

СКЛЯР
СОФЬЯ СЕРГЕЕВНА

ВЛИЯНИЕ КЛИНИЧЕСКИХ И МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИХ
ХАРАКТЕРИСТИК НА ПРОДОЛЖИТЕЛЬНОСТЬ ЖИЗНИ БОЛЬНЫХ С
ПЕРВИЧНОЙ ГЛИОБЛАСТОМОЙ ДО И ПОСЛЕ РЕЦИДИВА

14.01.18 – нейрохирургия

14.01.12 – онкология

АВТОРЕФЕРАТ
диссертации на соискание учёной степени
кандидата медицинских наук

Санкт-Петербург

2021

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном учреждении «Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» Министерства Здравоохранения Российской Федерации

Научные руководители: доктор медицинских наук, доцент
Улитин Алексей Юрьевич

доктор медицинских наук
Мацко Марина Витальевна

Официальные оппоненты: Мартынов Борис Владимирович
доктор медицинских наук, доцент кафедры нейрохирургии ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» МО РФ

Желудкова Ольга Григорьевна
доктор медицинских наук, профессор, руководитель отдела нейроонкологии ГБУЗ «Научно-практический центр специализированной медицинской помощи детям им. В.Ф. Войно-Ясенецкого Департамента здравоохранения города Москвы»

Ведущая организация: ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» МЗ РФ

Защита состоится «___» _____ 2022г. в «___» час на заседании диссертационного совета Д 208.054.02 при ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» МЗ РФ (191014, Санкт-Петербург, ул. Маяковского, д.12)

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке научно-исследовательского нейрохирургического института имени профессора А.Л. Поленова и на сайте: <http://www.almazovcenter.ru>

Автореферат разослан «___» _____ 2021г.

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

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования

По данным Регистра Опухолей Мозга США 2019 года, глиобластома является самой распространенной злокачественной опухолью центральной нервной системы, составляя 14,6% среди всех интракраниальных образований и 48,3% от первичных злокачественных новообразований головного и спинного мозга (Ostrom Q.T. et al., 2019). В среднем безрецидивный период составляет от 6 до 9 мес, а общая выживаемость – от 9,5 до 16 мес после установления диагноза (Gilbert M.R. et al., 2014; Norohe D.S. et al., 2016).

В последние годы в медицинской литературе стали появляться научные работы, демонстрирующие лишь умеренное прогностическое значение тотальной резекции глиобластомы при проведении современного комбинированного лечения (Glas M. et al., 2009; Zhang C. et al., 2010; Amelot A. et al., 2015; Ringel F. et al., 2015; Gessler F. et al., 2018). При этом ген MGMT продолжает подтверждать позицию единственного предиктивного маркера при лечении данной патологии (Мацко М.В. с соавт., 2019; Yu W. et al., 2019; Lukas R.V. et al., 2019; SchaffL R. et al., 2020). Остается невыясненным влияние степени резекции на длительность первого безрецидивного периода в зависимости от молекулярных характеристик глиобластомы.

В настоящее время в нейроонкологии выделяют только два молекулярных биомаркера, играющих первостепенную роль в прогнозе и лечении пациентов с первичной глиобластомой – гены IDH1, IDH2 и MGMT. Кроме этого, в современной литературе подчеркивается важное значение в патогенезе глиобластомы таких генов, как VEGF, PDGFRA, β -tubulin III, ERCC-1 и TOP2A (Chen D. et al., 2013; Ferguson S.D. et al., 2016; Veganzones S. et al., 2017; Zhou T. et al., 2018). Однако из всех перечисленных генов изучалась роль только VEGF и PDGFRA в прогнозе заболевания. Причем, если некоторые исследователи подтверждают их влияние на выживаемость пациентов с первичной глиобластомой, то другие считают его незначительным (Martinho O. et al., 2009;

Sjostrom S. et al., 2011; Chen D. et al., 2013; Veganzones S. et al., 2017). Таким образом, влияние генов VEGF и PDGFRA на прогноз заболевания у пациентов с глиобластомой остается до конца невыясненным.

Благодаря небольшому количеству проведенных исследований, уже возникает понимание, что первичная и рецидивирующая глиобластомы обладают различными не только морфологическими, но и молекулярно-генетическими чертами (Andor N. et al., 2014; Marucci G. et al., 2015; Kim H. et al., 2015; Kim J. et al., 2015; Campos V. et al., 2016). Некоторые авторы предполагают возможное влияние химиотерапии на возникновение новых мутаций и изменение уровня активности некоторых генов в рецидивирующей глиобластоме (Kim H. et al., 2015; Kim J. et al., 2015). При этом число работ, посвященных изучению динамики экспрессии гена MGMT на фоне терапии темозоломидом, невелико. Существует предположение, что уровень активности гена должен уменьшаться на фоне терапии, однако убедительного подтверждения этому факту нет (Брюховецкий А.С. с соавт., 2011). Остается нерешенным вопрос о характере изменения уровня экспрессии гена MGMT в зависимости от количества циклов темозоломида, а также других генов (VEGF, PDGFRA, β -tubulin III, ERCC-1 и TOP2A), играющих важную роль в патогенезе глиобластомы, при рецидивировании первичной опухоли.

Лечение пациентов с рецидивирующей глиобластомой является сложной проблемой в нейроонкологии. Ситуация осложняется тем, что в современной литературе появляются исследования, подчеркивающие потерю предиктивной значимости гена MGMT при рецидивировании первичной глиобластомы (Sadones J. et al., 2009; Quick J. et al., 2014), а роль генов IDH1 и IDH2 после прогрессирования заболевания остается неизвестной. Таким образом, в настоящее время отсутствуют биомаркеры прогноза при рецидивировании первичной глиобластомы, что делает актуальным определение значения генов VEGF, PDGFRA, β -tubulin III, ERCC-1 и TOP2A в выживаемости пациентов. Изучение процессов рецидивирования первичной глиобластомы и влияющих на них факторов является актуальной проблемой в нейроонкологии, решение которой будет способствовать лучшему пониманию прогноза заболевания и формированию

нового индивидуализированного подхода в лечении пациентов с первичной глиобластомой.

Степень разработанности темы

В современной научной литературе все чаще поднимается вопрос о влиянии степени резекции опухоли на выживаемость пациентов с глиобластомой в условиях комплексной стандартной терапии (Amelot A. et al., 2015; Ringel F. et al., 2015; Kim Y.J. et al., 2019; Lukas R.V. et al., 2019). В то же время многочисленные исследования последних лет подтверждают приоритетную роль биомаркеров в определении прогноза заболевания (Matsko M.V. et al. 2015; Louis D.N. et al., 2016; Yu W. et al., 2019; Lukas R.V. et al., 2019; SchaffL R. et al., 2020). Во многих публикациях проводится анализ влияния степени резекции опухоли на выживаемость в зависимости от молекулярно-генетического статуса глиобластомы (Gessler F. et al., 2018; Marchi F. et al., 2020), однако данный вопрос остается до конца не изучен.

Подход к лечению пациентов с рецидивирующей глиобластомой разработан недостаточно. Применение имеющихся на сегодняшний день противоопухолевых препаратов не приводит к желаемым результатам вследствие биологической склонности опухоли к рецидивам (Arakawa Y. et al., 2013; Roy S. et al., 2015; Wang Y. et al., 2017; Kim M.M. et al., 2018). Связано это, в первую очередь, с недостаточно отчетливым представлением о патогенезе рецидивирования глиобластомы. Проведенные немногочисленные исследования показали, что при прогрессировании заболевания генетический статус опухоли изменяется (Andor N. et al., 2014; Marucci G. et al., 2015; Kim H. et al., 2015; Kim J. et al., 2015), помимо этого, в некоторых работах прослеживается потеря предиктивной значимости гена MGMT (Sadones J. et al., 2009; Quick J. et al., 2014). Поиск новых биомаркеров прогноза при рецидивировании глиобластомы является актуальной задачей в нейроонкологии.

Недостаточно внимания уделено влиянию таких клинических параметров, как возраст пациента, его функциональный статус и нейровизуализационные характеристики опухоли – её размеры, распространённость опухолевого процесса

и локализация рецидива опухоли – на продолжительность жизни больных после прогрессирования (Audureau E. et al., 2018; Seyve A. et al., 2020; Birzu C. et al., 2021).

Цель исследования

Улучшение результатов лечения пациентов с первичной глиобластомой на основе изучения молекулярно-генетических особенностей опухоли

Задачи исследования

1. Исследовать зависимость медианы первого безрецидивного периода от степени резекции опухоли с учетом уровня экспрессии мРНК гена MGMT.
2. Оценить влияние степени резекции опухоли на медиану второго безрецидивного периода.
3. Выявить зависимость первого и второго безрецидивных периодов от функционального статуса по шкале Карновского в послеоперационном периоде.
4. Изучить влияние локализации рецидива опухоли на медиану второго безрецидивного периода
5. Провести анализ изменения уровней экспрессии мРНК генов MGMT, VEGF, PDGFRA, β -tubulin III, ERCC-1, TOP2A и наличия мутаций в генах IDH1 и IDH2 после рецидива глиобластомы.
6. Определить влияние экспрессии мРНК генов MGMT, VEGF, PDGFRA, β -tubulin III, ERCC-1, TOP2A и мутаций в генах IDH1 и IDH2 на медиану второго безрецидивного периода.

Научная новизна

Определено влияние степени резекции опухоли, проведения лучевой и химиотерапии на длительность первого безрецидивного периода в зависимости от активности гена MGMT.

Проведена оценка медианы первого и второго безрецидивных периодов в зависимости от послеоперационного функционального статуса по шкале Карновского.

Изучена зависимость первого безрецидивного периода от уровня экспрессии мРНК генов VEGF, PDGFRA, β -tubulin III, ERCC-1, TOP2A.

Проведен сравнительный анализ уровней экспрессии генов MGMT, VEGF, PDGFRA, β -tubulin III, ERCC-1, TOP2A до и после рецидива опухоли в зависимости от возраста пациентов.

Выявлены новые молекулярно-генетические маркеры прогноза заболевания после рецидивирования первичной глиобластомы – ген PDGFRA и ген TOP2A.

Оптимизирован алгоритм персонифицированного подхода в лечении пациентов с первичной глиобластомой до и после рецидива.

Теоретическая и практическая значимость

Сохранение высокого функционального статуса по шкале Карновского у пациентов в послеоперационном периоде должно быть одним из определяющих факторов при планировании хирургического лечения.

Анализ результатов проведенного исследования подчеркивает необходимость проведения молекулярно-генетического анализа не только после первой операции, но и после рецидива опухоли. Это позволяет прогнозировать течение заболевания и определить тактику лечения в каждом конкретном случае, поскольку индивидуализированный подход способствует увеличению продолжительности жизни пациентов с первичной глиобластомой.

Для пациентов с неблагоприятным прогнозом при высоком уровне экспрессии гена MGMT в опухоли, проведение тотального удаления новообразования позволяет увеличить первый безрецидивный период более, чем на 4,5 мес. Потенциальная чувствительность к темозоломиду у больных с низкой экспрессией гена MGMT способствует лучшим показателям выживаемости даже при нерадикальном удалении опухоли ($p=0,05$; 59,5 vs 38,5 нед). Добавление к лучевой терапии темозоломида (75мг/м², внутрь, ежедневно) приводит к увеличению первого без-рецидивного периода более, чем на 6,9 мес, но только у больных с низкой экспрессией гена MGMT в опухоли.

Низкий уровень экспрессии гена TOP2A и низкий/средний уровни экспрессии гена PDGFRA являются биомаркерами благоприятного прогноза после рецидива заболевания. Наличие данных молекулярно-генетических характеристик

со статистической достоверностью увеличивает второй безрецидивный период на 5,7 и 2 мес, соответственно.

После рецидива заболевания проведение тотальной циторедукции способствует увеличению второго безрецидивного периода на 1,2 мес. Также при прогрессировании заболевания возрастает прогностическое значение таких характеристик, как возраст пациента ($p=0,07$) и распространённость опухолевого процесса ($p=0,09$) в отличие от оценки прогноза в первой линии, где ключевая роль принадлежит молекулярно-генетическим характеристикам и интенсивности проводимой терапии.

Методология и методы исследования

Методология исследования базируется на комплексном подходе к лечению пациентов с первичной глиобластомой до и после рецидива с учетом молекулярно-генетических особенностей опухоли.

Проведен анализ клинических проявлений, особенностей нейровизуализационной картины, изменений молекулярно-генетического статуса опухоли при рецидивировании заболевания, а также оценивались результаты лечения с учетом экспрессии некоторых генов.

Объект исследования – пациенты с первичной глиобластомой с подтвержденным рецидивом заболевания.

Предмет исследования – клинические, нейровизуализационные, морфологические, а также молекулярно-генетические особенности опухоли, результаты комплексного лечения пациентов.

Основные положения, выносимые на защиту

1. Степень резекции первичной глиобластомы влияет на длительность первого безрецидивного периода только у пациентов неблагоприятной прогностической группы – с высоким уровнем экспрессии мРНК гена MGMT.

2. Проведение совместной химиолучевой терапии после хирургического лечения увеличивает медиану первого безрецидивного периода преимущественно у пациентов с низкой экспрессией мРНК гена MGMT.

3. При рецидивировании глиобластомы изменение уровня экспрессии генов VEGF, PDGFRA, ERCC1 и TOP2A связано с возрастом пациентов: у пациентов моложе 50 лет чаще изменяется экспрессия гена TOP2A, а старше 50 лет – экспрессия генов VEGF, PDGFRA и ERCC-1. Гены IDH1 и MGMT теряют свое прогностическое и предиктивное значение, в то время как гены TOP2A и PDGFRA становятся прогностически важными.

4. В первичных глиобластомах с примитивным нейрональным компонентом с каждым последующим рецидивом меняется гистологическая структура опухоли с утратой ее «эмбриональной» порции.

Апробация работы

Основные положения и результаты были представлены на III и IV Петербургских Международных онкологических форумах «Белые ночи» (2017, и 2018 гг., СПб), XII Международном научном конгрессе «Рациональная фармакотерапия» (2017 г., СПб), I Российско-китайском конгрессе нейрохирургов (2017 г., Уфа), Всероссийская научно-практическая конференция с международным участием «Мечниковские чтения» (2018 г., СПб), Всероссийские научно-практические конференции «Поленовские чтения» (2018, 2019, 2020, 2021 гг., СПб), Всероссийские съезды нейрохирургов (2018 г., СПб, 2021 г., Москва).

Личный вклад автора в исследование

Автором самостоятельно определена актуальность настоящего исследования, сформулированы цель и задачи исследования, выполнен обзор мировой научной литературы, проведен сбор материалов работы, а также осуществлен их анализ с выполнением статистической обработки и получением результатов, в дальнейшем сформулированных в виде положений, выводов и практических рекомендаций. Автором написан текст диссертации и автореферат.

Публикации

По теме диссертационного исследования опубликовано 12 научных работ, в том числе 2 работы в журналах, рекомендованных перечнем ВАК Министерства науки и высшего образования Российской Федерации для публикации основных результатов диссертационного исследования.

Внедрение результатов работы в практику

Основные положения диссертации и полученные результаты внедрены в клиническую практику 4 нейрохирургического отделения «РНХИ им. проф. А.Л. Поленова» (филиал ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова»), ГБУЗ «Санкт-Петербургский клинический научно-практический центр специализированных видов медицинской помощи (онкологический)», ГБУЗ «Ленинградская областная клиническая больница».

Структура и объем диссертации

Диссертация включает в себя введение, 4 главы исследовательской части, заключение, выводы, практические рекомендации, список литературы и приложения. Работа изложена на 162 страницах машинописного текста, дополнена 54 рисунками и 35 таблицами.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы клинического исследования

Проведено проспективное исследование, в которое вошли 34 пациента с первичной глиобластомой GIV супратенториальной локализации в возрасте старше 18 лет с рецидивом заболевания. В период с 2009 по 2020 гг. больные лечились и наблюдались в «РНХИ им. проф. А.Л. Поленова» (с 2015 года – филиал ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России). Средний возраст пациентов составил $49,38 \pm 11,52$ г. Мужчин было 14, женщин – 20.

Исследование основано на анализе первого и второго безрецидивных периодов и влияющих на них факторов. В каждом наблюдении изучались особенности клинической и нейровизуализационной картины, гистологические (в том числе, иммуногистохимические) и молекулярно-генетические характеристики опухоли до и после рецидива с определением уровня экспрессии мРНК генов: MGMT, VEGF, PDGFRA, β -tubulin III, ERCC-1, TOP2A и мутаций в генах IDH1 и IDH2.

МРТ выполнялось перед началом любого вида лечения или новой линии терапии и каждые 2–3 мес на фоне проводимой химиотерапии. Исследование

проводилось с контрастным усилением, включая режимы T1, T2, FLAIR, DWI, с напряженностью магнитного поля от 1,5 до 3,0 Тесла. Объем опухолевого образования определялся по ранее описанной формуле, единица изменения – кубический сантиметр (см³) (патент РФ № 2533968 от 27.11.2014).

Степень резекции опухоли зависела от локализации новообразования и наличия факторов риска ухудшения состояния пациента после хирургического лечения. В соответствии с рекомендациями NCCN (Guidelines Version 1.2018, Central Nervous System Cancers) под макроскопически тотальным удалением понималась резекция опухоли 95% и более, под субтотальным – 80 – 94%, частичным – 79 – 50% и под открытой биопсией – <50%. Всем больным после диагностирования рецидива заболевания выполнялось повторное оперативное вмешательство с разным объемом степени резекции. Для определения оптимального подхода к опухоли, границ и размеров образования, а также для контроля максимальной резекции новообразования в ходе хирургического вмешательства применялась УЗ-навигация с использованием ультразвукового сканера (Sonoline Siemens (Германия) и в ряде случаев использовалась флюоресцентная навигация с 5-аминолевуленовой кислотой. С целью снижения рисков возникновения неврологического дефицита при локализации опухоли в функциональных зонах головного мозга в ходе удаления опухоли дополнительно применялся нейрофизиологический мониторинг – картирование коры и трактов, электрокортикография и электроэнцефалография.

Перед и после каждого хирургического вмешательства, а также до и во время проведения радио- и химиотерапии всем больным проводился стандартный комплекс обследования нейроонкологического пациента с оценкой функционального статуса по шкале Карновского (Karnofsky Performance Scale). Следует отметить, что функциональный статус по шкале Карновского после операции оценивался на момент выписки пациента после проведенного хирургического лечения (на 10–15 сутки от момента операции).

После первой операции все пациенты получили лучевую терапию (ЛТ), большинство (61,8%, 21/34) – на фоне ежедневного приема темозоломида. Доза

лучевой терапии варьировала от 50 до 62 Гр. Возможность назначения повторной ЛТ или радиохирургии определялась временем проведения последнего сеанса терапии после первой операции, локализацией рецидива, объемом остаточной ткани опухоли и состоянием пациента.

В качестве первой линии химиотерапии все пациенты получили темозоломид в адьюватном режиме. При рецидивировании первичной глиобластомы 11 пациентов (32,4%) продолжили получать препарат темозоломид. В 9 случаях (26,4%) в качестве 2-ой линии химиотерапии были назначены препараты бевацизумаб и иринотекан. 7 больных (20,6%) во второй линии химиотерапии получили лечение по схемам PCV/CV. Число циклов зависело от эффективности лечения и переносимости ХТ. Оценка эффективности терапии осуществлялась по результатам МРТ с контрастным усилением каждые два цикла химиотерапии и каждые 2–4 мес после ее окончания по критериям международной группы RANO (ResponseAssessmentinNeuro-OncologyWorkingGroup).

У всех пациентов в биопсийных материалах от первой и второй операции проводилась оценка экспрессии мРНК генов MGMT, VEGF, PDGFRA, β -tubulin III, ERCC-1, TOP2A и исследование присутствия мутаций в генах IDH1 и IDH2 при помощи ПЦР-методик на оборудовании CFX96 Real-Time PCR DetectionSystem (BioRadLaboratories, США).

Полученные клинические результаты анализировались средствами программной системы STATISTICAforWindows (версия 10 Лиц. BXXR310F964808FA-V).

Результаты исследования

Оценка первого безрецидивного периода

На медиану первого БРП не оказали влияние такие клиничко-демографические характеристики, как возраст и предоперационный функциональный статус (по шкале Карновского) ($p=0,98$, $p=0,12$). Медиана первого БРП со статистической достоверностью была выше при функциональном статусе в послеоперационном периоде (по шкале Карновского) более 80 баллов ($p=0,001$) (Рисунок 1).

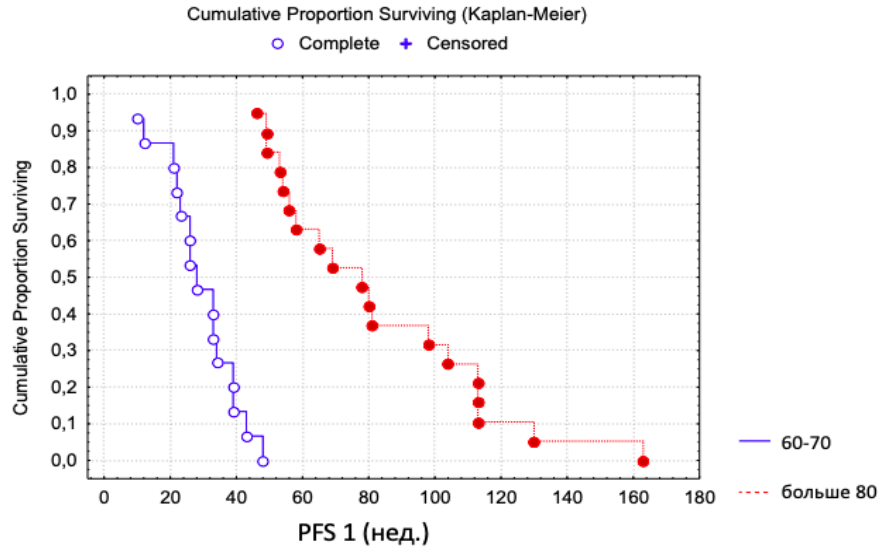


Рисунок 1 – Первый безрецидивный период в зависимости от функционального статуса по шкале Карновского, определяемого после 1-й операции

При оценке влияния проводимого лечения на длительность первого БРП было отмечено, что 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 $p=0,05$) (Рисунок 2).

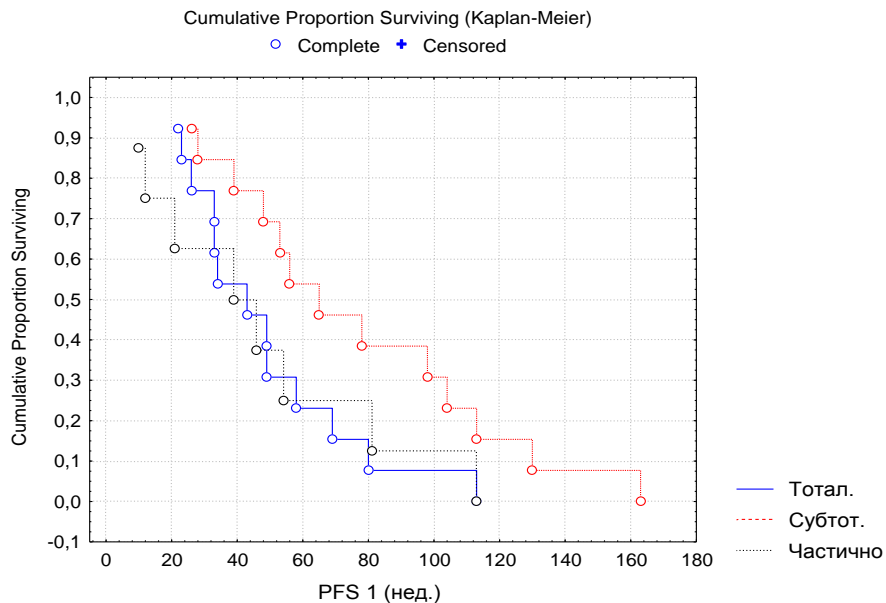


Рисунок 2 – Первый безрецидивный период в зависимости от степени резекции

Было отмечено, что при нерадикальном удалении опухоли наиболее часто используемой методикой был нейрофизиологический мониторинг (13/21), применение которого позволило избежать снижения функционального статуса пациентов после операции (Таблица 1).

Таблица 1 – Изменение функционального статуса после операции при использовании нейрофизиологического мониторинга

изменение функционального статуса по шкале Карновского после операции	число случаев
остался на прежнем уровне	3 (23,1%)
снизился	2 (15,4%)
повысился	8 (61,5%)

Проведен анализ влияния радикальности удаления опухоли на продолжительность первого БРП в зависимости от экспрессии мРНК гена MGMT (Таблица 2). Все пациенты были разделены на 2 биологических подтипа: 1 группа – с низкой экспрессией мРНК гена MGMT и 2 группа – с высокой. Необходимо отметить, что в исследуемой когорте экспрессия гена MGMT в большинстве случаев была низкой (76,5%, 26/34).

Таблица 2 – 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)	38,5 (n=9)	59,5 (n=17)
высокая (2 подтип)	33 (n=4)	12 (n=4)

$p=0,05$ (сравнение низкая/высокая в радикальном удалении)
 $p=0,049$ (сравнение низкая/высокая в нерадикальном удалении)
 $p=0,9$ (сравнение радикальное/нерадикальное при низкой экспрессии)
 $p=0,038$ (сравнение радикальное/нерадикальное при высокой экспрессии)
 $p=0,6$ (сравнение радикальное/нерадикальное при высокой экспрессии)

Самый длительный первый БРП со статистической достоверностью был выявлен у пациентов с низкой экспрессией гена MGMT при нерадикальном удалении опухоли (59,5 нед (13,7 мес); $p \geq 0,05$). У пациентов с высокой экспрессией гена MGMT медиана первого БРП при тотальном удалении опухоли была выше более, чем в 2,5 раза по сравнению с выживаемостью при нерадикальной циторедукции (33 (7,6 мес) vs 12 нед (2,7 мес); $p=0,6$).

Дополнительно проводилась оценка влияния проведения лучевой терапии с или без темозоломида на длительность первого БРП от экспрессии мРНК гена MGMT (Таблица 3).

Таблица 3 – 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=15)	41 (n=11)
высокая (2 подтип)	33 (n=6)	33 (n=2)

Статистические значения: $p=0,07$ (горизонтальная стрелка между 71,5 и 41); $p=0,039$ (вертикальная стрелка между 71,5 и 33); $p=0,9$ (горизонтальная стрелка между 33 и 33); $p=0,7$ (вертикальная стрелка между 41 и 33).

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 (71,5 (16,4 мес) vs 41 нед (9,4 мес); $p=0,07$). При высокой экспрессии гена MGMT не выявлено преимуществ в выживаемости при проведении лучевой терапии с темозоломидом или без (33 (7,6 мес) vs 33 нед (7,6 мес); $p=0,9$).

Оценка второго безрецидивного периода

При анализе прогностической роли клинических факторов на медиану второго БРП было установлено влияние возраста больного и распространенности

опухолевого процесса, чего не отмечалось при оценке первого БРП ($p=0,07$ vs $p=0,98$; $p=0,09$ vs $p=0,6$, соответственно). Со статической достоверностью на медиану второго БРП оказал влияние послеоперационный функциональный статус по шкале Карновского ($p=0,001$). Также было отмечено, что медиана второго БРП была выше на 13,5 нед при возникновении рецидива опухоли в зоне первого хирургического вмешательства, по сравнению с дистантными отсевами (16,5 vs 3 нед, $p=0,07$) (Рисунок 3).

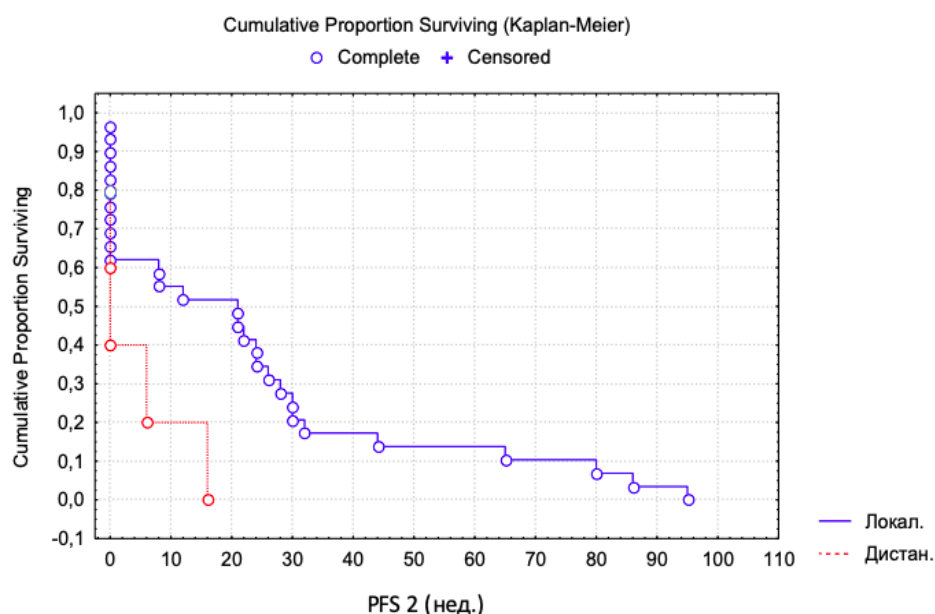


Рисунок 3 – Второй безрецидивный период в зависимости от локализации рецидива глиобластомы

Оценивая влияние проводимого лечения на медиану второго БРП, было выявлено, что продолжительность жизни пациентов прямо пропорционально зависит от степени резекции рецидива опухоли (22 vs 18,5 vs 10 vs 0 нед, тотально vs субтотально vs частично vs биопсия, соответственно). Медиана второго БРП со статической 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) (Рисунок 4).

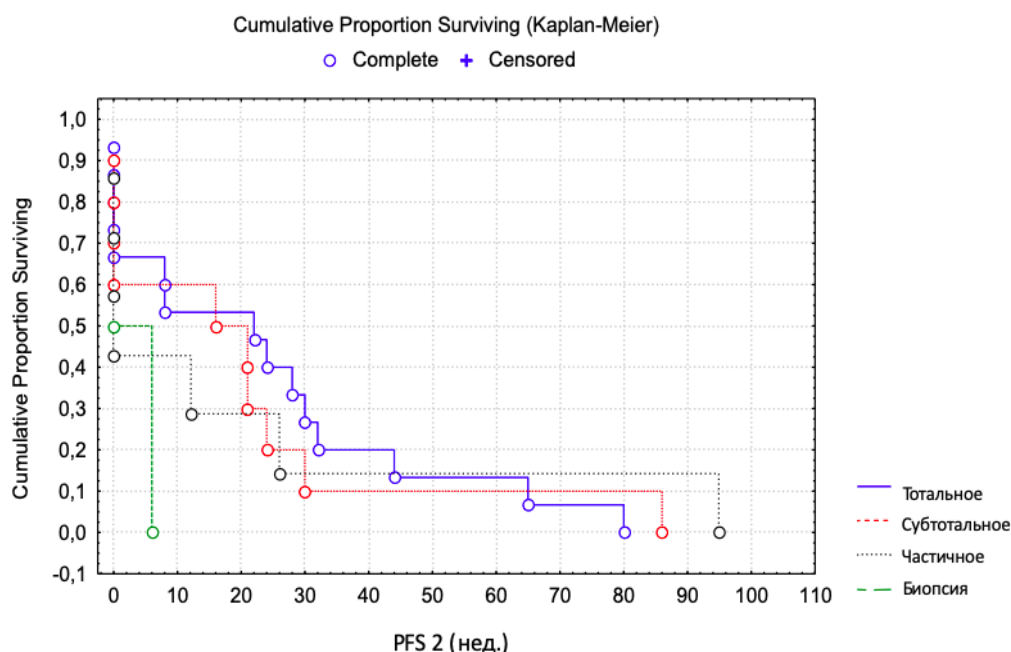


Рисунок 4 – Второй безрецидивный период в зависимости от степени резекции опухоли при проведении повторного хирургического лечения

Проведение химиотерапии со статистической достоверностью увеличило продолжительность второго БРП ($p >= 0,05$). При этом наиболее высокие показатели выживаемости зарегистрированы при приеме темозоломида в объеме более 4 циклов во второй линии (32 нед).

Изучалось изменение уровня экспрессии генов при рецидивировании после лучевой и химиотерапии (Таблица 4).

Таблица 4 – Изменение уровня экспрессии генов MGMT, VEGF, PDGFRA, β -tubulin III, ERCC-1 и TOP2A после рецидива заболевания

уровень экспрессии генов	MGMT (n=34)	VEGF (n=34)	PDGFRA (n=27)	β -tubulin III (n=28)	ERCC-1 (n=28)	TOP2A (n=30)
остался на прежнем уровне	22 (64,8%)	15 (44,1%)	12 (44,5%)	17 (60,8%)	12 (42,8%)	13 (43,3%)
снизился	4 (11,7%)	12 (35,3%)	10 (37%)	6 (21,4%)	9 (32,2%)	12 (40%)
повысился	8 (23,5%)	7 (20,6%)	5 (18,5%)	5 (17,8%)	7 (25%)	5 (16,7%)

Во всей когорте пациентов наиболее стабильными оказались уровни экспрессии генов MGMT и β -tubulin III (64,8%, 22/34; 60,8%, 17/28; соответственно). У больных младше 50 лет уровень экспрессии генов VEGF, PDGFA и ERCC1 преимущественно остался на прежнем уровне (58,8%, 10/17; 53,4%, 8/15; 53,4%, 8/15, соответственно), а экспрессия гена TOP2A в большинстве случаев изменилась (75%; 12/16). У пациентов в возрасте старше 50 лет после рецидива преимущественно регистрировалось изменение экспрессии генов VEGF, PDGFA и ERCC1 (70,6%, 12/17; 66,6%, 8/12; 69,3%, 9/13, соответственно), а уровень экспрессии гена TOP2A остался на прежнем уровне (64,3%; 9/14).

При анализе влияния на медиану второго БРП молекулярно-генетического статуса опухоли, были выявлены два новых прогностических маркера: ген TOP2A и ген PDGFRA. У пациентов с низким уровнем экспрессии гена TOP2A выживаемость оказалась выше, чем при средней экспрессии (47,5 vs 3 нед, $p=0,001$) и высокой (47,5 vs 22,5 нед, $p=0,06$) (Рисунок 5).

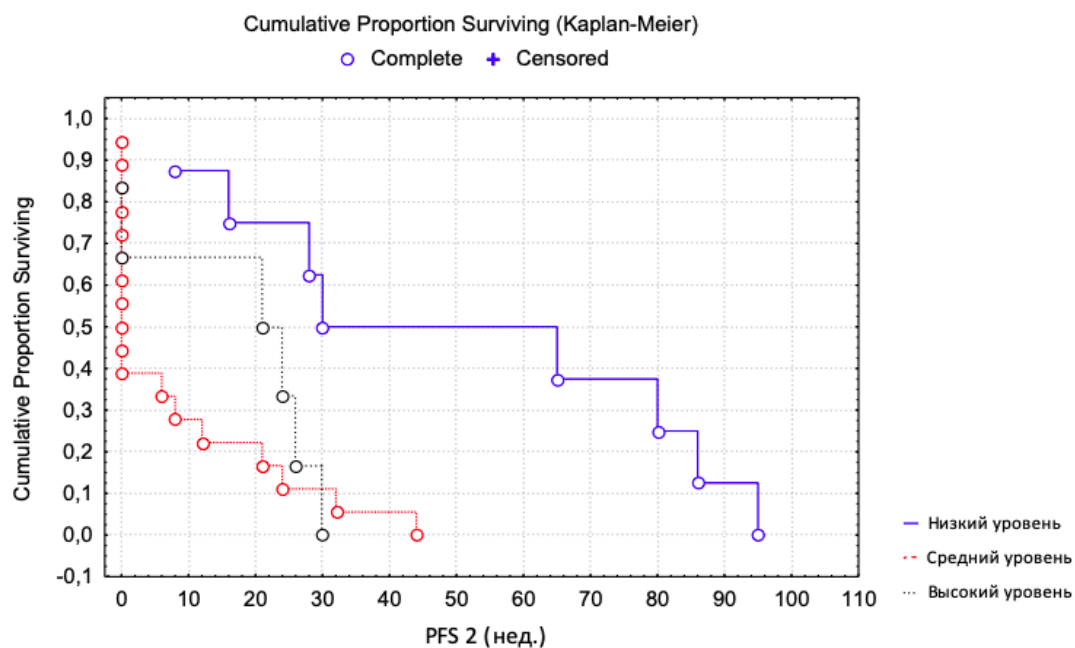


Рисунок 5 – Второй безрецидивный период в зависимости от уровня экспрессии гена TOP2A

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) (Рисунок 6).

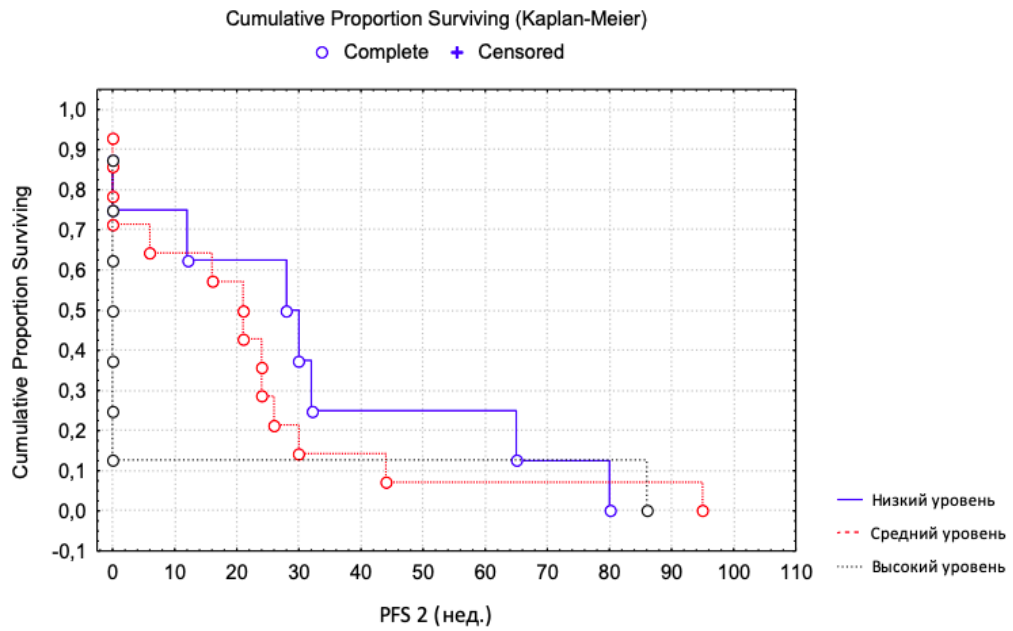


Рисунок 6 – Второй безрецидивный период в зависимости от уровня экспрессии гена PDGFRA

Влияние остальных исследуемых генов на длительность второго БРП не установлено.

Выявлено прогностическое значение индекса пролиферативной активности Ki-67 на длительность второго БРП ($p=0,05$) (Рисунок 7).

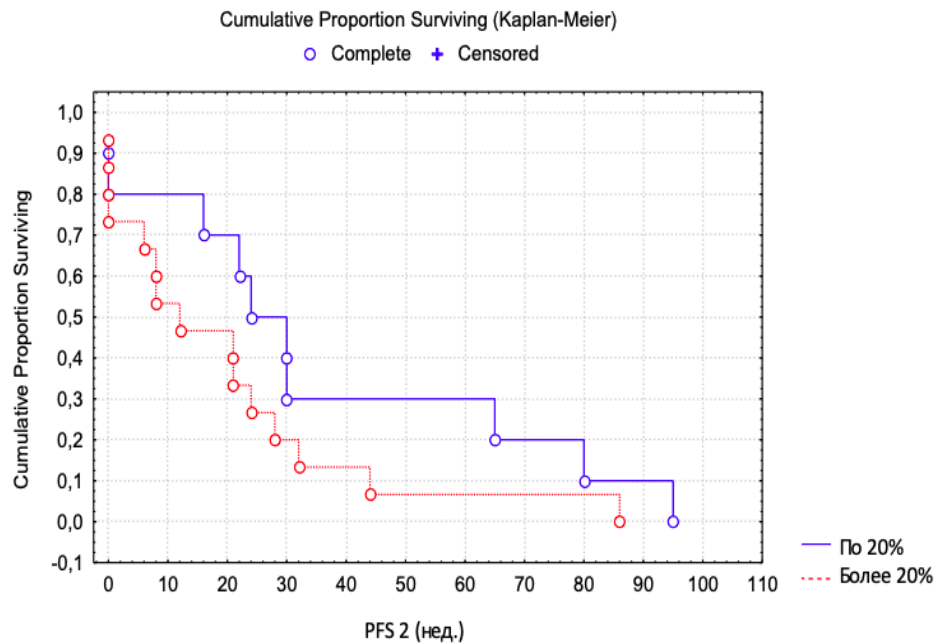


Рисунок 7 – Второй безрецидивный период в зависимости от индекса пролиферативной активности Ki-67 в материале от второй операции ($p=0,05$)

Медиана второго БРП была достоверно выше при индексе пролиферативной активности менее 20% (27 vs 12 нед, $p=0,05$).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На основании результатов представленного исследования выделены клинические и молекулярно-генетические факторы прогноза у пациентов с первичной глиобластомой как до рецидива, так и после него. Персонализированный подход к лечению пациентов с учетом данных маркеров позволяет увеличить выживаемость больных с самой злокачественной первичной опухолью центральной нервной системы более чем, чем на 21 нед ($p\leq 0,05$).

ВЫВОДЫ

1. Тотальная резекция глиобластомы увеличила медиану первого безрецидивного периода на 4,8 мес только в группе пациентов с высоким уровнем экспрессии гена MGMT ($p=0,6$, 33 vs 12 нед). При низкой экспрессии гена MGMT первый безрецидивный период оказался выше на 21 нед (4,8 мес) по сравнению с высоким уровнем экспрессии вне зависимости от степени резекции опухоли при условии проведения совместной химиолучевой терапии и химиотерапии препаратом темозоломид в интенсивном режиме (более 6 циклов) ($p=0,05$, 59,5 vs 38,5 нед).

2. При прогрессировании заболевания на медиану второго безрецидивного периода положительно влияет степень резекции опухоли в объеме более 75% ($p\leq 0,05$).

3. Уровень функционального статуса по шкале Карновского более 80 баллов после первой операции коррелировал с увеличением первого безрецидивного периода на 11,5 мес ($p=0,001$), а в случае проведения повторного хирургического лечения при прогрессировании заболевания на 6,6 мес ($p=0,001$).

4. Медиана второго безрецидивного периода при рецидиве опухоли в зоне первого хирургического вмешательства была выше на 3,7 мес по сравнению с дистантными отсевами (16,5 vs 3 нед, $p=0,07$).

5. При рецидиве глиобластомы наиболее стабильными остаются уровни экспрессии генов MGMT, β -tubulin III и наличие мутации в гене IDH1 (64,8%,

60,8%, 96,9%, соответственно), активность других исследуемых генов (VEGF, PDGFRA, ERCC1 и TOP2A) чаще изменялась (55,9%, 19/34, 55,5%, 15/27, 57,2%, 16/28, 56,7%, 17/30).

6. После рецидива глиобластомы гены TOP2A и PDGFRA становятся новыми биомаркерами прогноза. При низком уровне экспрессии гена TOP2A и низком/среднем уровне экспрессии гена PDGFRA второй безрецидивный период оказался выше на 5,7 и 2 мес, соответственно ($p \leq 0,06$, $p \leq 0,05$ соответственно). Прогностическая роль гена IDH1 утрачивается после прогрессии заболевания ($p=0,97$). Ни у одного пациента с низким уровнем экспрессии гена MGMT не был зарегистрирован объективный ответ на химиотерапию темозоломидом во второй линии. Гены VEGF, β -tubulin III и ERCC-1 не оказали влияние на медиану второго безрецидивного периода.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Выбор хирургической тактики у пациентов с первичной глиобластомой должен быть ориентирован, в первую очередь, на сохранение их высокого функционального статуса после оперативного лечения.

2. При низком уровне экспрессии гена MGMT целесообразным представляется проведение совместной химиолучевой терапии. При высоком уровне экспрессии гена MGMT назначение химиотерапии на фоне радиотерапии неоправданно.

3. Целесообразно ориентироваться на такие клинические факторы, как возраст пациента, локализация рецидива опухоли и распространенность процесса при определении прогноза течения второго БРП.

4. При прогрессировании заболевания необходимо определять активности генов TOP2A и PDGFRA в опухоли, поскольку наличие низкого уровня экспрессии гена TOP2A и низкого или среднего уровня экспрессии гена PDGFRA являются благоприятными факторами прогноза.

5. Хирургическое лечение пациентов с рецидивирующей глиобластомой должно быть ориентировано на максимальную резекцию опухоли (при

возможности – радикальное удаление) с сохранением функционального статуса по шкале Карновского более 80 баллов.

6. Проведение второй линии химиотерапии является обязательной частью лечения пациентов после прогрессирования опухолевого процесса.

ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ

Представляется перспективным дальнейшее изучение молекулярно-генетического статуса первичной глиобластомы и изменений, происходящих в нем при рецидивировании заболевания, с целью разработки более индивидуализированного лечения в каждом конкретном случае (с применением новых таргетных препаратов).

Основываясь на полученных результатах, предстоит разработать способы определения активности гена MGMT на до- или интраоперационном уровне.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Скляр, С.С. Клиническое значение изменений морфологических и молекулярно-генетических характеристик у больных с первичной глиобластомой после адъювантной химиолучевой терапии / М.В. Мацко, Д.Е. Мацко, А.Ю. Улитин и соавт. // Материалы 3-го Российского онкологического научно-образовательного форума с международным участием «Белые Ночи». – 2017. – С. 239.

2. Скляр, С.С. Морфо-молекулярные изменения в первичных глиобластомах после лучевой и химиотерапии / С.С. Скляр, М.В. Мацко, Д.Е. Мацко и соавт. // Материалы I российско-китайского конгресса нейрохирургов. – Уфа, 2017. – С. 95.

3. Скляр, С.С. Проблема внутриопухолевой гетерогенности у пациентов с первичными нейроэпителиальными опухолями / А.О. Бакшеева, М.В. Мацко, Д.Е. Мацко и соавт. // Материалы I российско-китайского конгресса нейрохирургов. – Уфа, 2017. – С. 19.

4. Скляр, С.С. «Долгоживущие» глиобластомы – Возможности фармако-терапии / М.В. Мацко, Д.Е. Мацко, Н.М. Волков и соавт. // Материалы XII международного конгресса «Рациональная фармакотерапия». – СПб, 2017. – С.108.

5. Скляр, С.С. Изменение экспрессии некоторых генов в первичной глиобластоме после комплексной терапии / М.В. Мацко, Д.Е. Мацко, А.Ю. Улитин и соавт. // Материалы XII международного конгресса «Рациональная фармакотерапия». – СПб, 2017. – С.112.

6. Скляр, С.С. Проблема внутриопухолевой гетерогенности у пациентов с первичными нейроэпителиальными опухолями головного мозга / А.О. Бакшеева, М.В. Мацко, Д.Е. Мацко и соавт. // Материалы Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Мечниковские чтения». – СПб.,2018. – С. 199 – 200.

7. Скляр, С.С. Проблема внутриопухолевой гетерогенности у пациентов со злокачественными астроцитарными опухолями / А.О. Бакшеева, М.В. Мацко, Д.Е. Мацко и соавт. // Материалы XVII Всероссийской научно.-практической конференции «Поленовские чтения». – 2018. –С. 25–26.

8. Скляр, С.С. Изменение уровня экспрессии гена MGMT у пациентов с первичной глиобластомой после рецидива. Влияние клинических характеристик и экспрессии гена MGMT на продолжительность жизни больных / М.В. Мацко, С.С. Скляр, А.Ю. Улитин и соавт. // **Сибирский Онкологический Журнал.** – 2021. – Т. 20, №3. – С. 5 – 17.

9. Скляр, С.С. Особенности лечения пациентов с глиобластомой с учетом молекулярной генетики опухоли / М.В. Мацко, А.Ю. Улитин, С.С. Скляр и соавт. // Материалы XVIII Всероссийской научно-практической конференции «Поленовские чтения». – 2019. – С. 145.

10. Скляр, С.С. Биологические подтипы первичной глиобластомы. Особенности клинической картины и лечения / М.В. Мацко, Д.Е. Мацко, Е.Н. Имянитов и соавт. // Материалы XIX юбилейной Всероссийской научно-практической конференции «Поленовские чтения». – 2019. – С. 340.

11. Скляр, С.С. Влияние степени резекции на первый и второй безрецидивные период у пациентов с первичной глиобластомой в эру современной химиолучевой терапии / С.С. Скляр, А.Ю. Улитин, М.В. Мацко и соавт. //

Российский нейрохирургический журнал им. проф. А.Л. Поленова. – 2021. – Т. 13, №2. – С. 125 – 132.

12. Скляр, С.С. Частота встречаемости и клиническое значение мутации в генах IDH1 и IDH2 в диффузной астроцитоме, анапластической астроцитоме и первичной глиобластоме / М.В. Мацко, Д.Е. Мацко, А.Ю. Улитин и соавт. // Материалы XIX-XX юбилейной Всероссийской научно-практической конференции «Поленовские чтения». – 2021. – С. 153.

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, O⁶-метилгуанин-ДНК-метилтрансфераза

TOP2A – ген TOP2A, топоизомераза 2-альфа

VEGF – ген VEGF, сосудистый эндотелиальный фактор роста

wt – аллель дикого типа (wild type)

β III-тубулин – ген β III-тубулин, субъединица димерного белка тубулина

PDGFR – ген PDGF, рецептор тромбоцитарного фактора роста