденко 2009;1:17–24. Absalyamova O.V., Korshunov A.G., Kobiakov G.L. et al. Influence of molecular-genetic factors on prognosis in patients with oligodendroglial tumors. *Zhurnal Voprosy Neurokhirurgii im. N.N. Burdenko = Burdenko's Journal of Neurosurgery* 2009;1:17–24. (In Russ.).
17. Рыжова М.В., Шайхаев Е.Г., Казарова М.В. и др. Спектр генетических нарушений в анапластических астроцитомах и анапластических олигодендроглиомах. Журнал «Вопросы нейрохирургии» им. Н.Н. Бурденко 2017;81(6):26–31. DOI: 10.17116/neiro201781626-31. Ryzhova M.V., Shaikhaev E.G., Kazarova M.V. et al. The spectrum of genetic disorders in anaplastic astrocytomas and anaplastic oligodendrogliomas. *Zhurnal Voprosy Neurokhirurgii im. N.N. Burdenko = Burdenko's Journal of Neurosurgery* 2017;81(6):26–31. (In Russ.). DOI: 10.17116/neiro201781626-31
18. Brat D.J., Aldape K., Colman H. et al. cIMPACT-NOW Update 3: recommended diagnostic criteria for “Diffuse astrocytic glioma, IDH-wildtype, with molecular features of glioblastoma, WHO grade IV”. *Acta Neuropathol* 2018;136(5):805–10. DOI: 10.1007/s00401-018-1913-0
19. Brat D.J., Aldape K., Colman H. et al. cIMPACT-NOW Update 5: Recommended grading criteria and terminologies for IDH-mutant astrocytomas. *Acta Neuropathol* 2020;39(3):603–8. DOI: 10.1007/s00401-020-02127-9
20. Louis D.N., Wesseling P., Aldape K. et al. cIMPACT-NOW update 6: new entity and diagnostic principle recommendations of the cIMPACT-Utrecht meeting on future CNS tumor classification and grading. *Brain Pathol* 2020;30(4):844–56. DOI: 10.1111/bpa.12832
21. Gonzalez Castro L.N., Wesseling P. The cIMPACT-NOW updates and their significance to current neuro-oncology practice. *Neurooncol Practice* 2021;8(1):4–10. DOI: 10.1093/nop/npaa055
22. Weller M., Le Rhun E., Preusser M. et al. How we treat glioblastoma. *ESMO Open* 2019;4(Suppl 2):e000520. DOI: 10.1136/esmoopen-2019-000520
23. Карташев А.В., Якубович Е.И. Генетические маркеры злокачественных глиом. Вестник Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова 2016;8(3):107–14. Kartashev A.V., Yakubovich E.I. Genetic markers of malignant gliomas. *Vestnik Severo-Zapadnogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta im. I.I. Mechnikova = Bulletin of the I.I. Mechnikov North-Western State Medical University* 2016;8(3):107–14. (In Russ.).
24. Jenkins R.B., Blair H., Ballman K.V. et al. A t(1;19)(q10;p10) mediates the combined deletions of 1p and 19q and predicts a better prognosis of patients with oligodendroglioma. *Cancer Res* 2006;66(20):9852–61. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-06-1796

Вклад авторов

В.В. Крылов, Г.Ю. Евзиков, Г.Л. Кобяков: сбор данных для анализа, анализ полученных данных, обзор публикаций по теме статьи, написание текста статьи.

Authors' contribution

V.V. Krylov, G.Yu. Evzikov, G.L. Kobyakov: collecting data for analysis, analysis the data obtained, review of publications on the topic of the article, article writing.

ORCID авторов / ORCID of authors

В.В. Крылов / V.V. Krylov: <https://orcid.org/0000-0001-5256-0905>

Г.Ю. Евзиков / G.Yu. Evzikov: <https://orcid.org/0000-0002-6715-6021>

Г.Л. Кобяков / G.L. Kobyakov: <https://orcid.org/0000-0002-7651-4214>

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.

Статья поступила: 24.03.2022. **Принята к публикации:** 13.06.2023.

Article received: 24.03.2022. **Accepted for publication:** 13.06.2023.