

Оглядові статті

УДК 616.831-006.04:575.191

Молекулярные биомаркеры прогноза и оптимальной тактики лечения глиобластом

Дзяк Л.А., Зорин Н.А., Сирко А.Г., Шпонька В.И., Козинский А.В.

Днепропетровская государственная медицинская академия

Глиомы составляют до 80% первичных злокачественных опухолей головного мозга [37]. Из глиальных опухолей глиобластома является наиболее агрессивным (с точки зрения клинического течения, показателей выживаемости и частоты инвалидизации) и часто встречающимся новообразованием.

Стандартом лечения глиобластом является комплексный подход, предусматривающий операцию, лучевую терапию (ЛТ) и химиотерапию [29, 30]. При использовании даже такой радикальной стратегии результаты лечения глиобластом не могут быть признаны удовлетворительными. Медиана выживаемости составляет 14 мес с момента установления диагноза [5]. Это побуждает исследователей к поиску альтернативных методов лечения. В последние годы, следуя общим тенденциям в мировой онкологии, ведутся исследования по применению генной, иммуно- и вирусологической терапии в комплексном лечении глиобластом. Однако большинство исследователей полагают, что, несмотря на безопасность и относительную доступность подобных методов, их эффективность сомнительна, поэтому в обозримом будущем их применение вряд ли позволит кардинально изменить существующие стандарты лечения [13, 17, 38]. Так, ни в одном клиническом испытании II–III фазы не удалось установить существенное влияние указанных методов на показатели выживаемости больных с глиобластомой. Поэтому в приведенном сообщении мы представляем подходы, эффективность которых доказана.

В последние 25 лет ЛТ была основным методом выбора послеоперационного лечения больных с глиобластомой, она способствовала улучшению показателей выживаемости [25]. В дополнение к операции и ЛТ в течение длительного времени использовали препараты нитрозомочевины (ломустин, кармустин), характеризовавшиеся высокой гематотоксичностью [2]. В начале нынешнего века в качестве альтернативы этим препаратам рассматривают препарат темозоломид.

Темозоломид — алкилирующий агент второго поколения, производный докарбазина, цитотоксическое действие которого обусловлено способностью метилировать ДНК в О6 и N6 позициях гуанина, что вызывает гибель клеток опухоли. Препарат применяют внутрь, в отличие от докарбазина, он не метаболизируется в печени, обладает 100% биодоступностью. В плазме крови при физиологическом рН темозоломид быстро превращается в активную форму — монометил-триазено-имидазол-карбоксамид (МТИК), хорошо проникая через гематоэнцефалический барьер. Из побочных реакций препарата отмечают тошноту и умеренно выраженную миелосупрессию, которые быстро исчезают под влиянием стандартной терапии [17].

Препарат разработан группой ученых в Aston University в Бирмингеме и, по материалам официального сайта университета, продажа препарата в 2008 г. должна была превысить 1 млрд долларов США. В этом же году отмечено тридцатилетие со дня начала разработки препарата.

Согласно окончательным результатам крупнейшего клинического испытания III фазы (EORTC 26 981/22 981/NCIC CE.3), опубликованным в мае 2009 г., применение схемы операция+ЛТ+темозоломид оказалось эффективным в отношении увеличения показателей общей выживаемости больных с глиобластомой, особенно при позитивном статусе метилирования промотора метил-гуанин-ДНК-метилтрансферазы (MGMT) [41]. В рамках клинического испытания взрослые пациенты с впервые выявленной глиобластомой были распределены на две группы: одним проводили только ЛТ, другим — ЛТ в сочетании с применением темозоломида и последующими курсами адъювантной терапии с использованием этого препарата (до 6 курсов). Основным критерием эффективности лечения считали показатель общей выживаемости. В период 2000–2002 гг. лечили 573 пациента, 278 из 286 больных в группе “радиотерапия” и 254 из 287 — в группе “радиотерапия+темозоломид” умерли в течение 5 лет. Показатель выживаемости в течение 2 лет в первой группе составил 10,9%, 3 лет — 4,4%, 4 лет — 3%, 5 лет — 1,9%; во второй группе — соответственно 27,2, 16, 12,1 и 9,8%. Таким образом, улучшение показателей общей выживаемости больных свидетельствует об эффективности приведенной схемы лечения. После публикации промежуточных результатов клинического испытания в 2004 г. она стала стандартом во многих лечебных учреждениях [7].

Препарат одобрен в США для лечения анапластической астроцитомы, в Японии — глиобластомы, в странах Европейского союза — продолженного роста глиобластомы, практически полностью вытеснив препараты нитрозомочевины [22]. Таким образом, мы рассматриваем схему операция+радиотерапия+темозоломид.

В мировую онкологию в последние годы прочно вошли понятия “таргетности” и индивидуализации терапии. Суть этих понятий в том, что определенные биологические субстраты — “маркеры”, обнаруженные с помощью методов молекулярной биологии в ткани опухоли (реже — в плазме крови), являются независимыми предикторами степени злокачественности и чувствительности новообразования к терапии. В ряде ситуаций с высокой степенью достоверности удается определить прогноз для конкретного пациента и обоснованность назначения определенных схем лечения опухолей одного гисто-

логического типа. Примером удачного применения методов молекулярной биологии в определении оптимальной схемы лечения является рак молочной железы. Обнаружение в ткани опухоли трех биомаркеров — ER, PgR (рецепторы стероидных гормонов) и HER-2/neu является “золотым стандартом” для данного новообразования, без применения которого невозможно назначение адекватного лечения (в частности, гормонотерапии и применения дорогостоящего препарата герцептин) [14].

Ведется активный поиск аналогичных маркеров для опухоли другой локализации, включая глиобластому. В последние два десятилетия большое внимание уделяют изучению активности фермента MGMT в клетках глиобластомы и его влиянию на чувствительность ткани опухоли к темозоломиду. Терапевтический эффект темозоломида осуществляется благодаря метилированию ДНК в O6 и N6 позициях гуанина с образованием O6 метилгуанина. MGMT является ферментом, который исправляет этот генетический дефект, блокируя действие темозоломида. Следовательно, высокая активность MGMT в ткани опухоли является неблагоприятным фактором, обуславливающим ее нечувствительность к препарату. Для некоторых опухолей характерен механизм эпигенетической инактивации гена, кодирующего синтез MGMT, путем метилирования его промоторной зоны. Таким образом, особый интерес представляет изучение активности фермента в ткани опухоли, а также состояния метилирования промотора MGMT, что является непрямым (но не менее надежным) методом определения активности фермента [11].

При изучении активности биомаркеров в ткани опухоли оценка статуса гена (мутация, инактивация путем метилирования), кодирующего интересующий субстрат, либо определение уровня экспрессии собственно субстрата в ткани опухоли является общим трендом. Статус гена определяют с помощью таких методов генетического анализа, как полимеразная цепная реакция (ПЦР), Southern blotting и др. Уровень экспрессии субстрата определяют, как правило, с помощью иммуногистохимических (ИГХ) методов [4]. Оба подхода имеют свои преимущества и недостатки, их интерпретация нередко затруднена. Генетический анализ считают более чувствительным и специфичным, однако ИГХ методы позволяют визуально оценить уровень экспрессии субстрата в различных элементах ткани опухоли (поскольку для иммуноокрашивания используют обычные гистологические срезы). Кроме того, не всегда существует прямая корреляция между статусом гена и уровнем экспрессии кодируемого субстрата.

Активность MGMT в ткани опухоли можно определить с помощью ИГХ методов, а статус метилирования промотора — с помощью ПЦР, специфичной к метилированию (метил-специфичной ПЦР). Метод предложен в 1996 г. группой исследователей Университета Джона Хопкинса в Балтиморе (США) и широко используется благодаря преимуществам по сравнению с методами, использовавшимися ранее (в частности, Southern blotting) [20]. Одним из достоинств метил-специфичной ПЦР является то, что для исследования пригодны образцы ДНК, полученные из парафиновых блоков ткани опухоли.

Сегодня не существует единого мнения относительно более универсального метода определения активности MGMT (ИГХ или метил-специфичная ПЦР) в ткани опухоли. Некоторые авторы, не по-

лучив убедительных данных о корреляции уровня экспрессии фермента, определенного с помощью ИГХ методов и статуса метилирования промотора MGMT, не выявив существенных различий показателей выживаемости пациентов при иммунонегативном и позитивном статусе по MGMT, а также принимая во внимание определенную сложность оценки данных ИГХ методов (многие неопухолевые клетки экспрессируют MGMT), считают метил-специфичную ПЦР более надежным методом [32, 34]. Однако M. Brell и соавторы получили иные результаты, не установив корреляции между метилированием промотора MGMT и показателями выживаемости, в то время как отмечена связь между экспрессией MGMT (определенной с помощью ИГХ методов в ткани опухоли) и показателями выживаемости больных с анапластическими глиомами, которым проведена химиотерапия [8]. Японские исследователи также считают ИГХ надежным и доступным методом определения чувствительности больных с глиобластомой к препаратам нитрозомочевины [6,27].

Следует подчеркнуть, что исследователи не высказывают сомнений относительно прогностической значимости MGMT. Полученные результаты лишь подчеркивают, что сегодня нет единого мнения относительно большей надежности и доступности молекулярного метода определения его активности в ткани опухоли, однако публикаций, в которых авторы используют метил-специфичную ПЦР, значительно больше.

Большинство исследователей, опубликовавших свои данные с конца 90-х годов по настоящее время, сходятся на том, что уровень экспрессии MGMT в ткани опухоли и статус метилирования промотора MGMT коррелируют с показателями выживаемости и чувствительностью к терапии с применением алкилирующих агентов (в частности, темозоломида) [16,18,39,40]. Так, в одном из последних исследований, результаты которого опубликованы в 2009 г., обследованы 109 больных с глиобластомой [15]. Степень метилирования промотора MGMT определяли с помощью пиросеквенирования — новейшего метода секвенирования ДНК, позволяющего количественно оценить “степень” метилирования. Авторы пришли к выводу, что статус метилирования промотора MGMT является надежным независимым прогностическим фактором, коррелирующим с показателями общей выживаемости и длительностью безрецидивного периода у больных с глиобластомой, которым проведена химиолучевая терапия. Также исследователи предположили, что степень метилирования может быть дополнительным прогностическим критерием. Практически аналогичные выводы сделали R. Stupp и M. Heigi (без количественной оценки степени метилирования), заключив, что метилирование промотора MGMT является независимым прогностическим фактором, свидетельствующим о чувствительности опухоли к темозоломиду, в то время как пациенты, у которых не отмечено метилирование промотора MGMT, нечувствительны к препарату [14, 36]. E. Crinière подчеркивает, что статус метилирования промотора MGMT коррелирует с показателями выживаемости лишь у тех пациентов, которым проведена химиолучевая терапия [12].

Тот факт, что некоторые больные нечувствительны к темозоломиду (по названным причинам), побудил исследователей к поиску возможности “сенситизировать” хеморезистентные клетки опухоли к препарату. Этот поиск привел к появлению

гипотезы о том, что интерферон- β может повышать чувствительность клеток опухоли к темозоломиду, угнетая экспрессию MGMT путем индукции протеина p53 [3]. В связи с этим ученые предположили, что интерферон- β может быть включен в схемы терапии глиобластом [28]. Интересные данные получены при изучении влияния интерферона- β на чувствительность нейробластом к темозоломиду. Изучена пролиферация *in vitro* трех колоний клеток нейробластом, подвергшихся влиянию интерферона- β и темозоломида отдельно и в сочетании. Для двух колоний клеток был характерен высокий уровень экспрессии MGMT, для третьей — низкий. Темозоломид оказывал слабое влияние на клетки опухоли при высоком уровне экспрессии MGMT, однако, предварительное воздействие на культуру клеток интерфероном- β способствовало значительному снижению уровня экспрессии MGMT и угнетению роста опухоли. Аналогичные данные получены *in vivo* в опытах на лабораторных крысах [35].

В 2008 г. группа японских ученых анонсировала начало клинического испытания первой фазы (INTEGRA), предусматривавшего оценку эффектов сочетанного применения β -интерферона, темозоломида и радиотерапии в лечении глиом III–IV степени злокачественности [43].

Рецептор эпидермального фактора роста (EGFR) является еще одним биомаркером, который в последние годы активно изучается в контексте лечения новообразований различной локализации [1]. EGFR является трансмембранным рецептором, членом семейства ErbB рецепторов тирозинкиназы. При взаимодействии рецептора с соответствующим лигандом происходит его аутофосфорилирование, вследствие чего запускается каскад сигнальных механизмов, которые участвуют в регуляции процессов пролиферации и дифференцировки клетки. EGFR присутствует в непораженных клетках, однако его мутацию, ведущую к сверхэкспрессии, отмечают в некоторых опухолях. В большинстве глиобластом эта мутация в определенной степени специфична, а рецептор, подвергшийся мутации, называют EGFRvIII. Сверхэкспрессия EGFR в ткани опухоли ассоциируется с неблагоприятным прогнозом, снижением показателей выживаемости, а также резистентностью новообразования к химиотерапии и ЛТ. В последние два десятилетия ведутся активные поиски возможности влияния на мутантный EGFR. Наиболее хорошо изучены два подхода: блокирование связывания лиганда с внеклеточным доменом рецептора с помощью моноклональных антител, а также блокирование фосфорилирования тирозинкиназы на внутриклеточной части рецептора с использованием т.н. мелкомолекулярных агентов [19]. Сверхэкспрессию EGFR и экспрессию EGFRvIII отмечают приблизительно в 50% глиобластом, однако, несмотря на это, монотерапия с использованием анти-EGFR агентов не оправдала возлагавшихся на нее надежд. Сегодня названные препараты назначают лишь в качестве дополнения к стандартным схемам, по некоторым данным, они потенцируют действие цитотоксических препаратов и ЛТ. Наиболее хорошо изучены препараты эрлотиниб и gefетиниб. Проведен ряд клинических испытаний эффективности этих препаратов, многие исследования продолжаются [42].

Результаты одного из клинических испытаний I–II фазы, в котором изучали эффективность схемы “эрлотиниб+темозоломид+ЛТ”, опубликованы в

2008 г. группой ученых из клиники Мейо (Рочестер, США) [9]. За основную конечную точку приняты показатели выживаемости в течение 1 года, в качестве контрольных групп взяты: 1) пациенты, у которых применяли схемы лечения на основе препаратов нитрозомочевины; 2) больные, у которых использовали схемы на основе темозоломида. При сравнении полученных данных с таковыми в группе больных, которым назначали препараты нитрозомочевины (предтемозолomidная эра в химиотерапии глиобластом), основная конечная точка успешно достигнута. В то же время, не выявлены преимущества схемы “эрлотиниб+темозоломид+ЛТ” по сравнению с показателями у больных, которым назначали темозоломид. Схема “темозоломид+радиотерапия” оказалась более эффективной по сравнению со схемой с применением препаратов нитрозомочевины.

Результаты одного из последних клинических испытаний аналогичной схемы также свидетельствовали о ее преимуществах по сравнению с существующими схемами [31]. Кроме того, в рамках испытания оценена связь экспрессии молекулярных маркеров (EGFR, EGFRvIII, PTEN и статус метилирования промотора MGMT) с прогнозом и эффективностью терапии. Авторы получили убедительные данные о наличии связи между метилированием промотора MGMT и показателями выживаемости, а также между иммунопозитивным статусом по PTEN (ИГХ методы) и метилированием промотора MGMT. Таким образом, учитывая доказанную высокую прогностическую значимость статуса метилирования промотора MGMT, определение экспрессии PTEN с использованием ИГХ методов также может быть перспективным прогностическим критерием. Однако связь этих двух биомаркеров недостаточно изучена.

Ген гомолога фосфатазы и тензина (phosphatase and tensin homolog — PTEN) является геном-супрессором роста опухоли, который реализует свое действие, кодируя синтез фосфатазы, являющейся частью сигнального пути, ингибирующего пролиферацию клеток и индуцирующего апоптоз. Мутации гена PTEN ассоциированы с различными онкологическими заболеваниями (рак эндометрия, легкого, предстательной, молочной железы) [10]. Мутацию PTEN выявляют в 20–40% наблюдениях глиобластомы. Отмечена ассоциация коэкспрессии EGFRvIII и мутации PTEN с неблагоприятным прогнозом течения глиобластомы, что свидетельствует о роли гена в развитии новообразования [23].

В опытах на крысах показано, что амплификация гена EGFR и инактивация PTEN способствовала появлению у животных злокачественной глиомы, подобной глиобластоме человека [44].

Аналогичные данные получены и другими авторами [24], которые в поисках механизмов кооперации EGFR и PTEN в развитии глиобластомы инфицировали PTEN-негативные стволовые нервные клетки ретровирусом, кодирующим EGFRvIII. Получена ткань опухоли с высокой митотической активностью, участками некроза, экспрессирующая маркеры глиобластомы. Интракраниальное введение такой ткани крысам способствовало росту злокачественной глиальной опухоли.

Также нельзя не упомянуть два биомаркера, которые являются одними из наиболее изученных и значимых для понимания биологии опухолей различной локализации. Это p53 и Ki-67. p53 — один из первых открытых онкосупрессорных протеинов, участвующий

щих в регуляции клеточного цикла. Мутации гена p53 играют важную роль в канцерогенезе, нередко его называют “стражем генома” [4, 26]. С момента открытия p53 в 1979 г. проведены многочисленные исследования, в которых изучены опухоли самой разной локализации и гистогенеза. Не стала исключением и глиобластома. Однако большинство исследователей сходятся на том, что при наличии глиобластомы p53 не является независимым прогностическим фактором [33], также p53 не связывают с какими-либо таргетными подходами к лечению глиобластомы.

Ki-67 является маркером пролиферации, который экспрессируется в ядрах клеток, находящихся в активных фазах клеточного цикла (G1, S, G2, митоз). ИГХ методы изучения Ki-67 являются “золотым стандартом” в определении пролиферирующего пула клеток в ткани опухолей, поскольку обычные гистологические методы позволяют увидеть лишь клетки, которые находятся в фазе митоза [36]. Многие авторы отмечали роль высокого индекса Ki-67 как независимого предиктора неблагоприятного прогноза течения глиобластомы [21]. Однако сегодня изучению этого маркера уделяют меньше внимания, поскольку простая констатация факта, что активно пролиферирующая опухоль более агрессивна, не вносит дополнительных данных в понимание биологии глиобластомы, столь необходимое в настоящее время.

Таким образом, анализ данных современной литературы, посвященных роли биомаркеров в определении прогноза лечения глиобластом и ответа на терапию, свидетельствует, что наиболее перспективно изучение таких маркеров, как MGMT, EGFR, EGFRvIII, PTEN. Учитывая неоднозначность взглядов относительно оптимальных молекулярных методов определения экспрессии биомаркеров, исследования в этом направлении также перспективны.

Список литературы

1. Зозуля Ю.А., Сенько Л.Н. Молекулярные механизмы онкогенеза глиом головного мозга // Укр. нейрохирург. журн. — 2000. — №1. — С.6–15.
2. Кобяков Г.Л., Борисов В.И., Абсаямова О.В. и др. Химиолучевая терапия с темозоломидом больших глиобластомой // Фарматека. — 2008. — №18. — С.67–72.
3. Лисянский Н.И., Семенова В.М., Любич Л.Д. Достижения и проблемы применения интерферонов в нейроонкологии // Укр. нейрохирург. журн. — 2004. — №3. — С.29–37.
4. Розуменко В.Д., Главацкий О.Я., Васильева И.Г. и др. Основные фенотипические проявления и принципы формирования генотипа злокачественных опухолей головного мозга // Укр. нейрохирург. журн. — 2004. — №3. — С.4–14.
5. Adamson C., Kanu O.O., Mehta A.I. et al. Glioblastoma multiforme: a review of where we have been and where we are going // Expert Opin. Invest. Drugs. — 2009. — V.18. — P.1061–1083.
6. Anda T., Shabani H.K., Tsunoda K. et al. Relationship between expression of O6-methylguanine-DNA methyltransferase, glutathione-S-transferase in glioblastoma and the survival of the patients treated with nimustine hydrochloride: an immunohistochemical analysis // Neurol. Res. — 2003. — V.25. — P.241–248.
7. Aoki T., Hashimoto N., Matsutani M. Management of glioblastoma // Expert Opin. Pharmacother. — 2007. — V.8. — P.3133–3146.
8. Brell M., Tortosa A., Verger E. et al. Prognostic significance of O6-methylguanine-DNA methyltransferase determined by promoter hypermethylation and immunohistochemical expression in anaplastic gliomas // Clin. Cancer Res. — 2005. — V.11. — P.5167–5174.
9. Brown P.D., Krishnan S., Sarkaria J.N. et al. Phase I/II trial of erlotinib and temozolomide with radiation therapy in the treatment of newly diagnosed glioblastoma multiforme: North Central Cancer Treatment Group Study N0177 // J. Clin. Oncol. — 2008. — V.26. — P.5603–5609.
10. Chu E.C., Tarnawski A.S. PTEN regulatory functions in tumor suppression and cell biology // Med. Sci. Monit. — 2004. — V.10. — P.235–241.
11. Costello J.F., Futscher B.W., Tano K. et al. Graded methylation in the promoter and body of the O6-methylguanine DNA methyltransferase (MGMT) gene correlates with MGMT expression in human glioma cells // J. Biol. Chem. — 1994. — V.269. — P.17228–17237.
12. Crinière E., Kaloshi G., Laigle-Donadey F. et al. MGMT prognostic impact on glioblastoma is dependent on therapeutic modalities // J. Neurooncol. — 2007. — V.83. — P.173–179.
13. Cutter J.L., Kurozumi K., Chiocca E.A. et al. Gene therapeutics: the future of brain tumor therapy? // Expert Rev. Anticancer Ther. — 2006. — V.6. — P.1053–1064.
14. Di Leo A., Cardoso F., Durbecq V. et al. Predictive molecular markers in the adjuvant therapy of breast cancer: state of the art in the year 2002 // Int. J. Clin. Oncol. — 2002. — V.7. — P.245–253.
15. Dunn J., Baborie A., Alam F. et al. Extent of MGMT promoter methylation correlates with outcome in glioblastomas given temozolomide and radiotherapy // Br. J. Cancer. — 2009. — V.7. — P.124–131.
16. Frenel J.S., Botti M., Loussouarn D. et al. Prognostic and predictive factors for gliomas in adults // Bull. Cancer. — 2009. — V.96. — P.357–367.
17. Friedman H., Kerby T., Calvert H. Temozolomide and treatment of malignant glioma // Clin. Cancer Res. — 2000. — V.6. — P.2585–2597.
18. Hegi M.E., Diserens A.C., Gorlia T. et al. MGMT gene silencing and benefit from temozolomide in glioblastoma // New Engl. J. Med. — 2005. — V.352. — P.997–1003.
19. Herbst R.S. Review of epidermal growth factor receptor biology // Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. — 2004. — V.59. — P.21–26.
20. Herman J.G., Graff J.R., Myöhänen S. et al. Methylation-specific PCR: a novel PCR assay for methylation status of CpG islands // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. — 1996. — V.93. — P.9821–9826.
21. Korshunov A., Golanov A., Sycheva R. Immunohistochemical markers for prognosis of cerebral glioblastomas // J. Neurooncol. — 2002. — V.58. — P.217–236.
22. Koukourakis G.V., Kouloulis V., Zacharias G. et al. Temozolomide with radiation therapy in high grade brain gliomas: pharmaceutical considerations and efficacy; a review article // Molecules. — 2009. — V.14. — P.1561–1577.
23. Koul D. PTEN signaling pathways in glioblastoma // Cancer Biol. Ther. — 2008. — V.7. — P.1321–1325.
24. Li L., Dutra A., Pak E., Labrie J.E. 3rd. EGFRvIII expression and PTEN loss synergistically induce chromosomal instability and glial tumors // Neurooncol. — 2009. — V.11. — P.9–21.
25. Marijnen C.A., van den Berg S.M., van Duinen S.G. et al. Radiotherapy is effective in patients with glioblastoma multiforme with a limited prognosis and in patients above 70 years of age: a retrospective single institution analysis // Radiother. Oncol. — 2005. — V.75. — P.210–216.
26. Matlashewski G., Lamb P., Pim D. et al. Isolation and characterization of a human p53 cDNA clone: expression of the human p53 gene // EMBO J. — 1984. — V.3. — P.3257–3262.
27. Nakagawa T., Ido K., Sakuma T. et al. Prognostic significance of the immunohistochemical expression of O6-methylguanine-DNA methyltransferase, P-glycoprotein, and multidrug resistance protein-1 in glioblastomas // Neuropathology. — 2008. — V.29. — P.379–388.
28. Natsume A., Ishii D., Wakabayashi T. et al. IFN- β down-regulates the expression of DNA repair gene MGMT and sensitizes resistant glioma cells to temozolomide // Cancer Res. — 2005. — V.65. — P.7573–7579.
29. Nicholas M.K. Glioblastoma multiforme: evidence-based

- approach to therapy // *Expert Rev. Anticancer Ther.* — 2007. — V.7, suppl.12. — P.23–27.
30. Parvez T. Present trend in the primary treatment of aggressive malignant glioma: glioblastoma multiforme // *Technol. Cancer Res. Treat.* — 2008. — V.7. — P.241–248.
 31. Prados M.D., Chang S.M., Butowski N. et al. Phase II study of erlotinib plus temozolomide during and after radiation therapy in patients with newly diagnosed glioblastoma multiforme or gliosarcoma // *Clin. Oncol.* — 2009. — V.27. — P.579–584.
 32. Preusser M., Janzer C.R., Felsberg J. et al. Anti-O6-methylguanine-methyltransferase (MGMT) immunohistochemistry in glioblastoma multiforme: observer variability and lack of association with patient survival impede its use as clinical biomarker // *Brain Pathol.* — 2008. — V.18. — P.520–532.
 33. Reavey-Cantwell J.F., Haroun R.I., Zahurak M. The prognostic value of tumor markers in patients with glioblastoma multiforme: analysis of 32 patients and review of the literature // *J. Neurooncol.* — 2001. — V.55. — P.195–204.
 34. Rodriguez F.J., Thibodeau S.N., Jenkins R.B. et al. MGMT immunohistochemical expression and promoter methylation in human glioblastoma // *Appl. Immunohistochem. Mol. Morphol.* — 2008. — V.16. — P.59–65.
 35. Rosati S.F., Williams R.F., Nunnally L.C. et al. IFN-beta sensitizes neuroblastoma to the antitumor activity of temozolomide by modulating O6-methylguanine DNA methyltransferase expression // *Mol. Cancer Ther.* — 2008. — V.7. — P.3852–3858.
 36. Scholzen T., Gerdes J. The Ki-67 protein: from the known and the unknown // *J. Cell Physiol.* — 2000. — V.182. — P.311–322.
 37. Schwartzbaum J.A., Fisher J.L., Aldape K.D., Wrensch M. Epidemiology and molecular pathology of glioma // *Nat. Clin. Pract. Neurol.* — 2006. — V.2. — P.494–503.
 38. Selznick L.A., Shamji M.F., Fecci P. et al. Molecular strategies for the treatment of malignant glioma—genes, viruses, and vaccines // *Neurosurg. Rev.* — 2008. — V.31. — P.141–155.
 39. Stupp R., Gander M., Leyvraz S. Current and future developments in the use of temozolomide for the treatment of brain tumours // *Lancet Oncol.* — 2001. — V.2. — P.552–560.
 40. Stupp R., Hegi M.E., Gilbert M.R. et al. Chemoradiotherapy in malignant glioma: standard of care and future directions // *J. Clin. Oncol.* — 2007. — V.25. — P.4127–4136.
 41. Stupp R., Hegi M.E., Mason W.P. et al. Effects of radiotherapy with concomitant and adjuvant temozolomide versus radiotherapy alone on survival in glioblastoma in a randomised phase III study: 5-year analysis of the EORTC-NCIC trial // *Lancet Oncol.* — 2009. — V.10. — P.459–466.
 42. Voelzke W.R., Petty W.J., Lesser G.J. Targeting the epidermal growth factor receptor in high-grade astrocytomas // *Curr. Treat Options Oncol.* — 2008. — V.9. — P.23–31.
 43. Wakabayashi T., Kayama T., Nishikawa R. et al. A multicenter phase I trial of interferon- β and temozolomide combination therapy for high-grade gliomas (INTEGRA Study) // *Japn. J. Clin. Oncol.* — 2008. — V.38. — P.715–718.
 44. Zhu H., Acquaviva J., Ramachandran P. et al. Oncogenic EGFR signaling cooperates with loss of tumor suppressor gene functions in glioma genesis // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* — 2009. — V.106. — P.2712–2716.

Молекулярні біомаркери прогнозу та оптимальної тактики лікування гліобластом

Дзяк Л.А., Зорін М.О., Сірко А.Г., Шпонька В.І., Козинський О.В.
Дніпропетровська державна медична академія

Наведений огляд останніх публікацій, присвячених ролі молекулярних біомаркерів у прогнозі та виборі адекватної схеми лікування гліобластом, основаної на принципах таргетності. Особливу увагу приділено біомаркерам, щодо яких є доказова база. Представлені дані клінічних досліджень ефективності різних схем лікування гліобластом.

Ключові слова: *гліобластома, імуногістохімічні методи, таргетна терапія, темозоломід, MGMT, EGFR, PTEN.*

Молекулярные биомаркеры прогноза и оптимальной тактики лечения глиобластом

Дзяк Л.А., Зорин Н.А., Сирко А.Г., Шпонька В.И., Козинский А.В.
Днепропетровская государственная медицинская академия

Представлен обзор последних публикаций, посвященных роли молекулярных биомаркеров в прогнозе и выборе адекватной схемы терапии глиобластом, основанной на принципах таргетности. Основное внимание уделено биомаркерам, в отношении которых имеется доказательная база. Приведены данные клинических испытаний эффективности различных схем лечения глиобластом.

Ключевые слова: *глиобластома, иммуногистохимические методы, таргетная терапия, темозоломид, MGMT, EGFR, PTEN.*

Molecular biomarkers for prognosis and optimal treatment strategy of glioblastomas

Dzyak L.A., Zorin N.A., Sirko A.G., Shpohnka V.I., Kozinskiy A.V.
Dnipropetrovsk State Medical Academy

An overview of recent publications, dedicated to molecular biomarkers role in prognosis and optimal treatment strategy of glioblastomas, based on targeted therapy approach, is presented. The emphasis is made on those biomarkers that were extensively studied. Also clinical trials data, in which various glioblastoma treatment regimens were studied, are given.

Key words: *glioblastoma, immunohistochemical methods, targeted therapy, temozolomide, MGMT, EGFR, PTEN.*