

ISSN 2782-3806
ISSN 2782-3814 (Online)
УДК 616-006.484.04

ВТОРОЙ БЕЗРЕЦИДИВНЫЙ ПЕРИОД У ПАЦИЕНТОВ С ГЛИОБЛАСТОМОЙ. ЗНАЧЕНИЕ КЛИНИЧЕСКИХ, МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИХ И ТЕРАПЕВТИЧЕСКИХ ФАКТОРОВ В ПРОГНОЗЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ

Скляр С. С.¹, Воинов Н. Е.¹, Улитин А. Ю.^{1,2}, Мацко М. В.^{3,4}

¹ Российский научно-исследовательский нейрохирургический институт имени профессора А. Л. Поленова — филиал Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр имени В. А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург

² Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И. И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

³ Государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Санкт-Петербургский клинический научно-практический центр специализированных видов медицинской помощи (онкологический) имени Н. П. Напалкова», поселок Песочный, Санкт-Петербург, Россия

⁴ Частное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский медико-социальный институт», Санкт-Петербург, Россия

Контактная информация:

Воинов Никита Евгеньевич,
РНХИ им. проф. А. Л. Поленова — филиал
ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова»
Минздрава России,
ул. Маяковского, д. 12, Санкт-Петербург,
Россия, 191014.
E-mail: nik_voin@mail.ru

Статья поступила в редакцию 23.11.2023
и принята к печати 14.12.2023.

РЕЗЮМЕ

Актуальность. Несмотря на все проводимое лечение, глиобластома рецидивирует как агрессивная и резистентная к терапии опухоль, и пациенты быстро умирают от этих новообразований. Исследование процессов рецидивирования глиобластом и поиск факторов прогноза заболевания должны привести к улучшению показателей выживаемости пациентов с данной патологией. **Цель исследования** — изучение влияния клинических и молекулярно-генетических факторов на медиану второго безрецидивного периода (БРП). **Материалы и методы.** Проанализирован второй БРП у 34 пациентов в возрасте от 28 до 81 года с рецидивирующей глиобластомой. Диагноз устанавливался в соответствии с классификацией опухолей ЦНС ВОЗ 2021 года. В каждом наблюдении изучались такие клинические параметры, как возраст пациента, функциональный статус по шкале Карновского до и после операции, особенности нейровизуализацион-

ной картины, проводимое лечение (степень резекции опухоли, лучевая терапия с темозоломидом или без и количество циклов химиотерапии) и молекулярно-генетические характеристики опухоли (определение уровня экспрессии мРНК генов: MGMT, VEGF, PDGFRA, β -tubulin III, ERCC-1, TOP2A). **Результаты.** Из клинико-демографических характеристик на медиану второго БРП оказали влияние возраст пациентов и функциональный статус после операции. Медиана второго БРП оказалась более чем в 2 раза выше в группе пациентов до 50 лет, по сравнению с больными старше 50 лет (18,5 vs 8 нед.). Определена зависимость медианы второго БРП от послеоперационного функционального статуса (по шкале Карновского) ($p = 0,001$). Медиана второго БРП при поражении одной доли головного мозга оказалась в 5 раз выше, чем при распространенном опухолевом процессе, хотя и без статистической достоверности ($p = 0,09$, 21,5 vs 4 нед.). Показатели выживаемости были выше при локальном рецидиве, чем при прогрессировании в соседней доле или полушарии. После прогрессирования заболевания ген MGMT утратил свое предиктивное значение. У пациентов с низким уровнем экспрессии гена TOP2A выживаемость оказалась выше, чем при средней и высокой его экспрессии (47,5 vs 3 нед., $p = 0,001$; 47,5 vs 22,5 нед., $p = 0,06$). Медиана второго БРП при низком и среднем уровнях экспрессии гена PDGFRA была выше, чем при высоком (29 vs 0 нед., $p = 0,04$; 21 vs 0 нед.; $p = 0,05$ соответственно). Максимальные показатели выживаемости были зафиксированы в группе пациентов после тотального и субтотального удаления рецидива опухоли (22 и 18,5 нед., $p = 0,05$). Проведение химиотерапии второй линии темозоломидом со статистической достоверностью увеличивает медиану второго БРП ($p = 0,01$). **Заключение.** Рецидивирующие глиобластомы отличаются крайне агрессивным течением. Поэтому на первый план выступают такие факторы прогноза, как возраст пациентов, степень резекции опухоли, распространенность опухолевого процесса, степень резекции опухоли и проведение химиотерапии 2 линии. Следует отметить, что ген MGMT при прогрессировании заболевания теряет свое предиктивное значение, в то время как ген TOP2A и ген PDGFRA становятся маркерами прогноза.

Ключевые слова: второй безрецидивный период, ген PDGFRA, ген TOP2A, глиобластома.

Для цитирования: Скляр С.С., Воинов Н.Е., Улитин А.Ю., Мацко М.В. Второй безрецидивный период у пациентов с глиобластомой. Значение клинических, молекулярно-генетических и терапевтических факторов в прогнозе заболевания. Российский журнал персонализированной медицины. 2024;4(1):29-43. DOI: 10.18705/2782-3806-2024-4-1-29-43. EDN: ZVHTFZ

PROGRESSION-FREE SURVIVAL AFTER FIRST RECURRENCE IN PATIENTS WITH GLIOBLASTOMA. SIGNIFICANCE OF CLINICAL, MOLECULAR-GENETIC AND THERAPEUTIC FACTORS IN THE PROGNOSIS OF THE DISEASE

Sklyar S. S.¹, Voinov N. E.¹, Ulitin A. Yu.^{1, 2}, Matsko M. V.^{3, 4}

¹ Polenov Russian Scientific Research Institute of Neurosurgery, Saint Petersburg, Russia

² North-Western State Medical University named after I. I. Mechnikov, Saint Petersburg, Russia

³ Saint Petersburg National Research Center for Medical Sciences (Oncological) named after N. P. Napalkov, Pesochny settlement, Saint Petersburg, Russia

⁴ Saint-Petersburg Medico-Social Institute, Saint Petersburg, Russia

Corresponding author:

Voinov Nikita E.,
Polenov Russian Scientific Research
Institute of Neurosurgery, Mayakovskogo
str., 12, Saint Petersburg,
Russia, 191014.
E-mail: nik_voin@mail.ru

Received 23 November 2023; accepted
14 December 2023.

ABSTRACT

Relevance. Despite all the treatment glioblastoma recurs as an aggressive and therapy-resistant tumor, and patients quickly die from these neoplasms. The study of glioblastoma recurrence processes and search for prognostic factors of the disease should lead to the improvement of survival rates of patients with this pathology. **Purpose of the study.** To study the influence of clinical and molecular-genetic factors on the median second recurrence-free period. **Materials and methods.** Progression-free survival after first recurrence in 34 patients aged 28 to 81 years with recurrent glioblastoma was analyzed. The diagnosis was established according to the WHO 2021 classification of CNS tumors. In each observation we studied such clinical parameters as patient's age, functional status according to the Karnovsky scale pre- and postoperatively, peculiarities of neuroimaging picture (prevalence of tumor process, localization of recurrence, tumor volume), conducted treatment and molecular-genetic characteristics of the tumor (determination of mRNA expression level of genes: MGMT, VEGF, PDGFRA, β -tubulin III, ERCC-1, TOP2A). **Results.** Among the clinical and demographic characteristics, the median of the survival was influenced by the patients' age and functional status after surgery. The median of the survival was more than 2 times higher in the group of patients under 50 years old, compared to patients over 50 years old (18.5 vs 8 weeks). The dependence of the median of the survival on the post-operative functional status (according to the Karnovsky scale) was determined ($p = 0.001$). The median of the survival in case of a single brain lobe lesion was more than 5 times higher than in case of widespread tumor process, though without statistical reliability

($p = 0.09$, 21.5 vs 4 weeks). Survival rates were higher when recurrence was localized within 2 cm of the area of removal of the primary neoplasm. After disease progression, the MGMT gene lost its predictive value. Patients with low expression of the TOR2A gene had a higher survival rate than those with medium and high expression (47.5 vs 3 weeks, $p = 0.001$; 47.5 vs 22.5 weeks, $p = 0.06$). The median of survival was higher than at high levels at low and medium PDGFRA gene expression levels (29 vs 0 weeks, $p = 0.04$; 21 vs 0 weeks; $p = 0.05$, respectively). Maximum survival rates were recorded in the group of patients after total and subtotal removal of tumor recurrence (22 and 18.5 weeks, $p = 0.05$). Administration of second-line chemotherapy with temozolomide statistically significantly increased the median of the second BRS ($p = 0.01$). **Conclusion.** Recurrent glioblastomas are characterized by an extremely aggressive course. Therefore, such prognostic factors as patient age, degree of tumor resection, tumor process prevalence, degree of tumor resection and 2nd line chemotherapy come to the forefront. It should be noted that the MGMT gene loses its predictive value during disease progression, while the TOR2A gene and PDGFRA gene become prognostic markers.

Key words: glioblastoma, progression-free survival after first recurrence, PDGFRA gene, TOR2A gene.

For citation: Sklyar SS, Voinov NE, Ulitin AY, Matsko MV. Progression-free survival after first recurrence in patients with glioblastoma. Significance of clinical, molecular-genetic and therapeutic factors in the prognosis of the disease. Russian Journal for Personalized Medicine. 2024;4(1):29-43. (In Russ.) DOI: 10.18705/2782-3806-2024-4-1-29-43. EDN: ZVHTFZ

Список сокращений: БРП — безрецидивный период, ВОЗ — Всемирная организация здравоохранения, ДНК — дезоксирибонуклеиновая кислота, ИГХ — иммуногистохимия, ЛТ — лучевая терапия, МРТ — магнитно-резонансная томография, ПЦР — полимеразная цепная реакция, РНК — рибонуклеиновая кислота, ХТ — химиотерапия, ЦНС — центральная нервная система.

Более половины (56,1 %) случаев заболевания глиальными опухолями головного мозга приходится на глиобластому, что составляет 14,9 % от всех первичных новообразований центральной нервной системы (ЦНС) [1, 2]. Показатели выживаемости пациентов с данной патологией крайне низкие [3–5]. Несмотря на все достижения в области нейроонкологии, продолжительность жизни пациента редко превышает 16 месяцев с момента постановки диагноза [2, 3]. Количество пациентов, которые перешагнули порог выживаемости в 3 года, крайне мало, их доля составляет 19,6 % [3]. При исследовании данной когорты больных было доказано положительное влияние на продолжительность жизни следующих факторов: молодой возраст, тотальная циторедукция при повторной операции, химиотерапия (ХТ) темозоломидом в объеме более 6 циклов,

проведение второй линии ХТ и лучевой терапии (ЛТ) в первой и во второй линиях. Из всех оцениваемых молекулярно-генетических показателей существенное влияние оказал ген MGMT [2, 3, 6].

Однако остается открытым вопрос о прогностической ценности данных факторов в разные периоды заболевания. Всё течение болезни принято делить на безрецидивные периоды (БРП). Выявление факторов прогноза в каждый из БРП может оказать существенное влияние на терапевтическую тактику. Ранее мы уже описывали факторы, влияющие на первый БРП [2, 8–10]. Настоящее исследование посвящено изучению прогностических параметров после первого прогрессирования заболевания.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведена оценка демографических, клинико-нейровизуализационных, терапевтических, а также молекулярно-генетических факторов на течение заболевания после рецидивирования у пациентов с диагнозом «глиобластома» (по классификации ВОЗ 2021 г.). Второй безрецидивный период рассчитывался с момента повторной операции до верификации повторной прогрессии опухоли. В исследуемую группу вошло 34 пациента (табл. 1). Стоит отметить,

Таблица 1. Характеристика пациентов, вошедших в исследование

Table 1. Characteristics of patients included in the study

Характеристики	Количество пациентов
Пол	
мужчины	14 (41,2 %)
женщины	20 (58,8 %)
медиана возраста на момент постановки первичного диагноза	47,5 года
Объем поражения	
1 доля	22 (64,7 %)
более 1 доли (без вовлечения базальных структур)	4 (11,8 %)
поражение базальных структур	8 (23,5 %)
Локализация	
правое полушарие	14 (41,2 %)
левое полушарие	13 (38,2 %)
оба полушария	1 (3 %)
полушария + базальные структуры	6 (17,6 %)
Объем опухоли (см³)	
до 20 см ³	18 (52,8 %)
21–50 см ³	8 (23,6 %)
более 51 см ³	8 (23,6 %)
Функциональный статус по шкале Карновского перед операцией (%)	
<= 60	9 (26,5 %)
70–80	25 (73,5 %)
90–100	0
Функциональный статус по шкале Карновского после операции (%)	
60–70	18 (52,9 %)
≥ 80	16 (47,1 %)

что все пациенты прошли первую линию специфического противоопухолевого лечения с назначением ХТ темозоломидом в стандартном режиме.

Хирургическое лечение проводилось с разной степенью резекции опухоли. Согласно рекомендациям NCCN (National Comprehensive Cancer Network. Central Nervous System Cancers) от 2020 года под макроскопически тотальным удалением понимается резекция 95 % опухоли и более, под субтотальным — 80–94 %, частичным — 79–50 % и открытой биопсией считается удаление менее 50 % объема

новообразования. При удалении первичной опухоли ни в одном случае степень циторедукции не была менее 50 %. Объем резекции оценивался по данным МРТ головного мозга с контрастным усилением, выполненной не позднее 12–72 часов после операции.

С наступлением рецидива заболевания после повторного оперативного лечения ЛТ или радиохирургию получили 13 пациентов (10 — ЛТ, 3 — гамма-нож/кибер-нож). Возможность назначения повторной ЛТ или радиохирургии определялась временем проведения последнего сеанса терапии

после первой операции, локализацией рецидива, объемом остаточной ткани опухоли и состоянием пациента. При рецидивировании первичной глиобластомы 11 пациентов продолжили получать темозоломид. Доза препарата рассчитывалась согласно общепринятому протоколу (5/23: 150–200 мг/м² — дни 1–5; цикл лечения составлял 28 дней). В 9 случаях в качестве второй линии ХТ была назначена схема бевацизумаб + иринотекан (бевацизумаб 10 мг/кг, в/в, дни 1, 15 + иринотекан 125–200 мг/м², в/в, дни 1, 15; цикл 28 дней). Количество циклов варьировало от 4 до 13. Семь больных во второй линии ХТ получили PCV/CV (ломустин 100 мг/м², внутрь, день 1 + винкристин 1,5 мг/м², в/в, дни 1, 8 ± прокарбазин 70 мг/м², внутрь, дни 8–21; каждые 6 нед.). При данной схеме количество циклов варьировало от 2 до 6. Число циклов зависело от эффективности лечения. Ответ на проводимую терапию оценивался согласно критериям международной группы RANO (Response Assessment in Neuro-Oncology Working Group) по данным МРТ головного мозга с контрастным усилением каждые 2 цикла химиотерапии.

Материалом для морфологического (в том числе иммуногистохимического и молекулярно-генетического) исследования являлась опухолевая ткань, полученная во время выполнения хирургического вмешательства. Гистологический диагноз

устанавливался в соответствии с классификацией опухолей ЦНС ВОЗ 2021 года. Окончательный морфологический диагноз ставился после иммуногистохимического исследования (ИГХ) с использованием антител: GFAP (poly, DakoCytomation), IDH1(R132H) (H09, Dianova), Ki-67 (MIB-1, DakoCytomation), Syn (27G12, DakoCytomation), CD99 (12E7, DakoCytomation), NSE (BBS/NC/VI-H14, DakoCytomation). 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.

У всех пациентов в биопсийном материале опухоли, полученном при удалении рецидива, проводилась оценка экспрессии мРНК генов MGMT, VEGF, PDGFRA, β -tubulin III, ERCC-1, TOP2A с помощью полимеразной цепной реакции в режиме реального времени на оборудовании CFX96 Real-Time PCR Detection System. 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, средний и высокий уровни экспрессии производилось ранее на основании анализа выборки из 50 образцов солидных опухолей.

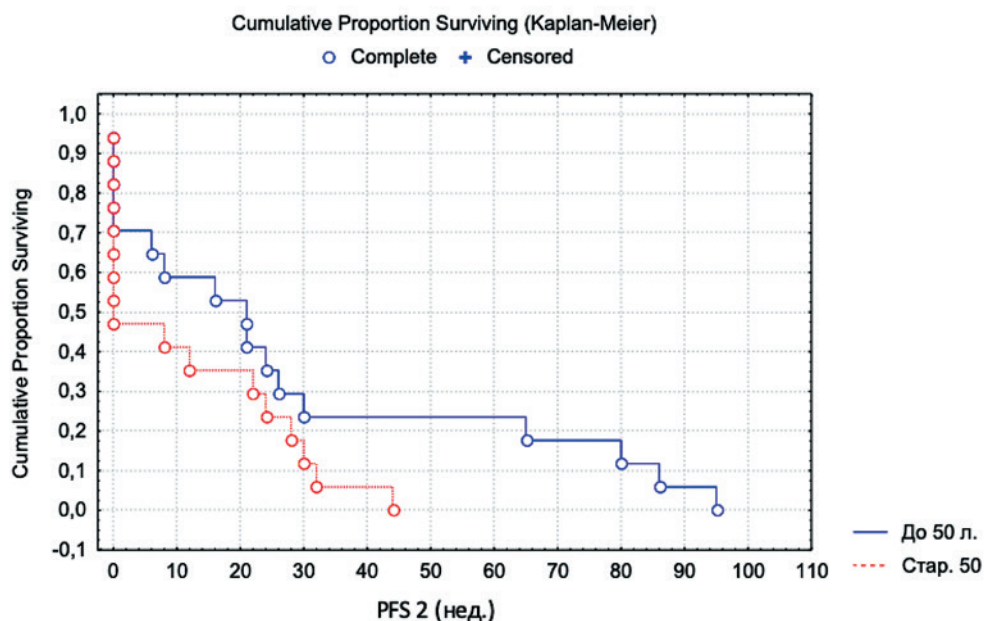


Рис. 1. Длительность второго безрецидивного периода в зависимости от возраста пациентов ($p = 0,07$)

Fig. 1. Duration of the second relapse-free period depending on age patients ($p = 0.07$)

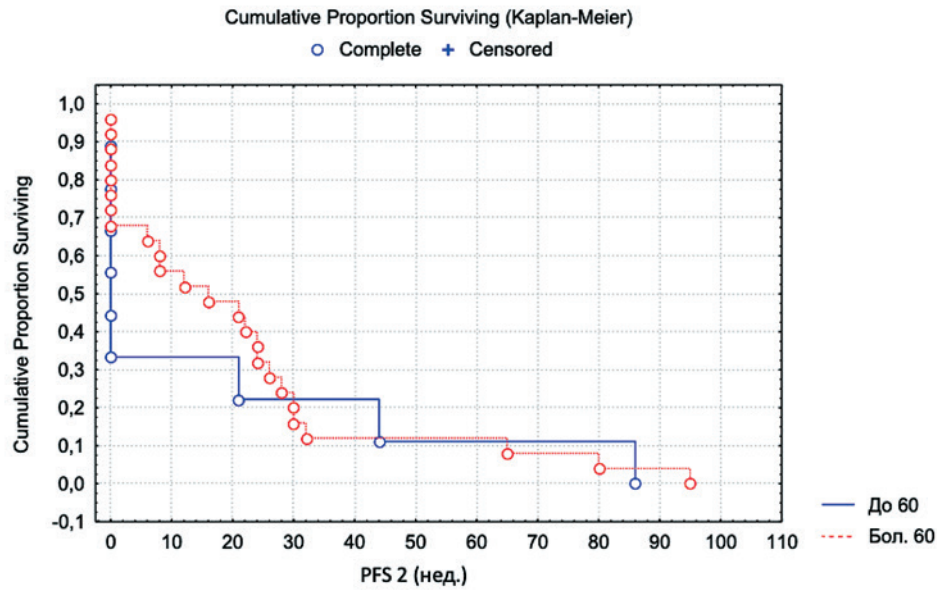


Рис. 2. Длительность второго безрецидивного периода в зависимости от функционального статуса по шкале Карновского перед второй операцией ($p = 0,25$)

Fig. 2. Duration of the second relapse-free period depending on on the functional status according to the Karnofsky scale before the second operation ($p = 0.25$)

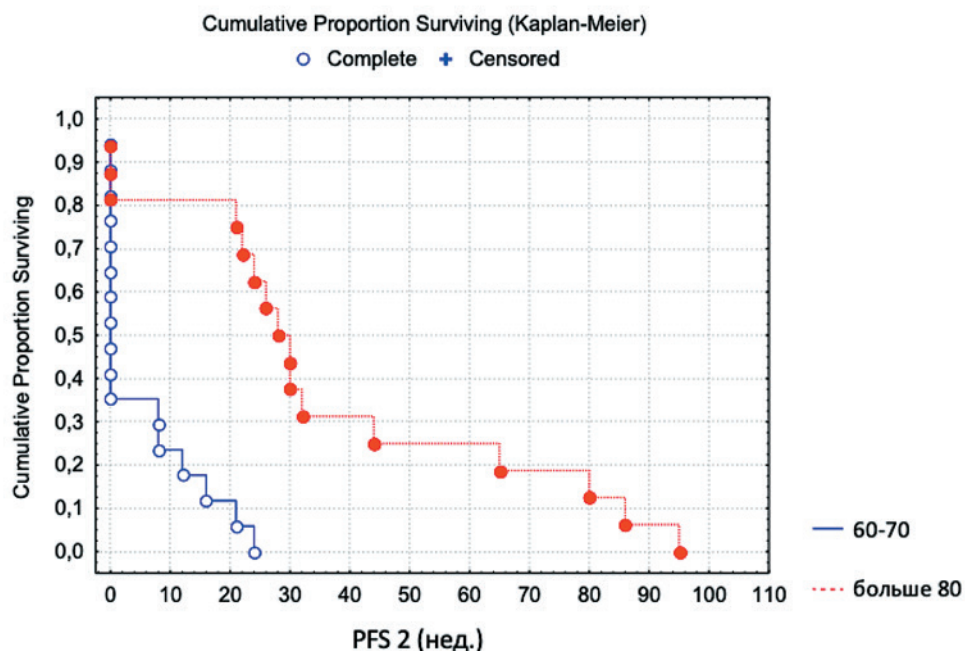


Рис. 3. Длительность второго безрецидивного периода в зависимости от функционального статуса по шкале Карновского после второй операции ($p = 0,001$)

Fig. 3. Duration of the second relapse-free period depending on functional status according to the Karnofsky scale after the second operation ($p = 0.001$)

Статистическая обработка результатов проводилась с использованием программы STATISTICA for Windows (версия 10 Лиц. BXXR310F964808FA-V). Оценка влияния на медиану первого БРП исследуемых характеристик осуществлялась посредством модуля «анализ выживаемости» (Cox'sF-test и Gehan's Wilcoxon test). 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

На медиану второго БРП оказал влияние возраст пациентов с тенденцией к статистической значимости ($p = 0,07$) (рис. 1).

Медиана второго БРП в группе больных до 50 лет оказалась более чем в 2 раза выше, чем у пациентов старше 50 лет (18,5 vs 8 нед.).

Далее был проведен анализ влияния функционального статуса по шкале Карновского, определяемого перед и после второй операции, на медиану второго безрецидивного периода (рис. 2 и 3).

Несмотря на то, что статистически достоверного влияния предоперационного функционального статуса на длительность второго БРП получено не было ($p = 0,25$), медиана БРП при функциональном показателе более 70 % была на 11 недель (2,5 мес.) выше, чем в группе пациентов с функциональным статусом 60 % и ниже (16 vs 5 нед.).

Медиана второго БРП в группе пациентов с послеоперационным функциональным статусом 70 баллов и менее оказалась на 29 нед (6,6 мес.) ниже, чем при функциональном статусе 80 баллов и выше (0 vs 29 нед.) со статистической значимостью ($p = 0,001$).

При оценке нейровизуализационных характеристик отмечено, что в 85,3 % случаев (29/34) рецидивы были локальными (в пределах 2 см от зоны удаления первичной глиобластомы), в 14,7 % (5/34) — дистантными (в соседней доле или полушарии от зоны резекции первичной опухоли) (рис. 4).

Медиана второго БРП на 13,5 недели оказалась выше при прогрессировании опухоли локально (в пределах 2 см от зоны удаления первичного новообразования), чем при рецидиве в соседней

Таблица 2. Уровни экспрессии мРНК генов MGMT, VEGF, PDGFRA, β -tubulin III, ERCC-1, TOP2A в материале от второй операции

Table 2. Levels of mRNA expression of the genes MGMT, VEGF, PDGFRA, β -tubulin III, ERCC-1, TOP2A in material from the second operation

ген (число пациентов)	уровень экспрессии	частота встречаемости
MGMT (n=34)	низкий	22 (64,7%)
	высокий	12 (35,3%)
VEGF (n=34)	низкий	5 (14,7%)
	средний	12 (35,3%)
	высокий	17 (50%)
PDGFRA (n=30)	низкий	8 (26,7%)
	средний	14 (46,6%)
	высокий	8 (26,7%)
β -tubulin III (n=29)	низкий	0 (0%)
	средний	11 (38%)
	высокий	18 (62%)
ERCC-1 (n=30)	низкий	3 (10%)
	средний	17 (56,7%)
	высокий	10 (33,3%)
TOP2A (n=32)	низкий	8 (25%)
	средний	18 (56,2%)
	высокий	6 (18,8%)

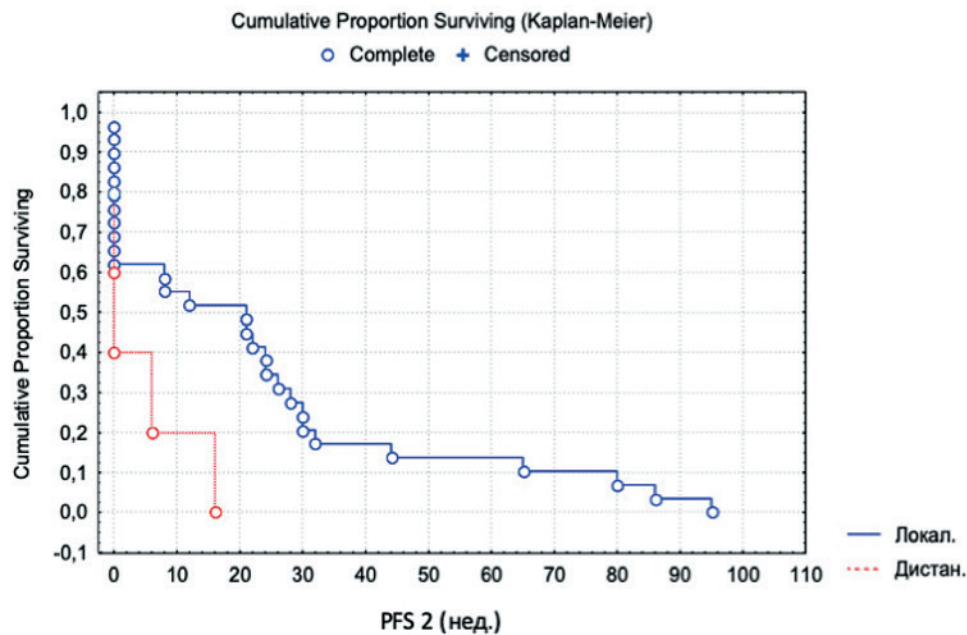


Рис. 4. Длительность второго безрецидивного периода в зависимости от локализации рецидива глиобластомы ($p = 0,07$)

Fig. 4. Duration of the second relapse-free period depending on depending on the location of glioblastoma recurrence ($p = 0.07$)

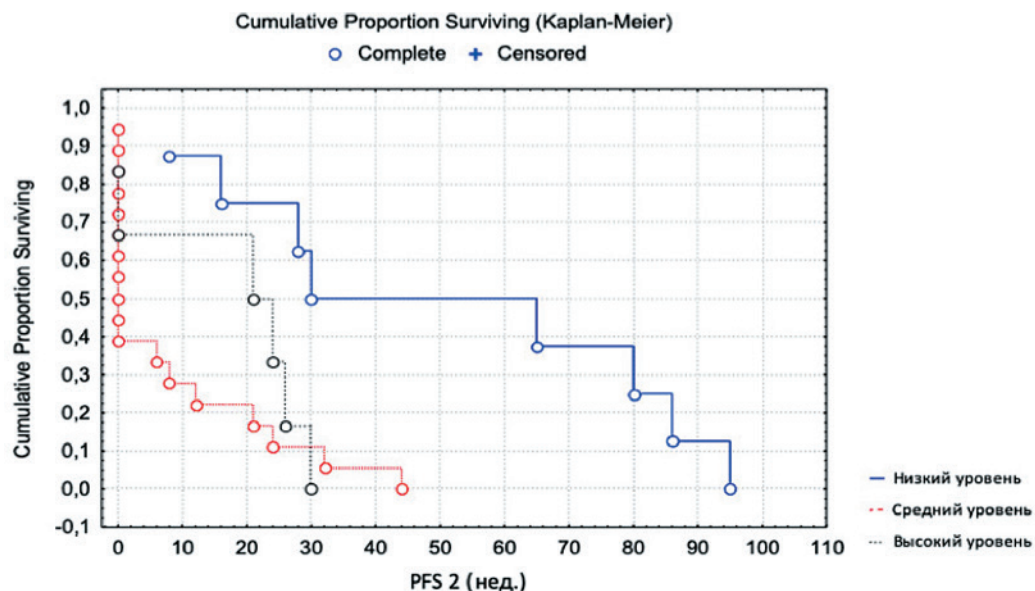


Рис. 5. Длительность второго безрецидивного периода в зависимости от уровня экспрессии гена TOP2A (низкий vs средний $p = 0,001$; низкий vs высокий $p = 0,06$)

Fig. 5. Duration of the second relapse-free period depending on the level TOP2A gene expression (low vs medium $p = 0.001$; low vs high $p = 0.06$)

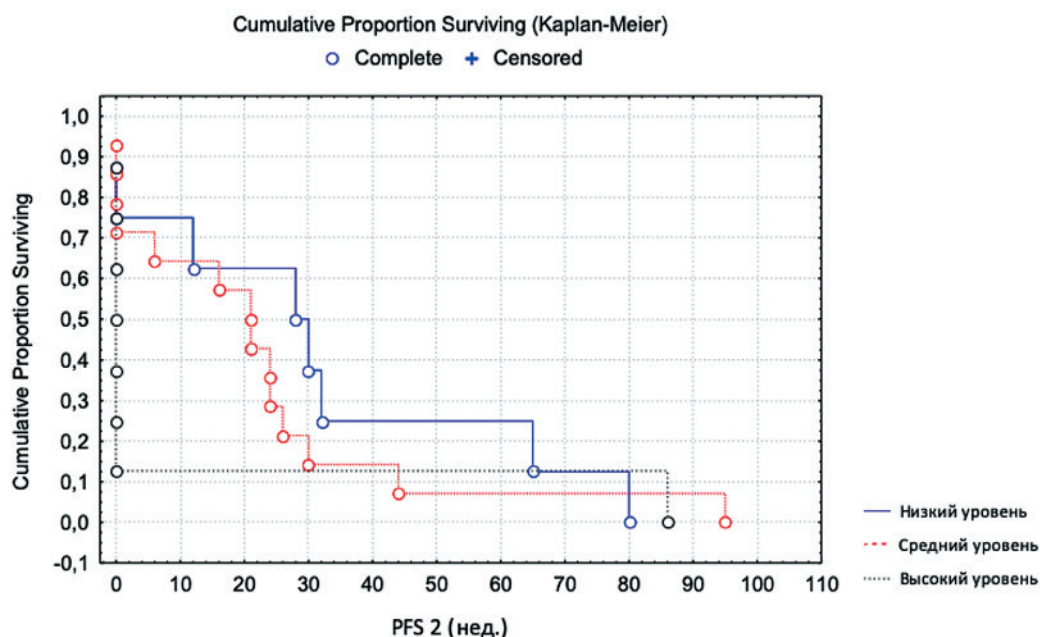


Рис. 6. Длительность второго безрецидивного периода в зависимости от уровня экспрессии гена PDGFRA (низкий vs высокий $p = 0,04$; средний vs высокий $p = 0,05$)

Fig. 6. Duration of the second relapse-free period depending on the level PDGFRA gene expression (low vs high $p = 0.04$; medium vs high $p = 0.05$)

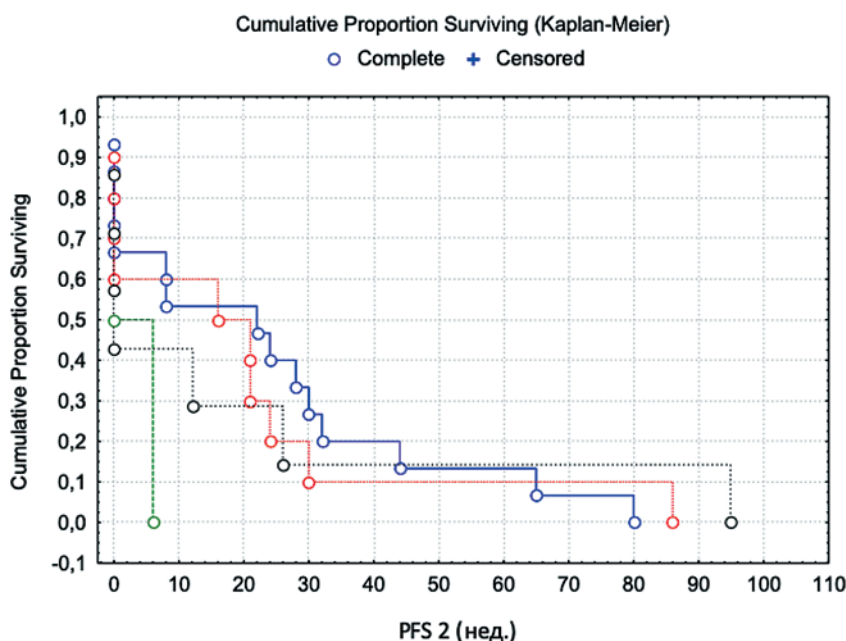


Рис. 7. Длительность второго безрецидивного периода в зависимости от степени резекции опухоли при проведении повторного хирургического лечения (тотальное vs биопсия $p = 0,04$; субтотальное vs биопсия $p = 0,05$; тотальное vs частичное $p = 0,05$; тотальное vs субтотальное $p = 0,4$)

Fig. 7. Duration of the second relapse-free period depending on the degree tumor resection during repeated surgical treatment (total vs biopsy $p = 0.04$; subtotal vs biopsy $p = 0.05$; total vs partial $p = 0.05$; total vs subtotal $p = 0.4$)

доле или полушарии, графики БРП близки к достоверным различиям ($p = 0,07$).

Проведена оценка зависимости медианы второго БРП от распространенности опухолевого процесса после рецидива. Медиана второго БРП при поражении одной доли головного мозга оказалась более чем в 5 раз выше, чем при распространенном опухолевом процессе, хотя и без статистической достоверности ($p = 0,09$, 21,5 vs 4 нед.). Объем поражения статистически значимого влияния на медиану второго БРП не оказал ($p = 0,97$).

Уровни экспрессии мРНК генов MGMT и VEGF в материалах от второй операции были определены у всех пациентов (34/34), в гене PDGFRA — у 88,2 % больных (30/34), β -tubulin III — у 85,3 % (29/34), ERCC-1 — у 88,2 % (30/34) и TOP2A — у 94,1 % (32/34) (табл. 2).

Активность гена MGMT преимущественно была на низком уровне (64,7 %, 22/34). Уровень экспрессии гена VEGF в половине случаев был высоким (50 %, 17/34). Экспрессия генов PDGFRA, ERCC-1 и TOP2A чаще регистрировалась на среднем уровне (46,6 %, 14/30; 56,7 %, 17/30; 56,2 %, 18/32). В большинстве случаев экспрессия гена β -tubulin III определялась на высоком уровне (62 %, 18/29).

Проведен анализ зависимости второго БРП от уровней экспрессии исследуемых генов. Длительность второго БРП оказалась больше у пациентов с высокой экспрессией гена MGMT, чем у больных с низкой активностью гена (16,5 vs 7 нед., $p = 0,09$). Полученные результаты можно объяснить более радикальным удалением опухоли у больных в группе с высокой экспрессией гена MGMT. Статистической зависимости медианы второго БРП от уровня экспрессии генов VEGF, β -tubulin III, ERCC-1 получено не было ($p = 0,18$, $p = 0,26$, $p = 0,91$ соответственно).

Отдельно была изучена роль гена TOP2A (рис. 5). Были получены статистически достоверные различия.

У пациентов с низким уровнем экспрессии гена TOP2A выживаемость оказалась выше, чем при средней (47,5 vs 3 нед., $p = 0,001$) и высокой его экспрессии (47,5 vs 22,5 нед., $p = 0,06$).

Также изучена медиана второго БРП при разном уровне экспрессии гена PDGFRA (рис. 6).

Показатели выживаемости при низком и среднем уровнях экспрессии гена были выше, чем при высоком (29 vs 0 нед., $p = 0,04$; 21 vs 0 нед., $p = 0,05$ соответственно).

Медиана второго БРП со статистической достоверностью была выше при тотальном и субтотальном удалении рецидива опухоли в сравнении

с биопсией (22 vs 0 нед. и 18,5 vs 0 нед.; $p = 0,04$ и $p = 0,05$ соответственно) (рис. 7).

Также отмечена более высокая медиана второго БРП после тотальной резекции опухоли по сравнению с частичной (22 vs 10 нед., $p = 0,05$). Медианы второго БРП между группами тотального и субтотального удаления отличались на 4,5 нед. (22 vs 18,5 нед., $p = 0,4$).

Химиотерапию второй линии получили 27 пациентов (79,4 %, 27/34). Из них 11 больных продолжили лечение темозоломидом, в 9 случаях во второй линии использовалась схема бевацизумаб + иринотекан и в 7 — PCV/CV. Из 11 пациентов, которые во второй линии получили химиотерапию темозоломидом, 6 больных прошли до 3 циклов и 5 — более 4 циклов. Медиана второго БРП в зависимости от проводимой химиотерапии представлена в таблице 3.

Проведение химиотерапии второй линии темозоломидом (более 3 циклов) или по другим схемам (PCV/CV, бевацизумаб + иринотекан) со статистической достоверностью увеличивает медиану второго БРП ($p = 0,001$, $p = 0,01$ соответственно). При сравнении продолжительности жизни больных, которые получили менее интенсивную терапию темозоломидом (до 3 циклов), с таковой у пациентов с числом циклов более 4 также были получены статистически значимые различия ($p = 0,047$).

Отдельно рассмотрена группа пациентов, которые после рецидива продолжили получать темозоломид (табл. 4).

Ни у одного пациента с низким уровнем экспрессии гена MGMT ($n = 8$) не был зарегистрирован объективный ответ на проводимую терапию, и в 4 случаях из 8 на первом контрольном МРТ головного мозга зафиксирован продолженный рост опухоли. Стабилизация на фоне лечения темозоломидом наблюдалась только у 1 пациента с низкой активностью гена.

ОБСУЖДЕНИЕ

Рецидивирование глиобластомы неизбежно. Благодаря небольшому количеству проведенных исследований, уже возникает понимание, что опухоль эволюционирует, первичная и рецидивирующая глиобластомы обладают различными не только морфологическими, но и молекулярно-генетическими чертами [2, 7–15]. Таким образом, перед нейроонкологическим сообществом встал актуальный вопрос о выявлении факторов прогноза после прогрессирования и определении возможностей влияния на рост опухоли.

Таблица 3. Медиана второго безрецидивного периода в зависимости от проводимой химиотерапии второй линии

Table 3. Median of the second relapse-free period depending on the procedure second line chemotherapy

химиотерапия 2-ой линии/число пациентов		медиана второго БРП (недели)
темозоломид (n=11)	до 3 циклов	2
	более 4 циклов	32
другая химиотерапия (n=16)	бевацизумаб+иринотекан	21,5
	PCV	
не получали терапию (n=7)		0

Таблица 4. Результаты проведения химиотерапии темозоломидом второй линии с учетом уровня экспрессии гена MGMT

Table 4. Results of second-line temozolomide chemotherapy taking into account the level of MGMT gene expression

№	экспрессия мРНК гена MGMT (DCt) (2 оп)	ХТ 2 линия (Тем), число циклов	2-й БРП (нед)	ответ на ХТ
1	выс	2	0	нет РО
2	выс	4	30	нет РО
3	выс	6	80	нет РО
4	низк	2	21	ПР
5	низк	2	0	ПР
6	низк	2	0	ПР
7	низк	3	0	нет РО
8	низк	2	0	ПР
9	низк	4	44	нет РО
10	низк	4	24	нет РО
11	низк	7	32	нет РО

Примечание: выс — высокая, низк — низкая, Тем — темозоломид, нет РО — нет резидуальной опухоли, ПР — продолженный рост, нед — недели, 2 оп — 2 операция

В то время как при первом БРП на лидирующие позиции в качестве маркеров прогноза выступают особенности молекулярно-генетического статуса, в частности уровень экспрессии гена MGMT, при прогрессировании глиобластомы возрастает значимость клиническо-нейровизуализационных характеристик. По нашим данным, медиана второго БРП у па-

циентов в возрасте до 50 лет оказалась выше, чем у больных старше 50 лет с тенденцией к статистической значимости ($p = 0,07$, 18,5 vs 0 нед.). Также было отмечено, что при поражении одной доли головного мозга рецидивирующей опухолью выживаемость пациентов была в 5 раз выше, чем при более распространенном опухолевом процессе ($p = 0,09$, 21,4 vs

4 нед.). Также в нашем исследовании был проведен анализ зависимости второго БРП от локализации рецидива. По данным литературы, в 70–88 % рецидивы глиобластомы возникают в месте удаленной опухоли (в пределах 2 см от края резекции) [15]. Мы получили такие же результаты: локальные рецидивы были зарегистрированы в 85 % случаев (29/34). Согласно результатам нашего исследования, медиана второго БРП при локализации опухоли в зоне первоначальной операции была выше более чем в 5 раз, по сравнению с таковой у больных с дистантными рецидивами ($p = 0,07$, 16,5 vs 3 нед.).

Анализируя влияние молекулярно-генетических характеристик на медиану второго БРП, мы не получили зависимости выживаемости пациентов от экспрессии генов VEGF, β -tubulin III, ERCC-1 ($p = 0,18$, $p = 0,26$ и $p = 0,91$ соответственно). Было отмечено, что второй БРП во всей когорте пациентов, как ни парадоксально, был выше при высокой экспрессии гена MGMT (16,5 vs 7 нед.). Впервые в нашем исследовании было выявлено влияние на медиану второго БРП уровней экспрессии генов TOP2A и PDGFRA. Длительность второго БРП при низкой экспрессии гена TOP2A оказалась выше, чем при высокой ($p = 0,001$, 47,5 vs 3 нед.) и при средней его экспрессии ($p = 0,06$, 47,5 vs 22,5 нед.). Необходимо отметить, что по результатам нашего исследования, после прогрессирования заболевания ни у одного пациента с низкой экспрессией гена TOP2A не было выявлено продолженного роста опухоли при проведении первого контрольного МРТ головного мозга. Медиана второго БРП при высоком уровне экспрессии гена PDGFRA оказалась ниже, чем при низкой и средней его активности (0 vs 29 и 21 нед., $p = 0,04$ и $p = 0,05$). Таким образом, впервые были выявлены два новых прогностических маркера после рецидивирования глиобластомы — это гены TOP2A и PDGFRA.

Следует признать, что лечение пациентов с рецидивирующей глиобластомой является существенной проблемой в современной нейроонкологии. Пока еще остается открытым вопрос о необходимости повторного хирургического лечения, единого мнения нет [12, 13]. Но уже четко сформировалось понимание, что при удалении рецидивирующей глиобластомы объем циторедукции опухоли играет одну из ключевых ролей в выживаемости пациентов [16–19]. По результатам нашего исследования выявлено влияние степени резекции опухоли на длительность второго БРП: с увеличением объема удаления опухоли повышалась и выживаемость пациентов (тотально — 22 нед., субтотально — 18,5 нед., частично — 10 нед., биопсия — 0 нед.).

Целесообразность назначения повторной лучевой терапии, которая дает достаточно поздний эффект, еще пока остается дискуссионной [16–18]. По мнению многих исследователей, повторная ЛТ способствует более длительному безрецидивному периоду [20–25]. В нашем исследовании пациенты, которые не прошли повторную лучевую терапию, имели противопоказания для назначения этого метода лечения (в первую очередь, короткий период от момента окончания последнего сеанса радиотерапии в первой линии), поэтому провести адекватный анализ влияния повторной радиотерапии на медиану второго БРП было невозможно.

В настоящее время не возникает сомнений в необходимости лекарственной противоопухолевой терапии при прогрессировании заболевания. Однако остается открытым вопрос — какую схему второй линии химиотерапии выбрать? Согласно современным стандартам лечения рекомендуется назначение пациентам схемы бевацизумаб + иринотекан, хотя есть и другие варианты — продолжение лечения темозоломидом или схема PCV. В нашем исследовании химиотерапию при прогрессировании заболевания получили 27 пациентов, из них 11 продолжили получать темозоломид. Проведение химиотерапии второй линии препаратом темозоломидом объемом более 4 циклов или другими схемами (PCV/CV или бевацизумаб + иринотекан) со статистической достоверностью увеличило медиану второго БРП ($p = 0,001$, 32 vs 0 нед.; $p = 0,01$, 21,5 vs 0 нед.). Важно отметить, что на длительность второго БРП влияла интенсивность терапии. Медиана второго БРП пациентов, которые получили более 4 циклов темозоломида во второй линии, составила 32 недели и оказалась выше, чем в случае менее интенсивной терапии ($p = 0,047$, 32 vs 2 нед.). Отметим, что ни у одного больного с низкой активностью гена MGMT в материалах от второй операции, продолжившего получать темозоломид после прогрессирования заболевания, не был зарегистрирован объективный ответ. В современной литературе существует значительное число исследований, подтверждающих потерю предиктивной роли гена MGMT при прогрессировании заболевания [26–28]. Второй БРП при проведении лекарственной терапии по схеме бевацизумаб + иринотекан оказался на 10,5 недели короче, чем при лечении темозоломидом объемом свыше 4 циклов (32 vs 26 нед.), но более чем в 3 раза выше по сравнению с медианой второго БРП при назначении схемы PCV (26 vs 8 нед.).

На основании данных нашего исследования можно сделать вывод, что рецидивирующая глиобластома изменяет свои генетические характеристики с возникновением новых мутаций и изменением

экспрессии генов. При прогрессировании заболевания единственный общепризнанный предиктивный биомаркер (ген MGMT) теряет свою значимость, в связи с чем возрастает влияние таких факторов, как возраст пациентов, локализация рецидива глиобластомы и объем поражения головного мозга, а также степень циторедукции опухоли. Помимо этого, были выявлены два новых прогностических маркера, влияющих на длительность БРП при рецидивировании глиобластомы — гены TOP2A и PDGFRA. Ранее в литературе роль этих генов при прогрессировании заболевания не описывалась.

Конфликт интересов / Conflict of interest

Авторы заявили об отсутствии потенциального конфликта интересов. / The authors declare no conflict of interest.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Ostrom QT. CBTRUS Statistical Report: Primary Brain and Other Central Nervous System Tumors Diagnosed in the United States in 2012–2016. / *Neuro Oncol.* 2019;21(5):1–100.
2. Matsko MV, Sklyar SS, Ulitin AYU, et al. Changes in the mgmt gene expression in patients with primary glioblastoma after relapse. Influence of clinical characteristics and mgmt expression on survival of patients. / *Siberian journal of oncology.* 2021;20(3):5–17. <https://doi.org/10.21294/1814-4861-2021-20-3-5-17> In Russian [Мацко М.В., Скляр С.С., Улитин А.Ю. и др. Изменение уровня экспрессии гена MGMT у пациентов с первичной глиобластомой после рецидива. Влияние клинических характеристик и экспрессии гена MGMT на продолжительность жизни больных. / *Сибирский онкологический журнал.* 2021;20(3):5–17]. DOI: 10.21294/1814-4861-2021-20-3-5-17.
3. Matsko MV, Matsko DE, Volkov NM, et al. Morphologic and molecular features of primary glioblastoma in patients surviving more than 3 years. / *Siberian journal of oncology.* 2019;18(3):34–44. <https://doi.org/10.21294/1814-4861-2019-18-3-34-44> In Russian [Мацко М.В., Мацко Д.Е., Волков Н.М. и др. Морфологические и молекулярно-генетические особенности первичных глиобластом у пациентов с необычно высокой продолжительностью жизни. / *Сибирский онкологический журнал.* 2019;18(3):35–44].
4. Zabrodskaya YuM, Sidorin VS, Nikolaenko MS, et al. Tumor progression of diffuse median glioma with H3 K27 alteration from pilocytic astrocytoma to glioblastoma. / *Arkhiv Patologii.* 2022;84(6):40–46. <https://doi.org/10.17116/patol20228406140> In Russian [Забродская Ю.М., Сидорин В.С., Николаенко М.С. и др. Опухолевая прогрессия диффузной средин-
- ной глиомы с альтерацией H3 K27 от пилоцитарной астроцитомы до глиобластомы. / *Архив патологии.* 2022;84(6):40–46].
5. Ramensky VV, Ulitin AYU, Kalmens VYa, et al. T2/FLAIR “mismatch” sign as a neuroimaging marker of the genetic profile of low-grade gliomas. / *Russian neurosurgical journal prof. A. L. Polenova.* 2023;15(2):81–87. In Russian [Раменский В.В., Улитин А.Ю., Кальменс В.Я. и др. Знак «несоответствия» T2/FLAIR как нейровизуализационный маркер генетического профиля глиом низкой степени злокачественности. / *Российский нейрохирургический журнал им. проф. А. Л. Поленова.* 2023;15(2):81–87]. DOI 10.56618/2071–2693_2023_15_2_81.
6. Hegi ME, Diserens AC, Gorlia T, et al. Mgmt gene silencing and benefit from temozolomide in glioblastoma. / *N. Engl. J. Med.* 2005;352:997–1003. DOI:10.1056/NEJMoa043331.
7. Улитин А.Ю., Мацко Д.Е., Олюшин В.Е. Нейроэпителиальные опухоли головного мозга / СПб: Синтез Бук, 2014.
8. Sklyar SS, Matsko MV. Influence of clinical and molecular genetic characteristics on the first relapse-free period in patients with glioblastoma in the era of modern chemoradiotherapy. / *Russian Journal for Personalized Medicine.* 2022;2(4):23–34. <https://doi.org/10.18705/2782-3806-2022-2-4-23-34> In Russian [Скляр С.С., Мацко М.В. Влияние клинических и молекулярно-генетических характеристик на первый безрецидивный период у пациентов с глиобластомой в эру современной химиолучевой терапии. / *Российский журнал персонализированной медицины.* 2022; 2(4): 23–34].
9. Kukanov KK, Voinov NE, Peskov VA, et al. Hemorrhagic complications during stereotactic biopsy of brain tumors. / *Russian Journal for Personalized Medicine.* 2023;3(3):24–37. <https://doi.org/10.18705/2782-3806-2023-3-3-24-37> In Russian [Куканов К.К., Воинов Н.Е., Песков В.А. и др. Геморрагические осложнения при стереотаксической биопсии опухолей головного мозга. / *Российский журнал персонализированной медицины.* 2023; 3(3):24–37]. DOI 10.18705/2782-3806-2023-3-3-24-37. – EDN UWZBBW.
10. Sklyar SS, Ulitin AYU, Matsko MV, et al. 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 / *Russian neurosurgical journal prof. A. L. Polenova.* 2021; 13(2): 125–132. In Russian [Скляр С.С., Улитин А.Ю., Мацко М.В. и др. Влияние степени резекции на первый и второй безрецидивный период у пациентов с первичной глиобластомой в эру современной химиолучевой терапии. / *Российский нейрохирургический журнал имени профессора А. Л. Поленова.* 2021;13(2):125–132].

11. Andor N. EXPANDS: expanding ploid and allele frequency on nested subpopulations / *Bioinformatics*. 201. Vol. 30. No. 1. P. 50–60.
12. Marucci G. Pathological spectrum in recurrences of glioblastoma multiforme / *Pathologica*. 2015. Vol. 107. No. 1. P. 1–8.
13. Kim H, Zheng S, Amini SS, et al. Whole-genome and multisector exome sequencing of primary and post-treatment glioblastoma reveals patterns of tumor evolution. *Genome Res*. 2015;25:316–327. DOI: 10.1101/gr.180612.114.
14. Kim J, Lee I-H, Cho HJ, Park CK, et al. Spatiotemporal Evolution of the Primary Glioblastoma Genome. / *Cancer Cell*. 2015;28:318–328. DOI: 10.1016/j.ccell.2015.07.013.
15. Campos B, Olsen LR, Urup T, et al. A comprehensive profile of recurrent glioblastoma. / *Oncogene*. 2016; 35(45): 5819–5825. DOI: 10.1038/onc.2016.85.
16. Oppenlander ME. An extent of resection threshold for recurrent glioblastoma and its risk for neurological morbidity / *J Neurosurg*. 2014. Vol. 120. No. 4. P. 846–853.
17. Linde ME. Treatment outcome of patients with recurrent glioblastoma multiforme: a retrospective multicenter analysis / *J Neurooncol*. 2017. Vol. 135. No. 1. P. 183–192.
18. Ringel F. Clinical benefit from resection of recurrent glioblastomas: results of a multicenter study including 503 patients with recurrent glioblastomas undergoing surgical resection / *Neuro-Oncology*. 2016. Vol. 18. No. 1. P. 96–104.
19. Lu VM. The Survival Effect of Repeat Surgery at Glioblastoma Recurrence and its Trend: A Systematic Review and Meta-Analysis / *World Neurosurg*. 2018. Vol. 115. P. 453–459.
20. Kobayakov GI. Treatment for recurrent glioblastoma: are there successes? *Head and Neck Tumors (HNT)*. 2014;(3):12–21. <https://doi.org/10.17650/2222-1468-2014-0-3-872-878> In Russian [Кобяков Г.Л. Лечение рецидива глиобластомы: есть ли успехи? / *Опухоли головы и шеи*. 2014. № 3. С. 12–21].
21. Lee J. Hypofractionated Re-irradiation after Maximal Surgical Resection for Recurrent Glioblastoma: Therapeutic Adequacy and Its Prognosticators of Survival / *Yonsei Med J*. 2018. Vol. 59. No. 2. P. 194–201.
22. Sarycheva MM. Neutron radiation therapy in the treatment of recurrent high-grade glioma. *Siberian journal of oncology*. 2021;20(2):77–84. <https://doi.org/10.21294/1814-4861-2021-20-2-77-84> In Russian [Сарычева М.М. Нейтронная лучевая терапия в лечении рецидивов высокозлокачественных глиом головного мозга / *Сибирский онкологический журнал*. 2021. Т. 20. № 2. С. 77–84].
23. Ryu S. The role of radiotherapy in the management of progressive glioblastoma / *J Neurooncol*. 2014. Vol. 118. No. 3. P. 489–499.
24. Zwirner K. Prognostic parameters and outcome after re-irradiation for progressive glioblastoma / *Acta Neurol Scand*. 2017. Vol. 136. No. 3. P. 239–245.
25. Chun SJ. Survival gain with re-Op/RT for recurred high-grade gliomas depends upon risk groups / *Radiother Oncol*. 2018. Vol. 128. No. 2. P. 254–259.
26. Brandes AA, Franceschi E, Paccapelo A, et al. Role of MGMT Methylation Status at Time of Diagnosis and Recurrence for Patients with Glioblastoma: Clinical Implications. / *Oncologist*. 2017;22(4):432–437. DOI: 10.1634/theoncologist.2016-0254.
27. Sadones J, Michotte A, Chaskis C, et al. MGMT promoter hypermethylation correlates with a survival benefit from temozolomide in patients with recurrent anaplastic astrocytoma but not glioblastoma. / *Eur. J. Cancer*. 2009;45(1):146–153. DOI: 10.1016/j.ejca.2008.09.002.
28. Quick J, Gessler F, Dutzmann S, et al. Benefit of tumor resection for recurrent glioblastoma. / *J. Neurooncol*. 2014;117(2):365–372. DOI: 10.1007/s11060-014-139.

Информация об авторах:

Скляр Софья Сергеевна, старший научный сотрудник НИЛ нейроонкологии, врач-нейрохирург, онколог, РНХИ им. проф. А. Л. Поленова — филиал ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Воинов Никита Евгеньевич, врач-нейрохирург, РНХИ им. проф. А. Л. Поленова — филиал ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Улитин Алексей Юрьевич, д.м.н., профессор, заслуженный врач РФ, заведующий нейрохирургическим отделением № 4, РНХИ им. проф. А. Л. Поленова — филиал ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Мацко Марина Витальевна, д.м.н., врач-онколог ГБУЗ «СПб КНПЦСВМП(о) им. Н. П. Напалкова».

Authors information:

Sklyar Sofya S., senior researcher at the Research Laboratory of Neuro-Oncology, neurosurgeon, oncologist, Polenov Russian Scientific Research Institute of Neurosurgery;

Voinov Nikita E., neurosurgeon, Polenov Russian Scientific Research Institute of Neurosurgery;

Ulitin Alexey, Doctor of Medical Sciences, Professor, Honored Doctor of the Russian Federation, Head of Neurosurgical Department No. 4, Polenov Russian Scientific Research Institute of Neurosurgery;

Matsko Marina V., Doctor of Medical Sciences, oncologist of the Saint Petersburg National Research Center for Medical Sciences (Oncological) named after N. P. Napalkov.