

СОВРЕМЕННЫЕ ДОСТИЖЕНИЯ В ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕНИИ ДЕТЕЙ С ГЛИАЛЬНЫМИ ОПУХОЛЯМИ

Солтан П.С.¹, Моисеенко Ф.В.², Старцев В.Ю.³

¹ООО "БиоВитрум", Санкт-Петербург, e-mail: pavel.soltan@biovitrum.ru;

²ФГБУ СПбАУ РАН, Санкт-Петербург, e-mail: Moiseenkofv@gmail.com;

³ГБОУ ВПО СПбГПМУ, Санкт-Петербург, e-mail: doc.urolog@gmail.com

Среди больных детского возраста глиобластомы составляют наибольшую часть злокачественных опухолей центральной нервной системы. Несмотря на развитие комплексного лечебного подхода при данной патологии, включающего нейрохирургические методики, радиотерапию и химиотерапию, общая выживаемость больных с впервые выявленными неоплазмами не превышает 14 месяцев. В отличие от новообразований головного мозга у взрослых пациентов, лечебные подходы у больных детского возраста по-прежнему не стандартизованы. В статье приведен обзор результатов использования современных лечебно-диагностических мероприятий у подобных пациентов. Представлены итоги использования теории неонангиогенеза в опухолях и результаты молекулярно-генетического обследования больных, что позволяет индивидуализировать терапию каждого пациента, в соответствии с генетическим профилем его неоплазии. Результаты изучения международного опыта позволяют судить о потенциальных возможностях разработки и использования таргетных препаратов, включая ингибиторы BRAF, для лечения детей с глиальными опухолями головного мозга.

Ключевые слова: детские глиальные опухоли, мутации, таргетная терапия, темозоломид.

MODERN ADVANCES IN THE DIAGNOSIS AND TREATMENT OF CHILDREN WITH GLIAL TUMORS

Soltan P.S.¹, Moiseenko F.V.², Startsev V.Y.³

¹"BioVitrum Ltd.", Saint-Petersburg, e-mail: pavel.soltan@biovitrum.ru;

²Saint-Petersburg graduate university of Russian Academy of Sciences, Saint-Petersburg, e-mail: Moiseenkofv@gmail.com;

³St.-Petersburg State Pediatric Medical University, Saint-Petersburg, e-mail: doc.urolog@gmail.com

Glioblastomas among childhood patients are the largest part of the malignant tumors of the central nervous system. Despite the development of an integrated therapeutic approach for this disease, including neurosurgical techniques, radiotherapy and chemotherapy, the overall survival of patients with newly diagnosed neoplasms does not exceed 14 months. In contrast with the brain tumors in adults, therapeutic approaches in pediatric patients are still not standardized. The article provides an overview of the results of the use of modern diagnostic and treatment interventions in those patients. We present the results of the use of tumors neoangiogenesis theory and the results of molecular genetics examination of patients, allowing individualize curative plan on each patient, according to the genetic profile of the neoplasia. Conclusions: The analysis of the results of international experience provides insights into the potential development and use of targeted therapies, including BRAF inhibitors for the treatment of children with glial brain tumors.

Keywords: children glial tumors, mutations, targeted therapy, temozolomide.

Из всех злокачественных новообразований центральной нервной системы наиболее часто (до 90 %) верифицируют глиальные опухоли головного мозга (ОГМ) [8,29]. В 2010 г. в мире зафиксированы 176 тыс. новых случаев ОГМ, число случаев летальных исходов составило 128 тыс. человек [16]. В Северной Америке показатель заболеваемости глиомами среди больных детского возраста достигает 3 случаев на 100 тыс. детей, в России этот показатель составляет 4–6 случаев на 100 тыс. детей [1]. Рост заболеваемости и смертности больных глиальными ОГМ представляет сложную проблему для современной клинической онкологии.

По классификации ВОЗ, ОГМ подразделяют на доброкачественные (G_I), умеренно- (G_{II}) и высокозлокачественные варианты (G_{III-IV}) [20]. У детей наиболее часто (50 %) верифицируют астроцитомы [3]. Классификация ОГМ включает локализацию неоплазмы и особенности ее взаимоотношения с другими структурами мозга, что определяет прогноз и течение болезни [36]. Впервые выявленные ОГМ у пациентов детского возраста различаются локализацией от аналогичных заболеваний у взрослых: большинство опухолей у взрослых больных локализуется в гемисферах, а у 50 % пациентов детского возраста – инфратенториально [15,19]. Определены два пика заболеваемости глиобластомой: (1) дети в возрасте от 1 года до 8 лет; (2) пожилые пациенты старше 60 лет [26]. Поиск путей совершенствования диагностики и оптимального прогнозирования поведения неоплазм у детей имеет высокую медико-социальную значимость.

Несмотря на совершенствование лечебного подхода, медиана общей выживаемости детей с высокозлокачественными ОГМ составляет 4,9 месяца: до 12 месяцев доживают 17,7 % пациентов, а до трех лет – не более 1,7 % [2,26]. Это свидетельствует о крайне высокой агрессивности глиобластом, о поздней верификации этих новообразований и о недостаточной эффективности оказания медицинской помощи таким пациентам.

Основой лечения больных детского возраста с впервые выявленными ОГМ принято считать хирургический метод. Доказана прямая связь между объемом резекции опухоли и общей выживаемостью больных: после радикальных операций показатель пятилетней выживаемости у детей составил 35 %, а после неполной циторедукции, на фоне лучевой (ЛТ) и лекарственной терапии – только 17 % ($p < 0,01$) [37]. После завершения комплексного лечения больных злокачественными глиомами лишь 15 % пациентов остаются живы в течение последующих 2-х лет, что связано с инвазивной природой опухолей [34].

Другим стандартизованным методом лечения детей старше 3-х лет является послеоперационный курс ЛТ. Стандартным объемом облучения считается разовая очаговая доза 1,8 Гр в 30 фракциях. Применение 3-D конформной ЛТ позволяет улучшить переносимость лечения и уменьшить число ближайших и отдаленных осложнений [34]. У большинства детей с глиобластомой, особенно при ее расположении в зонах ствола головного мозга или варолиева моста и при высокой степени злокачественности, в течение 1–2 лет проявляются признаки продолженного роста опухоли, а показатель одногодичной летальности достигает 75 % [4,21].

Одним из наиболее активно развивающихся методов лечения больных злокачественными ОГМ остается химиотерапия (ХТ) [34]. После проведения ХТ показатель общей выживаемости больных злокачественной глиобластомой значительно (на 36 %) возрастает [10]. Однако проведение системной ХТ сопровождается осложнениями с

токсичностью Grade_{III-IV} более чем в 50 % случаев [26]. Определены причины низкой эффективности ХТ: снижение доставки препаратов к опухолевой ткани за счет гемэнцефалического барьера у неоперированных больных, а также гетерогенность активирующих молекулярных каскадов.

К наиболее эффективному современному варианту лечения больных детского возраста при ОГМ относят проведение комплексного лечения (хирургическое удаление неоплазмы + ЛТ + ХТ темозоломидом). Несмотря на то, что результаты исследования алкилирующего агента темозоломида у детей с глиомами оказались скромнее, в сравнении с его использованием у взрослых пациентов, подобный комплексный подход позволяет улучшить общую 5-летнюю выживаемость детей на 9,8 %, в сравнении с аналогичными показателями после монорежима ЛТ [30].

Накопленные данные о молекулярных альтерациях и механизмах пролиферации, возникновении и блокировании апоптоза, проявлении инвазивных свойств опухолевой клетки, а также о возникновении опухоли вдали от первичного очага позволили выделить основные молекулярные каскады, измененные при глиальных ОГМ. В 90-х годах XX века было показано, что делеция длинного плеча XIX хромосомы при анапластической олигодендроглиоме в значительной степени коррелирует с высокой выживаемостью и эффективностью ХТ, а в сочетании с делецией короткого плеча I хромосомы – еще и с большим периодом времени до прогрессирования опухоли [38]. Механизмы влияния этих геномных изменений пока не объяснены.

Предлагаем рассмотреть данные об основных участниках патогенеза злокачественных высокоагрессивных ОГМ. Рецептор эпидермального фактора роста (EGFR) – одна из наиболее притягательных мишеней для изучения. Синтезировано более десятка веществ, блокирующих передачу сигналов по каскаду, активируемому этим рецептором: например, gefitinib и erlotinib прочно вошли в клиническую практику лечения аденокарциномы легкого, в случае выявления мутации гена EGFR[13]. Наиболее часто усиление стимуляции на уровне рецептора реализуется за счет повышения количества рецепторных молекул на поверхности клеток. На молекулярном уровне данный механизм реализуется, в том числе за счет усиления синтеза и увеличения копий м-РНК.

Одним из участников сигнального каскада EGFR является опухолевый супрессор и липидная фосфатаза PTEN (гомолог фосфатазы и тензина). Роль PTEN сводится к отрицательному контролю над активностью сигнального каскада EGFR. Снижение экспрессии этого белка, а соответственно и его функции чаще всего происходит за счет метилирования промоторной части гена, кодирующего этот белок, показали относительную редкость амплификации и делеции гена, кодирующего PTEN, у больных детского возраста с

глиомами [26]. Этой группой авторов показано, что увеличение частоты гиперэкспрессии EGFR с ростом степени злокачественности глиальной опухоли. В настоящий момент различия уровней экспрессии EGFR в опухолях взрослых и детей однозначно доказаны, однако точная роль этого рецептора в патогенезе неоплазм пока неясна. Нарушение функции PTEN в глиобlastомах связывают с наличием мутации и потерей гетерозиготности в Xq хромосоме [12].

Опухолевая трансформация при ОГМ затрагивает и внутриклеточных участников передачи сигнала: встречаются изменения тирозинкиназ, гомозиготная делеция PTEN, NF1, мутации АКТ [7]. При глиобlastомах мутации RAS встречаются в 2 % случаев, а PI3K – в 15 %. Ген нейрофиброматоза-1 (NF1) при глиальных опухолях является супрессором [7]. По результатам проведенных исследований данный участник сигнального каскада EGFR, важный опухолевый супрессор, не проявляется в 23 % опухолей.

Параллельно с изучением факторов чувствительности и резистентности к цитостатическим препаратам, получила развитие т.н. «таргетная» терапия. Изучение механизмов патогенеза глиальных опухолей, и, в частности, молекулярных мишеней для таргетных препаратов, привело к появлению большого числа лекарств этого класса. Первыми препаратами, изученными в нескольких клинических исследованиях, были гефитиниб и эрлотиниб, продемонстрировавшие незначительный эффект [30]. Однако выявлена зависимость между экспрессией PTEN и общей эффективностью лекарственного лечения. До настоящего момента подобный подход остается экспериментальным, а любые положительные результаты приветствуются учеными всего мира [31].

Подобно другим солидным опухолям, патогенез глиом обусловлен активацией сигнальных каскадов рецепторов факторов роста и неоангиогенезом. Выявлены генетические и экспрессионные изменения гена супрессора p53 и гена белка ретинобластомы Rb-1, в сигнальных каскадах рецепторов эпидермального (EGFR) и тромбоцитарного фактора роста (PDGFR) [28].

У детей с впервые выявленными высокозлокачественными ОГМ невозможно однозначно судить о наличии определенных молекулярных изменений: на сегодня мутации гена p53 выявлены у 27 % пациентов, EGFR – у 5 %, PDGFR – менее чем в 5 %, а в гене ретинобластомы (Rb-1) – лишь в 20–25 % случаев [25,26]. Активация EGFR в глиобlastомах у детей связана с гиперэкспрессией рецептора на поверхности клетки в 80–85 % случаев, а с амплификацией гена – у 5–6 % больных [23].

Основным механизмом изменения функциональной активности внутриклеточных сигнальных каскадов признаны мутации генов [18]. Сравнительная характеристика данных о

молекулярно-генетических изменениях в глиальных опухолях у больных детского возраста и у взрослых представлена в табл. 1.

Таблица 1

Сравнительная характеристика молекулярных изменений
в глиальных опухолях

Вариант молекулярного изменения	Число образцов, полученных у больных		Ссылка на источник литературы
	взрослых	детей	
Амплификация EGFR	15% AA (n=59) 40% GB (n=46)	LGG 0% (n=24) HGG 5-6% (n=14)	Di Sapio et al., 2002
Гиперэкспрессия EGFR	LGG + HGG 30-40% (n=105)	LGG – нет данных HGG – 80-85% (n=27)	Bredel et al., 1999; TCGA, 2008
EGFR vIII	LGG + HGG 10-30% (n=105)	LGG – нет данных HGG – 17% (n=35)	Aldape et al., 2004; Bax et al., 2009
Мутации EGFR (внеклеточный домен)	LGG + HGG 13,6% (n=132)	LGG – нет данных HGG – 0% (n=35)	Lee et al., 2006; Bax et al., 2009
Амплификация PDGFRa	LGG + HGG 10-15% (n=103)	LGG – 0% (n=24) HGG – 8% (n=14)	Knobbe and Reifenberger, 2003; Di Sapio et al., 2002
Экспрессия PDGFRa PDGFRb	LGG + HGG 75% (n=103) 24% (n=103)	Нет данных	Knobbe and Reifenberger, 2003
Мутации PTEN	LGG + HGG 20-30% (n=123)	LGG – нет данных GB 0-17% (n=6)	Rasheed et al., 1997; Kraus et al., 2002
Мутации BRAF (V600E)	LGG + HGG 6% (n=34)	LG 6-14% (n=94) HGG - нет данных	Basto et al., 2005; MacConaill et al., 2009
Мутации nRAS	LGG + HGG 2% (n=93)	LGG– 0% (n=94) HGG - нет данных	Jeuken et al., 2007; MacConaill et al., 2009
Мутации CDK4	16% (n=500)	нет данных	{ TCGA, 2008 }

Список условных сокращений к таблице 1: AA – анапластические астроцитомы; GB – глиобластома; LGG – низкоквалифицированные ОГМ; HGG – высококвалифицированные ОГМ; EGFR – рецептор эпидермального фактора роста; PDGFRa(в) – рецептор тромбоцитарного фактора роста альфа (бета); PTEN – гомолог фосфатазы и тензина; BRAF – гомолог вирусного онкогена саркомы v-Raf B1 у млекопитающих; nRAS – гомолог вирусного онкогена нейробластомы; CDK4 – циклинзависимая киназа 4.

Анализ мутационных изменений в доброкачественных опухолях показал: (1) у детей чаще, чем у взрослых, изменен сигнальный каскад BRAF (в 14 % случаев); (2) мутации гена RAS у детей с ОГМ не обнаружены; (3) наиболее часто у детей и у взрослых отмечаются мутации BRAF – V600E (14 %). В настоящее время имеется существенный недостаток сведений о мутациях сигнальных каскадов факторов роста в ОГМ у больных детского возраста.

При глиальных опухолях разной степени злокачественности установлен высокий уровень ангиогенеза, в том числе за счет повышенной экспрессии сосудисто-эндотелиального фактора роста (VEGF), напрямую коррелирующего с градацией злокачественности опухоли, потенциалом метастазирования и с плохим прогнозом [11]. Неоваскуляризация при злокачественных ОГМ соотносится с агрессивным течением неоплазии, степенью ее злокачественности, худшим клиническим прогнозом, а также с уменьшением периода времени до прогрессирования опухоли после радикального хирургического лечения [17]. Формирование сосудов *denovo* при неоплазиях головного мозга приводит к формированию неполноценного гемато-энцефалического барьера, который определяет патогенетические особенности поведения этих новообразований, в частности наличие интерстициального отека [35].

Несмотря на формирование разветвленной сети капилляров в опухолевой ткани, их общая функциональная активность резко снижена. Это проявляется повышенной секрецией факторов, индуцированных гипоксией (в том числе, HIF-1). Повышенная экспрессия HIF-1 приводит к усилению транскрипционной активности VEGF, фактора роста, стимулирующего пролиферацию и выживание клеток в условиях гипоксии и при нормальном обеспечении опухоли кислородом [11]. Усиление экспрессии VEGF может быть достигнуто с помощью и других механизмов: например, при потере функции опухолевых супрессоров и активации онкогенов [39]. Можно однозначно говорить о тесном взаимодействии клинических и морфологических особенностей глиом с их молекулярными изменениями (с мутациями сигнальных молекул опухолевых тканей).

Известен инвазивный характер развития ОГМ, поэтому для препаратов, направленно подавляющих образование и формирование сосудов, не требуется преодоления гематоэнцефалического барьера, который зачастую ограничивает возможности использования моноклональных антител для блокирования роста опухоли в тканях головного мозга. Первым антиангиогенным препаратом, зарегистрированным в США при солидных опухолях и использованным позднее при ОГМ у взрослых больных, явился бевацизумаб [22,24], изучили эффективность и безопасность этого препарата у небольшой группы детей (12 человек) с высокоагрессивными глиальными опухолями. Эффективность бевацизумаба у

пациентов этой группы оказалась значительно ниже, в сравнении с результатами в аналогичной популяции взрослых пациентов. Несмотря на доказанный феномен лекарственного блокирования неоангиогенеза в глиальных опухолях, количество исследований у пациентов детского возраста явно недостаточно.

Низкомолекулярные ингибиторы тирозинкиназных рецепторов (ИТК) – относительно новый класс лекарственных препаратов синтетического происхождения. Низкая молекулярная масса позволяет этим веществам легко проникать через клеточную мембрану в цитоплазму, а затем и в ядро клетки, специфически связываться с необходимым ферментом и блокировать дальнейшую передачу сигнала. В нейроонкологии наиболее изученные ИТК эрлотиниб и gefитиниб, блокирующие тирозинкиназный домен EGFR. Сотрудниками EORTC в 2009 г. проведено крупное рандомизированное исследование по изучению результатов монотерапии эрлотинибом, в сравнении с использованием темозоломида [33]. В группе монотерапии эрлотинибом безрецидивный период в течение 6 месяцев отмечен всего у 11,4 % больных, в то время как на фоне темозоломида – у 24 % пациентов. Ретроспективный анализ образцов опухоли в этом исследовании показал, что пациенты, чьи опухоли обладали высокой экспрессией EGFR, значительно лучше переносили и отвечали на терапию ИТК, нежели больные с нормальным уровнем экспрессии [33].

Дополнительной и существенной причиной неэффективности ИТК при новообразованиях головного мозга считается недостаточное блокирование только одной составляющей единого сигнального каскада. Stommel J. et al. (2007) показали, что PDGFR и рецептор c-MET поддерживают активность важного патогенетического сигнального каскада. Применение моноклонального анти-EGFR антитела нимотизумаба, характеризующегося промежуточной аффинностью к рецептору, относительно цетуксимаба и панитумумаба, а также накоплением в первичных и вторичных опухолевых очагах в органах ЦНС, привело к объективному ответу у 12 / 23 детей с высокоагрессивными глиальными опухолями, и еще у 4-х к стабилизации болезни [6]. Данные закономерности позволяют предположить, что тщательный подбор комбинации таргетных препаратов на основании молекулярного профиля опухоли способен существенно повысить эффективность лечения больных [14].

Эрлотиниб в комбинации с ингибитором mTOR-PI3K (PI-103) показал *in vitro* большую активность на клеточных линиях глиобластомы с мутированным PTEN, при сравнении с изолированной блокадой PI3K или mTOR[9]. В ряде клинических исследований gefитиниб и эрлотиниб использованы в комбинации с ингибиторами mTOR – сиролимусом, эверолимусом. Однако эффективность комбинированного режима ХТ оказалась сравнима с результатами монотерапии темозоломидом, а период времени до прогрессирования не превысил аналогичный показатель для монотерапии gefитинибом [27]. Broniscer A. et al.

(2009) изучили переносимость и безопасность применения эрлотиниба и курса ЛТ у больных первичными глиальными ОГМ G_{III-IV} (исследование I фазы), в результате чего достигнута высокая одногодичная выживаемость пациентов – 56 %, а 24 месяца прожили 40 % больных. Подобные результаты зарождают уверенность в возможности более качественного управления продолжительностью жизни детей с высокозлокачественными ОГМ и обнадеживают других исследователей в этой области.

Заключение. Результаты лечебных мероприятий у больных детского возраста при впервые выявленных злокачественных ОГМ трудно характеризовать удовлетворительно, в этом направлении так и не получено значимых результатов, что сказалось на отсутствии увеличения показателей безрецидивной и общей выживаемости пациентов.

Исследование молекулярных механизмов, лежащих в основе возникновения и прогрессии опухолей, привело к появлению нового класса препаратов с таргетным эффектом, в том числе низкомолекулярных ингибиторов тирозинкиназ. Использование этого класса лекарств позволяет воздействовать на ключевые механизмы патогенеза: ангиогенез, инвазия опухолевых клеток и, соответственно, управлять темпами прогрессирования опухоли. Торможение развития высокозлокачественной ОГМ способно привести к увеличению общей выживаемости больных детского возраста.

На сегодняшний день наиболее перспективно выявить специфические молекулярные пути, определить онкогенные механизмы резистентности опухолей и возникновения рецидивов. По результатам клинических исследований удалось создать ряд препаратов, успешно ингибирующих важнейшие элементы сигнальных путей в злокачественных опухолях. Это дает шанс в регулировании поведения этих агрессивных опухолей у больных детского возраста.

Анализ генетических особенностей глиом у детей позволит основательно подойти к вопросу организации новых исследований для поиска оптимальных методов лечения этой категории больных. Дальнейшее исследование ключевых ферментов сигнальных путей позволит применить арсенал таргетных препаратов для терапии глиальных опухолей, что, несомненно, обеспечит управляемую общую выживаемость у детей с агрессивными неоплазиями головного мозга.

Список условных сокращений:

ВОЗ – Всемирная организация здравоохранения (World Health Organization)

ИТК – низкомолекулярные ингибиторы тирозинкиназных рецепторов (low molecular weight inhibitors of receptor tyrosine kinases)

ЛТ – лучевая терапия (beam therapy)

м-РНК – матричная рибонуклеиновая кислота (messenger ribonucleic acid)

ОГМ – опухоли головного мозга (brain tumors)
ХТ – химиотерапия (chemotherapy)
ЦНС – центральная нервная система (central nervous system)
АКТ – Внутриклеточный фермент сигнального пути
(RAC-alphaserine/threonine-proteinkinase)
BRAF – гомолог вирусного онкогена саркомы v-Raf B1 у млекопитающих (homologue of sarcoma's viral oncogene v-Raf B1 in mammals)
EGFR – эпидермального фактора роста (epidermal growth factor)
EORTC – Европейское организация по изучению и лечению рака (European Organisation for Research and Treatment of Cancer)
G – степень злокачественности опухоли (grade)
HIF-1 – Фактор индуцируемый гипоксией (Hypoxia-inducible factors)
mTOR – Мишень рапамицина (mammalian target of rapamycin)
NF1 – ген нейрофиброматоза-1 (neurofibromatosis gene-1)
p53 – ген супрессор (suppressor gene)
PDGFR – тромбоцитарный фактор роста (platelet derived growth factor)
PI3K – Фосфатидилинозитол-3-киназы (Phosphoinositide 3-kinases)
PTEN – гомолог фосфатазы и тензина (phosphatase and tensin homologue)
RAS – Протоонкоген, представитель семейства белков Ras
Rb-1 – ген белка ретинобластомы (retinoblastoma a protein gene)

Список литературы

1. Никифоров Б.М. Опухоли головного и спинного мозга. Руководство по детской неврологии [под ред. В.И. Гузевой]. – СПб., 1998. – С.366-385.
2. Antonelli M. Prognostic significance of histological grading, p53 status, YKL-40 expression, and IDH1 mutations in pediatric high-grade gliomas // J Neurooncol. – 2010. – Vol. 99. – P. 209-215.
3. Arslan A. Characteristics of childhood glial tumors, management approaches and life expectancy of the patients // J BUON – 2014. – Vol. 19, N 3. – P. 724-732.
4. Bielen A. Enhanced efficacy of IGF1R inhibition in pediatric glioblastoma by combinatorial targeting of PDGFR α/β // Mol Cancer Ther. – 2011. – Vol. 10, N 8. – P. 1407-1418.
5. Broniscer A. Phase I and pharmacokinetic studies of erlotinib administered concurrently with radiotherapy for children, adolescents, and young adults with high-grade glioma // Clin Cancer Res. – 2009. – Vol. 15. – P. 701-707.

6. Cabanas R. Treatment of children with high grade glioma with nimotuzumab: a 5-year institutional experience // *MAbs.* – 2013. – Vol. 5, N 2. – P. 202-207.
7. Cerami E. Automated network analysis identifies core pathways in glioblastoma // *PLoSOne.* – 2010. – Vol. 5. – e8918.
8. Dolecek T.A. CBTRUS statistical report: primary brain and central nervous system tumors diagnosed in the United States in 2005–2009 // *NeurOncol.* – 2012. – Vol. 14, Suppl. 5. – P. 49.
9. Fan Q. A dual phosphoinositide-3-kinase alpha/mTOR inhibitor cooperates with blockade of epidermal growth factor receptor in PTEN-mutant glioma // *Cancer Res.* – 2007. – Vol. 67. – P. 7960-7965.
10. Finlay J.L., Zacharoulis S. The treatment of high grade gliomas and diffuse intrinsic pontine tumors of childhood and adolescence: a historical - and futuristic – perspective // *J Neurooncol.* – 2005. – Vol. 75. – P. 253-266.
11. Fischer I. Angiogenesis in gliomas: biology and molecular pathophysiology // *Brain Pathol.* – 2005. – Vol. 15. – P. 297-310.
12. Fujisawa H. Loss of heterozygosity on chromosome 10 is more extensive in primary (de novo) than in secondary glioblastomas // *Lab Invest.* – 2000. – Vol. 80, N 1. – P. 65-72.
13. Herrington B., Kieran M.W. Small molecule inhibitors in children with malignant gliomas // *Pediatr Blood Cancer.* – 2009. – Vol. 53. – P. 312-317.
14. Huang T. Targeted therapy for malignant glioma patients: lessons learned and the road ahead // *Neurotherapeutics.* – 2009. – Vol. 6. – P. 500-512.
15. Inda M.M. Glioblastoma multiforme: a look inside its heterogeneous nature // *Cancers (Basel).* – 2014. – Vol. 6, N 1. – P. 226-239.
16. Jemal A. Cancer statistics, 2010 // *CA Cancer J Clin.* – 2010. – Vol. 60. – P. 277-300.
17. Khatua S. Overexpression of the EGFR/FKBP12/HIF-2alpha pathway identified in childhood astrocytomas by angiogenesis gene profiling // *Cancer Res.* – 2003. – Vol. 63. – P. 1865-1870.
18. Knobbe C.B., Reifenberger G. Genetic alterations and aberrant expression of genes related to the phosphatidylinositol-3'-kinase/protein kinase B (Akt) signal transduction pathway in glioblastomas // *Brain Pathol.* – 2003. – Vol. 13. – P. 507-518.
19. Lanphear J., Sarnaik S. Presenting symptoms of pediatric brain tumors diagnosed in the emergency department // *PediatrEmerg Care.* – 2014. – Vol. 30, N 2. – P. 77-80.
20. Louis D. The 2007 WHO classification of tumours of the central nervous system // *ActaNeuropathol.* – 2007. – Vol. 114. – P. 97-109.
21. MacDonald T.J., Aguilera D., Kramm C.M. Treatment of high-grade glioma in children and adolescents // *NeurOncol.* – 2011. – Vol. 13, N 10. – P. 1049-1058.

22. Moen M. Bevacizumab: in previously treated glioblastoma // *Drugs*. – 2010. – Vol. 70. – P. 181-189.
23. Nakamura M. Molecular pathogenesis of pediatric astrocytic tumors // *NeurOncol*. – 2007. – Vol. 9. – P. 113-123.
24. Parekh C. Treatment of children with recurrent high grade gliomas with a bevacizumab containing regimen // *J Neurooncol*. – 2011. – Vol. 103, N 3. – P. 673-680.
25. Paugh B.S. Integrated molecular genetic profiling of pediatric high-grade gliomas reveals key differences with the adult disease // *J ClinOncol*. – 2010. – Vol. 28, N 18. – P. 3061-3068.
26. Pollack I. Phase I trial of imatinib in children with newly diagnosed brainstem and recurrent malignant gliomas: a Pediatric Brain Tumor Consortium report // *NeurOncol*. – 2007. – Vol. 9. – P. 145-160.
27. Reardon D.A. Phase 1 trial of gefitinib plus sirolimus in adults with recurrent malignant glioma // *Clin Cancer Res*. – 2006. – Vol. 12. – P. 860-868.
28. Reifenberger G. Collins V. Pathology and molecular genetics of astrocytic gliomas // *J Mol Med*. – 2004. Vol. 82. – P. 656-670.
29. Siegel R., Ma J., Zou Z., Jemal A. Cancer statistics, 2014 // *CA Cancer J Clin*. – 2014. – Vol. 64, N 1. – P. 9-29.
30. Stupp R. Chemoradiotherapy in malignant glioma: standard of care and future directions // *J ClinOncol*. – 2007. – Vol. 25. – P. 4127-4136.
31. Sturm D. Paediatric and adult glioblastoma: multifactorial (epi)genomic culprits emerge // *Nat Rev Cancer*. – 2014. – Vol. 14, N 2. – P. 92-107.
32. Thiel G. Somatic mutations in the neurofibromatosis 1 gene in gliomas and primitive neuroectodermal tumours // *Anticancer Res*. – 1995. – Vol. 15. – P. 2495-2499.
33. Van Den Bent M.J. Randomized phase II trial of erlotinib versus temozolomide or carmustine in recurrent glioblastoma: EORTC brain tumor group study 26034 // *J ClinOncol*. – 2009. – Vol. 27. – P. 1268-1274.
34. Vanan M.I., Eisenstat D.D. Management of high-grade gliomas in the pediatric patient: Past, present and future // *NeurooncolPract*. – 2014. – Vol. 1, N 4. – P. 145-157.
35. Vaquero J. Expression of vascular permeability factor in glioblastoma specimens: correlation with tumor vascular endothelial surface and peritumoral edema // *J Neurooncol*. – 2000. – Vol. 49. – P. 49-55.
36. Wilne S. Progression from first symptom to diagnosis in childhood brain tumours // *Eur J Pediatr*. – 2012. – Vol. 171, N 1. – P. 87-93.
37. Wisoff J.H. Current neurosurgical management and the impact of the extent of resection in the treatment of malignant gliomas of childhood: a report of the Children's Cancer Group trial no.

CCG-945 // J Neurosurg. – 1998. – Vol. 89. – P. 52-59.

38. Yip S., Iafrate A.J., Louis D.N. Molecular diagnostic testing in malignant gliomas: a practical update on predictive markers // J NeuropatholExp Neurol. – 2008. – Vol. 67. – P. 1-15.

39. Zhang L. Wild-type p53 suppresses angiogenesis in human leiomyosarcoma and synovial sarcoma by transcriptional suppression of vascular endothelial growth factor expression // Cancer Res. – 2000. – Vol. 60. – P. 3655-3661.