

Клинико-генетические факторы, влияющие на результаты комплексного лечения пациентов с первичной глиобластомой головного мозга

Т.Р.Измайлов
Российский научный центр
рентгенодиагностики Минздрава России,
Москва

Стандартами комплексного лечения больных с первичными глиомами высокой степени злокачественности головного мозга является хирургическое удаление опухоли с последующим проведением радиотерапии и доведением суммарной очаговой дозы до 60 Гр на фоне одновременного приема темозоломида 75 мг/м², с последующим продолжением его приема. При этом необходимо учитывать основные прогностические факторы, влияющие на выбор программы специального лечения, которыми остаются возраст пациента, его функциональное состояние и ряд молекулярно-генетических повреждений. В целом, морфологическая форма опухоли, функциональное состояние, а также возраст пациента, влияют на выбор адекватной программы специального лечения. В свою очередь, химиорадиотерапевтическое лечение, объем хирургического удаления опухоли, дозы радиотерапии и молекулярно-генетические повреждения имеют прогностическое значение и оказывают влияние на эффективность комплексного лечения пациентов с первичной глиобластомой головного мозга.

Ключевые слова: первичная глиобластома головного мозга, радиотерапия.

Clinical Genetic Factors Affecting the Results of Complex Treatment of Patients with Primary Brain Glioblastoma

T.R.Izmailov
Russian Scientific Center
of Roentgenradiology, Ministry of Health of
the Russian Federation, Moscow

Standards of the complex treatment of patients with primary brain gliomas of high degree of malignancy is the surgical removal of the tumor, followed by radiation therapy and adjusting of the total focal dose to 60 g with the simultaneous administration of 75 mg/m² of temozolomide, followed by continuation of its administration. It is necessary to take into account the main

prognostic factors influencing the choice of specific treatment programs that are still the age of the patient, his functional state and the molecular genetic damage. In general, the morphological form of the tumor, functional status, as well as the patient's age influence the choice of the adequate program of special treatment. In turn, chemoradiotherapy treatment, surgical removal of the tumor, radiotherapy dose and molecular genetic alterations have prognostic importance and influence the effectiveness of complex treatment of patients with primary brain glioblastoma.

Keywords: primary brain glioblastoma, radiotherapy.

Введение

Продолжительность жизни пациентов с верифицированной первичной глиобластомой головного мозга остается крайне низкой, при этом годовая выживаемость составляет в среднем 68–70% больных, двухлетняя – 23–25% и трехлетняя – 4–5% пациентов [9, 10].

Основными критериями в выработке программы адьювантного лечения, непосредственно влияющими на его эффективность признаны гистологическое заключение, функциональное состояние и возраст пациента [1, 2, 9].

Следует отметить, что стандартами комплексного лечения больных с первичными глиобластомами головного мозга являются хирургическое удаление опухоли, радиотерапия и химиотерапия [4–6].

Проведение курса радиотерапии у первичных больных с глиобластомами заключается в применении фракционного лечения с применением разовой очаговой дозы (РОД) 2 Гр и суммарной очаговой дозы (СОД) 60 Гр на ложе удаленной (остаточной) опухоли [3, 10, 12].

Важность молекулярно-генетического исследования профиля экспрессии генов для дифференциальной диагностики злокачественных глиом, при которых должна применяться разная тактика лечения, является несомненной [7]. Накопленные многочисленные данные по экспрессии генов позволяют применить их для создания молекулярно-генетической классификации опухолей [11, 13]. R.G.Verhaak и соавт. [14] для первичных глиобластом предложили молекулярно-генетическую классификацию, согласно которой выделяют четыре подтипа глиобластом – proneurальный, нейтральный, мезенхимальный и классический. Для каждого подтипа существует свой молекулярно-генетический профиль, который и определяет особенности клинического течения заболевания [8, 14].

Материал и методы

С 2005 по 2014 гг. в клинике ФГБУ «РНЦРР» МЗ РФ пролечено 426 пациентов с первичными верифицированными глиобластомами головного мозга (grade 4). Из них мужчин было 219 человек, а женщин – 207, моложе 50 лет было 135 человек, а старше 50 – соответственно 291. При этом тотальное удаление опухоли произведено у 90 пациентов, субтотальное – у 305, а стереотаксическая биопсия выполнена у 31 больного. Адьювантно у 159 больного (37,3%) проводился курс радиотерапии с применением разовой очаговой дозы облучения 2 Гр, при подведении до 62 Гр. В то же время применения облучения средними фракциями 3 Гр было у 267 больного (62,7%), с подведением дозы до 51–54 Гр.

У 26 пациентов (14 женщин и 12 мужчин) с верифицированными первичными глиобластомами головного мозга проводился анализ мутаций в генах

Рис. 1. Показатель общей выживаемости больных в зависимости от возраста

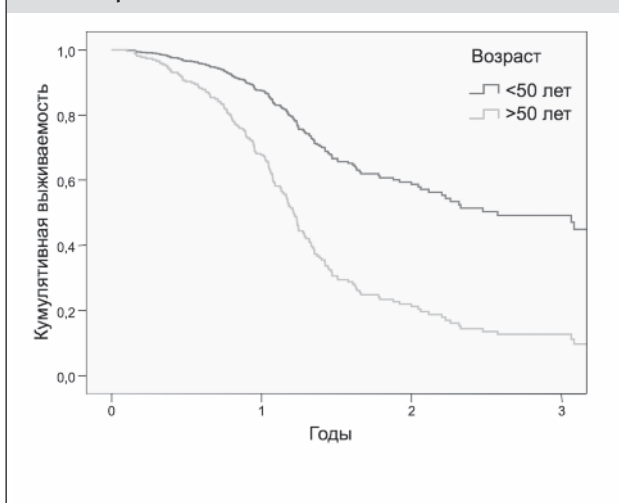
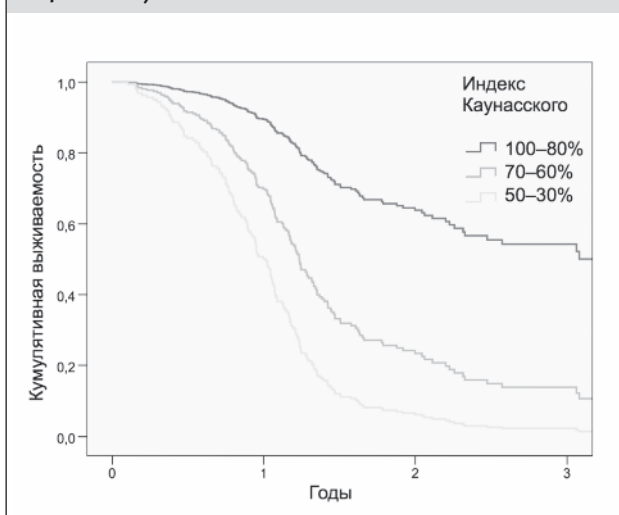


Рис. 2. Показатель общей выживаемости больных с глиобластомой в зависимости от функционального состояния (индекс Карновского)



IDH1 (экзон 4), IDH2 (экзон 4), EGFR и определение статуса метилирования генов MGMT и PRDX1. Исследования проведены на материале, полученном из парафиновых блоков, которые прошли морфологический контроль и были признаны соответствующими критериям для достоверного анализа ДНК опухолевых клеток.

Всего в анализ эффективности лечения включено 426 наблюдений, при этом опухолеспецифическая выживаемость исследуемой группы больных была рассчитана путем построения таблиц дожития и графически представлена графиками с помощью метода Каплана-Майера. Различия в выживаемости при разделении по основным прогностическим факторам были определены лог-ранговым методом. Для анализа данных была использована статистическая программа Stata 12.0. (Stata Corp, USA).

Результаты исследования

Следует отметить, что возраст пациента является одним из ведущих прогностических факторов, влияющих на показатель общей выживаемости.

Преобладающее количество, включенных в исследование, были пациенты старше 50 лет – 329 (58,9%) больных (рис. 1).

Как видно на рис. 1, в группе пациентов старше 50 лет вероятность летального исхода оказалась поч-

Рис. 3. Показатель общей выживаемости больных в зависимости от объема хирургического удаления опухоли

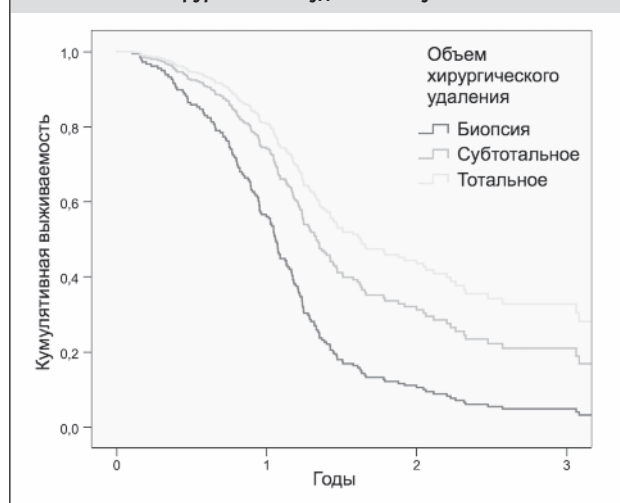
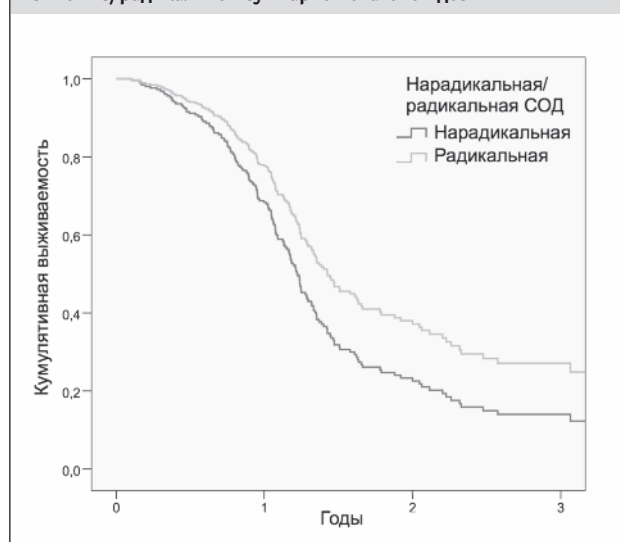


Рис. 4. Показатель общей выживаемости больных в зависимости от не/радикальной суммарной очаговой дозы



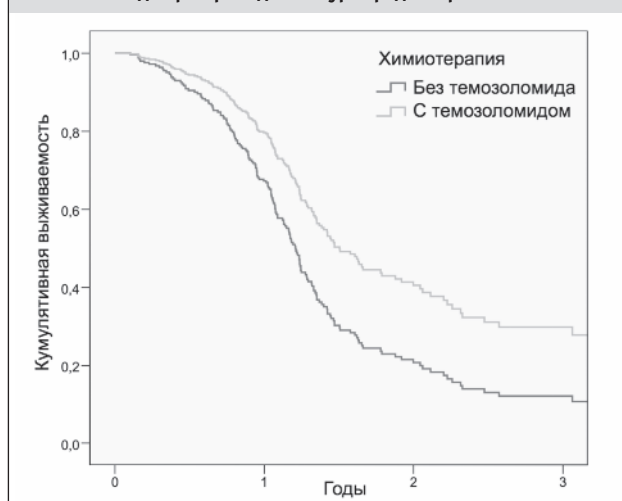
ти в 3 раза выше ($\text{Exp}(B)=2,911$), по сравнению с больными более молодого возраста.

Общая выживаемость больных с глиобластомой в зависимости от функционального состояния (индекс Карновского)

Распределение пациентов в зависимости от функционального состояния оценивалось по уровню индекса Карновского. Из 345 пациентов с глиомами grade 4 у 241 (43,1%) определялся уровень индекса Карновского 100–80%, у 248 (44,4%) – индекс Карновского составил 70–60% и у 70 больных (12,5%) – 50–30%, соответственно (рис. 2).

Как видно на рис. 2, уровни индекса Карновского достоверно влияют на показатель общей выживаемости, при этом вероятность летального исхода у пациентов с уровнем индекса Карновского 50–30% более чем в 6 раз ниже ($\text{Exp}(B)=6,206$), по сравнению с пациентами у которых уровень индекса Карновского составил 100–80%. В то же время, при уровне индекса Карновского 70–60% вероятность летального исхода у пациентов рассматриваемой группы в 3,2 раза ниже ($\text{Exp}(B)=3,230$), по сравнению с теми, у которых уровень индекса Карновского составил 100–80%.

Рис. 5 Показатель общей выживаемости больных с/без приема Темозоломида при проведении курса радиотерапии



Общая выживаемость больных с глиобластомой в зависимости от объема хирургического удаления опухоли

Тотальное удаление опухоли произведено у 119 (21,3%) пациентов, субтотальное – у 390 (69,8%), а стереотаксическая биопсия выполнена у 50 (8,9%) больных (рис. 3).

Как следует из рис. 3, в группе пациентов, у которых выполнена стереотаксическая биопсия вероятность летального исхода оказалась в 2,71 раза выше ($\text{Exp}(B)=1/0,369$), по сравнению с группой больных, которым выполнено тотальное удаление глиобластомы, при этом выявлены достоверные различия общей выживаемости в группах больных, которым произведена только биопсия или выполнено субтотальное удаление опухоли (вероятность летального исхода в 1,9 раз выше соответственно ($\text{Exp}(B)=1/0,517$)).

Общая выживаемость больных с глиобластомой в зависимости от радикально-подведенной суммарно очаговой дозы

В клинике Центра 159 (28,5%) пациентам по тем или иным причинам при проведении курса радиотерапии не была подведена радикальная доза, в то время как у 400 (71,5%) больных удалось довести ее до радикального значения (рис. 4).

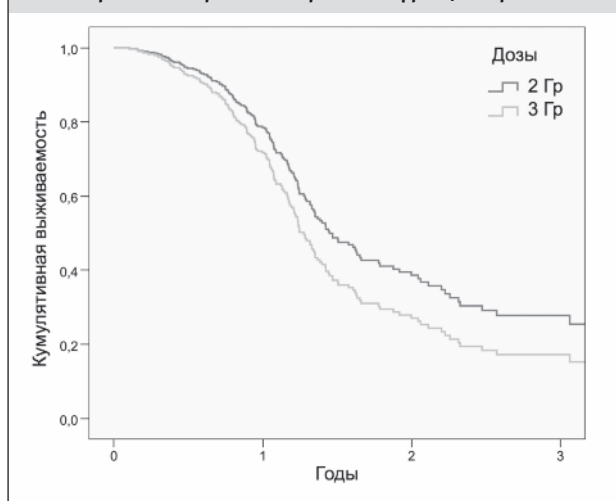
Как видно на рис. 4, в группе пациентов вероятность летального исхода оказалась в 1,5 раза выше ($\text{Exp}(B)=1,506$) в случае, если уровень подведенной радикальной дозы не был достигнут, по сравнению с пациентами, которым были подведены радикально суммарно очаговые дозы и при этом различия по показателю общей выживаемости оказались значимыми ($p=0,010$).

Общая выживаемость больных с глиобластомой с/без приема темозоломида в процессе курса радиотерапии

В нашей работе сочетанное химиорадиотерапевтическое лечение было проведено 340 (60,8%) пациентам, а самостоятельный курс радиотерапии, соответственно проведен у 219 (39,2%) больных (рис. 5).

Как видно на рис. 5, прием темозоломида оказал определенное влияние на показатель общей выживаемости. При этом у больных, которые принимали препарат, вероятность смерти оказалась в 1,7 раза ниже ($\text{Exp}(B)=1,742$), по сравнению с пациентами, которым проводилась только радиотерапия.

Рис. 6 Показатель общей выживаемости больных в зависимости от применения различных режимов фракционирования



Общая выживаемость больных в зависимости от применения различных режимов фракционирования (2–3 Гр)

Стандартный режим фракционирования с использованием РОД 2 Гр был проведен у 202 (36,1%), а режим среднего фракционирования с РОД 3 Гр – у 357 больных (63,9%) (рис. 6).

Как видно, в группе пациентов с использованием РОД 3 Гр вероятность летального исхода оказалась в 1,3 раза выше ($\text{Exp}(B)=1,374$), по сравнению с группой больных, у которых применялся традиционный режим фракционирования РОД 2 Гр и при этом были выявлены достоверные различия общей выживаемости между этими группами.

Молекулярно-генетические повреждения у больных с глиобластомой, влияющие на показатель общей выживаемости

В трех случаях была выявлена мутация в гене IDH 1, при этом показатель общей кумулятивной выживаемости пациентов в зависимости от наличия мутации в гене IDH 1 представлен на рис. 7.

Как видно из представленных данных на рис. 7, у пациентов с выявленной мутацией в гене IDH 1 показатель общей 5-летней кумулятивной выживаемости составил 100%, в то время как при ее отсутствии все пациенты не пережили 4-летний период наблюдения. По показателю общей выживаемости были отмечены значимые различия ($p=0,027$).

У четырех больных (36,4%) выявлен транскрипт, соответствующий делеционной мутации EGFRvIII в гене EGFR. При анализе эффективности проведенного лечения в зависимости от наличия делеции EGFRvIII по показателю общей кумулятивной выживаемости больных достоверных различий выявлено не было ($p=0,66$).

В нашем исследовании при анализе промоторной области гена MGMT только у 8 больных из 17 было выявлено гиперметилование (47%). По показателю общей выживаемости отмечены достоверные различия: отмечено преимущество в выживаемости при наличии метилированного гена MGMT ($p=0,013$) (рис. 8).

По данным, представленным на рис. 8, 3,6% больных с выявленным метилированием промоторной области гена MGMT прожили более 5 лет после комплексного лечения, в то время как пациенты, у которых отсутствовал метилированный ген MGMT, прожили не более 2,5 лет, однако наблюдаемые различия статистически не значимы ($p=0,359$). Вероятно,

Рис. 7. Показатель общей выживаемости пациентов в зависимости от наличия мутации в гене IDH 1

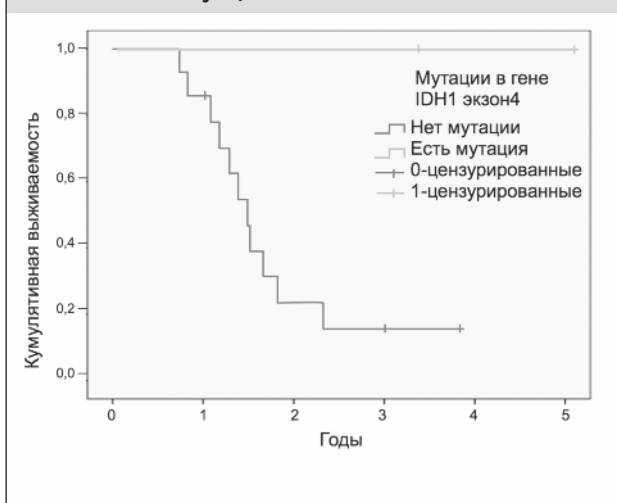


Рис. 8. Показатель общей выживаемости пациентов в зависимости от наличия метилирования промоторной области гена MGMT

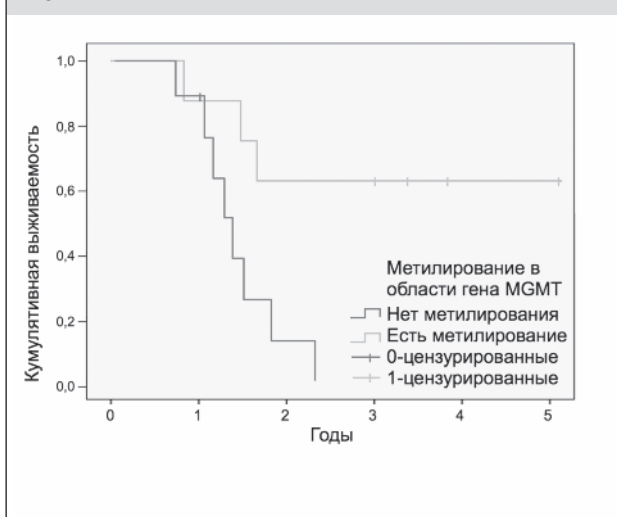
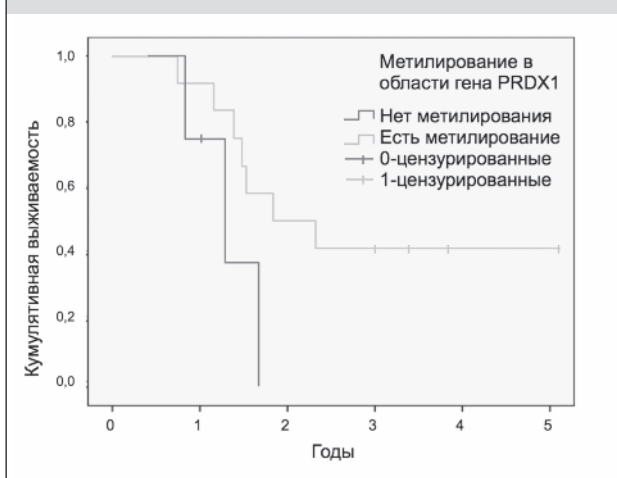


Рис. 9. Показатель общей выживаемости пациентов в зависимости от статуса метилирования промоторной области гена PRDX1



наличие метилированного гена MGMT в целом отражает более благоприятный фенотип опухоли, и не зависит от проведенного противоопухолевого воздействия.

Метилирование промоторной области гена PRDX1 в нашем исследовании было выявлено в 12 (75%) случаях при обследовании 16 больных (рис. 9).

Как видно из данных, представленных на рис. 9, общая 3-летняя выживаемость у пациентов с гиперметелированием гена PRDX1 наблюдалась у 40% больных. При этом больные с отсутствием метилирования промоторной области гена PRDX1 не прожили и 2 лет, при этом наблюдается четкая тенденция различий в показателях общей выживаемости в этих группах больных, но в связи с небольшим количеством наблюдений эти данные оказались статистически незначимыми ($p=0,088$).

Заключение

В результате проведенных исследований было установлено, что показатель общей выживаемости пациентов старше 50 лет оказался в 3 раза ниже, по сравнению с показателем в группе пациентов моложе 50 лет. У пациентов с уровнем индекса Карновского 50–30% показатель общей выживаемости оказался более чем в 6 раза меньше, по сравнению с группой пациентов с уровнем индекса Карновского 100–80%. В то же время, у пациентов с уровнем индекса Карновского 70–60% показатель общей выживаемости оказался в 3,2 раза меньше, по сравнению с теми больными, у которых уровень индекса Карновского составил 100–80%. У больных, которым выполнена стереотаксическая биопсия показатель общей выживаемости оказался в 2,7 раз меньше, по сравнению с группой больных с тотальным удалением злокачественной опухоли головного мозга. В то же время показатель общей выживаемости в группах больных, которым выполнена биопсия или субтотальное удаление опухоли оказался ниже соответственно в 1,9 раза.

В нашем исследовании химиорadiотерапевтическое лечение оказалось также оправданным в группе, где использовался темозоломид, при этом, показатель общей выживаемости оказался в 1,7 раза выше, по сравнению с группой пациентов, которым проводилась только радиотерапия.

При достижении уровня радикальной дозы показатель общей выживаемости оказался в полтора раза выше, по сравнению с группой пациентов, которым радикальные дозы при радиотерапии, по тем или иным причинам, не были подведены. А вот при применении среднего режима фракционирования (РОД 3 Гр) показатель общей выживаемости оказался несколько выше (в 1,3 раза), по сравнению с пациентами, которым применялся режим мелкого фракционирования (РОД 2 Гр).

Следует отметить, что при проведении анализа оценки показателя общей выживаемости нами были выявлены достоверные различия ($p=0,027$) в группах больных с выявленной мутацией в гене IDH 1 экзон 4, по сравнению с больными, у которых она отсутствовала. При оценке показателя общей выживаемости групп пациентов с/без метилирования промотора гена MGMT выявлены достоверные различия ($p=0,013$), что несомненно является определяющим фактором при назначении адъювантной химиотерапии больным с глиобластомой головного мозга. У 12 из 16 больных (75%) было выявлено метилирование промоторной области гена PRDX1, при этом показатель общей 3-летней выживаемости у пациентов с выявленным метилированием составил 40%, в то время как больные с его отсутствием не прожили 2-летнего периода, однако различия при этом оказались близкими к статистически значимым ($p=0,088$).

Хочется подчеркнуть, что дальнейшие научные исследования в этом направлении позволят, наряду с клиническими факторами, использовать молеку-

лярно-генетические маркеры в качестве самостоятельных независимых факторов прогноза у пациентов со злокачественными опухолями головного мозга.

В целом, проведение дальнейших исследований, связанных с разработкой новых и совершенствованием существующих программ лечения первичных глиобластом головного мозга, позволяет надеяться на определение более четких и обоснованных критериев, позволяющих оптимизировать варианты специального лечения у данной категории онкологических больных.

Литература

1. Измайлов Т.Р., Даценко П.В., Паньшин Г.А. Адаптированный вариант классификации RPA при лечении глиом высокой степени злокачественности (часть 1). http://vestnik.rncrr.ru/vestnik/v11/papers/izmt_v11.htm /Izmajlov T.R., Dacenko P.V., Pan'shin G.A. Adaptirovannyj variant klassifikacii RPA prilichenii gliom vysokoj stepeni zlokachestvennosti (chast' 1). http://vestnik.rncrr.ru/vestnik/v11/papers/izmt_v11.htm [in Russian]
2. Измайлов Т.Р., Даценко П.В., Паньшин Г.А. Адаптированный вариант классификации RPA при лечении глиом высокой степени злокачественности (часть 2). http://vestnik.rncrr.ru/vestnik/v11/papers/izmp2_v11.htm /Izmajlov T.R., Dacenko P.V., Pan'shin G.A. Adaptirovannyj variant klassifikacii RPA prilichenii gliom vysokoj stepeni zlokachestvennosti (chast' 2). http://vestnik.rncrr.ru/vestnik/v11/papers/izmp2_v11.htm [in Russian]
3. Dhermain F., de Crevoisier R., Parker F. et al. Role of radiotherapy in recurrent gliomas. *Bull Cancer*. 2004; 91 (11): 883–9 [Article in French].
4. Friedman H.S., Kerby T., Calvert H. Temozolomide and treatment of malignant glioma. *Clin. Cancer Res*. 2000; 6: 2585–2597.
5. NCCN Guidelines/ version 1/2012. http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/cns.pdf
6. Nieder C., Mehta M.P. Advances in translational research provide a rationale for clinical re-evaluation of high-dose radiotherapy for glioblastoma. *Med Hypotheses*. 2011; 76 (3): 410–413.
7. Nutt C., Nutt C.L., Mani D.R. et al: Gene expression-based classification of malignant gliomas correlates better with survival than histological classification. *Cancer Res*. 2003; 63: 1602–1607.
8. Reifenberger J., Reifenberger G., Liu L. et al. Molecular genetic analysis of oligodendroglial tumors shows preferential allelic deletions on 19q and 1p. *Am J Pathol*. 1994; 145: 1175–1190.
9. Shaw E., Seiferheld W., Scott C. et al. Reexamining the radiation therapy oncology group (RTOG) recursive partitioning analysis (RPA) for glioblastoma multiforme (GBM) patients. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*. 2003; 57: 135–136.
10. Stupp R., Tonn J.C., Brada M., Pentheroudakis G., ESMO Guidelines Working Group 2010. High-grade malignant glioma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of oncology*. 2010; 21 (Supplement 5): 190–193. doi: 10.1093.
11. Sulman E.P., Guerrero M., Aldape K. et al. Beyond grade: molecular pathology of malignant gliomas. *Semin Radiat Oncol*. 2009; 19: 142–149.
12. Tanaka Y., Fujii M., Saito T. et al. Radiation therapy for brain tumors *Nippon Igaku Hoshasen Gakkai Zasshi*. 2004 Sep; 64 (7): 387–393.
13. TCGA Network : Comprehensive genomic characterization defines human glioblastoma genes and core pathways. *Nature*. 2008; 455: 1061–1068.
14. Verhaak R.G., Hoadley K.A., Purdom E., et al: Integrated genomic analysis identifies clinically relevant subtypes of glioblastoma characterized by abnormalities in PDGFRA, IDH1, EGFR and NF1. *Cancer Cell*. 2010; 6: 98–110.

Сведения об авторах:

Измайлов Тимур Раисович – к.м.н., врач-радиолог отделения дистанционной лучевой терапии ФГБУ «Российский Научный центр рентгенодиагностики», Москва