

ПРОГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ МУТАЦИОННОГО СТАТУСА ГЕНОВ IDH1 и TERT В ГЛИАЛЬНЫХ ОПУХОЛЯХ ГОЛОВНОГО МОЗГА

ПАШКЕВИЧ А.М.¹, СМІРНОВ С.Ю.¹, ДАВЫДОВ Д.А.², АНТОНЕНКОВА Н.Н.¹

¹Республиканский научно-практический центр онкологии и медицинской радиологии им. Н.Н. Александрова, г. Минск, Республика Беларусь

²Белорусский государственный медицинский университет, г. Минск, Республика Беларусь

Вестник ВГМУ. – 2018. – Том 17, №5. – С. 94-101.

THE PROGNOSTIC VALUE OF IDH1 AND TERT GENES MUTATION STATUS IN GLIAL BRAIN TUMORS

PASHKEVICH A.M.¹, SMIRNOV S.Y.¹, DAVYDOV D.A.², ANTONENKOVA N.N.¹

¹N.N. Alexandrov National Cancer Centre of Belarus, Minsk, Republic of Belarus

²Belarusian State Medical University, Minsk, Republic of Belarus

Vestnik VGMU. 2018;17(5):94-101.

Резюме.

В работе показано, что наиболее значимыми факторами, влияющими на выживаемость пациентов с глиальными опухолями головного мозга, являются Grade, наличие/отсутствие IDH1 мутации, возраст. Значения статистически достоверны ($p < 0,001$). Предложен метод выявления мутации гена IDH1 R132H с использованием АС-ПЦР. Мутации были выявлены в 36/95 (37,9%) случаях методом секвенирования и 38/95 (40%) методом ПЦР. Результаты для мутации гена IDH1 R132H совпали в 94,7% случаев. В 2 случаях была методом ПЦР обнаружена мутация R132H, что свидетельствует о более высокой аналитической чувствительности метода АС-ПЦР. В одном случае обнаружена мутация R132G методом секвенирования (один случай анапластической астроцитомы Grade III, один случай астроцитомы Grade II). Диагностическая чувствительность предлагаемого метода АС-ПЦР составляет 95%. Аналитическая чувствительность метода АС-ПЦР составляет 10%. Доказана роль полиморфизма Rs2853669 как прогностического фактора увеличения выживаемости пациентов с TERT-мутантной глиобластомой, позволяющего относить пациентов в группы риска с благоприятным и неблагоприятным прогнозом.

Ключевые слова: глиальные опухоли, головной мозг, молекулярно-генетические исследования, аллель-специфичная ПЦР, секвенирование по Сэнгеру.

Abstract.

The article shows that the most significant factors affecting the survival of patients with glial brain tumors are grade, presence/absence of IDH1 gene mutation, and age. The values are statistically significant ($p < 0,001$). A method of IDH1 R132H gene mutation detection using allele-specific (AS) PCR method was proposed. The mutations were detected in 36/95 (37,9%) cases by means of sequencing and in 38/95 (40%) cases by means of PCR method. The results for IDH1 R132H gene mutation coincided in 94,7% of cases. In two cases PCR found R132H mutation, which testifies to a higher analytical sensitivity of AS PCR method. In one case R132G mutation was detected by means of sequencing (one case of grade III anaplastic astrocytoma, and one case of grade II astrocytoma). The diagnostic sensitivity of the proposed AS PCR method is 95%, its analytical sensitivity is 10%. The role of Rs2853669 polymorphism as a prognostic factor of the increase in the survival of patients with TERT-mutated glioblastoma was proved, making it possible to include the patients in risk groups with favourable and unfavourable prognosis.

Key words: glial tumors, brain, molecular-genetic studies, allele-specific PCR, Sanger sequencing.

В структуре новообразований центральной нервной системы доля глиом составляет 40-45% всех интракраниальных опухолей [1, 2].

Известно, что мутации генов повышают IDH1/2, восприимчивость клеток к генетическим перестройкам, вызванным окислительным стрессом, и, таким образом, являются пусковым событием в развитии глиом. С другой стороны, опухолевые клетки, содержащие мутации генов IDH1/2, более восприимчивы к противоопухолевой терапии, цитотоксическое действие которой обусловлено образованием активных форм кислорода. По данным Etchaniz, 2017, Horbinski, 2009, Saeed, 2015, наличие мутаций генов IDH1/2 в опухолевых клетках глиом является благоприятным прогностическим фактором вне зависимости от степени дифференцировки [3-5]. Кроме того, наличие мутаций генов IDH1/2 в клетках глиобластомы указывает на ее вторичный характер, т.е. на ее возникновение из опухолей более низкого грейда (диффузной и анапластической астроцитомы). Мутации IDH1/2 встречаются в глиомах Grade II и III в 70-80% случаев, а в олигодендроглиомах – в 100% случаев [6, 7].

Соматические активирующие мутации в промоторной области гена TERT являются одним из ключевых механизмов поддержания длины теломера в злокачественных новообразованиях человека [8].

До 80% глиобластом характеризуются наличием мутаций C228T или C250T в промоторном регионе гена TERT [9]. Согласно данным Lee, 2017 и Mosrati, 2015, глиальные опухоли с наличием в клетках мутаций промоторной области гена TERT характеризуются неблагоприятным прогнозом [10, 11].

Полиморфизм Rs2853669 также влияет на экспрессию мРНК гена TERT. Наличие аллельного варианта G разрушает один из сайтов связывания транскрипционного фактора ETS2, что приводит к снижению экспрессии мРНК TERT [9]. Еще одним механизмом регуляции экспрессии мРНК TERT является изменение в статусе метилирования его промоторной области [12]. Данные по прогностической значимости полиморфизма rs2853669 также являются противоречивыми. Большинство исследований указывает на то, что данный полиморфизм не является независимым прогностическим фактором у пациентов с глиальными опухолями, а лишь модифицирует влияние мутаций гена TERT [13, 14].

Цель работы – оценить прогностическое значение мутационного статуса генов IDH1 и TERT в глиальных опухолях головного мозга.

Материал и методы

Материалом для исследования послужили образцы опухолевой ткани, заключенной в парафиновые блоки, пациентов, находившихся на лечении в РНПЦ ОМР им. Н.Н. Александрова. Исследованная группа состояла из 95 образцов: 38 случаев глиобластом Grade IV, 17 случаев анапластической астроцитомы Grade III, 34 случая глиальных опухолей Grade II, которые включали следующие гистологические типы: олигоастроцитома, диффузная астроцитома, плеоморфная ксантоастроцитома, протоплазматическая астроцитома, фибриллярная астроцитома, гемистоцитарная астроцитма, 5 случаев – олигодендроглиома Grade II, 1 случай – анапластическая астроцитомы Grade III. Гистологический диагноз установлен согласно Международной гистологической классификации онкологических болезней МКБ-О-2 [15].

Выделение ДНК. Для выделения ДНК опухолевой ткани, заключенной в парафиновые блоки, использовали срезы толщиной 10 мкм. Выделение ДНК проводили с использованием набора QIAamp DNA FFPE Tissue (Qiagen, Германия), согласно инструкции производителя.

Аллель-специфичная ПЦР (АС-ПЦР). Олигонуклеотидные праймеры подбирали с использованием online-программ Oligo Analyzer Tool ресурса Integrated DNA technologies, Primer3 web v 4.1.0, Vector NTI Advance v11.5.2 ресурса mfold web server. Специфичность нарабатываемого продукта оценивали в программе Nucleotide BLAST ресурса PubMed. При подборе праймеров и зондов исключали образование вторичных структур праймеров, а также их неспецифичный отжиг. В качестве флюорофора для выявления дикого типа исследуемого полиморфизма использовали 6-FAM (6-carboxyfluorescein) и гаситель флюоресценции BHQ-1 (black hole quencher tm). Для выявления мутантных аллелей использовали флюорофор ROX (carboxi-x-rhodamine) и гаситель флюоресценции BHQ-2 (black hole quencher tm). Для обеспечения большей специфичности реакции в последовательности зондов IDH_zwt и IDH_zmut была введена дополнительная замена C>T в 3-м положении 3' конца. Последовательность используемых праймеров и зондов представлена в табл. 1.

Таблица 1 – Последовательности праймеров и зондов

Праймер	Последовательность
IDH1_F	GGCTTGTGAGTGGATGGGTA
IDH1_R	GCAAAATCACATTATTGCCAAC
IDH1_R1	GCCAACATGACTTACTTGATCCC
IDH1_zwt	FAM – CCTATCATCATAGGTCGTCATTCT – BHQ1
IDH1_zmut	ROX – CCTATCATCATAGGTCATCATTCT – BHQ2

Для проведения реакции АС-ПЦР IDH1R132H использовали набор реагентов Primetaq ДНК полимеразы с буфером А (ОДО «Праймтех», Беларусь). Реакционная смесь имела следующий состав: 10-кратный реакционный буфер для ПЦР – 2,5 мкл; ДНК-полимераза – 1,25 ед. активности на реакцию; MgCl₂ – 2,5 ммоль; dNTP – до 200 мкмоль; смесь праймеров и зондов в общей концентрации 10 пмоль, вода – до общего объема 25 мкл; 10-200 нг ДНК-матрицы. Реакцию проводили в амплификаторе CFX96 (Bio-Rad, США) при следующих условиях: 95°C – 5 мин, (95°C – 10 с, 54°C – 60 с, 72°C – 20 с) × 40 циклов.

В качестве положительного контроля использовали образец ДНК, имеющий мутацию IDH1R132H с известным количеством мутантного аллеля.

Результаты аллель-специфичной ПЦР представлены на рисунке 1. Дикий тип (wt) соответствует детекции результатов по FAM каналу, мутантный аллель (mt) – по ROX каналу.

Результаты АС-ПЦР валидированы методом секвенирования по Сэнгеру с автоматической детекцией результатов.

Амплификацию 4-го экзона гена IDH1 и 4-го экзона гена IDH2 проводили с помощью набора реагентов AmpliTaq Gold 360 Master Mix и

праймеров, указанных в таблице 2.

Протокол амплификации: 95°C – 3 мин, 95°C – 15 с, 60°C – 35 с, 72°C – 40 с (35 циклов), 72°C – 5 мин; 4°C – ∞. Очистку продуктов ПЦР проводили методом прямого осаждения в мягких условиях. Реакцию секвенирования проводили с помощью набора реагентов BigDye Terminator v3.1. kit (ThermoFisher, США) согласно протоколу производителя. Очистку продуктов реакции секвенирования проводили с помощью набора реагентов BigDye XTerminator Purification kit (ThermoFisher, США) согласно протоколу производителя. Анализ данных проводили на генетическом анализаторе ABI3130.

Определение мутаций в гене TERT. Объектом исследования явились пациенты с гистологически подтвержденным диагнозом глиобластомы, получившие лечение в РНПЦ ОМР им. Н.Н. Александрова. Материалом послужили 38 образцов опухолевой ткани, заключенной в парафиновые блоки.

Предметом исследования были мутации C228T, C250T и Rs2853669 в промоторной области гена TERT. Амплификацию проводили с помощью набора реагентов AmpliTaq Gold 360 Master Mix и праймеров, указанных в таблице 3.

Протокол амплификации: 95°C – 3 мин,

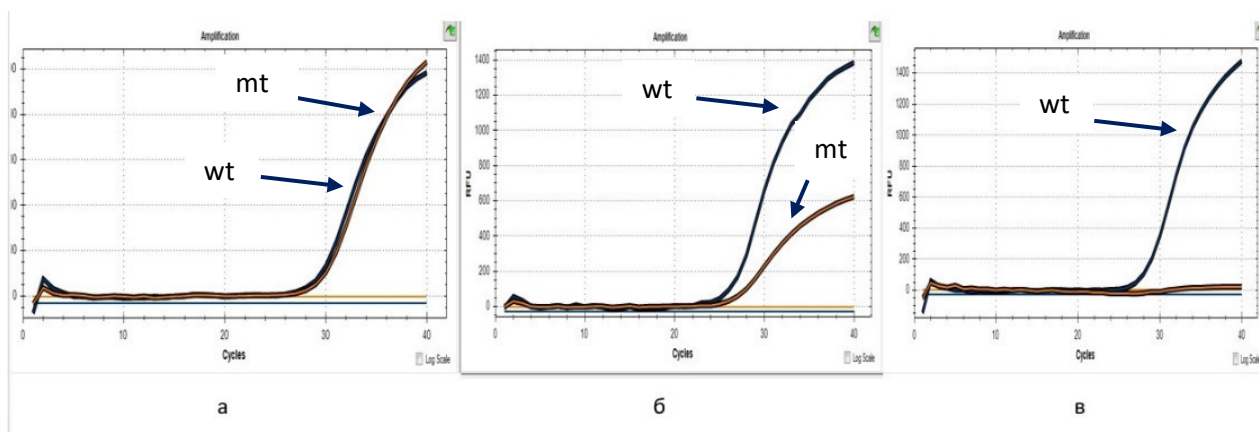


Рисунок 1 – Аллель-специфичная ПЦР IDH1R132H: а) образец, содержащий 50% мутантного аллеля; б) образец, содержащий 10% мутантного аллеля; в) образец, не имеющий патогенного варианта R132H.

Таблица 2 – Последовательность праймеров гена IDH1

Название	Последовательность
IDH1_F	ACCAAATGGCACCATACGA
IDH1_R	GCAAAATCACATTATTGCCAAC
IDH2_F	GACTCCAGAGCCCACACATT
IDH2_R	CTAGGCGAGGAGCTCAGT

Таблица 3 – Последовательность праймеров гена TERT

Название	Последовательность
TERT_F	AGTGGATTTCGCGGGCACAGA
TERT_R	CAGCGCTGCCTGAAACTC

Таблица 4 – Частота мутаций гена IDH1

Тип опухоли	Всего	mutIDH1 (R132H)	wtIDH1 (R132H)	mutIDH1 (R132G)
Глиобластомы Grade IV	38 (40)	1	37	-
Анапластические астроцитомы Grade III	17 (18)	7	9	1
Астроцитомы Grade II	34 (35,8)	22	12	-
Олигодендроглиомы Grade II-III	6 (6,2)	6	-	-
Итого	95	36	58	1

95°C – 25 с, 64°C – 90 с, 72°C – 40 с (40 циклов), 72°C – 5 мин; 4°C – ∞. Очистку продуктов ПЦР проводили методом прямого осаждения в мягких условиях. Реакцию секвенирования проводили с помощью набора реагентов BigDye Terminator v3.1. kit (ThermoFisher, США) согласно протоколу производителя. Очистку продуктов реакции секвенирования проводили с помощью набора реагентов BigDye XTerminator Purification kit (ThermoFisher, США) согласно протоколу производителя. Анализ данных проводили на генетическом анализаторе ABI3130.

Результаты

Результаты анализа 95 образцов глиальных опухолей (Grade II-IV) с использованием описанного выше протокола представлены в таблице 4.

Мутации были выявлены в 36/95 (37,9%) случаях методом секвенирования и 38/95 (40%) методом ПЦР. Результаты для мутации гена IDH1 R132H совпали в 94,7% случаев. В 2 случаях была методом ПЦР обнаружена мутация R132H, что свидетельствует о более высокой аналитической чувствительности метода АС-ПЦР. В одном случае обнаружена мутация R132G методом секвенирования (один случай анапластической астроцитомы Grade III, один случай астроцито-

мы Grade II). Диагностическая чувствительность предлагаемого метода АС-ПЦР составляет 95%. Аналитическая чувствительность метода АС-ПЦР – 10%.

Ни в одном случае не было обнаружено мутации в гене IDH2.

В сравнении с методом секвенирования ДНК по Сэнгеру, разработанный метод АС-ПЦР обладает не только более высокой аналитической чувствительностью, но и другими преимуществами, такими как меньшая трудоемкость, низкий риск контаминации образцов, более низкая стоимость расходных реагентов и оборудования.

Обсуждение

Характеристика пациентов по Grade. Определение частоты выявления IDH1 и TERT мутаций. Характеристика пациентов по Grade представлена в таблице 5.

В группе пациентов с Grade II наличие мутации IDH1 обнаружено в 65,8% случаев пациентов, в группе с Grade III – в 52,6%; с Grade IV – в 2,6%.

В группе пациентов с Grade II наличие полиморфизма Rs 2853669 в гене TERT обнаружено в 42,1% случаев, в группе с Grade III – в 57,9%; с Grade IV – в 50,0%. Мутации C228T и C250T гена TERT обнаружены в группе Grade IV в 65,8%

Таблица 5 – Характеристика пациентов по Grade

	Grade II, n=38	Grade III, n=19	Grade IV, n=38	p
Пол				0,036
мужской	25 (65,8)	11 (57,9)	14 (36,8)	
женский	13 (34,2)	8 (42,1)	24 (63,2)	
IDH1 мутация	25 (65,8)	10 (52,6)	1 (2,6)	
IDH1 wt	13 (34,2)	9 (47,4)	37 (97,4)	<0,001
TERT				0,136
C228T	13 (34,2)	5 (26,3)	23 (60,5)	
C250T	5 (13,2)	3 (15,8)	2 (5,3)	
wt	19 (50)	11 (57,9)	13 (34,2)	
TERT Rs	16 (42,1)	11 (57,9)	19 (50)	0,515
Возраст, лет среднее $\pm \sigma$	41 $\pm$ 11	40 $\pm$ 11	53 $\pm$ 11	<0,001

Таблица 6 – Факторы, влияющие на выживаемость пациентов с опухолями головного мозга

	HR (95% ДИ HR)	P
Пол		
м	ref	
ж	1,3 (0,7 - 2,4)	0,4
Grade		
II	ref	
III	2,1 (0,8 – 5,8)	0,158
IV	7,0 (3,0 – 16,6)	<0,001
IDH		
мутация	ref	
wt	4,3 (2,0 – 9,4)	<0,001
TERT		
мутация	ref	
wt	0,7 (0,4 – 1,3)	0,246
TERT Rs		
Rs	ref	
wt	1,6 (0,9 – 2,9)	0,142
Возраст, лет	1,04 (1,02 – 1,07)	<0,001

случаев, в группе с Grade III – в 42,1% и с Grade II – в 47,5%.

Факторы, влияющие на выживаемость пациентов с опухолями головного мозга. Наиболее значимыми факторами, влияющими на выживаемость пациентов с глиальными опухолями головного мозга, являются Grade, наличие/отсутствие IDH1 мутации, возраст. Значения статистически достоверны ($p < 0,001$) (табл. 6).

Анализ 3-летней скорректированной выживаемости при злокачественных глиальных опухолях головного мозга показал, что в исследуемой группе 93,7 $\pm$ 4% пациентов пережили трехлетний

рубеж с наличием мутации IDH1, без наличия мутации IDH1 – только 43,6 $\pm$ 7%, что свидетельствует о наиболее благоприятном прогнозе у пациентов с наличием мутации IDH1 (рис. 2).

На рисунке 3 представлены данные 3-летней скорректированной выживаемости пациентов с глиальными опухолями головного мозга в зависимости от возраста. Установлено, что у пациентов с наличием мутации в гене IDH1 возрасте до 45 лет отмечены лучшие показатели 3-летней скорректированной выживаемости – 85,5 $\pm$ 6%; у пациентов старше 45 лет 3-летняя скорректированная выживаемость составила 41,9 $\pm$ 8%.

Анализ 3-летней скорректированной вы-

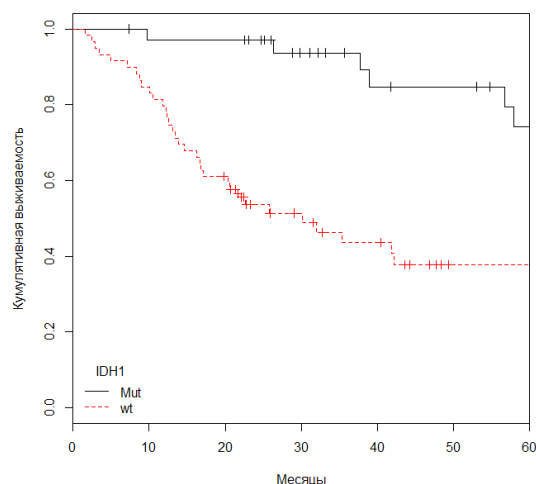


Рисунок 2 – 3-летняя скорректированная выживаемость пациентов с глиальными опухолями головного мозга в зависимости от наличия / отсутствия мутации IDH1.

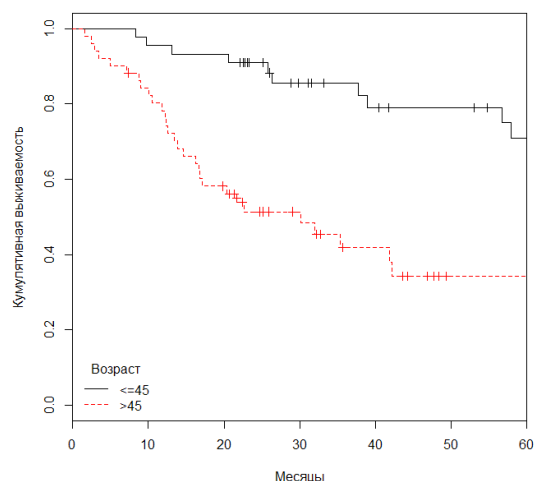


Рисунок 3 – 3-летняя скорректированная выживаемость пациентов с глиальными опухолями головного мозга в зависимости от возраста при наличии IDH мутации.

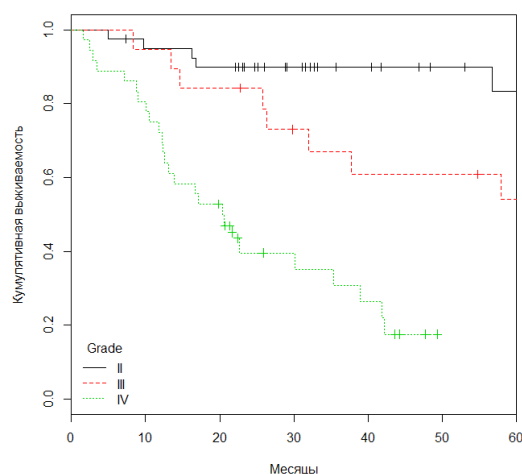


Рисунок 4 – 3-летняя скорректированная выживаемость пациентов с глиальными опухолями головного мозга и наличием мутации в гене IDH1 в зависимости от Grade.

живаемости показал, что выживаемость пациентов с мутацией в гене IDH в группе с Grade II составила $89,8 \pm 5\%$, в группе с Grade III – $66,9 \pm 11\%$, с Grade IV – $30,8 \pm 9\%$, (рис. 4).

Роль полиморфизма Rs2853669 в глиобластоме у пациентов с TERT-мутантными опухолями.

Имеющиеся в литературе единичные публикации о роли полиморфизма Rs 2853669 гена TERT в глиобластоме, данные о наиболее неблагоприятном течении глиобластом в сравнении с глиомами Grade II и Grade III [13], результаты настоящего исследования, свидетельствующие о

более высокой частоте мутаций C228T и C250T в группе Grade IV в сравнении с группой с Grade III и группой с Grade II (65,8%, 42,1%, 47,45 соответственно) послужили поводом для изучения данного маркера в группе пациентов с глиобластомой (табл. 4).

Медиана ОБ составила 20,5 (12,7-35,9) мес. Медиана ОБ у пациентов с глиобластомой при наличии Rs2853669 была значительно выше по сравнению с глиобластомой с отсутствием полиморфизма Rs2853669 (27,4 (19-42,8) мес. против 13,6 (10,4-22,8) мес., $p=0,018$). Это различие по всей исследуемой группе пациентов было следствием наличия TERT-мутантных опухолей (27,8 (18,2-48,1) против 12,33 (8,9-19) мес., $p=0,003$), в то время как у пациентов с глиобластомой TERT – дикого типа SNP Rs2853669 влияния на ОБ не оказывал (27,4 (21,1-39,5) против 23,5 (21,4-35,3) мес., $p=0,487$).

Анализ других общепринятых прогностических факторов, таких как возраст на момент установления диагноза и радикальность операции не выявил значительных различий в ОБ в исследуемой группе ($p>0,05$ для всех сравнений).

Результаты данного ретроспективного исследования свидетельствуют о роли полиморфизма Rs2853669 как прогностического фактора увеличения выживаемости пациентов с TERT-мутантной глиобластомой, позволяющего относить пациентов в группы риска с благоприятным и неблагоприятным прогнозом.

Заключение

1. Наиболее значимыми факторами, влияющими на выживаемость пациентов с глиальными опухолями головного мозга, являются Grade, наличие мутации в гене IDH1 и молодой возраст пациента (до 45 лет) ($p < 0,001$).

2. Высокая частота мутаций IDH1 представлена в группе пациентов с Grade II (65,8%), что предполагает ранее появление этих мутаций в глиальных опухолях и вкладе данных мутаций в глиомогенез; более высокая частота мутаций C228T и C250T представлена в группе пациентов с Grade IV – 65,8%; а частота полиморфизма Rs2853669 гена TERT преобладает в группе пациентов с Grade III (57,9%).

3. Показана высокая прогностическая значимость полиморфизма Rs2853669 гена TERT в увеличении выживаемости пациентов с глиобластомой TERT Rs+ (медиана ОВ при TERT Rs+ составила (27,4 (19–42,8) мес. против 13,6 (10,4–22,8) мес. TERT Rs–, $p = 0,018$)), позволяющего относить пациентов в группы риска с благоприятным и неблагоприятным прогнозом.

4. Разработан метод аллель-специфичной ПЦР для выявления мутации IDH1R132H, который в сравнении с методом секвенирования по Сэнгеру обладает более высокой аналитической чувствительностью, более низкой стоимостью реагентов, меньшей трудоемкостью.

Источник финансирования: проект НИР по заданию БРФФИ М17М-081.

Литература

- Novy, J. Pregabalin in patients with primary brain tumors and seizures: a preliminary observation / J. Novy, R. Stupp, A. O. Rossetti // Clin. Neurol. Neurosurg. – 2009 Feb. – Vol. 111, N 2. – P. 171–173.
- Глиальные опухоли головного мозга: общие принципы

диагностики и лечения / А. П. Трашков [и др.] // Педиатр. – 2015. – Т. 6, № 4. – С. 75–84.

- IDH mutation status trumps the Pignatti risk score as a prognostic marker in low-grade gliomas / O. Etzaniz [et al.] // J. Neuropathol. – 2017 Nov. – Vol. 135, N 2. – P. 273–284.
- Diagnostic use of IDH1/2 mutation analysis in routine clinical testing of formalin-fixed, paraffin-embedded glioma tissues / C. Horbinski [et al.] // J. Neuropathol. Exp. Neurol. – 2009 Dec. – Vol. 68, N 12. – P. 1319–1325.
- Saeed, M. S. IDH1 Mutation in gliomas in Mosul City – Iraq / M. S. Saeed // Open Access Maced. J. Med. Sci. – 2015 Jun. – Vol. 3, N 2. – P. 250–255.
- Maus, A. Glutamate and α -ketoglutarate: key players in glioma metabolism / A. Maus, G. J. Peters // Amino Acids. – 2017 Jan. – Vol. 49, N 1. – P. 21–32.
- Combination genetic signature stratifies lower-grade gliomas better than histological grade / A. K. Chan [et al.] // Oncotarget. – 2015 Aug. – Vol. 6, N 25. – P. 20885–20901.
- TERT biology and function in cancer: beyond immortalisation / A. Pestana [et al.] // J. Mol. Endocrinol. – 2017 Feb. – Vol. 58, N 2. – P. R129–R146.
- The TERT promoter SNP rs2853669 decreases E2F1 transcription factor binding and increases mortality and recurrence risks in liver cancer / E. Ko [et al.] // Oncotarget. – 2016 Jan. – Vol. 7, N 1. – P. 684–699.
- The frequency and prognostic effect of TERT promoter mutation in diffuse gliomas / Y. Lee [et al.] // Acta Neuropathol. Commun. – 2017 Aug. – Vol. 5, N 1. – P. 62.
- TERT promoter mutations and polymorphisms as prognostic factors in primary glioblastoma / M. A. Mosrati [et al.] // Oncotarget. – 2015 Jun. – Vol. 6, N 18. – P. 16663–16672.
- TERT promoter mutation and aberrant hypermethylation are associated with elevated expression in medulloblastoma and characterise the majority of non-infant SHH subgroup tumours / J. C. Lindsey [et al.] // Acta Neuropathol. – 2014 Feb. – Vol. 127, N 2. – P. 307–309.
- Prognostic quality of activating TERT promoter mutations in glioblastoma: interaction with the rs2853669 polymorphism and patient age at diagnosis / S. Spiegl-Kreinecker [et al.] // Neuro Oncol. – 2015 Sep. – Vol. 17, N 9. – P. 1231–1240.
- The prognostic impact of TERT promoter mutations in glioblastomas is modified by the rs2853669 single nucleotide polymorphism / R. Batista [et al.] // Int. J. Cancer. – 2016 Jul. – Vol. 139, N 2. – P. 414–423.
- International classification of diseases for oncology: ICD-O / A. G. Fritz [et al.]. – 3rd ed. – Geneva : World Health Organization, 2013. – 242 p.

Поступила 12.09.2018 г.

Принята в печать 25.09.2018 г.

References

- Novy J, Stupp R, Rossetti AO. Pregabalin in patients with primary brain tumors and seizures: a preliminary observation. Clin Neurol Neurosurg. 2009 Feb;111(2):171–3. doi: 10.1016/j.clineuro.2008.09.009
- Trashkov AP, Spirin AL, Tsygan NV, Artemenko MR, Pechatnikova VA, Verlov NA. Glial tumors of the brain: General principles of diagnosis and treatment. Pediatr. 2015;6(4):75–84. (In Russ.)

- Etzaniz O, Carrato C, de Aguirre I, Queralt C, Muñoz A, Ramirez JL, et al. IDH mutation status trumps the Pignatti risk score as a prognostic marker in low-grade gliomas. J Neurooncol. 2017 Nov;135(2):273–284. doi: 10.1007/s11060-017-2570-1
- Horbinski C, Kofler J, Kelly LM, Murdoch GH, Nikiforova MN. Diagnostic use of IDH1/2 mutation analysis in routine clinical testing of formalin-fixed, paraffin-embedded glioma tissues. J Neuropathol Exp Neurol. 2009 Dec;68(12):1319–25. doi: 10.1097/NEN.0b013e3181c391be

5. Saeed MS. IDH1 Mutation in gliomas in Mosul City – Iraq. Open Access Maced J Med Sci. 2015 Jun;3(2):250-5. doi: 10.3889/oamjms.2015.041
6. Maus A, Peters GJ. Glutamate and α -ketoglutarate: key players in glioma metabolism. Amino Acids. 2017 Jan;49(1):21-32. doi: 10.1007/s00726-016-2342-9
7. Chan AK, Yao Y, Zhang Z, Shi Z, Chen L, Chung NY, et al. Combination genetic signature stratifies lower-grade gliomas better than histological grade. Oncotarget. 2015 Aug;6(25):20885-901.
8. Pestana A, Vinagre J, Sobrinho-Simões M, Soares P. TERT biology and function in cancer: beyond immortalization. J Mol Endocrinol. 2017 Feb;58(2):R129-R146. doi: 10.1530/JME-16-0195
9. Ko E, Seo HW, Jung ES, Kim BH, Jung GI. The TERT promoter SNP rs2853669 decreases E2F1 transcription factor binding and increases mortality and recurrence risks in liver cancer. Oncotarget. 2016 Jan;7(1):684-99. doi: 10.18632/oncotarget.6331
10. Lee Y, Koh J, Kim SI, Won JK, Park CK, Choi SH, et al. The frequency and prognostic effect of TERT promoter mutation in diffuse gliomas. Acta Neuropathol Commun. 2017 Aug;5(1):62. doi: 10.1186/s40478-017-0465-1
11. Mosrati MA, Malmström A, Lysiak M, Krysztosiak A, Hallbeck M, Milos P4, et al. TERT promoter mutations and polymorphisms as prognostic factors in primary glioblastoma. Oncotarget. 2015 Jun;6(18):16663-73. doi:10.18632/oncotarget.4389
12. Lindsey JC, Schwalbe C, Potluri S, Bailey S, Williamson D, Clifford SC. TERT promoter mutation and aberrant hypermethylation are associated with elevated expression in medulloblastoma and characterise the majority of non-infant SHH subgroup tumours. Acta Neuropathol. 2014 Feb;127(2):307-9. doi: 10.1007/s00401-013-1225-3
13. Spiegl-Kreinecker S, Lötsch D, Ghanim B, Pirker C, Mohr T, Laaber M1, et al. Prognostic quality of activating TERT promoter mutations in glioblastoma: interaction with the rs2853669 polymorphism and patient age at diagnosis. Neuro Oncol. 2015 Sep;17(9):1231-40. doi: 10.1093/neuonc/nov010
14. Batista R, Cruvinel-Carlioni A, Vinagre J, Peixoto J, Catarino TA, Campanella NC, et al. The prognostic impact of TERT promoter mutations in glioblastomas is modified by the rs2853669 single nucleotide polymorphism. Int J Cancer. 2016 Jul;139(2):414-23. doi: 10.1002/ijc.30057
15. Fritz AG, Constance AF, Jack PA, Shanmugaratnam K, Sobin L, Parkin DM, et al. International classification of diseases for oncology: ICD-O. 3rd ed. Geneva: World Health Organization; 2013. 242 p.

Submitted 12.09.2018

Accepted 25.09.2018

Сведения об авторах:

Пашкевич А.М. – аспирант 4 года обучения, биолог онкологического отделения генетики Республиканской молекулярно-генетической лаборатории канцерогенеза, Республиканский научно-практический центр онкологии и медицинской радиологии им. Н.Н. Александрова;

Смирнов С.Ю. – биолог онкологического отделения генетики Республиканской молекулярно-генетической лаборатории канцерогенеза, Республиканский научно-практический центр онкологии и медицинской радиологии им. Н.Н. Александрова;

Давыдов Д.А. – к.м.н., ассистент кафедры патологической анатомии, Белорусский государственный медицинский университет;

Антоненкова Н.Н. – д.м.н., доцент, заместитель директора по медицинской части, Республиканский научно-практический центр онкологии и медицинской радиологии им. Н.Н. Александрова.

Information about authors:

Pashkevich A.M. – the fourth-year postgraduate, biologist of the oncologic department of genetics of the Republican Molecular-Genetic Laboratory of Carcinogenesis, N.N. Alexandrov Natinal Cancer Centre of Belarus;

Smirnov S.Y. – biologist of the oncologic department of genetics of the Republican Molecular-Genetic Laboratory of Carcinogenesis, N.N. Alexandrov Natinal Cancer Centre of Belarus;

Davydov D.A. – Candidate of Medical Sciences, lecturer of the Chair of Pathologic Anatomy, Belarusian State Medical University;

Antonenkova N.N. – Doctor of Medical Sciences, associate professor, deputy director for scientific work, N.N. Alexandrov Natinal Cancer Centre of Belarus.

Адрес для корреспонденции: Республика Беларусь, 223040, агрогородок Лесной, Минский район, РНПЦ онкологии и медицинской радиологии им. Н.Н. Александрова, онкологическое отделение генетики, Республиканская молекулярно-генетическая лаборатория. E-mail: staska0989@mail.ru – Пашкевич Анастасия Михайловна.

Correspondence address: Republic of Belarus, 223040, Minsk district, agrogorodok Lesnoy, N.N. Alexandrov National Cancer Centre of Belarus, the oncologic department of genetics, Republican Molecular-Genetic Laboratory of Carcinogenesis. E-mail: staska0989@mail.ru – Anastasiya M. Pashkevich.