

ISSN 2782-3806
ISSN 2782-3814 (Online)
УДК 616.8-006:616-006.484.04:575.113

ВЛИЯНИЕ КЛИНИЧЕСКИХ И МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИХ ХАРАКТЕРИСТИК НА ПЕРВЫЙ БЕЗРЕЦИДИВНЫЙ ПЕРИОД У ПАЦИЕНТОВ С ГЛИБЛАСТОМОЙ В ЭРУ СОВРЕМЕННОЙ ХИМИОЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИИ

Скляр С. С.¹, Мацко М. В.^{2, 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, Россия

² Государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Санкт-Петербургский клинический научно-практический центр специализированных видов медицинской помощи (онкологический)», пос. Песочный, Санкт-Петербург, Россия

³ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный университет», Санкт-Петербург, Россия

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

Контактная информация:

Скляр Софья Сергеевна,
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: s.sklyar2017@yandex.ru

Статья поступила в редакцию 01.06.2022
и принята к печати 29.06.2022.

РЕЗЮМЕ

Актуальность. Благодаря активному изучению молекулярно-генетических особенностей глиобластомы, представление о биологических процессах, происходящих в клетках опухоли, стало более отчетливым. В современной научной литературе растет число исследований, где подчеркивается приоритетное значение генетического статуса опухоли в прогнозе заболевания. **Цель исследования** — изучение влияния клинических и молекулярно-генетических факторов на медиану первого безрецидивного периода. **Материалы и методы.** Проанализирован первый безрецидивный период (БРП) у 30 пациентов в возрасте от 28 до 81 года с глиобластомой. Диагноз устанавливался в соответствии с классификацией опухолей ЦНС ВОЗ 2021 года. После первой операции все пациенты прошли курс лучевой терапии (ЛТ) (60 Гр) и химиотерапию препаратом темозоломид (2–18 циклов). В каждом наблюдении изучались такие клинические параме-

тры, как возраст пациента, функциональный статус по шкале Карновского как до, так и после операции, особенности нейровизуализационной картины (распространенность опухолевого процесса, локализация, объем опухоли), 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 всех исследуемых клинических параметров на медиану БРП оказал влияние только послеоперационный функциональный статус по шкале Карновского ($p = 0,001$). На медиану первого БРП не повлияли такие рентгенологические характеристики, как вовлечение в опухолевый процесс базальных структур головного мозга ($p = 0,9$), сторона поражения ($p = 0,67$), распространенность опухолевого процесса ($p = 0,6$) и объем опухоли ($p = 0,52$). Длительность первого БРП со статистической достоверностью была выше в группе пациентов после субтотальной резекции опухоли (14,9 мес.; $p = 0,05$). На медиану первого БРП оказали влияние наличие мутации в гене IDH1 (22,5 vs 11,5 мес.) и уровень экспрессии гена MGMT ($p = 0,036$). Тотальная резекция опухоли увеличивает первый БРП только при высоком уровне экспрессии гена MGMT, хотя и без статистически значимых различий (7,6 vs 2,7 мес.; $p = 0,6$). Добавление к лучевой терапии темозоломида (75 мг/м², внутрь, ежедневно) привело к увеличению первого безрецидивного периода более чем на 6,9 мес., но только у больных с низкой экспрессией гена MGMT в опухоли. **Заключение.** В условиях проведения стандартной терапии пациентов (хирургическое удаление опухоли, химиолучевая терапия с последующей адъювантной терапией темозоломидом) длительность первого БРП в первую очередь зависит от молекулярно-генетических характеристик опухоли, а именно — наличия мутации в гене IDH1 и уровня MGMT в опухоли. Для пациентов с ожидаемым отсутствием ответа на проводимую терапию (т.е. высоким уровнем активности гена MGMT) возрастает роль других факторов и, прежде всего, — объема циторедукции.

Ключевые слова: глиобластома, первый безрецидивный период, MGMT.

Для цитирования: 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. DOI: 10.18705/2782-3806-2022-2-4-23-34

INFLUENCE OF CLINICAL AND MOLECULAR GENETIC CHARACTERISTICS ON THE FIRST RELAPSE-FREE PERIOD IN PATIENTS WITH GLIOBLASTOMA IN THE ERA OF MODERN CHEMORADIOTHERAPY

Sklyar S. S.¹, Matsko M. V.^{2, 3, 4}

¹ Polenov Neurosurgical Research Institute, branch of the Almazov National Medical Research Centre, Saint Petersburg, Russia

² Clinical scientific-practical center of oncology, Saint Petersburg, Russia

³ Saint Petersburg State University, Saint Petersburg, Russia,

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

Corresponding author:

Sklyar Sofya S.,
Polenov Neurosurgical Research Institute,
branch of the Almazov National Medical
Research Centre,
Mayakovsky str., 12, Saint Petersburg,
Russia, 1910141.
E-mail: s.sklyar2017@yandex.ru

Received 01 June 2022; accepted 29 June 2022.

ABSTRACT

Introduction. Due to the active research of the molecular and genetic features of glioblastoma, the performance of the biological processes occurring in tumor cells has become more distinct. In the modern scientific literature, the number of scientific studies is growing, which emphasizes the priority importance of the genetic status of the tumor in the prognosis of the disease. **Purpose statement.** To study the influence of clinical and molecular genetic factors on the median of the first relapse-free period. **Materials and methods.** The first progression-free survival (PFS) was analyzed in 30 patients aged 28 to 81 years with glioblastoma. The diagnosis was established in accordance with the WHO classification of CNS tumors in 2021. After the first operation, all patients underwent a course of radiation therapy (LT) (60Gr) and chemotherapy with temozolomide (2–18 cycles). In each case, clinical parameters such as the patient's age, functional status on the Karnovsky scale both before and after surgery, features of the neuroimaging picture (prevalence of the tumor process, localization, tumor volume), treatment (degree of tumor resection, radiation therapy with or without temozolomide and the number of cycles of chemotherapy) and molecular genetic parameters of tumor (determination of the mRNA expression level of genes: MGMT, VEGF, PDGFRA, β -tubulin III, ERCC-1, TOP2A) were studied. **Results.** Of all the studied clinical parameters, only the postoperative functional status on the Karnovsky scale ($p = 0.001$) influenced the median of PFS. The median of the first PFS was not affected by such radiological characteristics as involvement of basal structures of the brain in the tumor process ($p = 0.9$), the side of the lesion ($p = 0.67$), the prevalence of the tumor process ($p = 0.6$) and the volume of the tumor

($p = 0.52$). The duration of the first PFS with statistical reliability was higher in the group of patients after subtotal resection of the tumor (14.9 months; $p < 0.05$). The median of the first PFS was influenced by the presence of a mutation in the IDH1 gene (22.5 vs 11.5 months) and the expression level of the MGMT gene ($p = 0.036$). Total tumor resection increases the first BRP only at a high level of MGMT gene expression, although without statistically significant differences (7.6 vs 2.7 months; $p = 0.6$). The addition of temozolomide to radiation therapy (75 mg/m², orally, daily) led to an increase in the first relapse-free period by more than 6.9 months, but only in patients with low expression of the MGMT gene in the tumor. **Conclusion.** In the conditions of standard patient therapy (surgical removal of the tumor, chemoradiotherapy followed by adjuvant therapy with temozolomide), the first PFS primarily depends on the molecular genetic characteristics of the tumor, namely, the presence of a mutation in the IDH1 gene and the level of MGMT in the tumor. For patients with an expected lack of response to therapy (i.e., a high level of MGMT gene activity), the role of other factors increases, and first of all, the volume of cytoreduction.

Key words: first progression-free survival, glioblastoma, MGMT.

For citation: 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. (In Russ.) DOI: 10.18705/2782-3806-2022-2-4-23-34

Список сокращений: БРП — безрецидивный период, ЛТ — лучевая терапия, МРТ — магнитно-резонансная томография, ПЦР — полимеразная цепная реакция, ХТ — химиотерапия, ERCC1 — ген ERCC1, фермент комплементарной эксцизионной репарации ДНК, IDH — ген IDH, изоцитрат дегидрогеназа (isocitrate dehydrogenase), Ki-67 — ядерный протеин, индекс пролиферативной активности, MGMT — ген MGMT, Об-метилгуанин-ДНК-метилтрансфераза, PDGFR — ген PDGF, рецептор тромбоцитарного фактора роста, TOP2A — ген TOP2A, топоизомераза 2-альфа, VEGF — ген VEGF, сосудистый эндотелиальный фактор роста, wt — аллель дикого типа (wild type), βIII-тубулин — ген βIII-тубулин, субъединица димерного белка тубулина.

Глиобластома является самой распространенной первичной злокачественной опухолью головного мозга, отличающейся еще и самыми низкими показателями выживаемости пациентов среди всех новообразований ЦНС (9,5–16 мес.) [1, 2]. Однако в общей когорте пациентов выделяется группа больных, преодолевающих рубеж 5-летней выживаемости [1]. Перед нейроонкологическим сообществом встал вопрос о выявлении факторов прогноза и механизмов влияния на них.

До недавнего времени считалось, что именно клинично-демографические и нейровизуализационные характеристики глиобластомы являются основными прогностическими факторами для пациентов. Также в нейроонкологическом сообществе сформировался устойчивый стереотип о роли объема циторедукции в выживаемости пациентов с первичной ГБ. Однако в научных исследованиях последних лет отмечается лишь умеренное влияние тотальной резекции глиобластомы на прогноз в условиях современного комбинированного лечения (лучевая и химиотерапия) [2–5]. Учитывая инфильтративный рост глиобластомы и нередко распространение в функционально значимые зоны головного мозга, данный вопрос представляется особенно актуальным.

Активное изучение молекулярной биологии первичных злокачественных опухолей головного мозга позволило выявить биомаркеры прогноза [6–10]. Данный факт отразился на формировании новой классификации ВОЗ 2021 [11]. В то время как все чаще поднимается вопрос о значении клинично-нейровизуализационных параметров и степени резекции, ген MGMT продолжает подтверждать позицию единственного предиктивного маркера на сегодняшний день при лечении данной патологии [8, 12–13]. Именно с низкой активностью этого

гена ассоциируется более длительная продолжительность жизни больных при условии проведения химиотерапии [6, 8]. Таким образом, молекулярно-генетические характеристики опухоли и, как следствие, ответ на проводимую терапию выдвигаются на первый план в прогнозе заболевания.

В современной литературе подчеркивается важное значение в патогенезе глиобластомы таких генов, как VEGF, PDGFRA, β -tubulin III, ERCC-1 и TOP2A [18–21]. Однако из всех перечисленных генов изучалась роль только VEGF и PDGFRA в прогнозе заболевания. Причем, если некоторые исследователи подтверждают их влияние на выжи-

ваемость пациентов с первичной глиобластомой, то другие считают его незначительным [14–17]. Таким образом, влияние генов VEGF и PDGFRA на прогноз заболевания у пациентов с глиобластомой остается до конца не выясненным.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Работа основана на анализе первого безрецидивного периода и факторов, влияющих на него. В каждом случае исследовались особенности клинической и нейровизуализационной картины, результаты гистологического (в том числе иммуно-

Таблица 1. Клиническая характеристика пациентов и нейровизуализационные параметры первичной глиобластомы

Клинические характеристики	1 операция/1-я линия терапии
30 пациентов	
Пол	
мужчины	12 (40 %)
женщины	18 (60 %)
медиана возраста (года)	47,5
Объем поражения	
1 доля	22 (73,3 %)
более 1 доли, но без базальных структур	5 (16,7 %)
поражение базальных структур	3 (10 %)
Локализация	
правое полушарие	10 (33,3 %)
левое полушарие	15 (50 %)
оба полушария	1 (3,3 %)
полушария + базальные структуры	4 (13,4 %)
Функциональный статус по шкале Карновского перед операцией (баллы)	
<= 60	2 (6,6 %)
70–80	24 (80 %)
90–100	4 (13,4 %)
Функциональный статус по шкале Карновского после операции (баллы)	
60–70	13 (43,3 %)
80	17 (56,7 %)
Объем циторедукции	
близко к тотальному	12 (40 %)
субтотально	11 (36,7 %)
частично	7 (23,3 %)
биопсия	0 (0 %)
Лучевая терапия	
с темозоломидом	18 (60 %)
без темозоломида	12 (40 %)
Лекарственная терапия	
2–5 циклов	4 (13,4 %)
6–18 циклов	26 (86,6 %)
другая терапия	0 (0 %)

гистохимического) и молекулярно-генетического анализов в материалах от первой операций.

Клинические характеристики пациентов представлены в таблице 1.

Хирургическое лечение проводилось с разной степенью резекции опухоли: тотальная, субтотальная, частичная. Согласно рекомендациям NCCN (National Comprehensive Cancer Network. Central Nervous System Cancers) от 2020 года под макроскопически тотальным удалением понималась резекция 95 % опухоли и более, под субтотальным — 80–94 %, частичным — 79–50 % и открытой биопсией — <50 % [24]. 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 пациенты получили лучевую терапию и химиотерапию препаратом темозоломид от 2 до 18 циклов.

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. В тех случаях, когда было необходимо исключить псевдопрогрессию опухоли, проводилось ПЭТ-КТ с метионином.

Материалом для морфологического (в том числе иммуногистохимического) исследования являлась опухолевая ткань, полученная во время выполнения хирургического вмешательства. Гистологический диагноз устанавливался в соответствии с классификацией ВОЗ (2021) [14]. 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 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 DetectionSystem (BioRadLaboratories, США).

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 определялось ранее на основании анализа выборки из 50 образцов солидных опухолей.

Статистическая обработка результатов проводилась с помощью программы STATISTICA for Windows (версия 10, Лиц. ВХХR310F964808FA-V). Оценка влияния на медиану первого БРП исследуемых характеристик осуществлялась посредством модуля «анализ выживаемости» (Cox's F-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 первого БРП не оказали влияние такие клиничко-демографические характеристики, как возраст пациента и предоперационный функциональный статус (по шкале Карновского) ($p = 0,98$, $p = 0,12$). Однако было отмечено, что больные с высоким функциональным статусом имели лучшие показатели первого БРП (перед операцией: 90–100 баллов — 71,5 нед., 70–80 баллов — 49 нед., 60 баллов — 19 нед.). Медиана первого БРП со статистической достоверностью была выше при функциональном статусе в послеоперационном периоде (по шкале Карновского) более 80 баллов (79 vs 29 нед., $p = 0,001$) (рис. 1).

На медиану первого БРП не повлияли вовлечение в опухолевый процесс базальных структур головного мозга ($p = 0,9$) и сторона поражения ($p = 0,67$). Статистически достоверного влияния на первый БРП не оказала и распространенность опухолевого процесса (одна доля vs за пределы одной доли) (51 vs 44 нед., $p = 0,6$).

Экспрессия генов MGMT, VEGF, β -tubulin III, ERCC-1 и TOP2A в опухолевом материале были определены у всех пациентов. Уровень экспрессии гена PDGFRA оценили в 96,6 % клинических наблюдений (29/30). Молекулярно-генетическая характеристика глиобластомы представлена в таблице 2.

Обращает на себя внимание большое количество случаев с низким уровнем экспрессии гена MGMT (80 %, 24/30) и высоким уровнем экспрессии гена VEGF (63,3 %, 19/30). Низкая экспрессия гена VEGF зарегистрирована только у 2 больных (6,7 %, 2/30). В большинстве случаев наблюдалась высокая экспрессии гена β -tubulin III (66,7 %,

20/30). Экспрессия гена ERCC1 преимущественно была на высоком или среднем уровне (46,6 %, 14/30 и 36,7 %, 12/30). Следует отметить, что низкая экспрессия генов PDGFRA и TOP2A регистрировалась не часто (PDGFRA: 13,8 %, 4/29 и TOP2A: 6,7 %, 2/30).

Из всех исследуемых молекулярно-генетических параметров на медиану первого БРП оказал

влияние только уровень экспрессии гена MGMT ($p = 0,036$) (рис. 2).

При низкой экспрессии гена MGMT (ΔCt 2) медиана первого БРП составила 55,5 нед., тогда как при высокой (ΔCt 1,9) — 35,5 нед.

При оценке влияния уровней экспрессии остальных исследуемых генов (VEGF, PDGFRA, β -tubulin III, TOP2A, ERCC-1) на медиану первого БРП стати-

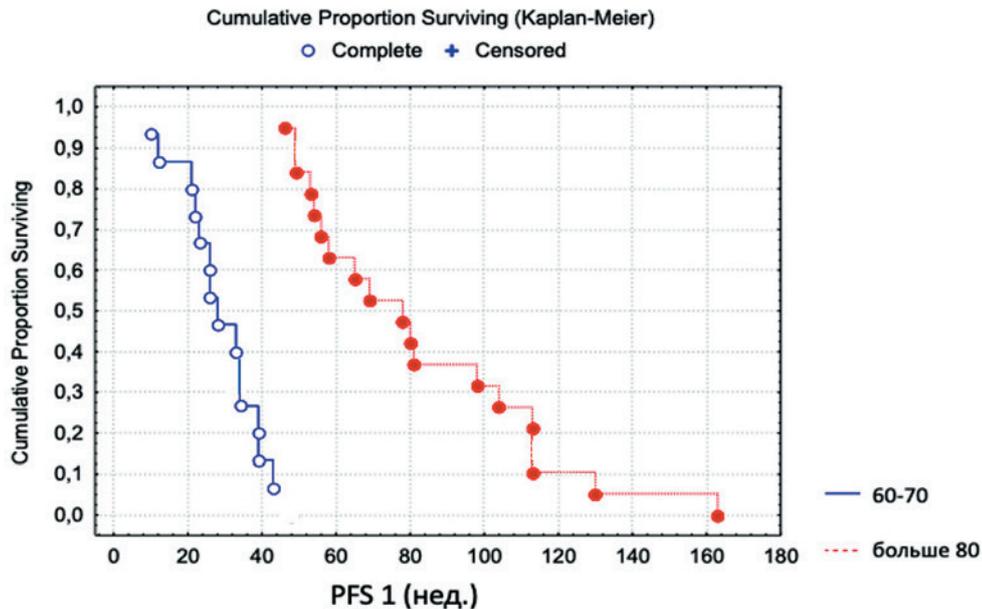


Рис. 1. Первый безрецидивный период в зависимости от функционального статуса по шкале Карновского, определяемого после 1-й операции

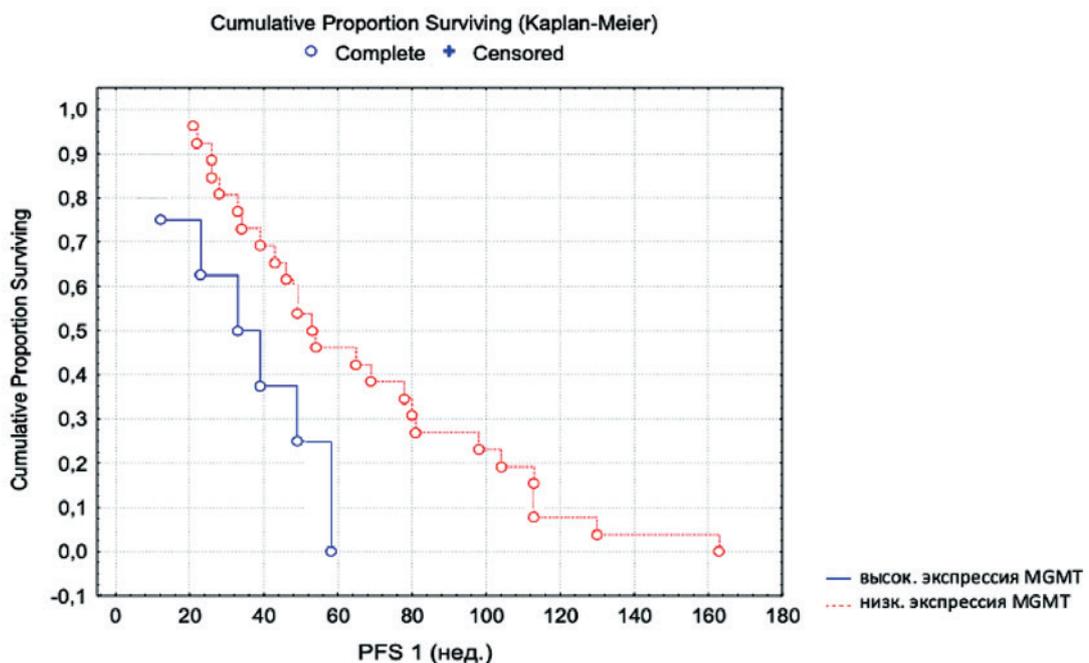


Рис. 2. Первый безрецидивный период в зависимости от уровня экспрессии гена MGMT ($p = 0,036$)

стической значимости выявлено не было ($p = 0,19$, $p = 0,2$, $p = 0,15$, $p = 0,61$, $p = 0,52$ соответственно).

Анализируя влияние проводимого лечения на медиану первого БРП, в первую очередь исследовали прогностическую роль степени резекции опухоли. Медиана первого БРП со статистической достоверностью оказалась самой высокой у пациентов при субтотальном удалении опухоли (65 нед.)

(субтот. vs тотальн. $p = 0,038$; субтот. vs частично $p = 0,05$) (рис. 3).

Получив такие результаты, дополнительно провели анализ влияния степени резекции опухоли на медиану первого БРП в зависимости от активности гена MGMT (табл. 3).

Самый длительный со статистической достоверностью первый БРП был у пациентов с низкой

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

Ген/Число пациентов	Уровень экспрессии	Частота встречаемости
1	2	3
MGMT (n = 30)	низкий	24 (80 %)
	высокий	6 (20 %)
VEGF (n = 30)	низкий	2 (6,7 %)
	средний	9 (30 %)
	высокий	19 (63,3 %)
PDGFRA (n = 29)	низкий	4 (13,8 %)
	средний	19 (65,5 %)
	высокий	6 (20,7 %)
β -tubulin III (n = 30)	низкий	2 (6,7 %)
	средний	8 (26,6 %)
	высокий	20 (66,7 %)
ERCC-1 (n = 30)	низкий	5 (16,7 %)
	средний	11 (36,7 %)
	высокий	14 (46,6 %)
TOP2A (n = 30)	низкий	2 (6,7 %)
	средний	20 (66,7 %)
	высокий	8 (26,6 %)

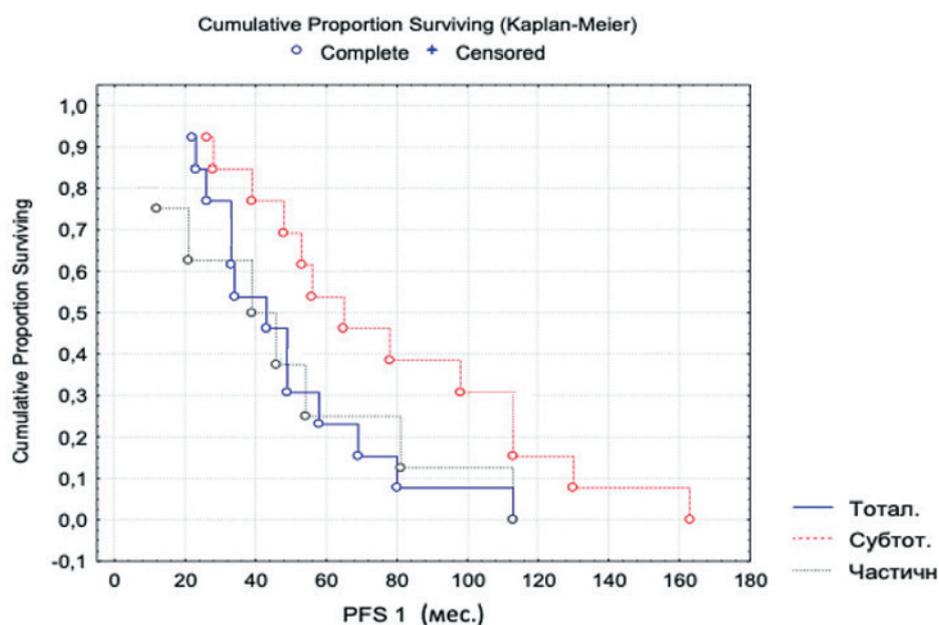


Рис. 3. Первый безрецидивный период в зависимости от степени резекции

экспрессией гена MGMT при нерадикальном удалении опухоли (59,5 нед. (13,7 мес.); $p = 0,05$). У пациентов с высокой экспрессией гена MGMT медиана первого БРП при тотальном удалении опухоли была выше более чем в 3 раза по сравнению с выживаемостью при нерадикальной циторедукции (32 (7,2 мес.) vs 10 нед. (2,2 мес.); $p = 0,6$), хотя статистической достоверности получено не было.

После хирургического лечения всем пациентам проводилась лучевая терапия (ЛТ), в 60 % случаев (18/30) с ежедневным приемом темозоломида. Было отмечено, что медиана первого БРП в группе пациентов, которые при проведении ЛТ ежедневно получали темозоломид, оказалась выше на 10 нед.

(более чем 3 мес.), по сравнению с больными, которые не получали химиотерапию (ХТ) во время ЛТ (53 vs 43 нед.), и статистические различия были близки к достоверным ($p = 0,08$).

Дополнительно был проведен анализ влияния проводимой лучевой терапии с темозоломидом или без него в зависимости от уровня экспрессии гена MGMT (табл. 4).

В случае низкой экспрессии гена MGMT добавление химиотерапии к лучевой терапии увеличило медиану первого БРП на 30,5 нед. (7 мес.) с тенденцией к статистической достоверности ($p = 0,07$). При высокой экспрессии гена MGMT не выявлено преимуществ в выживаемости при проведении

Таблица 3. Медиана первого безрецидивного периода в зависимости от степени резекции и биологического подтипа опухоли

экспрессия гена MGMT	медиана первого БРП (нед.) (число случаев)	
	тотальное удаление опухоли	нерадикальное удаление опухоли (частичное и субтотальное)
низкая (1 подтип)	38 (n=9)	59,5 (n=15)
высокая (2 подтип)	32 (n=3)	10 (n=3)

$p=0,05$ (сравнение низкая/высокая при тотальном удалении)
 $p=0,038$ (сравнение низкая/высокая при нерадикальном удалении)
 $p=0,04$ (сравнение тотальное/нерадикальное при низкой экспрессии)
 $p=0,9$ (сравнение тотальное/нерадикальное при высокой экспрессии)
 $p=0,6$ (сравнение тотальное/нерадикальное при высокой экспрессии)

Таблица 4. Медиана первого безрецидивного периода в зависимости от проводимой лучевой терапии и биологического подтипа опухоли

экспрессия гена MGMT	медиана первого БРП (нед.) (число случаев)	
	лучевая терапия с темозоломидом	лучевая терапия без темозоломида
низкая (1 подтип)	71,5 (n=14)	41 (n=10)
высокая (2 подтип)	33 (n=4)	33 (n=2)

$p=0,07$ (сравнение с/без темозоломида при низкой экспрессии)
 $p=0,04$ (сравнение с/без темозоломида при высокой экспрессии)
 $p=0,9$ (сравнение с/без темозоломида при высокой экспрессии)
 $p=0,8$ (сравнение с/без темозоломида при высокой экспрессии)

лучевой терапии с темозоломидом или без него (33 (7,6 мес.) vs 33 нед. (7,6 мес.); $p = 0,9$).

ОБСУЖДЕНИЕ

До недавнего времени считалось, что именно такие клинично-демографические и нейровизуализационные параметры, как возраст пациента, его функциональный статус (например, по шкале Карновского), локализация опухоли и объем поражения головного мозга, являются основными прогностическими факторами для больных с глиобластомой [19, 20]. Согласно медицинской литературе, пожилые пациенты получают менее интенсивную терапию, что, по всей видимости, может приводить к снижению показателей продолжительности жизни [21]. В нашей работе возраст пациентов не влиял на объем получаемой терапии, и мы не выявили прогностического значения возраста ($p = 0,98$, 49 vs 50 нед.). При оценке продолжительности жизни до прогрессирования заболевания в группах больных с различным функциональным статусом по шкале Карновского перед операцией было отмечено, что лица с высоким функциональным статусом имели лучшие показатели первого БРП (перед операцией: 90–100 баллов — 71,5 нед., 70–80 баллов — 49 нед., 60 баллов — 19 нед.). Нами не было установлено прогностической роли таких факторов, как распространенность опухолевого процесса головного мозга, локализация в базальных структурах и объем поражения ($p = 0,6$, $p = 0,9$, $p = 0,52$).

Активное изучение биологии глиобластомы на молекулярно-генетическом уровне в течение двух последних десятилетий привело к открытию новых факторов прогноза — молекулярных биомаркеров, таких как гены IDH1, IDH2 и MGMT [6, 8, 11]. Особое значение в лечении пациентов с первичной глиобластомой занимает ген репарации ДНК MGMT (O6-метилгуанин-ДНК-метилтрансфераза). В настоящее время он является единственным предиктивным маркером в нейроонкологии [11]. По данным научных исследований, при низкой активности гена MGMT и комплексном лечении медиана первого БРП составляет от 8,2 до 24 мес., а при высоком — от 2,7 до 10 мес. [6, 8]. Все больные в нашем исследовании в качестве первой линии химиотерапии получили темозоломид, и было выявлено статистически значимое влияние уровня экспрессии мРНК гена MGMT после первой операции на длительность первого БРП ($p = 0,036$). Продолжительность жизни пациентов до прогрессирования заболевания при низкой экспрессии исследуемого гена составила 55,5 нед. (12,3 мес.), а при высокой — 35,5 нед. (8,2 мес.).

Роль других молекулярных маркеров в прогнозе заболевания для пациентов с первичными глиобластомами пока до конца не выяснена. В части работ подтверждается влияние генов VEGF и PDGF на продолжительность жизни пациентов при условии стандартной терапии, однако встречаются исследования, опровергающие их прогностическое значение [14, 15, 18, 22]. По результатам нашей работы длительность первого БРП не зависела от экспрессии данных генов (VEGF — $p = 0,19$; PDGF — $p = 0,2$).

В то время как в общей онкологии уже четко определены с ролью таких биомаркеров, как β -tubulin III, ERCC1 и TOP2A, их влияние на продолжительность жизни пациентов с первичной глиобластомой остается неизвестным [23–25]. Нами была проведена оценка прогностической роли этих генов, и влияния на медиану первого БРП экспрессии β -tubulin III, ERCC1 и TOP2A в первичной глиобластоме выявлено не было ($p = 0,15$, $p = 0,52$, $p = 0,61$).

Хирургическое удаление опухоли по-прежнему считается важнейшим этапом в лечении пациентов с глиобластомой, целью которого является устранение «масс-эффекта» для разрешения внутречерепной гипертензии и уменьшения неврологического дефицита, а также получение достаточного объема материала для проведения гистологического исследования с выполнением иммуногистохимии и молекулярно-генетического анализа. Среди нейрохирургов сформировался устойчивый стереотип о ключевом влиянии степени резекции опухоли на продолжительность жизни у больных с глиобластомой. Стремление к тотальному удалению опухоли нередко приводит к нарушению одного из основных принципов хирургии — «физиологической дозволенности», сформированного Н. Н. Бурденко в 1935 году. Цель «удалить все» может привести к тяжелейшему неврологическому дефициту и лишить больного шанса получить комплексное лечение — лучевую терапию и химиотерапию. В течение последнего десятилетия в научной литературе стали появляться работы, описывающие быстрое наступления рецидива у пациентов после радикального удаления глиобластомы, даже на фоне проведения стандартной послеоперационной терапии [3–5]. В нашем исследовании со статистической достоверностью удалось показать, что наиболее длительная медиана первого БРП отмечена при субтотальном удалении опухоли (субтотальное vs тотальное $p = 0,038$, 65 vs 43 нед.; субтотальное vs частичное $p = 0,05$, 65 vs 42,5 нед.). Согласно результатам нашего исследования, сохранение функционального статуса после операции (по шкале Карновского) более 80 баллов со статистической достоверностью способствовало

увеличению медианы первого безрецидивного периода на 11,5 мес. ($p = 0,001$).

Объяснение феномена длительного первого безрецидивного периода при субтотальном удалении опухоли следует искать в генетическом статусе опухоли. На сегодняшний день проведено лишь несколько исследований, в которых оценивается влияние степени циторедукции на выживаемость пациентов с учетом молекулярно-генетического статуса опухоли [3, 26, 27]. Все работы привели к одинаковому заключению: объем резекции опухоли влияет на выживаемость пациентов, но только при высокой активности гена MGMT; у пациентов же с низкой активностью гена данная зависимость не наблюдается. Согласно результату нашего исследования, наибольший период выживаемости был отмечен при нерадикальном удалении опухоли и низкой экспрессии гена MGMT ($p^3 0,05$, 59,5 нед.); тотальная резекция опухоли привела к увеличению выживаемости, но лишь в случаях с высокой активностью исследуемого гена (32 vs 10 нед.). Более высокие показатели выживаемости у пациентов после нерадикальной циторедукции можем объяснить низкой экспрессией гена MGMT и большим числом циклов химиотерапии темозоломидом в адьювантном режиме, при тотальном же удалении опухоли субстрат для наблюдения отсутствует, в связи с чем больные получали меньшее число циклов химиотерапевтического лечения.

В стандарты комплексного лечения пациентов с глиобластомой входит также проведение лучевой терапии с ежедневным приемом темозоломида. По ряду причин не все больные получают химиотерапевтический препарат на фоне проведения лучевой терапии. По результатам нашей работы при оценке первого БРП проведение лучевой терапии с ежедневным приемом темозоломида дает преимущество в длительности первого БРП в 10 нед. (3 мес.) ($p = 0,08$, 53 vs 43 нед.). Разделив всех пациентов на два биологических подтипа (с низкой и высокой экспрессией гена MGMT в опухоли), мы выявили, что проведение ХТ темозоломидом на фоне лучевой терапии увеличивает медиану выживаемости, но только в группе с низкой активностью гена MGMT ($p = 0,07$, 71,5 vs 41 нед.); у пациентов же с высоким содержанием гена MGMT в опухоли добавление темозоломида не привело к повышению первого БРП (33 vs 33 нед.).

Таким образом, в условиях современной стандартной терапии пациентов с первичной глиобластомой (хирургическое удаление опухоли, химиолучевая терапия с последующей адьювантной терапией темозоломидом) длительность первого БРП в первую очередь зависит от молекулярно-ге-

нетических характеристик опухоли, а именно — уровня MGMT в опухоли. Для пациентов с заведомо неблагоприятным прогнозом и ожидаемым отсутствием ответа на проводимую химиотерапию (т.е. с высоким уровнем активности гена MGMT) возрастает роль других факторов и, прежде всего, — объема циторедукции.

Конфликт интересов / Conflict of interest

Авторы заявили об отсутствии потенциального конфликта интересов. / The authors stated that there is no potential conflict of interest.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

- Ostrom QT. CBTRUS Statistical Report: Primary Brain and Other Central Nervous System Tumors Diagnosed in the United States in 2012–2016 / Q. T. Ostrom, C. Cioffi, H. Gittleman, et al. // *Neuro Oncol.* 2019. — Vol. 21, № 5. — P. 1–100.
- Glas M. Long-term survival of patients with glioblastoma treated with radiotherapy and lomustine plus temozolomide / M. Glas, C. Happold, J. Rieger, et al. // *Clin Oncol.* 2009;10;27(8): 1257–61. DOI: 10.1200/JCO.2008.19.2195.
- 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, et al. // *Neurosurgery.* 2019;1;84(1):190–197. DOI: 10.1093/neuros/nyy049.
- Amelot A. IDH-Mutation Is a Weak Predictor of Long-Term Survival in Glioblastoma Patients / A. Amelot, P. De Cremoux, V. Quillien, et al. // *PLoS One.* 2015;9;10(7):e0130596. DOI: 10.1371/journal.pone.0130596.
- 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, et al. // *Neuro-Oncology.* 2015:1–9. DOI: 10.1093/neuonc/nov145.
- Hegi ME. Mgmt gene silencing and benefit from temozolomide in glioblastoma / M. E. Hegi, A. C. Diserens, T. N. Gorlia, et al. // *Engl. J. Med.* 2005. — Vol. 352, № 10. — P. 997–1003.
- Кит О.И. Молекулярно-генетические маркеры глиом / О. И. Кит, Д. И. Вололажский, Э. Е. Ростаргуев и др. // *Молекулярная генетика, микробиология и Вирусология.* 2017. — Т. 35, № 4. — С. 132–140.
- Matsko MV. 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. — P. 251–279.

9. Хачатрян В.А. Медуллобластома (обзор литературы). Часть 1. Эпидемиология, патоморфология, диагностика / В. А. Хачатрян, А. Ю. Улитин, К. А. Самочерных и соавт. // *Нейрохирургия и неврология детского возраста*. 2013. — № 4(38). — С. 59–70.
10. Shevtsov MA. Pilot study of intratumoral injection of recombinant heat shock protein 70 in the treatment of malignant brain tumors in children / M. A. Shevtsov, A. V. Kim, K. A. Samochernych, et al. // *Oncotargets Ther*. 2014;7:1071–1081.
11. Louis DN. The 2021 WHO Classification of Tumours of the Central Nervous System: a summary / D. N. Louis, A. Perry, P. Wesseling, et al. // *Neuro Oncol*. 2021;23(8):1231–1251.
12. 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.
13. Lukas RV. Newly Diagnosed Glioblastoma: A Review on Clinical Management/ R.V. Lukas, D.A. Wainwright, E. Ladomersky, et al. // *Oncology (Williston Park)*. 2019. — March. — 13; 33(3):91–100.
14. Chen D. Better Prognosis of Patients with Glioma Expressing FGF2-Dependent PDGFRA Irrespective of Morphological Diagnosis / D. Chen, A. Persson, Y. Sun, et al. // *PLoS ONE*. 2013. — Vol. 8, № 4. — e61556.
15. Veganzones S. Genetic alterations of IDH1 and Vegf in brain tumors / S. Veganzones, V. Orden, L. Requejo, et al. // *Brain and Behavior*. 2017. — Vol. 7, № 9.
16. Zhou T. Over-expression of TOP2A as a prognostic biomarker in patients with glioma / T. Zhou, Y. Wang, D. Qian, et al. // *Int J Clin Exp Pathol*. 2018. — Vol. 11, № 3. — P. 1228–1237.
17. Martinho O. Expression, mutation and copy number analysis of platelet-derived growth factor receptor A (PDGFRA) and its ligand PDGFA in gliomas / O. Martinho, A. Longatto-Filho, M.B.K. Lambros, et al. // *British Journal of Cancer*. 2009. — Vol. 101, № 6. — P. 973–982.
18. Sjostrom S. Genetic variations in VEGF and VEGFR2 and glioblastoma outcome / S. Sjostrom, C. Wibom, U. Andersson, et al. // *J Neurooncol*. 2011. — Vol. 104, № 2. — P. 523–527.
19. Chaichana KL. Multi-institutional validation of a preoperative scoring system which predicts survival for patients with glioblastoma / K. L. Chaichana, C. Pendleton, L. Chambless, et al. // *J Clin Neurosci*. 2013. — Vol. 20, № 10. — P. 1422–1426.
20. Adeberg S. A comparison of long-term survivors and short-term survivors with glioblastoma, subventricular zone involvement: a predictive factor for survival? / S. Adeberg, T. Bostel, L. Konig, et al. // *Radiat Oncol*. 2014. — Vol. 9. — P. 1–6.
21. Young JS. Management of glioblastoma in elderly patients / J. S. Young, S. J. Chmura, D. A. Wainwright, et al. // *J Neurol Sci*. 2017. — Vol. 15, № 380. — P. 250–255.
22. Kim M. Bevacizumab and Glioblastoma. Past, Present, and Future Directions / M. M. Kim, Y. Umemura, D. Leung // *Cancer J*. 2018. — Vol. 24, № 4. — P. 180–186.
23. Wang TL. Association of topoisomerase II (TOP2A) and dual-specificity phosphatase 6 (DUSP6) single nucleotide polymorphisms with radiation treatment response and prognosis of lung cancer in Han Chinese / T. L. Wang, Y. W. Ren, H. T. Wang, et al. // *Med Sci Monit*. 2017. — Vol. 23. — P. 984–993.
24. Liu J. Functional characterization of a novel transcript of ERCC1 in chemotherapy resistance of ovarian cancer / J. Liu, L. Zhang, P. Mao, G. Jiang, et al. // *Oncotarget*. 2017. — Vol. 8, № 49. — P. 85759–85771.
25. Мамичев И.А. Белки микротрубочек β -tubulin: строение, экспрессия и функции в нормальных и опухолевых клетках / И. А. Мамичев, Т. А. Богущ, Е. А. Богущ и др. // *Антибиотики и Химиотерапия*. 2018. — Т. 63, № 7–8. — С. 79–90.
26. Kreth FW. Gross total but not incomplete resection of glioblastoma prolongs survival in the era of radiochemotherapy / F. W. Kreth, N. Thon, M. Simon, et al. // *Annals of Oncology*. 2013;24(12):3117–3121. DOI: 10.1093/annonc/mdt388.
27. Marchi F. The Impact of Surgery in IDH 1 Wild Type Glioblastoma in Relation With the MGMT Deregulation / F. Marchi, N. Sahnane, R. Cerutti, et al. // *Frontiers in Oncology*. 2020;24;9:1569. DOI: 10.3389/fonc.2019.01569.

Информация об авторах:

Скляр Софья Сергеевна, младший научный сотрудник НИЛ нейроонкологии, РНХИ им. проф. А. Л. Поленова — филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Мацко Марина Витальевна, д.м.н., ведущий научный сотрудник ГБУЗ «Санкт-Петербургский клинический научно-практический центр специализированных видов медицинской помощи (онкологический)»; ассистент кафедры онкологии Санкт-Петербургского государственного университета; доцент кафедры онкологии Санкт-Петербургского медико-социального института.

Author information:

Sklyar Sofia S., junior Researcher of the Laboratory of Neurooncology, Polenov Russian Neurosurgical Institute, the branch of Almazov National Medical Research Centre;

Matsko Marina V., MD, PhD, Dr. Med. Sci., Senior Researcher, Clinical Scientific-Practical Center of Oncology; assistant of the department of oncology, Saint Petersburg State University; associate professor of department of oncology, Saint Petersburg Medico-Social Institute.