

ВЛИЯНИЕ СТЕПЕНИ РЕЗЕКЦИИ НА ПЕРВЫЙ И ВТОРОЙ БЕЗРЕЦИДИВНЫЙ ПЕРИОД У ПАЦИЕНТОВ С ПЕРВИЧНОЙ ГЛИОБЛАСТОМОЙ В ЭРУ СОВРЕМЕННОЙ ХИМИОЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИИ

Скляр С. С.¹, Улитин А. Ю.^{1,2}, Мацко М. В.^{3,4,5},
Мацко Д. Е.^{1,3,4,5}, Иевлева А. Г.^{6,7}, Имянитов Е. Н.^{2,6,7},
Зрелов А. А.¹, Бакшеева А. О.⁸, Сафаров Б. И.¹

¹ «Российский научно-исследовательский нейрохирургический институт им. проф. А. Л. Поленова»
– филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В. А. Алмазова»

Минздрава РФ, Санкт-Петербург,

² ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И. И. Мечникова»

Минздрава РФ, Санкт-Петербург,

³ ГБУЗ «Санкт-Петербургский клинический научно-практический центр специализированных
видов медицинской помощи (онкологический)», Санкт-Петербург,

⁴ ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет», Санкт-Петербург,

⁵ ЧОУ ВО «Санкт-Петербургский медико-социальный институт», Санкт-Петербург,

⁶ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н. Н. Петрова»

Минздрава РФ, Санкт-Петербург,

⁷ ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет»

Минздрава РФ, Санкт-Петербург,

⁸ СПб ГБУЗ «Детский городской многопрофильный клинический центр высоких медицинских
технологий им. К. А. Раухфуса» Минздрава РФ, Санкт-Петербург

EFFECT OF THE DEGREE OF RESECTION ON THE FIRST AND SECOND RELAPSE-FREE PERIOD OF PATIENTS WITH PRIMARY GLIOBLASTOMA IN THE ERA OF MODERN CHEMORADIOTHERAPY

Sklyar S. S.¹, Ulitin A. Yu.^{1,2}, Matsko M. V.^{3,4,5}, Matsko D. E.^{1,3,4,5}, Ievleva A. G.^{6,7},
Imyanitov E. N.^{2,6,7}, Zrelov A. A.¹, Baksheeva A. O.⁸, Safarov B. I.¹

¹ Russian Research Neurosurgical Institute named after prof. A. L. Polenov — a branch of the FSBI “National Medical
Research Center n.a. V.A. Almazov” of the Ministry of Health of the Russian Federation, St. Petersburg,

² “North-Western State Medical University n.a. I. I. Mechnikov” of the Ministry of Health of the Russian Federation, St. Petersburg,

³ “St. Petersburg Clinical Scientific and Practical Center for Specialized Types of Medical Care (Oncological)”, St. Petersburg,

⁴ “St. Petersburg State University”, St. Petersburg,

⁵ “St. Petersburg Medical and Social Institute”, St. Petersburg,

⁶ “National Medical Research Center of Oncology n.a. N. N. Petrov” of the Ministry of Health of the Russian Federation,
St. Petersburg,

⁷ “St. Petersburg State Pediatric Medical University” of the Ministry of Health of the Russian Federation, St. Petersburg,

⁸ Children’s City Multidisciplinary Clinical Center of High Medical Technologies n.a. K. A. Rauchfus”
of the Ministry of Health of the Russian Federation, St. Petersburg

АКТУАЛЬНОСТЬ. В современной медицинской литературе растет число научных исследований, где подчеркивается приоритетное значение генетического статуса опухоли для продолжительности жизни пациентов. В тоже время все чаще поднимается вопрос о роли степени резекции первичной глиобластомы в прогнозе заболевания.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ – изучение прогностической роли степени резекции первичной и рецидивирующей глиобластомы.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ. Проведен анализ первого и второго безрецидивных периодов (БРП) у 34 пациентов в возрасте от 28 до 81 года с первичной глиобластомой. Диагноз после каждой операции устанавливался в соответствии с классификацией опухолей ЦНС ВОЗ 2016 года. Все пациенты после первой операции получали лучевую терапию (ЛТ) (60 Гр) и химиотерапию (ХТ) темозоломидом (2–18 циклов). При прогрессировании заболевания всем пациентам проводилось повторное хирургическое лечение. ХТ во второй линии получили 27 пациентов (79,4 %), из них 11 (40,7 %) больных продолжили получать темозоломид. Изучено влияние мутаций в генах IDH1 и IDH2, экспрессии гена MGMT (определялись в материале от первой и второй операций) и проводимого лечения на продолжительность жизни пациентов.

РЕЗУЛЬТАТЫ. Длительность первого БРП со статистической достоверностью оказалась выше в группе больных после субтотальной резекции опухоли (14,9 мес.; $p \geq 0,05$). На медиану первого БРП оказал влияние уровень экспрессии гена MGMT ($p=0,036$). Тотальная резекция опухоли увеличивает первый БРП только при высоком уровне экспрессии гена MGMT, но без статистически значимых различий (7,6 vs 2,7 мес.; $p=0,6$).

При прогрессировании заболевания экспрессия гена MGMT уже не оказывала влияния на продолжительность жизни пациентов ($p=0,09$), при этом на второй БРП оказало влияние тотальное удаление опухоли ($p \geq 0,05$).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. Длительность первого БРП со статистической достоверностью зависела от экспрессии гена MGMT в опухоли, а степень циторедукции увеличивала БРП исключительно в группе с высокой экспрессией гена MGMT. При прогрессировании заболевания ген MGMT теряет свою предиктивную роль, но возрастает прогностическое значение степени резекции опухоли.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: первичная глиобластома, ген MGMT, степень резекции опухоли.

Хирургический этап лечения является неотъемлемой частью терапии пациентов с астроцитомами, в том числе, с глиобластомой (ГБ) [1, 2]. В первую очередь удаление опухоли направленно на устранение масс-эффекта с целью разрешения внутричерепной гипертензии и уменьшения неврологического дефицита, а также получения достаточного объема материала для проведения гистологического исследования с выполнением иммуногистохимии и молекулярно-генетического анализа.

В нейроонкологическом сообществе сформировался устойчивый стереотип о роли объема циторедукции в выживаемости пациентов с первичной ГБ. Однако некоторые исследования продемонстрировали лишь умеренное влияние тотальной резекции глиобластомы на прогноз в условиях современного комбинированного лечения (лучевая и химиотерапия) [3–7]. Принимая во внимание повышенный риск возникновения неврологического дефицита и снижения функционального статуса пациента после радикального удаления опухоли, способных приводить в ряде случаев к отсрочке дальнейшего лечения, вопрос о влиянии степени резекции на выживаемость больных является весьма актуальным.

Анализ осложнений после частичного удаления ГБ и биопсии опухоли при ее локализации в функционально значимых зонах головного мозга, показал снижение функционального статуса пациентов именно при частичной резекции глиобластомы [8]. После биопсии новообразования (удаление менее 50 % объема опухоли) не только функциональный статус пациентов оказался выше, но и их продолжительность жизни [8]. В одной из последних научных работ, посвященных данному вопросу установлено, что при тотальном удалении ГБ с размером опухоли до 6 см., шансов у пациента дожить до 2 лет на 5 % больше, чем при субтотальной резекции и открытой биопсии, а при больших размерах новообразования открытая биопсия позволяет добиться такой же 2-х летней выживаемости при условии проведения лучевой и химиотерапии, как и при тотальном удалении (а в некоторых случаях даже больше) [9].

В то время, как все чаще поднимается вопрос о влиянии степени резекции на выживаемость пациентов с первичной глиобластомой, ген MGMT продолжает подтверждать позицию единственного пре-

диктивного маркера на сегодняшний день при лечении данной патологии [10–13]. Именно, с низкой активностью этого гена ассоциируется более длительная продолжительность жизни больных при условии проведения химиотерапии [14, 15]. Таким образом, молекулярно-генетические характеристики опухоли и, как следствие, ответ на проводимую терапию выдвигаются на первый план в прогнозе заболевания.

Более четкое мнение имеется в отношении влияния степени резекции на выживаемость при повторном удалении ГБ. По данным литературы, при прогрессировании заболевания именно тотальное удаление опухоли способствует более длительной продолжительности жизни [7, 16, 17]. Объяснить это можно увеличением числа резистентных к лечению клонов опухоли, появлением новых мутаций, которых ранее в опухоли не было. Подчеркнем, что в настоящее время отсутствует четкое представление о роли молекулярных маркеров в выживаемости пациентов с рецидивными глиобластомами.

Материалы и методы.

Работа основана на проспективном анализе результатов лечения 34 пациентов в возрасте старше 18 лет с первичной глиобластомой супратенториальной локализации. В каждом случае оценивались особенности клинической картины, результаты гистологического (в том числе, иммуногистохимического) и молекулярно-генетического анализов в материалах от первой и второй операций. Каждый больной подписал информированное согласие на участие в данном исследовании.

Клиническая характеристика пациентов представлена в таблице 1.

После установления клинического диагноза «глиобластома» всем пациентам выполнялось хирургическое лечение с разной степенью резекции опухоли: тотальная, субтотальная, частичная и биопсия. Под макроскопически тотальным удалением понималась резекция 95 % опухоли и более, под субтотальным – 80–94 %, частичным – 79–50 % и открытой биопсией – <50 % [1]. При удалении первичной опухоли ни в одном случае степень циторедукции не была меньше 50 %. Объем резекции оценивался по данным МРТ головного мозга с контрастным усилением, выполненной на 2–3 сутки после операции. После проведения хирургического этапа лечения все паци-

Таблица 1. Клиническая характеристика пациентов с первичной и рецидивирующей глиобластомой

клинические характеристики		1 операция/ 1-я линия терапии	2 операция/ 2-я линия терапии
34 пациента			
Пол			
Мужчины		14 (41,2 %)	
Женщины		20 (58,8 %)	
медиана возраста (года)		47,5	
объем поражения			
1 доля		24 (70,6 %)	22 (64,7 %)
более 1 доли, но без базальных структур		6 (17,6 %)	4 (11,8 %)
поражение базальных структур		4 (11,8 %)	8 (23,5 %)
локализация			
правое полушарие		12 (35,3 %)	14 (41,2 %)
левое полушарие		17 (50 %)	13 (38,2 %)
оба полушария		1 (2,9 %)	1 (3 %)
полушария+базальные структуры		4 (11,8 %)	6 (17,6 %)
объем циторедукции			
близко к тотальному		13 (38,2 %)	15 (44,1 %)
Субтотально		13 (38,2 %)	10 (29,5 %)
Частично		8 (23,6 %)	7 (20,4 %)
Биопсия		0 (0 %)	2 (6 %)
лучевая терапия/радиохирургия			
лучевая терапия	без темозоломида	13 (38,2 %)	10 (29,4 %)
	с темозоломидом	21 (61,8 %)	0 (0 %)
гамма нож/кибер нож		0 (0 %)	3 (8,8 %)
не получали лучевую терапию		0 (0 %)	21 (61,8 %)
лекарственная терапия			
Темозоломид			
2–5 циклов		6 (17,6 %)	9 (26,5 %)
6–18 циклов		28 (82,4 %)	2 (5,9 %)
другая терапия		0 (0 %)	16 (47 %)
не получали терапию		0 (0 %)	7 (20,6 %)

енты получили лучевую терапию и химиотерапию препаратом темозоломид от 2 до 18 циклов. При прогрессировании заболевания всем пациентам проводилось повторное удаление опухоли с последующей ЛТ/радиохирургическим лечением и лекарственной терапией в части случаев (табл. 1).

Ответ на проводимую терапию оценивался по данным МРТ головного мозга с контрастным усилением каждые 2 цикла химиотерапии и каждые 2–4 месяца после ее окончания согласно критериям международной группы RANO (Response Assessment in

Neuro-Oncology Working Group). В тех случаях, когда было необходимо исключить псевдопрогрессию опухоли проводилось ПЭТ-КТ с метионином.

Гистологический диагноз устанавливался в соответствии с классификацией ВОЗ (2016) [18]. После каждой операции проводился гистологический анализ опухолевой ткани. При иммуногистохимическом исследовании использовались антитела: GFAP (poly, DakoCytomation), Ki-67 (MIB-1, DakoCytomation), а при проведении дифференциальной диагностики – Syn (27G12, DakoCytomation), NB (NB 84A, Leica). При ядерном окрашивании антителом Ki-67 определялся процент окрашенных клеток к их общему числу. При анализе цитоплазматического окрашивания (антитела GFAP, Syn, NB) использовался полуколичественный метод: 0 – окрашивание отсутствует, 1+ – слабое окрашивание, 2+ – умеренное окрашивание, 3+ – интенсивное окрашивание.

Материалом для проведения молекулярно-генетического исследования также являлись образцы опухолевой ткани, из которых выделялась матричная РНК по ранее описанной методике [19]. Генетический анализ проводился в материалах от первой и второй операций и включал анализ относительной экспрессии мРНК гена MGMT при помощи полимеразной цепной реакции (ПЦР) в режиме реального времени на оборудовании CFX96 Real-Time PCR DetectionSystem (BioRadLaboratories, США). Определение мутаций в генах IDH1 (экзон 4) и IDH2 (экзон 4) выполнялось при помощи анализа кривых плавления ПЦР-продуктов с высоким разрешением (HRMA – HighResolutionMeltingAnalysis) с последующим секвенированием ДНК. Праймеры и метки, используемые в анализах, представлены в таблице 2.

Таблица 2. Праймеры и метки, используемые для определения экспрессии гена MGMT, и наличия мутаций в генах IDH1 (экзон 4) и IDH2 (экзон 4)

ген/локус	последовательность праймеров и TaqMan-метки
MGMT	F: TGAAATGAAACGCACCACACT R: TGGGACCTCCACGGCATC P: CAGACCCTGCTCACAACCAGAC
IDH1, экзон 4	F: GTCTTCAGAGAAGCCATTATC R: CACATACAAGTTGGAAATTTCTAG
IDH2, экзон 4	F: AGTTCAAGCTGAAGAAGATGTG R: TCTCCAACCTGGCCTACCT

Экспрессия рассчитывалась как разность между количеством кДНК гена-мишени и гена-рефери: ΔCt (где Ct – Cyclethreshold (относительная экспрессия гена) = Ct (ген-мишень) – Ct (ген-рефери, SDHA)). Разделение на низкий и высокий уровни экспрессии определялись ранее на основании анализа выборки из 50 образцов солидных опухолей.

Статистическая обработка полученных клинических результатов проводилась с помощью про-

граммы STATISTICA for Windows (версия 10 Лиц. BXXR310F964808FA-V). Оценка влияния на длительность БРП клинических и молекулярно-генетических характеристик осуществлялась посредством модуля «анализ выживаемости» (Cox's F-test и Gehan's Wilcoxon test). Согласно руководству к модулю выбиралось большее значение «p» из результатов 2 тестов. Оценка функции выживания проводилась с помощью метода Каплана-Мейера на основе исследования цензурированных данных с определением ее медианы. Все различия считались достоверными при доверительной вероятности не менее 95 % (уровень значимости $p < 0,05$).

Результаты.

Из 34 пациентов, включенных в исследование, мужчин было 14. Медина возраста исследуемой группы составила 47,5 лет. Подробная клиническая характеристика представлена в таблице 1.

Оценка мутаций в генах IDH1 и IDH2 проводилась у 33 больных в материалах от первой и второй операции. Наличие альтерации в гене IDH1(R 132H) было зарегистрировано в первичной глиобластоме в 3 случаях (9,1 %).

Молекулярно-генетические характеристики первичной и рецидивирующей глиобластомы представлены в таблице 3.

Несмотря на то, что медиана первого БРП при наличии мутации в гене IDH1 (R 132H) была выше на 11,4 месяца (22,5 vs 11,1 мес.), статистической значимости получено не было ($p = 0,56$). Объяснить это можно небольшой встречаемостью мутации в гене IDH1 в исследуемой группе.

Таблица 3. Молекулярно-генетические характеристики первичной и рецидивирующей глиобластомы

Параметры	первичная глиобластома	рецидивирующая глиобластома
мутации в генах IDH1 и IDH2 (n=33)		
есть мутация IDH1(R 132H)	3 (9,1 %)	4 (12,2 %)
мутация отсутствует	30 (90,9 %)	29 (87,8 %)
экспрессия мРНК в гене MGMT (n=34)		
Низкая	26 (76,5 %)	22 (64,8 %)
Высокая	8 (23,8 %)	12 (35,2 %)

Таблица 4. Уровень экспрессии мРНК гена MGMT в зависимости от локализации первичной глиобластомы

уровень экспрессии гена MGMT	1 доля головного мозга (n=24)				более 1 доли головного мозга (n=10)	
	ВД (n=11)	ТД (n=6)	ЛД (n=6)	ЗД (n=1)	с вовлечением базальных структур (n=6)	без вовлечения базальных структур (n=4)
низкий (n=26)	10	5	3	0	5	3
высокий (n=8)	1	1	3	1	1	1

Примечание: ВД – височная доля; ТД – теменная доля; ЛД – лобная доля; ЗД – затылочная доля

Все пациенты были разделены на 2 биологических подтипа по уровню экспрессии мРНК гена MGMT: 1 подтип – с низкой экспрессией гена (DCt равной 2 и выше) и 2 подтип – с высокой экспрессией гена (DCt равной 1,9 и ниже) (табл. 3).

На длительность первого БРП статистически достоверное влияние оказала экспрессия гена MGMT ($p = 0,036$). При низкой экспрессии гена MGMT медиана первого БРП составила 12,3 мес., тогда как при высокой – 8 месяцев (рис. 1).

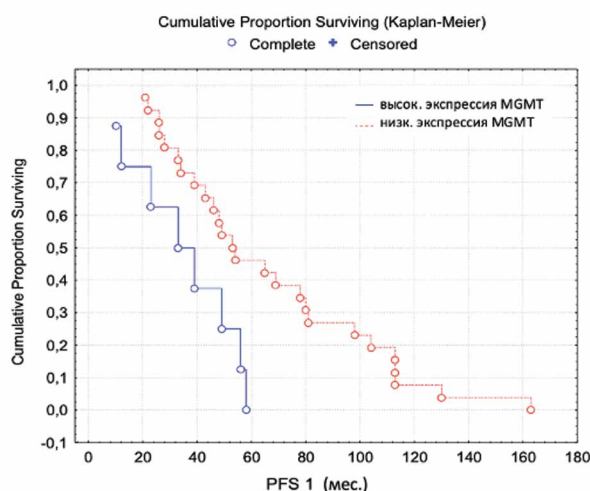


Рисунок 1. Первый безрецидивный период в зависимости от уровня экспрессии гена MGMT ($p = 0,036$).

Отдельно проведена оценка экспрессии гена MGMT в зависимости от локализации первичной глиобластомы. Результаты представлены в таблице 4.

Низкая экспрессия гена MGMT наиболее часто регистрировалась при локализации опухоли в височной доле головного мозга (41,6 %, 10/24).

При оценке влияния степени резекции на длительность первого БРП получены следующие результаты. Медиана первого БРП со статистической достоверностью была выше при субтотальном удалении опухоли (14,9 мес.) (субтот. vs тотальн. $p = 0,038$; субтот. vs частично $p = 0,05$). При тотальной резекции и частичном удалении опухоли медиана БРП практически не отличалась (9,8 и 9,7 мес., соответственно) (рис. 2).

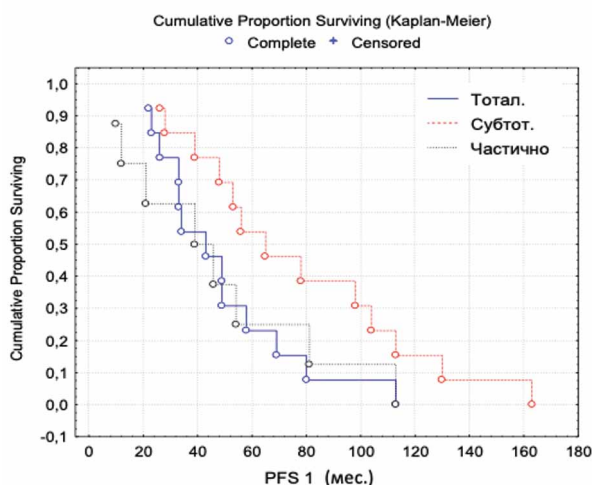


Рисунок 2. Первый безрецидивный период в зависимости от степени резекции.

Проведен анализ влияния радикальности удаления опухоли на длительность первого БРП в зависимости от экспрессии гена MGMT (табл. 5).

Таблица 5. Медиана первого БРП в зависимости от степени резекции и биологического подтипа первичной глиобластомы.

экспрессия гена MGMT	медиана первого БРП (мес.) (число случаев)	
	тотальное удаление опухоли	нерадикальное удаление опухоли (частичное и субтотальное)
низкая (1 подтип)	8,8 (n=9)	13,7 (n=17)
высокая (2 подтип)	7,6 (n=4)	2,7 (n=4)

Безрецидивная продолжительность жизни была достоверно выше в группе с низкой экспрессией гена MGMT при наличии остаточной опухоли после оперативного вмешательства ($p \geq 0,05$). Самые низкие показатели БРП наблюдались у пациентов с высокой экспрессией гена MGMT. При этом медиана БРП при радикальном удалении ГБ у больных с высокой экспрессией гена MGMT была выше на 4,8 месяца по сравнению с нерадикальной циторедукцией (рис. 3).

При прогрессировании заболевания всем пациентам проводилось повторное хирургическое лечение. Тотально удалить опухоль удалось у 15 (44,1 %) больных, субтотальная резекция проведена в 10 (29,4 %) частичная – в 7 (20,6 %) случаях и 2 (5,9 %) пациентам выполнена только биопсия. Самый высокий показатель выживаемости зарегистрирован нами после тотального удаления рецидива глиобластомы (5 месяцев). Медиана второго БРП со статистической достоверностью была выше при радикальном и субтотальном удалении рецидива опухоли, по сравнению

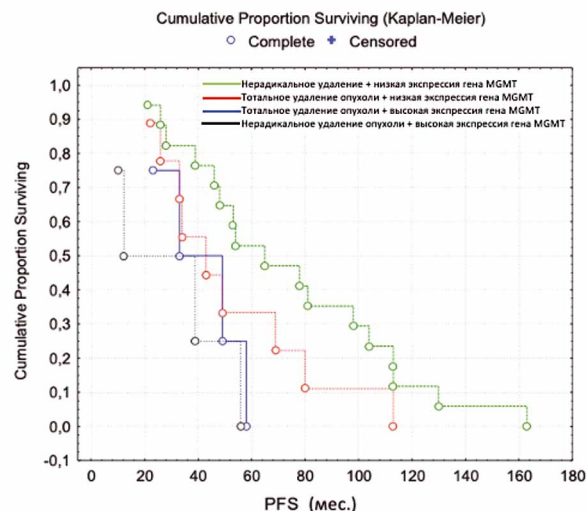


Рисунок 3. Первый безрецидивный период в зависимости от степени циторедукции и биологического подтипа первичной ГБ. Нерадикальное удаление + низкая экспрессия гена MGMT (зеленая линия); тотальное удаление опухоли + низкая экспрессия гена MGMT (красная линия); нерадикальное удаление опухоли + высокая экспрессия гена MGMT (черная линия); тотальное удаление опухоли + высокая экспрессия гена MGMT (синяя линия).

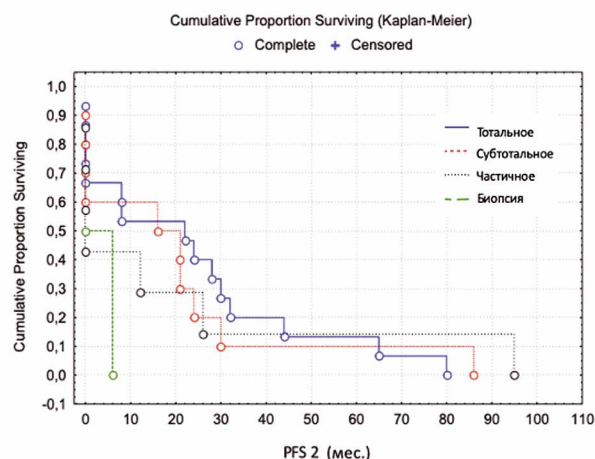


Рисунок 4. Второй безрецидивный период в зависимости от объема циторедукции.

с биопсией (5 vs 0 мес., $p=0,04$; 4,2 vs 0 мес., $p=0,05$, соответственно). Также отмечена статистическая значимость при сравнении второго БРП после тотальной и частичной циторедукции (5 vs 2,3 мес., $p=0,05$) (рис. 4).

Нами не было выявлено статистически достоверного влияния на длительность второго БРП наличия мутации в гене IDH1 (R 132H) ($p=0,93$) и уровня экспрессии гена MGMT ($p=0,09$). Следует отметить, что медиана второго БРП оказалась даже выше у пациентов с высокой экспрессией гена MGMT, по сравнению с низкой активностью гена (3,7 vs 1,6 мес.) (табл. 6).

Таблица 6. Характеристика больных при проведении 2-й линии ХТ темозоломидом после рецидива глиобластомы

№	экспрессия мРНК гена MGMT (DCt)	ХТ 2 линия (тем), число циклов	2-й БРП (мес.)	ответ на 2-ю линию ХТ
1	высокая	2	0	ПР
2	высокая	4	6,6	нет РО
3	высокая	8	18,4	нет РО
4	низкая	2	4,8	ПР
5	низкая	2	0	ПР
6	низкая	2	0	ПР
7	низкая	3	0	нет РО
8	низкая	2	0	ПР
9	низкая	4	10,1	нет РО
10	низкая	4	5,5	нет РО
11	низкая	7	7,3	СТ

Примечание: ХТ – химиотерапия; БРП – безрецидивный период; тем – темозоломид; ПР – продолженный рост; РО – резидуальная опухоль; СТ – стабилизация

Ни в одном случае с низкой экспрессией гена MGMT в материале от второй операции не был зарегистрирован объективный ответ при повторном назначении темозоломида.

Обсуждение.

До недавнего времени у большинства нейрохирургов не возникало сомнений, что именно степень резекции является ведущим методом лечения, который определяет выживаемость пациентов с глиобластомой. В последние годы стали появляться публикации, описывающие быстрое наступление рецидива

у пациентов с глиобластомой даже в случае радикального удаления опухоли [5–7]. Все изменилось после внедрения в нейроонкологическую практику темозоломида и открытия предиктивной роли гена MGMT [14, 18, 20]. Таким образом, первостепенная значимость объема резекции глиобластомы на продолжительность жизни была поставлена под сомнение.

Результаты настоящего исследования подтвердили предиктивную значимость гена MGMT до наступления рецидива. Первый БРП был лучше при низкой экспрессии гена MGMT ($p=0,036$). Что касается влияния степени резекции, то первый БРП был со статистической достоверностью выше в группе субтотального удаления ($p\geq 0,05$). Объяснение полученных нами результатов кроется в особенностях молекулярно-генетического статуса опухоли. В современной литературе существуют научные работы, где анализировалось влияние степени резекции на продолжительность жизни пациентов с оценкой статуса гена MGMT (табл. 7).

Во всех исследованиях с разным объемом резекции у пациентов с низкой активностью гена MGMT в опухоли длительность первого БРП была выше. Обращает на себя внимание работа F. Marchi с соавт. (2020), где так же, как и в нашем исследовании, влияния степени резекции на длительность первого БРП при низкой экспрессии гена MGMT не было выявлено [22]. Более высокие показатели первого БРП у пациентов с низкой экспрессией гена MGMT после нерадикальной циторедукции можем объяснить большим числом циклов ХТ темозоломидом в адъювантном режиме. При тотальном удалении опухоли субстрат для наблюдения отсутствует, в связи с чем больные получают меньшее число циклов ХТ. Продолжительность жизни пациентов с заведомо неблагоприятным прогнозом, т.е. с высоким уровнем активности гена MGMT, была выше при радикальном удалении опухоли (7,6 vs 2,7 мес.).

Таблица 7. Влияние степени резекции первичной глиобластомы на длительность первого БРП при оценке активности гена MGMT в опухоли. Обзор литературы и результаты собственного исследования

исследование	ген MGMT	число больных	средний возраст	БРП (месяцы)		
				степень резекции		
				тотальная	субтотальная и частичная	биопсия
F.W. Kreth et al. (2013) [21]	метилирован	83	61	15,0	н/д	12,0
	неметилирован	108		5,7	н/д	н/д
F. Gessler et al. (2018) [5]	метилирован	80	61	13,3	8,8	-
	неметилирован	95		9,0	8,5	-
F. Marchi et al. (2020) [22]	метилирован	41	59	9,0	13,0	5,0
	неметилирован	71		7,0	7,0	3,0
настоящее исследование (2021)	низкая экспрессия	26	47,5	8,8	13,7	-
	высокая экспрессия	8		7,6	2,7	-

Примечание: БРП – безрецидивный период; н/д – нет данных.

Таким образом, при низкой активности гена MGMT степень резекции не влияет на показатели выживаемости при обязательном проведении всего комплекса терапии, а у больных неблагоприятной прогностической группы значение объема циторедукции возрастает.

На сегодняшний день интраоперационные тесты для определения активности MGMT пока не разработаны. В литературе приводятся данные о том, что при локализации опухоли в лобной доле метилирование промотора гена MGMT встречается чаще, тогда как поражение нескольких долей сопряжено с отсутствием метилирования [23]. По результатам нашей работы низкий уровень экспрессии гена MGMT чаще встречался при локализации опухоли в височной доле.

Рецидивирование первичной глиобластомы пока неизбежно, а лечение этих пациентов является серьезной проблемой в нейроонкологии. Остается открытым вопрос в отношении показаний к выполнению повторного хирургического лечения: единого мнения нет, нейрохирурги опираются на собственный опыт и состояние пациента. Тем не менее, считается, что объем удаления рецидивной опухоли играет важную роль в продолжительности жизни пациентов [7, 16, 17, 24]. По результатам нашего исследования степень резекции при рецидиве статистически достоверно влияла на длительность второго БП ($p < 0,05$).

Проведение 2 линии терапии, без сомнения, приводит к увеличению жизни пациентов с глиобластомой и является рекомендуемым методом лечения при прогрессировании заболевания [1, 2, 24, 25]. Актуальным для клиницистов остается вопрос – какие препараты использовать? Повторное назначение темозоломида только в определенных случаях приводит к увеличению продолжительности жизни пациентов [26]. Ситуация усугубляется и тем, что по данным литературы единственный генетический предиктор (ген MGMT) при рецидивировании глиобластомы теряет свою значимость [16, 27], а новых молекулярных маркеров выживаемости пока нет. В нашем исследовании ни у одного пациента с низкой активностью гена MGMT в материалах от второй операции не был зарегистрирован ответ на химиотерапию темозоломидом.

Согласно данным медицинской литературы и нашим результатам, при первичной глиобластоме первостепенное значение в выживаемости пациентов играют молекулярно-генетический статус опухоли и проводимая терапия. Степень резекции влияет на продолжительность жизни больных только в группе пациентов с высокой активностью гена MGMT и при рецидивировании глиобластомы, что связано с одной стороны с потерей предиктивной значимости гена MGMT, с другой стороны – с ограничениями в проведении полного комплекса терапии после рецидива.

Список литературы

1. Nabors L. B. Central Nervous System Cancers. Version 3.2020. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology / L. B. Nabor, J. Portnow, M. Ahluwalia, J. Baehring, H. Brem, S. Brem, N. Butowski, J. L. Campian, S. W. Clark, A. J. Fabiano, P. Forsyth, J. Hattangadi-Gluth, M. Holdhoff, C. Horbinski, L. Junck, T. Kaley, P. Kumthekar, J. S. Loeffler, M. M. Mrugala, S. Nagpal, M. Pandey, I. Parney, K. Peters, V. K. Puduvalli, I. Robins, J. Rockhill, C. Rusthoven, N. Shonka, D. S. Shrieve, L. J. Swinnen, S. Weiss, P. Y. Wen, N. E. Willmarth, M. A. Bergman, S. D. Darlow // J Natl Compr Canc Netw. 2020 Nov 2;18(11):1537–1570. DOI: 10.6004/jncn.2020.0052.
2. Клинические рекомендации. Первичные опухоли центральной нервной системы. Разработчики: Ассоциация онкологов России, Ассоциация нейрохирургов России, Российское общество клинической онкологии. Одобрены научным советом Министерства Здравоохранения РФ / ред.совет.: Коновалов Н. А. и др. 2020.
3. Glas M. Long-term survival of patients with glioblastoma treated with radiotherapy and lomustine plus temozolomide / M. Glas, C. Hoppold, J. Rieger, D. Wiewrodt, O. Bähr, J. P. Steinbach, W. Wick, R. D. Kortmann, G. Reifenberger, M. Weller, U. J. Herrlinger // Clin Oncol.– 2009.– 10;27(8).– 1257–61. DOI: 10.1200/JCO.2008.19.2195.
4. Zhang C. Temozolomide for adult brain stem glioblastoma: case report of a long-term survivor / C. Zhang, Y. Yao, Y. Wang, Z. Chen, J. Wu, Y. Mao, L. Zhou // Int J Neurosci.– 2010.– 120(12).– 787–91. DOI: 10.3109/00207454.2010.520377.
5. Gessler F. Surgery for glioblastoma in light of molecular markers: impact of resection and MGMT promoter methylation in newly diagnosed IDH-1 wild-type glioblastomas / F. Gessler, J. D. Bernstock, S. Lescher, P. Baumgarten, P. N. Harter, M. Mittelbronn, T. Wu, V. Seifert, C. Senft // Neurosurgery.– 2019.– 1;84(1).– 190–197. DOI: 10.1093/neuros/nyy049.
6. Amelot A. IDH-Mutation Is a Weak Predictor of Long-Term Survival in Glioblastoma Patients / A. Amelot, P. De Cremoux, V. Quillien, M. Polivka, H. Adle-Biasette, J. Lehmann-Che, L. Françoise, A. F. Carpentier, B. George, E. Mandonnet, S. Froelich // PLoS One.– 2015.– 9;10(7): e0130596. DOI: 10.1371/journal.pone.0130596.
7. Ringel F. Clinical benefit from resection of recurrent glioblastomas: results of a multicenter study including 503 patients with recurrent glioblastomas undergoing surgical resection / F. Ringel, H. Pape, M. Sabel, D. Krex, H. C. Bock, M. Misch, A. Weyerbrock, T. Westermaier, C. Senft, P. Schucht, B. Meyer, M. Simon // Neuro-Oncology.– 2015.– 0.– 1–9. DOI: 10.1093/neuonc/nov145.
8. Byun J. Comparison of survival outcomes between partial resection and biopsy for primary glioblastoma: a propensity score-matched study / J. Byun, Y. H. Kim, S. J. Nam, J. E. Park, Y. H. Cho, H. S. Kim // World Neurosurg.– 2019.– 121: e858–66. DOI: 10.1016/j.wneu.2018.09.237.
9. Kim Y. J. Optimal extent of resection for glioblastoma according to site, extension, and size: a population-based study in the temozolomide era / Y. J. Kim, D. J. Lee, C. K. Park, I. A. Kim // Neurosurg Rev.– 2019.– 42(4).– 937–950. DOI: 10.1007/s10143-018-01071-3.
10. Мацко М. В. Морфологические и молекулярно-генетические особенности первичных глиобластом у пациентов с необычно

- высокой продолжительностью жизни / Мацко М. В., Волков Н. М., Улитин А. Ю., Моисеенко В. М., Имянитов Е. Н., Иевлева А. Г. // Сибирский онкологический журнал. – 2019. – 18(3). – 34–44. DOI: 10.21294/1814-4861-2019-18-3-34-44.
11. Yu W. O6-Methylguanine-DNA Methyltransferase (MGMT): Challenges and New Opportunities in Glioma Chemotherapy / W. Yu, L. Zhang, Q. Wei, A. Shao // *Front Oncol.* – 2019. – 9. – 1547. DOI: 10.3389/fonc.2019.01547.
12. Schaff L. R. Characterization of MGMT and EGFR protein expression in glioblastoma and association with survival / L. R. Schaff, D. Yan, S. Thyparambil, Y. Tian, F. Cecchi, M. Rosenblum, A. S. Reiner, K. S. Panageas, T. Hembrough, A. L. Lin // *J Neurooncol.* – 2020. – 146(1). – 163–170. DOI: 10.1007/s11060-019-03358-x.
13. Lukas R. V. Newly Diagnosed Glioblastoma: A Review on Clinical Management/ R. V. Lukas, D. A. Wainwright, E. Ladomersky, S. Sachdev, A. M. Sonabend, R. Stupp // *Oncology (Williston Park).* – 2019. – March. – 13; 33(3). – 91–100.
14. Hegi M. E. Mgmt gene silencing and benefit from temozolomide in glioblastoma/ M. E. Hegi, A. C. Diserens, T. Gorlia, M. F. Hamou, N. de Tribolet, M. Weller, J. M. Kros, J. A. Hainfellner, W. Mason, L. Mariani, J. E. Bromberg, P. Hau, R. O. Mirimanoff, J. G. Cairncross, R. C. Janzer, R. N. Stupp // *Engl. J. Med.* – 2005. – 352. – 997–1003. DOI: 10.1056/NEJMoa043331.
15. Matsko M. V. Predictive role of O⁶-methylguanine DNA methyltransferase status for the treatment of brain tumors / M. V. Matsko, E. N. Imaynitov // *Epigenetics Territory and Cancer.* – 2015. – 251–279. DOI: 10.1007/978-94-017-9639-2_9.
16. Quick J. Benefit of tumor resection for recurrent glioblastoma / J. Quick, F. Gessler, Dutzmann, E. Hattingen, P. N. Harter, L. M. Weise, K. Franz, V. Seifer, C. Senft // *J Neurooncol.* – 2014. – Apr; 117(2). – 365–72. DOI: 10.1007/s11060-014-1397-2.
17. Lu V. M. The Survival Effect of Repeat Surgery at Glioblastoma Recurrence and its Trend: A Systematic Review and Meta-Analysis / V. M. Lu, T. R. Jue, K. L. McDonald, R. A. Rovin // *World Neurosurg.* – 2018 Jul. – 115. – 453–459.e3. DOI: 10.1016/j.wneu.2018.04.016.
18. Louis D. N. WHO Classification of Tumours of the Central Nervous System / D. N. Louis, H. Ohgaki, O. D. Wiestler, W. K. Cavenee, eds. – Lyon. Revised 4th edition. International Agency for Research on Cancer. 2016.
19. Mitiushkina N. V. Detection of EGFR mutations and EML4-ALK rearrangements in lung adenocarcinomas using archived cytological slides / N. M. Mitiushkina, A. G. Iyevleva, A. N. Poltoratskiy, A. O. Ivantsov, A. V. Togo, I. S. Polyakov, S. V. Orlov, D. E. Matsko, V. I. Novik, E. N. Imyaninov // *Cancer Cytopathol.* – 2013. – 121. – 370–376. DOI: 10.1002/cncy.21281.
20. Stupp R. Radiotherapy plus concomitant and adjuvant temozolomide for glioblastoma / R. Stupp, W. P. Mason, M. J. van den Bent, M. Weller, B. Fisher, M. J. Taphoorn, K. Belanger, A. A. Brandes, C. Marosi, U. Bogdahn, J. Curschmann, R. C. Janzer, S. K. Ludwin, T. Gorlia, A. Allgeier, D. Lacombe, J. G. Cairncross, E. Eisenhauer, R. O. Mirimanoff // *N. Engl. J. Med.* – 2005. – 352. – 987–996. DOI: 10.1056/NEJMoa043330.
21. Kreth F. W. Gross total but not incomplete resection of glioblastoma prolongs survival in the era of radiochemotherapy / F. W. Kreth, N. Thon, M. Simon, M. Westphal, G. Schackert, G. Nikkhah, B. Hentschel, G. Reifenberger, T. Pietsch, M. Weller, J. C. Tonn // *Annals of Oncology.* – 2013. – 24(12). – 3117–312. DOI: 10.1093/annonc/mdt388.
22. Marchi F. The Impact of Surgery in IDH 1 Wild Type Glioblastoma in Relation With the MGMT Deregulation / F. Marchi, N. Sahnane, R. Cerutti, D. Cipriani, J. Barizzi, F. M. Stefanini, S. Epistolio, M. Cerati, S. Balbi, L. Mazzucchelli, F. Sessa, G. A. Pesce, M. Reinert, M. Frattini // *Frontiers in Oncology.* – 2020. – 24; 9:1569. DOI: 10.3389/fonc.2019.01569.
23. Paldor I. Frontal glioblastoma multiforme may be biologically distinct from non-frontal and multilobar tumors / I. Paldor, F. C. Pearce, K. J. Drummond, A. J. Kaye // *Clin Neurosci.* – 2016. – 34. – 128–132. DOI: 10.1016/j.jocn.2016.05.017.
24. Lee J. Hypofractionated Re-irradiation after Maximal Surgical Resection for Recurrent Glioblastoma: Therapeutic Adequacy and Its Prognosticators of Survival / J. Lee, S. S. Ahn, J. H. Chang, C. Suh // *Yonsei Med J.* – 2018. – 59(2). – 194–201. DOI: 10.3349/ymj.2018.59.2.194.
25. Azoulay M. Benefit of re-operation and salvage therapies for recurrent glioblastoma multiforme: results from a single institution / M. Azoulay, F. Santos, G. Shenouda, K. Petrecca, K. Oweida, M. C. Guiot, S. Owen, Panet-Raymond, L. Souhami, B. S. Abdulkarim // *J Neurooncol.* – 2017. – 132(3). – 419–426. DOI: 10.1007/s11060-017-2383-2.
26. Franceschi E. Temozolomide rechallenge in recurrent glioblastoma: when is it useful? / E. Franceschi, G. Lamberti, M. Visani, A. Paccapelo, A. Mura, G. Tallini, A. Pession, D. D. Biase, S. Minichillo, A. Tosoni, M. D. Battista, A. Cubeddu, S. Bartolini, A. A. Brandes // *Future Oncol.* – 2018. – 14(11). – 1063–1069. DOI: 10.2217/fon-2017-0681.
27. Sadones J. MGMT promoter hypermethylation correlates with a survival benefit from temozolomide in patients with recurrent anaplastic astrocytoma but not glioblastoma / J. Sadones, A. Michotte, C. Chaskis, R. Sciote, J. Menten, E. J. Joossens, T. Strauven, L. A. D'Hondt, D. Sartenar, S. F. Califice, K. Bierau, C. Svensson, J. De Grève, B. Neyns // *Eur. J. Cancer.* – 2009. – 45(1). – 146–153. DOI: 10.1016/j.ejca.2008.09.002.