

На правах рукописи

ЗРЕЛОВ
АНДРЕЙ АНДРЕЕВИЧ

ГЕМИСТОЦИТАРНЫЕ АСТРОЦИТОМЫ: КЛИНИЧЕСКИЕ,
МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ, МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИЕ
ОСОБЕННОСТИ, ТАКТИКА ЛЕЧЕНИЯ

14.01.18 – нейрохирургия

АВТОРЕФЕРАТ
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Санкт-Петербург

2019

Работа выполнена в ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России

Научный руководитель: доктор медицинских наук
Улитин Алексей Юрьевич

Официальные оппоненты: Холявин Андрей Иванович
доктор медицинских наук, доцент кафедры
нейрохирургии ФГБОУ ВО «Первый
Санкт-Петербургский государственный
медицинский университет им. акад. И.П.
Павлова» МЗ РФ

Мартынов Борис Владимирович
доктор медицинских наук, профессор
кафедры нейрохирургии ФГБОУ ВО
«Военно-медицинская академия имени
С.М. Кирова» МО РФ

Ведущая организация: ФГАУ «Национальный медицинский
исследовательский центр нейрохирургии
имени акад. Н.Н. Бурденко» МЗ РФ

Защита состоится «__» _____ 2019 г. в _____ час на заседании
диссертационного совета Д 208.054.02 при ФГБУ «Национальный медицинский
исследовательский центр им. В.А. Алмазова» МЗ РФ (191014, г. Санкт-
Петербург, ул. Маяковского, 12).

С диссертацией можно ознакомиться в научной библиотеке Российского
научно-исследовательского института им. проф. А.Л. Поленова и на сайте
www.almazovcentre.ru.

Автореферат разослан «__» _____ 2019 г.

Ученый секретарь диссертационного совета
доктор медицинских наук, профессор Иванова Наталия Евгеньевна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования

По данным последней классификации опухолей центральной нервной системы (ЦНС) Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) (2016) гемистоцитарные астроцитомы представляют собой вариант диффузных астроцитом grade (G) II, характеризующийся наличием не менее 20% гемистоцитов (Louis D.N., 2016). Распространенность гемистоцитарных астроцитом – около 0,05-0,22 новых случаев заболевания на 100 тысяч населения в год (Okamoto Y., 2004; Ohgaki H., 2005; Babu R., 2013; Ostrom Q.T., 2014; Louis D.N., 2016). Они составляют 10-29% от общего числа диффузных астроцитом.

Гемистоцитарная астроцитома – это особенная опухоль астроцитарного ряда, которая имеет черты как отличные, так и схожие с диффузной астроцитомой по своим морфологическим и молекулярно-генетическим характеристикам. При этом прогноз заболевания у большинства пациентов с гемистоцитарными астроцитомами хуже, чем у больных с диффузными астроцитомами (Babu R., 2013; Ohta T., 2014; Нео Y.J., 2017; Raschke F., 2018).

В соответствии с существующими представлениями в качестве первого этапа лечения пациентов с гемистоцитарными астроцитомами выступает проведение оперативного вмешательства. После операции этим больным, как правило, проводится только лучевая терапия (ЛТ), химиотерапия (ХТ) не выполняется, поскольку последняя классификация опухолей ЦНС ВОЗ трактует данный тип опухолей как доброкачественный. Однако некоторые исследователи все же выделяют анапластическую подгруппу гемистоцитарных астроцитом (Мацко Д.Е., 1998; Reis R.M., 2001; Tihan T., 2006; Martins D.C., 2006; Burger P.C., 2007; Simkin P.M., 2016; Sahm F., 2017). Но малое количество исследований пока не дает возможности говорить об этом уверенно, и к настоящему времени биологические основы более плохого прогноза пациентов данной группы изучены недостаточно.

Степень разработанности темы исследования

За последние 60 лет в мировой литературе выполнено всего около 20 исследований, которые касаются непосредственно гемистоцитарных астроцитом и особенностей гемистоцитов (Elvidge A.R., 1956; Krouwer H.G., 1991; Watanabe K., 1998; Yang H.J., 2003; Tihan T., 2006; Ohta T., 2014; Sahm F., 2017). В первых работах в основном описывались морфологические особенности гемистоцитарных астроцитом, и лишь в последнее время стали появляться отдельные публикации, посвященные их молекулярно-генетическому профилю, который изучен в недостаточной степени. Так, например, полноценное развитие и рост опухоли невозможны без адекватного ангиогенеза (Folkman J., 1971). Гены TP, VEGF и PDGFRA играют важную роль в неоангиогенезе, поэтому их повышенная экспрессия ассоциирована с неблагоприятным течением заболевания у больных с любой онкологической патологией, однако в гемистоцитарных астроцитомах они до настоящего времени не изучались (Ferrara N., 2003; Ferrara N., 2005; Liekens S., 2007). Взаимосвязь этих генов (в первую очередь VEGF) и индекса пролиферативной активности Ki-67 ранее также не исследовалась. Биологические особенности агрессивного поведения и плохого прогноза у пациентов с гемистоцитарными астроцитомами в настоящий момент остаются малоизученными, а низкие показатели общей выживаемости (ОВ) пациентов с гемистоцитарными астроцитомами диктуют необходимость разработки новых подходов к их лечению. Единый стандартизированный взгляд на проблему лечения гемистоцитарных астроцитом отсутствует.

Цель исследования

Повышение эффективности лечения больных с гемистоцитарными астроцитомами на основе изучения морфо-молекулярного профиля данного вида опухолей и разработки критериев прогноза заболевания.

Задачи исследования

1. Уточнить особенности клинического течения заболевания, данные инструментальной и патоморфологической диагностики у больных с

гемистоцитарными астроцитами в сравнении с диффузными астроцитами и анапластическими астроцитами.

2. Оценить молекулярно-генетический профиль и выявить взаимосвязь экспрессии гена VEGF с индексом пролиферативной активности (Ki-67) в гемистоцитарных астроцитах в сравнении с диффузными астроцитами и анапластическими астроцитами.

3. Провести анализ результатов лечения пациентов с гемистоцитарными астроцитами в сравнении с диффузными и анапластическими астроцитами.

4. Разработать прогностические критерии развития раннего рецидива гемистоцитарных астроцитом.

5. Оптимизировать диагностику и лечебную тактику пациентов с гемистоцитарными астроцитами.

Научная новизна

На значительном материале уточнен молекулярно-генетический профиль гемистоцитарных астроцитом путем определения экспрессии генов TP, VEGF, PDGFRA, MGMT, C-kit, β -tubulin III, ERCC-1, мутации в генах IDH1/IDH2.

Выявлена взаимосвязь экспрессии гена VEGF и индекса пролиферативной активности (Ki-67).

Разработаны прогностические критерии развития раннего рецидива гемистоцитарных астроцитом.

Выделена анапластическая подгруппа гемистоцитарных астроцитом (GIII) на основе анализа данных МРТ головного мозга, результатов морфологического исследования, молекулярно-генетического профиля, оценки факторов риска развития раннего рецидива гемистоцитарных астроцитом, что позволило оптимизировать лечебную тактику данной категории пациентов.

Теоретическая и практическая значимость исследования

Анализ результатов обследования и лечения пациентов с гемистоцитарными астроцитами и сопоставление полученных данных с двумя группами сравнения (пациенты с диффузными астроцитами и

пациенты с анапластическими астроцитомами) позволил разделить все гемистоцитарные астроцитомы на подгруппы GII и GIII, уточнить тактику лечения и определить прогностические критерии их раннего рецидива. Оптимизированная тактика лечения позволит увеличить безрецидивный период (БРП) и ОВ больных с гемистоцитарными астроцитомами.

Методология и методы исследования

Выполнено ретроспективное и проспективное когортное исследование по результатам лечения 24 пациентов с гемистоцитарными астроцитомами, 15 пациентов с диффузными астроцитомами и 15 пациентов с анапластическими астроцитомами, оперированных в период с 2000 по 2017 годы.

Объект исследования – пациенты с гемистоцитарными астроцитомами, диффузными астроцитомами и анапластическими астроцитомами.

Предмет исследования – клинические, морфологические, молекулярно-генетические особенности, тактика лечения пациентов с гемистоцитарными астроцитомами.

Основные положения, выносимые на защиту

1. Гемистоцитарные астроцитомы отличаются от диффузных астроцитом более частым накоплением контраста по данным МРТ головного мозга, наличием пролиферации сосудов и эндотелия, клеточного и/или ядерного полиморфизма, экспрессией Ki-67 >5%, более высокой экспрессией генов TP, VEGF.

2. Совокупность диагностических и прогностических признаков позволила разделить гемистоцитарные астроцитомы на 2 подгруппы: «гемистоцитарные астроцитомы GII» и «анапластические гемистоцитарные астроцитомы GIII».

3. Наиболее значимым фактором, способствующим раннему рецидиву гемистоцитарных астроцитом, является экспрессия гена VEGF $\Delta Ct < 1,15$.

4. Тактика лечения «гемистоцитарных астроцитом GII» включает в себя хирургическое удаление опухоли и последующую ЛТ. В случае «анапластических гемистоцитарных астроцитом GIII» должно проводиться

комплексное лечение (операция, ЛТ, ХТ), что является стандартом для всех астроцитом GIII.

Степень достоверности и апробация результатов

Для решения поставленных задач были сформированы адекватные критерии отбора пациентов. Достоверность полученных результатов подтверждена методами статистического анализа.

Материалы диссертации доложены на 28 и 29 Конгрессах Европейского общества патологов (2016г., Кельн, Германия; 2017г., Амстердам, Нидерланды), VII и VIII всероссийском съезде нейрохирургов (2015г., Казань; 2018г, СПб), I Российско-Китайском конгрессе нейрохирургов (2017г., Уфа), Всероссийской научно-практической конференции «Поленовские чтения» (2017г., 2018 г., СПб), 5-й научно-практической конференции молодых ученых и специалистов «Трансляционная медицина: от теории к практике» ФГБОУ ВО «СЗГМУ им. И.И. Мечникова» (2017г., СПб), XI Ежегодной научной конференции молодых ученых и специалистов ФГБУ «НМИЦ им В.А. Алмазова» (2017г., СПб), XII международном конгрессе «Рациональная фармакотерапия (2017г., СПб), XXII Санкт-Петербургской Ассамблеи молодых ученых и специалистов (2017г., СПб), III петербургском международном онкологическом форуме «Белые ночи 2017» (2017г., СПб).

Личный вклад автора в исследование

Автором самостоятельно сформулированы цель и задачи исследования, выполнен обзор мировой литературы, проведен сбор материалов исследования, осуществлен их анализ, сформулированы положения, выводы и практические рекомендации. Автором написан текст диссертации и автореферат.

Научные публикации

По теме научного исследования опубликовано 16 печатных работ, из них 3 статьи в журналах, рекомендованных перечнем ВАК РФ.

Внедрение результатов работы в практику

Основные результаты диссертационного исследования внедрены в учебный процесс кафедры нейрохирургии им. проф. А.Л. Поленова ФГБОУ ВО

«СЗГМУ им. И.И. Мечникова» Минздрава России, в клиническую практику 4 нейрохирургического отделения «РНХИ им. проф. А.Л. Поленова» (филиал ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России), нейрохирургического отделения СПб ГБУЗ «Городская Мариинская больница», нейрохирургического отделения №2 СПб ГБУЗ «Александровская больница», нейрохирургического отделения ГБУЗ «Ленинградская областная клиническая больница».

Структура и объем диссертации

Диссертация включает в себя введение, 3 главы исследовательской части, заключение, выводы, практические рекомендации, список литературы (96 источников, из них 10 отечественных и 86 зарубежных) и приложения. Работа изложена на 148 страницах машинописного текста, дополнена 31 рисунком, 39 таблицами.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Общая характеристика материала и методов исследования

Выполнен ретроспективный и проспективный анализ клинических характеристик, инструментального, гистологического, ИГХ и молекулярно-генетического исследований, а также результатов лечения 24 пациентов с гемистоцитарными астроцитомами. В качестве двух групп сравнения в работу были включены пациенты с диффузными и анапластическими астроцитомами (по 15 человек в каждой группе). Больные были оперированы в период с 2000 по 2017 годы и находились на лечении в «РНХИ им. проф. А.Л. Поленова» (ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» МЗ РФ). В работу были включены только пациенты 18 лет и старше с супратенториальной локализацией опухоли.

Средний возраст пациентов был максимальным в группе гемистоцитарных астроцитом ($38,3 \pm 11,8$ лет). В группах анапластических и диффузных астроцитом средний возраст больных был практически равным ($35,1 \pm 14,0$ лет и $34,4 \pm 9,3$ года соответственно).

Среди пациентов с гемистоцитарными астроцитомами и диффузными астроцитомами соотношение мужчин и женщин было близкое к равному с

незначительным преобладанием мужчин в группе гемистоцитарных астроцитом, а женщин – в диффузных астроцитомах. Неожиданно, но в группе пациентов с анапластическими астроцитомами отмечалось значимое преобладание мужчин – 86,7% больных ($p < 0,05$).

У всех пациентов на дооперационном этапе проводились оценка функционального статуса по шкале Карновского, неврологического статуса, общесоматического статуса, осмотр нейроофтальмолога. Во всех случаях клинический диагноз подтверждался выполнением МРТ головного мозга с контрастным усилением и без него. По показаниям назначалась электроэнцефалография, позитронно-эмиссионная томография головного мозга. Всем больным выполнялось оперативное вмешательство, направленное на максимально радикальное удаление опухоли (с учетом локализации) и взятие материала для выполнения гистологического и молекулярно-генетического исследований. После операции степень радикальности удаления опухоли оценивалась по данным МРТ/КТ головного мозга (которое выполнялось с контрастным усилением через 24-72 часа после операции) в процентах от ее первоначального объема по условным критериям: тотальное удаление – удалено $> 95\%$ объема опухоли, субтотальное удаление – 75-95%, частичное удаление – 50-75%, биопсия – $< 50\%$.

Гистологический диагноз устанавливался исходя из классификации опухолей ЦНС ВОЗ (2016) и атласа AFIP (2007). У всех пациентов, включенных в исследование, оценивалась экспрессия мРНК генов VEGF, TP, β -tubulin III, PDGFRA, C-kit, MGMT и ERCC-1 с использованием полимеразной цепной реакции (ПЦР) в режиме реального времени, наличие мутации в генах IDH1 (экзон4) и IDH2 (экзон4) и ко-делеции 1p19q. В послеоперационном периоде в подавляющем большинстве случаев проводились ЛТ и по показаниям ХТ.

Статистическая обработка данных проводилась с помощью программы STATISTICA 10. Сопоставление частотных характеристик качественных показателей выполнено с помощью непараметрических методов χ^2 , χ^2 с поправкой Йетса (для малых групп), критерия Фишера. Сравнение

количественных параметров в исследуемых группах осуществлялось с использованием критериев Манна-Уитни, медианного хи-квадрат и модуля ANOVA. Принципиально важные для оценки риска развития раннего рецидива гемистоцитарных астроцитом пороговые значения уровней экспрессии генов получены с помощью метода построения классификационных деревьев. Для оценки отношения шансов (OR) использовались стандартные формулы доказательной медицины. Анализ выживаемости проводился на основе подходов к оценке функции выживания, называемой множительной оценкой, впервые предложенной Капланом и Мейером (1958). Критерием статистической достоверности получаемых выводов мы считали общепринятую в медицине величину $p < 0,05$.

Результаты исследования

В качестве первого клинического проявления заболевания у больных с гемистоцитарными астроцитомами примерно в равном соотношении отмечались гипертензионный или эпилептический синдромы (45,8% и 37,5% случаев соответственно), а у пациентов с диффузными и анапластическими астроцитомами эписиндром значительно преобладал (66,7% больных в обеих группах).

При оценке неврологического статуса в случае гемистоцитарных астроцитом двигательные нарушения (парезы/параличи) наблюдалась чаще, чем в диффузных и анапластических астроцитомах (42,9%, 6,7% и 15,4% пациентов соответственно) ($p < 0,05$).

Для гемистоцитарных и анапластических астроцитом было характерно распространение опухоли за пределы одной доли головного мозга (37,5% и 40,0% больных соответственно), а в диффузных астроцитомах опухоль чаще располагалась в пределах лобной доли (46,7% случаев).

Накопление контраста по данным МРТ головного мозга, как правило, заставляет предположить злокачественный процесс, однако в литературе нередко описываются случаи накопления контрастного вещества как диффузными астроцитомами, так и гемистоцитарными астроцитомами GII

(Kreth F.W., 1997; Ginsberg L.E., 1998; Simkin P.M., 2016; Neo Y.J., 2017). В нашей серии даже в диффузных астроцитомах незначительное фокальное накопление контраста опухолью отмечалось более чем в половине случаев (61,5%). При этом в гемистоцитарных астроцитомах и анапластических астроцитомах накопление контрастного вещества встречалось чаще, чем в диффузных астроцитомах (77,8%, 76,9% больных соответственно) (рисунок 1).

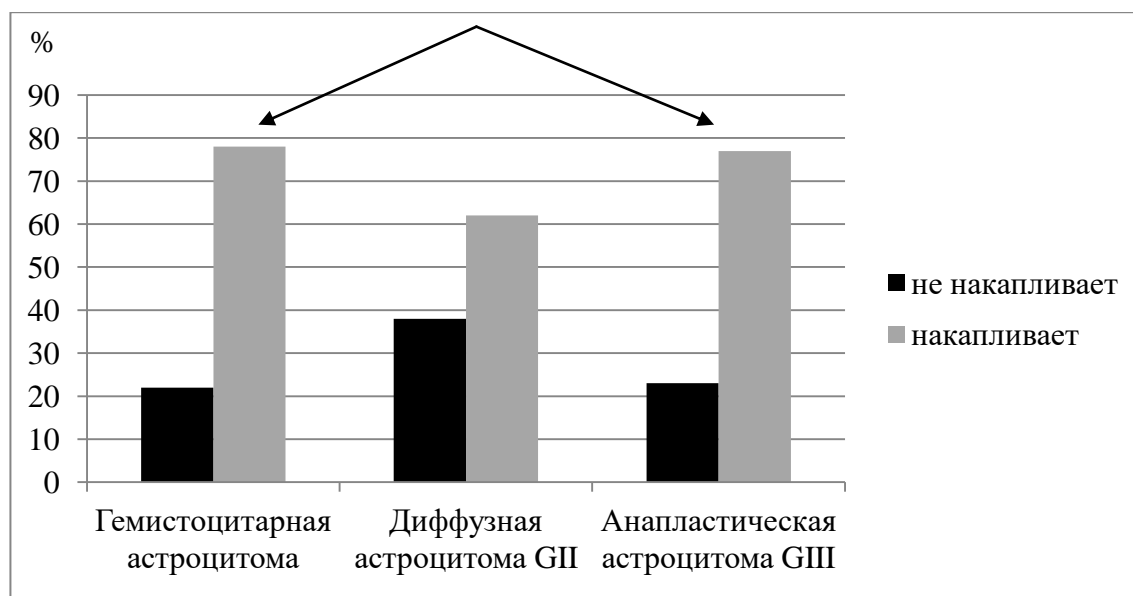


Рисунок 1. – Накопление контрастного вещества опухолью по данным МРТ головного мозга в группах сравнения

В гемистоцитарных астроцитомах и диффузных астроцитомах более чем в 50% случаев опухоль была удалена тотально или субтотально, а в анапластических астроцитомах доля таких пациентов была ниже, что было связано с более частым распространением этих опухолей в функционально значимые зоны головного мозга. (таблица 1).

На степень радикальности удаления опухоли во всех исследуемых группах достоверно негативное влияние оказывали большой размер опухоли (больше 6 см в максимальном измерении) ($p < 0,01$) и распространение опухоли в глубокие отделы полушарий головного мозга или мозолистое тело ($p < 0,05$).

Таблица 1. – Степень радикальности удаления опухоли по данным МРТ головного мозга (в абсолютных числах и в % к общему числу пациентов каждой группы)

Степень радикальности удаления опухоли	Число наблюдений (n=51)					
	ГА (n=21)		ДА (n=15)		АА (n=15)	
	Абс. ч	%	Абс. ч	%	Абс. ч	%
Тотальное удаление (n=16)	7	33,3	6	40,0	3	20,0
Субтотальное удаление (n=10)	6	28,6	2	13,3	2	13,3
Частичное удаление (n=15)	5	23,8	5	33,3	5	33,3
Биопсия (открытая) (n=6)	1	4,8	1	6,7	4	26,7
Стереотаксическая биопсия (n=4)	2	9,5	1	6,7	1	6,7

Примечание: АА – анапластическая астроцитома; Абс. ч. – абсолютное число; ГА – гемистоцитарная астроцитома; ДА – диффузная астроцитома

Использование интраоперационного УЗИ несколько повышало радикальность оперативного вмешательства у пациентов всех групп (с УЗИ – у 64,3% пациентов выполнено тотальное/субтотальное удаление опухоли, без УЗИ – у 55,5% больных).

В случае применения фотодиагностики с использованием препаратов аласенс и фотодитазин отмечалась видимая флуоресценция в гемистоцитарных астроцитомах с индексом пролиферативной активности Ki-67 >5%.

При оценке раннего послеоперационного периода значимых отличий по частоте встречаемости послеоперационных осложнений в группах сравнения не выявлено. Умерших больных ни в одной из исследуемых групп не было. Повторные операции в раннем послеоперационном периоде выполнены у одного больного с гемистоцитарной астроцитомой (удаление эпидуральной гематомы) и одного пациента с анапластической астроцитомой (ревизия

послеоперационной раны, удаление костного лоскута в связи с развитием местных гнойно-воспалительных осложнений).

После операции во всех случаях проводилось гистологическое исследование опухолевого материала. Проплиферация сосудов и эндотелия являются признаком хорошо развитой сосудистой сети опухоли, как правило, характерной для злокачественных астроцитом. В нашей серии наблюдений подобная ситуация в гемистоцитарных астроцитомах, которая формально считается доброкачественной глиомой, встречалась еще чаще, чем в анапластических астроцитомах и значительно чаще, чем в диффузных астроцитомах ($p < 0,001$ для пролиферации сосудов и $p < 0,01$ для пролиферации эндотелия), что косвенно свидетельствует о злокачественном характере значительной части гемистоцитарных астроцитом (рисунок 2). Схожая картина наблюдалась и при сопоставлении частоты встречаемости умеренного клеточного и/или ядерного полиморфизма ($p < 0,05$) (рисунок 2).

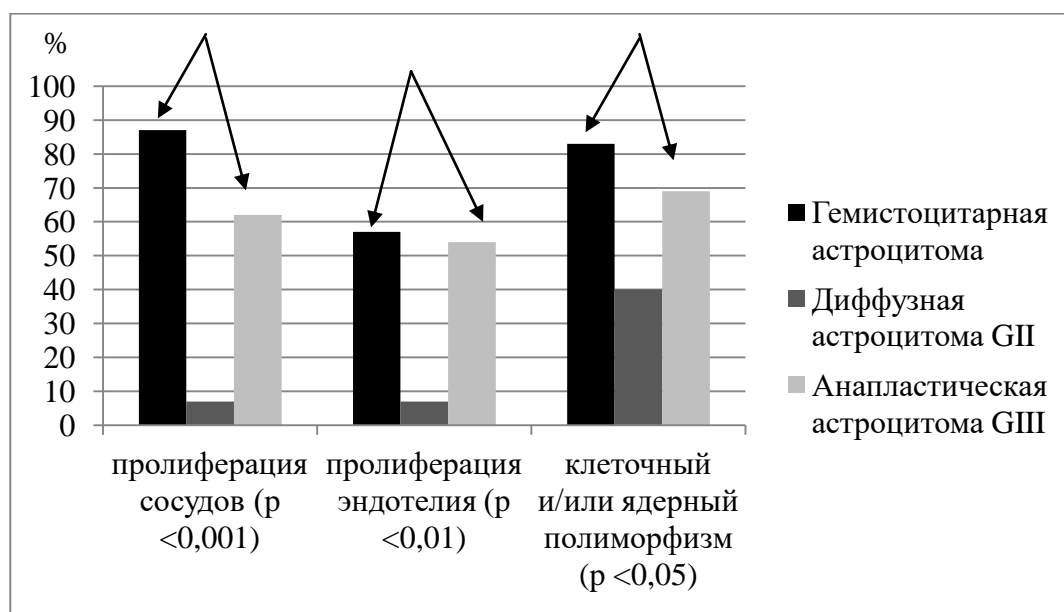


Рисунок 2. – Морфологические признаки опухолей исследуемых групп

При выполнении ИГХ-исследования наблюдались достоверные различия в уровне экспрессии индекса пролиферативной активности Ki-67 в исследуемых группах ($p < 0,001$). В гемистоцитарных астроцитомах высокий

уровень экспрессии Ki-67 ($> 5\%$), характерный для злокачественных астроцитов, встречался в 70,8% случаев. В то же самое время в анапластических астроцитомах он всегда был $> 5\%$, а в диффузных астроцитомах, наоборот, низким ($\leq 5\%$).

При выполнении молекулярно-генетического исследования оценивалась экспрессия перечисленных выше генов (рисунок 3). Как уже было отмечено, гены TP, VEGF являются показателями неоангиогенеза опухоли, без которого невозможен нормальный рост опухоли, особенно злокачественной. В гемистоцитарных астроцитомах и анапластических астроцитомах экспрессия этих генов была выше, чем в диффузных астроцитомах (рисунок 3). Низкий, в меньшей степени средний, уровень экспрессии MGMT ассоциирован с чувствительностью опухоли к терапии темозоломидом. Его экспрессия в исследуемых группах была практически равной и соответствовала границе низкого и среднего уровней экспрессии. Экспрессия гена C-kit во всех группах была также близка к границе низкого и среднего уровней экспрессии. В группе гемистоцитарных астроцитов в одном случае она была высокой. При необходимости для злокачественных астроцитов в подобном случае целесообразно определение мутации в гене C-kit для возможного проведения ХТ препаратом иматиниб. Экспрессия гена β -tubulin III соответствовала высокому уровню экспрессии во всех группах с максимальным значением у пациентов с гемистоцитарными астроцитомами. Высокий уровень экспрессии гена β -tubulin III свидетельствует о том, что ХТ препаратом винкристин может быть неэффективна. Экспрессия гена ERCC-1 принципиально не отличалась во всех исследуемых группах и соответствовала среднему уровню экспрессии гена. По некоторым данным низкий уровень экспрессии этого гена может способствовать положительному ответу на терапию препаратами платины.

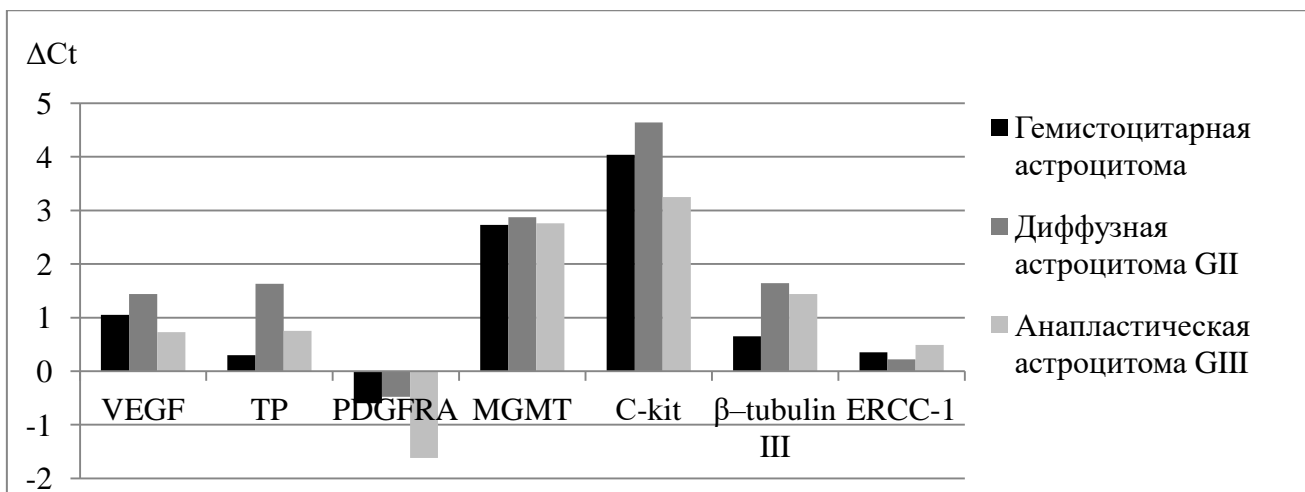


Рисунок 3. – Оценка средних значений экспрессии генов в группах сравнения

Мутация в генах IDH1/IDH2 считается благоприятным фактором прогноза для астроцитом GII и GIII. Если строго следовать классификации ВОЗ (2016), то гемистоцитарные астроцитомы являются вариантом диффузных астроцитом с IDH-мутацией, но, исходя из литературных данных, роль данной aberrации конкретно в гемистоцитарных астроцитомах однозначно не определена. Кроме того, в нашей серии были пациенты с отсутствием мутации в генах IDH 1/2, у которых гемистоцитарный индекс приближался к 100%, в этом случае диагноз гемистоцитарная астроцитома не вызывал сомнения, поэтому эти пациенты были включены в работу. В нашем исследовании в гемистоцитарных астроцитомах и анапластических астроцитомах данная мутация отмечалась реже, чем в диффузных астроцитомах (62,5%, 62,3% и 78,6% больных соответственно) (рисунок 4).

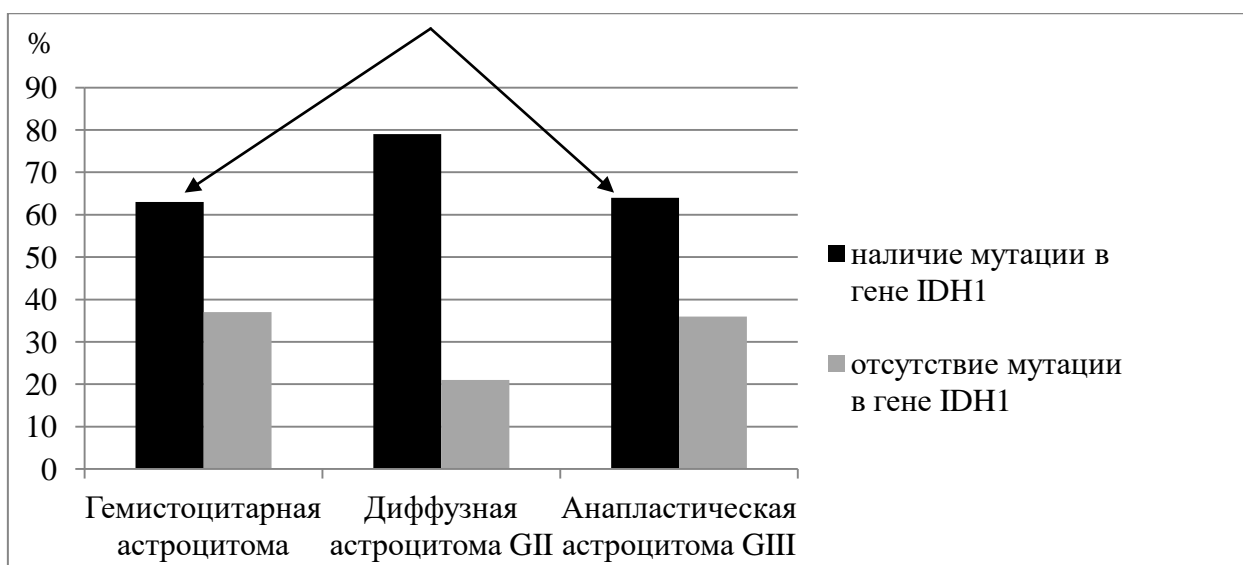


Рисунок 4. – Оценка частоты встречаемости мутации в гене IDH1 в исследуемых группах

При сравнении ОВ методом Каплан-Майер наблюдаются достоверные различия между группами гемистоцитарных астроцитом и анапластических астроцитом с одной стороны и группой диффузных астроцитом с другой ($p < 0,05$) (рисунок 5). При этом значимых отличий между гемистоцитарными астроцитомами и анапластическими астроцитомами не найдено.

На общую выживаемость достоверно негативное влияние у пациентов всех групп оказывали: локализация опухоли в глубоких отделах полушарий головного мозга, пролиферация сосудов, Ki-67 > 5%, отсутствие мутации в гене IDH1 ($p < 0,05$).

При сравнении БРП между исследуемыми группами выявляется та же тенденция, что и при анализе ОВ.

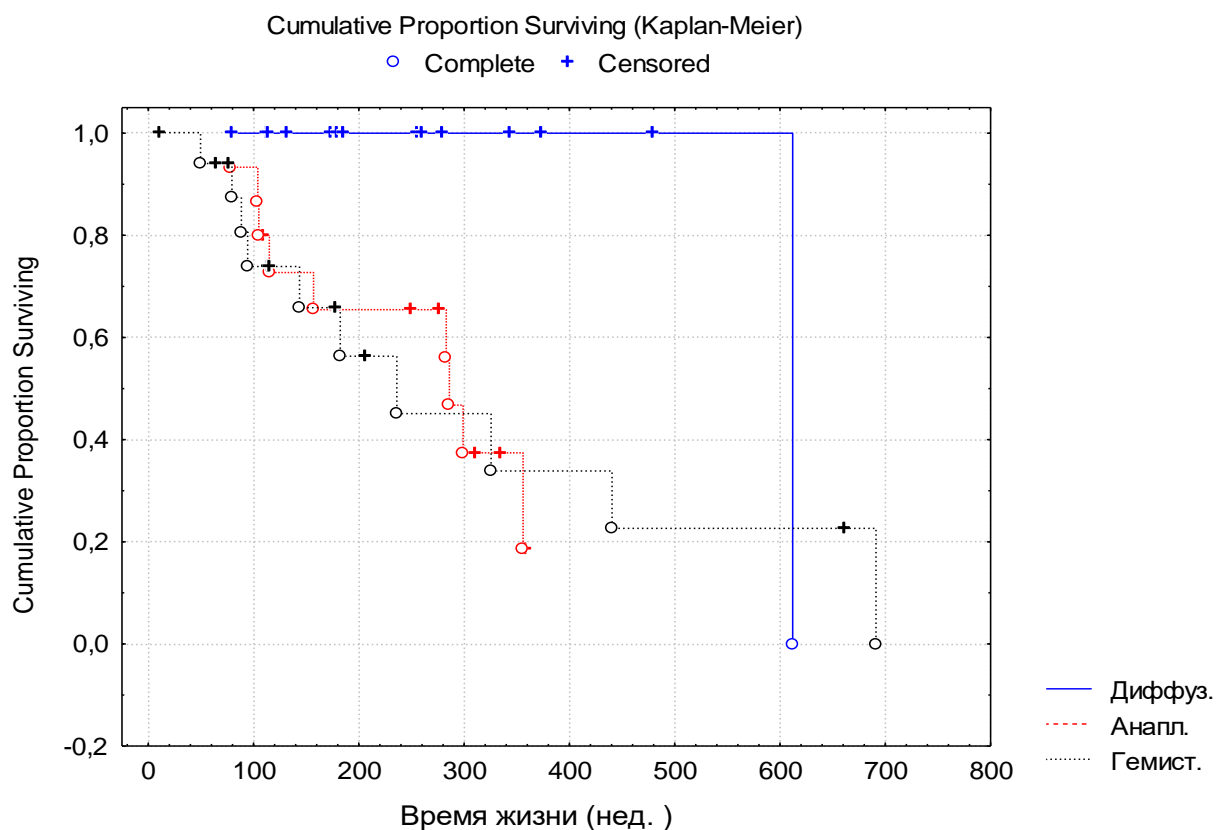


Рисунок 5. – Общая выживаемость пациентов в исследуемых группах ($p < 0,05$) (выживаемость в мес.)

Примечание: Диффуз. – диффузные астроцитомы; Анапл. – анапластические астроцитомы; Гемист. – гемистоцитарные астроцитомы

Медиана БРП в гемистоцитарных астроцитомах составила 89 недель. В случае наступления рецидива до этого срока он условно оценивался как «ранний». Произведен расчет отношения шансов (OR) различных параметров при сравнении пациентов из подгрупп раннего и позднего рецидива.

Наибольшее влияние на развитие ранней прогрессии заболевания оказывала экспрессия гена VEGF. При экспрессии гена VEGF $\Delta Ct < 1,15$ вероятность наступления раннего рецидива у пациентов с гемистоцитарными астроцитомами достоверно увеличивалась ($p < 0,05$) (рисунок 6).

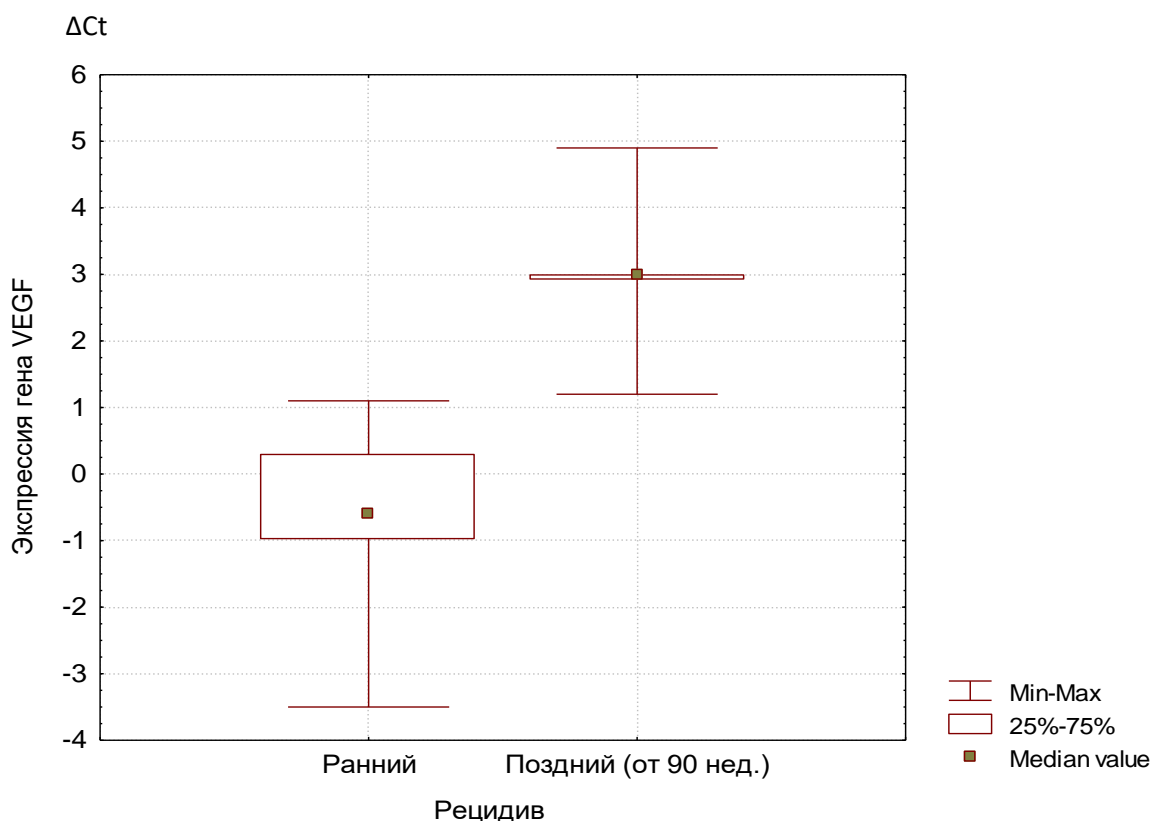


Рисунок 6. – Экспрессия гена VEGF в группах раннего и позднего рецидива гемистоцитарных астроцитом ($p < 0,05$)

Другими значимыми факторами, способствующими раннему рецидиву гемистоцитарных астроцитом, являются: экспрессия гена β -tubulin III $\Delta C_t < 0,65$, (OR – 33), отсутствие мутации в гене IDH1 (OR – 11,7), накопление контраста по МРТ головного мозга (OR – 10,7), пролиферация сосудов (OR – 8,3), Ki-67 $> 5\%$ (OR – 4,5), распространение опухоли в глубокие отделы полушарий головного мозга (OR – 4,5), большой размер опухоли (> 6 см в максимальном измерении) (OR – 3,3), умеренная пролиферация эндотелия (OR – 2,5).

На основе анализа данных МРТ головного мозга, результатов морфологического исследования, молекулярно-генетического профиля, оценки факторов риска развития раннего рецидива гемистоцитарных астроцитом нами выделена подгруппа анапластических гемистоцитарных астроцитом (таблица 2).

Таблица 2. – Сравнение гемистоцитарных астроцитом GII и GIII

Признак	ГА GII	ГА GIII
Накопление контраста по МРТ	-/+	+/-
Пролиферация сосудов	-/+	+
Умеренная пролиферация эндотелия	-	+/-
Ki-67 >5%	-	+
Экспрессия гена VEGF $\Delta Ct < 1,15$	-/+	+/-
Высокий уровень экспрессии гена TP	-	+/-
Рекомендуемое лечение	Операция + ЛТ	Операция + ЛТ + ХТ

Примечание: ГА – гемистоцитарная астроцитома; «-» – не характерно; «-/+» – для большинства опухолей данной подгруппы не характерно; «+/-» – для большинства опухолей данной подгруппы характерно; «+» – характерно

Для анапластической подгруппы гемистоцитарных астроцитом характерно наличие высокого уровня экспрессии индекса пролиферативной активности Ki-67 (> 5%), пролиферация сосудов; чаще встречаются экспрессия гена VEGF $\Delta Ct < 1,15$, высокий уровень экспрессии гена TP, накопление опухолью контрастного вещества по данным дооперационного МРТ головного мозга, наличие умеренной пролиферации эндотелия сосудов. Пациентам с гемистоцитарными астроцитомами GIII, помимо ЛТ, в послеоперационном периоде целесообразно назначать проведение ХТ, что является общепризнанным стандартом лечения астроцитом GIII и, вероятно, позволит увеличить БРП и ОВ больных с гемистоцитарными астроцитомами.

ВЫВОДЫ

1. Клиническая картина заболевания в случае гемистоцитарных астроцитом в целом сходна с диффузными и анапластическими астроцитомами. В гемистоцитарных астроцитомах чаще, чем в диффузных астроцитомах,

отмечается накопление контраста по МРТ головного мозга, выявляется высокий уровень экспрессии Ki-67 ($>5\%$) ($p < 0,001$), пролиферация сосудов ($p < 0,001$), пролиферация эндотелия ($p < 0,01$), клеточный и/или ядерный полиморфизм ($p < 0,05$).

2. Гемистоцитарные астроцитомы характеризуются более низкой частотой встречаемости мутации в генах IDH1/IDH2, чем диффузные астроцитомы. Среднее значение экспрессии генов VEGF и TP в гемистоцитарных астроцитомах выше, чем в диффузных астроцитомах, что является косвенным признаком их более развитой сосудистой сети. Выявлена достоверная взаимосвязь между экспрессией гена VEGF и уровнем экспрессии индекса пролиферативной активности Ki-67 ($\leq 5\%$ и $> 5\%$) ($p < 0,05$).

3. Общая выживаемость у больных с гемистоцитарными астроцитомами достоверно хуже, чем при диффузных астроцитомах, и сходна с таковой у больных с анапластическими астроцитомами ($p < 0,05$). Достоверными факторами, оказывающими негативное влияние на общую выживаемость, являются: локализация опухоли в глубоких отделах полушария головного мозга, пролиферация сосудов, экспрессия Ki-67 $> 5\%$ и отсутствие мутации в гене IDH1 ($p < 0,05$).

4. Экспрессия гена VEGF $\Delta Ct < 1,15$ является наиболее значимым фактором прогноза риска развития раннего рецидива гемистоцитарных астроцитом ($p < 0,05$). Дополнительную информацию о более высоком риске раннего рецидива гемистоцитарных астроцитом могут дать: экспрессия гена β -tubulin III $\Delta Ct < 0,65$, отсутствие мутации в гене IDH1, накопление опухолью контраста по МРТ головного мозга, Ki-67 $> 5\%$, пролиферация сосудов, умеренная пролиферация эндотелия сосудов, большой размер опухоли (> 6 см в максимальном измерении), распространение опухоли в глубокие отделы полушарий головного мозга.

5. На основании диагностических, морфо-молекулярных и прогностических критериев выделена подгруппа «анапластических гемистоцитарных астроцитом (GIII)», которая требует проведения

комплексного лечения, аналогично лечебной тактике при анапластических астроцитомах.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. При подозрении на гемистоцитарную астроцитому по данным МРТ головного мозга в качестве первого этапа лечения необходимо проводить оперативное вмешательство независимо от предположительного заключения о степени злокачественности.

2. Помимо стандартного гистологического исследования материала опухоли целесообразно выполнение ИГХ (определение экспрессии индекса пролиферативной активности Ki-67) и молекулярно-генетического исследования (определение экспрессии генов VEGF, TP, MGMT, β -tubulin III, мутации в генах IDH1/IDH2, ко-делеции 1p19q).

3. Для оценки риска развития раннего рецидива гемистоцитарных астроцитом следует, в первую очередь, ориентироваться на экспрессию гена VEGF $\Delta C_t < 1,15$.

4. При наличии убедительных диагностических, морфо-молекулярных и прогностических критериев гемистоцитарные астроцитомы должны трактоваться как «анапластические гемистоцитарные астроцитомы GIII», а данным пациентам после операции, помимо ЛТ, необходимо назначать и ХТ с учетом оценки чувствительности опухоли к различным химиопрепаратам по данным молекулярно-генетического анализа.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Гемистоцитарные астроцитомы по многим параметрам отличаются от диффузных астроцитом, при этом они представляют собой гетерогенную группу опухолей, среди которых большая часть характеризуется признаками анапластических астроцитом. Больные из подгруппы «анапластических гемистоцитарных астроцитом GIII» нуждаются в проведении комплексного лечения, которое в настоящее время им не проводится.

ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ

Так как гемистоцитарные астроцитомы являются очень редкой патологией, основная перспектива разработки данной темы заключается в проведении крупных многоцентровых международных исследований, что дало бы возможность включить в работу большее количество пациентов с гемистоцитарными астроцитомами. Кроме того, необходимо продолжить поиск новых молекулярно-генетических прогностических и предиктивных маркеров для гемистоцитарных астроцитом. Это позволит лучше понимать биологические основы их более агрессивного поведения, по сравнению с диффузными астроцитомами, и подобрать наиболее оптимальную тактику лечения.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Зрелов, А.А. Гемистоцитарные астроцитомы: клинические, морфологические, молекулярно-генетические особенности, оптимизация комплексного лечения / А.А. Зрелов // Сборник материалов XXII Санкт-Петербургской Ассамблеи молодых ученых и специалистов. – СПб., 2017. – С. 214.
2. Зрелов, А.А. Гемистоцитарные астроцитомы: нужна ли комплексная терапия? / М.В. Мацко, Д.Е. Мацко, А.А. Зрелов и соавт. // Рациональная фармакотерапия: Сб. науч. материалов XII межд. конгр. – СПб., 2017. – С. 110-111.
3. Зрелов, А.А. Гемистоцитарные астроцитомы: являются ли они доброкачественными астроцитомами (Grade II)? / А.А. Зрелов, А.Ю. Улитин, М.В. Мацко // Российский нейрохирургический журнал им. проф. А.Л. Поленова. – 2017. – Т. 9, спец. вып. – С. 89.
4. Зрелов, А.А. Морфологические и молекулярно-генетические особенности гемистоцитарных астроцитом / А.А. Зрелов, А.Ю. Улитин, М.В. Мацко и соавт. // Белые ночи 2017: Сб. науч. работ III Петербургского межд. онкол. форума. – СПб., 2017. – С. 237.

5. Зрелов, А.А. Морфо-молекулярная характеристика гемистоцитарных астроцитом и ее клиническое значение / А.А. Зрелов, М.В. Мацко, Д.Е. Мацко и соавт. // Сборник I российско-китайского конгресса нейрохирургов. – Уфа, 2017. – С. 57.

6. Зрелов, А.А. Оптимизация комплексного лечения гемистоцитарных астроцитом / А.А. Зрелов, А.Ю. Улитин, М.В. Мацко // Трансляционная медицина: от теории к практике: Сб. материалов 5-й науч.-практ. конф. молодых ученых и специалистов. – СПб., 2017. – С. 38-39.

7. Зрелов, А.А. Результаты комплексного лечения гемистоцитарных астроцитом / В.С. Мураховский, А.А. Зрелов, А.Ю. Улитин // Трансляционная медицина. – 2017. – Прил. 1. – С. 103-104.

8. Зрелов, А.А. Гемистоцитарные астроцитомы / А.Ю. Улитин, В.Г. Валерко, А.А. Зрелов. – СПб.: Изд-во СЗГМУ им. И.И. Мечникова, 2018. – 40 с.

9. Зрелов, А.А. Гемистоцитарные астроцитомы / Д.Е. Мацко, А.А. Зрелов, А.Ю. Улитин и соавт. // **Архив патологии.** – 2018. – Т. 80, № 3. – С. 27-38.

10. Зрелов, А.А. Клиническое значение морфологических и молекулярно-генетических особенностей гемистоцитарных астроцитом / А.А. Зрелов, А.Ю. Улитин, М.В. Мацко и соавт. // Российский нейрохирургический журнал им. проф. А.Л. Поленова. – 2018. – Т. 10, спец. вып. – С. 94.

11. Зрелов, А.А. Клиническое значение морфо-молекулярных характеристик в гемистоцитарных астроцитомах / А.А. Зрелов, М.В. Мацко, Д.Е. Мацко и соавт. // **Российский нейрохирургический журнал им. проф. А.Л. Поленова.** – 2018. – Т. 10, № 1. – С. 18-27.

12. Зрелов, А.А. Пролиферативная активность (Ki-67) и уровень экспрессии гена сосудисто-эндотелиального фактора роста (VEGF) в гемистоцитарных астроцитомах / А.А. Зрелов, М.В. Мацко, Д.Е. Мацко и соавт. // **Трансляционная медицина.** – 2018. – Т. 5, № 1. – С. 44-52.

13. Зрелов, А.А. Роль морфо-молекулярных характеристик гемистоцитарных астроцитом в выборе лечебной тактики / А.А. Зрелов, А.Ю. Улитин, М.В. Мацко и соавт. // Сборник VIII Всероссийского съезда нейрохирургов. – СПб., 2018. – С. 95.

14. Зрелов, А.А. Факторы риска развития раннего рецидива гемистоцитарных астроцитом / А.А. Зрелов, А.Ю. Улитин, М.В. Мацко и соавт. // Сборник материалов второго Сибирского нейрохирургического конгресса. – Новосибирск, 2018. – С. 44.

15. Zrelov, A.A. Transformation of the histological type of diffuse astrocytoma with IDH-mutation in a patient with Gilber's syndrome / D.E. Matsko, M.V. Matsko, A.A. Zrelov et al. // Virchows Arch. – 2016. – Vol. 469, suppl. 1. – P. 175.

16. Zrelov, A.A. Proliferative activity (Ki-67) and level of VEGF gene expression in gemistocytic astrocytomas / D.E. Matsko, M.V. Matsko, A.Yu. Ulitin et al. // Virchows Arch. – 2017. – Vol. 471, suppl. 1. – P. 221.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

БРП – безрецидивный период

ВОЗ – всемирная организация здравоохранения

ЛТ – лучевая терапия

ОВ – общая выживаемость

ХТ – химиотерапия

G – grade

OR – odds ratio (отношение шансов)

Автор выражает благодарность д.м.н., проф. Д.Е. Мацко и к.м.н. М.В. Мацко за помощь в выполнении исследования.