

*На правах рукописи*

**КАЗАРОВА МАРИЯ ВАЛЕРЬЕВНА**

**РОЛЬ ПРОГНОСТИЧЕСКИХ ФАКТОРОВ В ВЫБОРЕ ВАРИАНТОВ  
ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОЙ ТЕРАПИИ ПРИ КОМБИНИРОВАННОМ И  
КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ ПЕРВИЧНЫХ АНАПЛАСТИЧЕСКИХ  
ГЛИОМ ГОЛОВНОГО МОЗГА**

**14.01.12 - Онкология**

**Автореферат**

**диссертации на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук**

**Москва - 2016**

Работа выполнена в ФГБУ «Российский научный центр рентгенорадиологии» Минздрава здравоохранения Российской Федерации (директор - член-корреспондент РАН, профессор Солодкий В.А.)

**Научный руководитель:**

Член-корреспондент РАН, профессор **Солодкий Владимир Алексеевич**

**Научный консультант:**

Кандидат медицинских наук **Измайлов Тимур Раисович**

**Официальные оппоненты:**

- доктор медицинских наук, профессор **Ткачев Сергей Иванович**, ФГБУ «Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации, НИИ клинической и экспериментальной радиологии, радиологическое отделение, ведущий научный сотрудник

- доктор медицинских наук, профессор **Гулидов Игорь Александрович**, Медицинский радиологический научный центр им. А.Ф. Цыба - филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский радиологический центр» Министерства здравоохранения Российской Федерации, заведующий отделением дистанционной лучевой терапии

**Ведущее учреждение:** ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского»

Защита состоится «30» мая 2016 года в 14.30 часов на заседании диссертационного совета Д.208.081.01. при ФГБУ «Российский научный центр рентгенорадиологии» Минздрава России по адресу: 117997, Москва, ул. Профсоюзная, д.86.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГБУ «Российский научный центр рентгенорадиологии» Минздрава России (117997, г. Москва, ул. Профсоюзная, д. 86.).

Автореферат разослан «    » апреля 2016 г.

Ученый секретарь диссертационного совета,  
доктор медицинских наук, профессор

Цаллагова З.С.

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

### Актуальность проблемы

Количество вновь выявляемых опухолей головного мозга составляет 10-15 случаев в год на 100 000 человек, причем наиболее часто встречаются нейроэпителиальные опухоли - глиомы составляют около 60% всех опухолей головного мозга [Измайлов Т.Р. и др., 2010]. В России опухоли центральной нервной системы занимают третье место в структуре онкологической смертности у мужчин и четвертое у женщин в возрасте от 15 до 35 лет. При этом опухоли головного мозга находятся на 3-м месте по темпам роста заболеваемости среди всех онкологических новообразований [Каприн А.Д. и др., 2015]. Необходимо подчеркнуть, что характер роста злокачественных опухолей головного мозга и, в частности, опухоли с третьей степенью злокачественности (Grade III) ассоциированы с достаточно коротким сроком продолжительности жизни пациентов.

В настоящее время общепринятая тактика лечения больных при первичных анапластических опухолях головного мозга (Grade III) заключается в проведении комбинированного и/или комплексного лечения в виде обязательно-возможного на первом этапе специального лечения хирургического удаления опухоли (радикального/нерадикального/биопсии) и проведения в последующем самостоятельной радиотерапии на ее ложе или остаток на фоне одновременной химиотерапии или без нее [Neuner I. et al., 2012]. При этом необходимо подчеркнуть, что на сегодняшний день, химиотерапевтический этап специального лечения при первичных анапластических глиомах головного мозга (Grade III) носит рекомендательный характер, в то время как при рецидивах заболевания проведение послеоперационной химиотерапии является обязательным.

Следует также отметить, что при назначении химиотерапии у больных с первичными анапластическими глиомами головного мозга (Grade III) не учитывается ряд клинических факторов, имеющих определенное прогностическое значение в оценке эффективности применения специального лечения. В этой связи, несомненный определенный интерес при первичных злокачественных опухолях головного мозга (Grade III) представляет вопрос о необходимости применения послеоперационной именно химиолучевой терапии, а не только радиотерапии, тем более что в настоящее время в стандарты лечения этой категории онкологических больных не включен химиотерапевтический этап специального лечения.

Следует подчеркнуть, что на сегодняшний день, развитие молекулярных, иммуногистохимических и биохимических методов клинической диагностики в целом,

значительно расширяет знания о факторах, влияющих на прогноз основного заболевания [Зозуля Ю.А., 2000]. При этом применение в различных клинических ситуациях наиболее оптимальных вариантов специального лечения с учетом значимости основных прогностических факторов, по данным большинства исследователей [Фениксов В.М. 2010, Alentorn A. et al., 2013, Hofer S. et al., 2014], несомненно, способствует повышению эффективности терапевтического воздействия на опухолевый процесс.

В этой связи актуальными на сегодняшний день являются исследования, направленные на поиск и изучение новых молекулярно-генетических факторов, способствующих выбору наиболее адекватных видов лечения больных с первичными анапластическими глиомами головного мозга.

#### **Цель исследования:**

Повышение эффективности лечения первичных анапластических глиом головного мозга на основе разработки оптимального алгоритма послеоперационной противоопухолевой терапии, учитывающей наиболее значимые прогностические факторы.

#### **Задачи исследования:**

1. Провести анализ данных клинических исследований и определить наиболее значимые прогностические факторы, влияющие на общую выживаемость пациентов с первичными анапластическими глиомами головного мозга.
2. Определить наиболее значимые молекулярно-генетические прогностические факторы, влияющие на результаты лечения больных с первичными анапластическими глиомами головного мозга.
3. Провести сравнение результатов лечения больных с первичными анапластическими глиомами головного мозга при разных вариантах послеоперационной терапии в зависимости от наличия или отсутствия основных прогностических факторов.
4. Разработать алгоритм послеоперационного лечения больных с первичными анапластическими глиомами головного мозга с учетом наиболее значимых прогностических факторов.

#### **Научная новизна:**

Выявлены наиболее значимые клинические прогностические факторы выживаемости, которыми являются: объем хирургического лечения, размер опухоли после хирургического лечения в наибольшем измерении (>6см), возраст больного, функциональное состояние (Индекс Карновского).

Определены молекулярно-биологические маркеры, позволяющие использовать их в качестве самостоятельных независимых факторов прогноза при лечении больных с

первичными анапластическими глиомами головного, а именно: наличие мутации в генах IDH1, p53, ATRX, статус метилирования ключевого регуляторного участка гена MGMT, мутация LOH 1p/19q.

На основании проведенного анализа сформирован наиболее эффективный алгоритм послеоперационного лечения больных с первичными анапластическими глиомами головного мозга, дополняющий общепризнанную методику лечения пациентов данной категории. Алгоритм позволяет индивидуализировать выбор тактики лечения в каждом конкретном случае и определить целесообразность проведения химиолучевого лечения. Доказана целесообразность и эффективность проведения у пациентов с выявленным метилированием гена MGMT химиолучевого лечения с разовой очаговой дозой 2 Гр на фоне приема Темозоломида.

#### **Практическая значимость:**

Определение и учет прогностических факторов способствует оптимизации тактики ведения больных с первичными анапластическими глиомами головного мозга. Анализ результатов лечения этих больных позволяет определить целесообразность проведения лучевого или химиолучевого лечения при наличии основных факторов прогноза или их сочетания. Разработанный алгоритм для выбора послеоперационного лечения больных с первичными анапластическими глиомами головного мозга с учетом основных прогностических факторов могут использоваться в повседневной клинической работе в специализированных онкологических учреждениях Российской Федерации, занимающиеся проблемой нейроонкологии.

#### **Положения, выносимые на защиту:**

1. Выбор тактики послеоперационного лечения больных с первичными анапластическими глиомами головного мозга необходимо проводить индивидуально в каждом конкретном случае с учетом основных клинических, морфологических и молекулярно-генетических факторов прогноза.
2. Разработан алгоритм послеоперационного лечения больных с первичными анапластическими глиомами головного мозга с учетом наиболее значимых прогностических факторов, дополняющий общепризнанные стандарты специального лечения и предусматривающий у пациентов с метилированием ключевого регуляторного участка гена MGMT, при наличии любых прогностических факторов, проведение химиолучевого лечения с РОД 2 Гр до СОД 56 Гр на фоне приема препарата Темозоломид.

### **Внедрение результатов исследования:**

Разработанный алгоритм выбора тактики послеоперационного лечения больных с первичными анапластическими глиомами головного мозга с учетом наиболее значимых прогностических факторов внедрен в клиническую практику ФГБУ «Российский научный центр рентгенорадиологии» Минздрава Российской Федерации.

### **Апробация материалов диссертации:**

Материалы диссертационной работы представлены на IX Всероссийском национальном конгрессе лучевых диагностов и терапевтов «РАДИОЛОГИЯ 2015», Москва, март 2015 года; на 10-й Юбилейной международной научно практической конференции «Клиническая онкорadiология», Москва, май 2015 года.

Апробация работы состоялась на совместном заседании научно - практической конференции и совета по апробациям кандидатских диссертаций ФГБУ «РНЦРР» Минздрава России 01 февраля 2016 года.

### **Публикации по материалам диссертации:**

По материалам диссертации опубликованы 4 печатные работы, все в журналах, рекомендуемых ВАК РФ.

### **Структура и объем диссертации:**

Диссертация изложена на 109 страницах машинописного текста. Работа состоит из введения, трех глав, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка литературы. Работа иллюстрирована 5 таблицами, 39 рисунками, 1 блок схемой. Список литературы включает 173 источника, из которых 44 отечественных и 129 зарубежных.

### **Содержание работы Материалы и методы исследования**

Настоящее исследование основано на анализе результатов лечения 133 больных с верифицированными первичными анапластическими глиомами головного мозга, которым в клинике ФГБУ «РНЦРР» МЗ РФ с 2005 по 2013 годы проведена послеоперационная терапия. При этом больных в возрасте от 18 до 39 лет было 60 человек (45%), от 40 до 69 лет - 65 (49%), а от 70 до 75 лет - 8 пациентов (6%). Средний возраст исследуемой группы больных составил  $41,47 \pm 13,045$  года. В исследуемой группе было 62 мужчины (47%) и 71 женщина (53%).

Среди больных с первичными анапластическими глиомами головного мозга анапластическая астроцитома (АА) выявлена у 87 человек (65,4%), анапластическая

олигоастроцитомы (АОА) - у 27 (20,3%) и анапластическая олигодендроглиома (АОД) у 19 пациентов (14,2%). Как видно, чаще встречалась анапластическая астроцитомы.

Всем больным на первом этапе комбинированного или комплексного лечения проводились хирургические вмешательства в специализированных нейрохирургических центрах и онкологических отделениях нейрохирургического профиля. Тотальное удаление опухоли было выполнено 29 пациентам (21,8%), субтотальное – 85 (63,91%), а стереотаксическая биопсия (СТБ) - 19 больным (14,29%). У всех исследуемых до начала специального лечения оценивалось их функциональное состояние по индексу Карновского (ИК): 85 больных (63,91%) могли самостоятельно себя обслуживать и относились к группе с уровнем ИК 80-100%, у 43 пациентов (32,33%) уровень ИК составил 60-70%, а у 5 (3,76%) больных ИК был 30-50%.

По данным международного исследования (EORTC trial 22844+22845 2002 г.) EORTC был определен один из основных неблагоприятных прогностических факторов общей выживаемости у взрослых пациентов с опухолями головного мозга - размер опухоли в наибольшем измерении ( $\geq 6$  см). В нашем исследовании мы попытались изучить роль размера опухоли при первичных анапластических опухолях головного мозга. Всем пациентам до начала специального лечения по снимкам МРТ с контрастированием был измерен размер внутримозговой опухоли. У 67 больных (50,4%) диаметр внутримозговой опухоли в наибольшем измерении оказался менее 6 см, а у 66 (49,6%), соответственно, более 6 см. В нашем исследовании, с учетом проведенного анализа, к неблагоприятным факторам прогноза были отнесены опухоли размером более или равные 6 см.

Также для проведения в последующем адекватного статистического анализа все исследуемые больные были распределены на две группы в зависимости от наличия или отсутствия у них неврологического дефицита. Подавляющее большинство больных (124) были с проявлениями неврологического дефицита (93,2%), в то время его отсутствие наблюдалось всего лишь у 9 больных (6,8%). Следует отметить, что у исследуемой группы пациентов на момент начала проведения послеоперационного лечения, как правило, общее состояние оценивалось как средней степени тяжести со значительным снижением качества жизни, что было обусловлено именно наличием неврологического дефицита.

Также был оценен ментальный статус пациентов. Больных без психических нарушений оказалось подавляющее большинство, а именно 121 человек (91%), в то время как с их наличием – 12 пациентов (9%).

Послеоперационный курс конформной дистанционной радиотерапии проводился на ложе удаленной или остаточной опухоли, и зону субклинического распространения (с краем безопасности 1,0 - 2,0 см) на радиотерапевтических установках с применением разовой очаговой дозы 2 Гр у 43 пациентов и разовой очаговой дозой 3 Гр у 90 пациентов при ежедневном ритме облучения 5 раз в неделю до суммарной очаговой дозы 56 и 48 Гр (56 изо Гр), соответственно.

В нашем исследовании 75 (56,39%) больным по плану комбинированного лечения после выполнения его хирургического этапа проводилась лишь послеоперационная радиотерапия, а 58 (43,61%) пациентам проводилась уже послеоперационная химиолучевая терапия с применением препарата Темозоломид в дозе 75 мг/м<sup>2</sup> в течение всего курса радиотерапевтического лечения. Химиотерапия назначалась врачом-химиотерапевтом на госпитальном этапе.

Следует также подчеркнуть, что с 2004 по 2008 гг. 58 больным радиотерапия проводилась на гамма терапевтических аппаратах, а с 2008 по 2013 гг. 75 пациентам она реализовывалась на современных медицинских ускорительных комплексах с энергией излучения 6-18 МэВ.

В нашей работе на базе лаборатории молекулярной биологии и цитогенетики ФГБУ «РНЦРР» МЗ РФ (заведующий – д.б.н. Г.П. Снигирева) было проведено молекулярно-генетическое исследование 44 пациентам (20 женщин и 24 мужчин) с верифицированными первичными анапластическими глиомами головного мозга (Grade III), которым на первом этапе комплексного лечения было выполнено хирургическое вмешательство. Молекулярно-генетическое исследование включало: анализ мутаций в генах IDH1 (экзон 4), p53 (экзон 5, 6, 7, 8), ATRX (экзон 9, 14, 29), определение статуса метилирования ключевого регуляторного участка гена MGMT, мутации LOH 1p/19q. Исследования проводились на растворе ДНК, полученном из парафиновых блоков. Концентрация и качество ДНК, предоставленных образцов, удовлетворяло критериям для достоверного анализа ДНК опухолевых клеток.

Для анализа эффективности лечения использовался корреляционный анализ, расчеты общей и безрецидивной кумулятивной выживаемости методом Каплан-Майера с применением в анализе метода различных статистических критериев. Безрецидивную выживаемость определяли от даты начала лечения до даты прогрессирования. Общую выживаемость рассчитывали от даты начала лечения до последнего наблюдения или летального исхода. Выбывшие из-под наблюдения пациенты были цензурированы. Для анализа отличий в показателях выживаемости использовался Log-Rank test, статистическая значимость определялась значением  $p < 0,05$ . Окончательная оценка



непосредственных и отдаленных результатов проведенного лечения выполнялась с помощью специализированного профессионального статистического программного обеспечения StatSoft STATISTICA 8.0 и IBM SPSS Statistics 20.0.

### **Результаты собственных исследований**

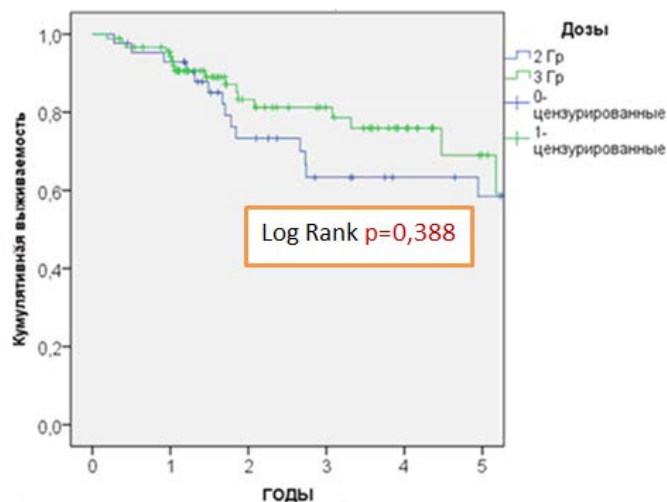
На сегодняшний день результаты лечения пациентов с анапластическими глиомами (Grade III) остаются все еще неудовлетворительными, что заставляет исследователей разрабатывать новые современные подходы к специальному лечению этой категории онкологических больных, среди которых немаловажное значение приобретает и определение основных прогностических факторов. В нашей работе были проанализированы результаты лечения 133 пациентов с верифицированными первичными анапластическими глиомами головного мозга в зависимости от наличия у них различных прогностических факторов, влияющих на эффективность проводимого комбинированного или комплексного лечения. Также была проанализирована общая кумулятивная и безрецидивная выживаемость.

Время наблюдения общей выживаемости пациентов с первичными анапластическими глиомами головного мозга составило 11,7 лет, кумулятивная 2-х, 6-и и 12-и летняя выживаемость достигла 80%, 62% и 22% соответственно. Время наблюдения безрецидивной выживаемости достигло 11,7 лет. 2-х, 6-и и 8-и летняя выживаемость без рецидива составила 70%, 50% и 30% соответственно.

На первом этапе комбинированного или комплексного лечения всем 133 больным с анапластической глиомой головного мозга (Grade III) были выполнены хирургические вмешательства. Общая 5-и летняя выживаемость пациентов с проведенной СТБ (n=19) составила- 37% (7 человек); в группе пациентов с выполненным субтотальным хирургическим лечением (n=85) - 70% (59 человек), а с тотальным удалением опухоли (n=29) - 64% (14 человек) (p=0,03). Таким образом, при анапластических глиомах ГМ наиболее высокие показатели выживаемости наблюдались при выполненном тотальном и субтотальном удалении опухоли.

В нашей работе при проведении радиотерапии в послеоперационном периоде применялись различные режимы фракционирования. Как видно на рисунке 1, из 43 пациентов, получавших курс послеоперационной радиотерапии в режиме фракционирования с РОД 2 Гр, 5 лет прожило 16 человек (58%), а из 90 пациентов с РОД 3 Гр – 63 пациента (70,0%). У пациентов с анапластическими глиомами головного мозга,

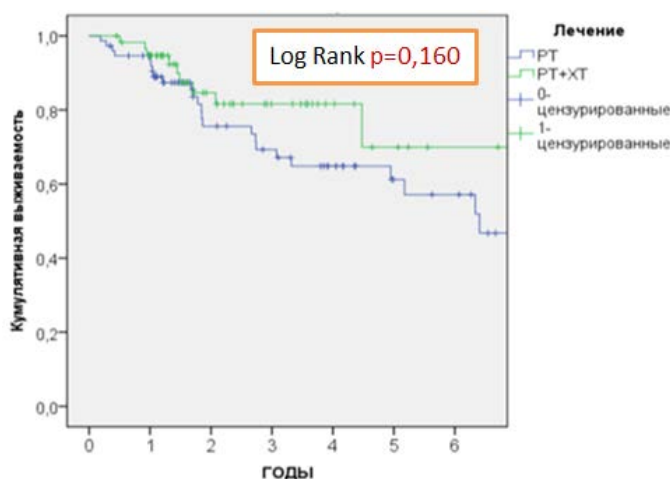
которым в послеоперационном периоде проведена радиотерапия с РОД 2 Гр, показатель общей выживаемости практически не отличался, по сравнению с больными, получавшими радиотерапевтическое лечение с РОД 3 Гр. Значимых различий в исследуемых группах выявлено не было ( $p=0,388$ ).



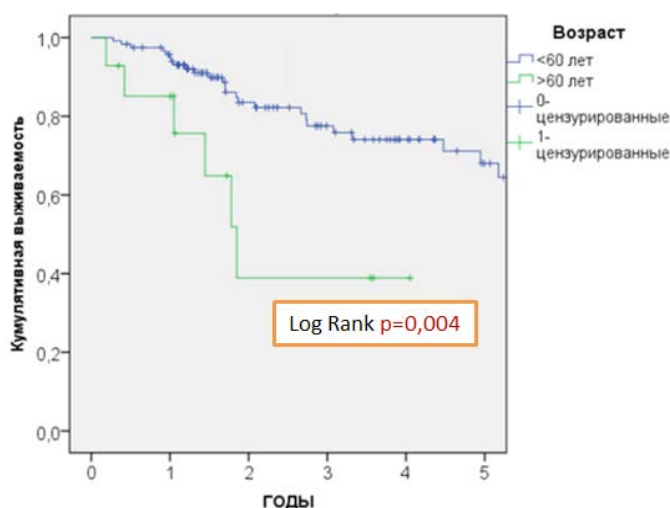
**Рис. 1 Показатель общей кумулятивной выживаемости больных с первичными анапластическими глиомами ГМ в зависимости от РОД**

Все 133 больным с анапластическими глиомами головного мозга после проведенного на первом этапе хирургического лечения в РНЦРР выполнялась радиотерапия или химиолучевое лечение. По данным, приведенным на рисунке 2, в группе пациентов ( $n=75$ ) с проведенной радиотерапией 5 лет прожило 30 пациентов (62%), при проведении химиолучевой терапии ( $n=58$ ) - 40 пациентов (70%). Достоверных различий по показателю общей выживаемости групп больных, которым в послеоперационном периоде проводилась радиотерапия и химиолучевое лечение, выявлено не было ( $p=0,160$ ).

Проведена оценка показателя общей кумулятивной выживаемости у пациентов с первичными анапластическими глиомами головного мозга. Как следует из рисунка 3, при первичных анапластических опухолях головного мозга, более высокие показатели выживаемости наблюдались у пациентов в возрасте менее 60 лет. В группе пациентов ( $n=119$ ) моложе 60 лет общая 5-и летняя выживаемость составила 78% (93 человека), а в группе пациентов ( $n=14$ ) с возрастом 60 лет и более 5 лет прожили 38% (5 человек),  $p=0,004$ .

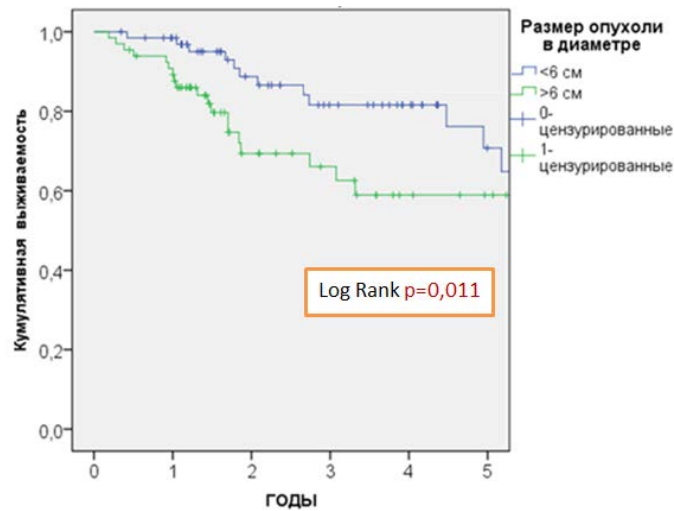


**Рис. 2 Показатель общей кумулятивной выживаемости пациентов с первичными анапластическими глиомами ГМ в зависимости от проведенного комплексного и комбинированного лечения**



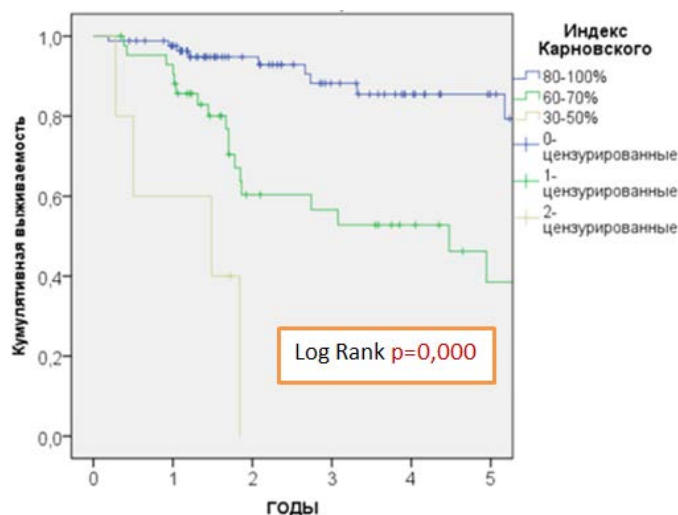
**Рис. 3 Показатель общей кумулятивной выживаемости пациентов с анапластическими глиомами ГМ в зависимости от возраста (менее/более 60 лет)**

Нами проведен анализ общей выживаемости пациентов в зависимости от размера опухолевого образования. Все пациенты были разделены на группы с первичным злокачественным внутримозговым образованием головного мозга менее 6 см в диаметре (67 пациентов) и более 6 см в диаметре (66 пациентов). Как видно из рис. 4, при первичных анапластических глиомах головного мозга в группе пациентов с размером опухоли менее 6 см в диаметре показатель общей 5-и летней выживаемости составил 72%, а в группе больных с размером опухоли более 6 см в диаметре- 59%. При этом данные по показателю общей выживаемости пациентов с опухолью менее и более 6 см в диаметре оказались статистически значимыми ( $p=0,011$ ).



**Рис. 4 Показатель общей кумулятивной выживаемости пациентов с первичными анапластическими глиомами ГМ в зависимости от размера опухолевого образования (менее/более 6 см)**

При анализе общей кумулятивной выживаемости в зависимости от общего состояния пациентов оценивалось функциональное состояние по Индексу Карновского (ИК). Как следует из рисунка 5, в группе пациентов с уровнем ИК 80-100% (n=85) – общая 5-летняя выживаемость составила 85% (72 человека), в группе с уровнем ИК 60-70% (n=45) – 38% (17 человек), и в группе с уровнем ИК 30-50% (n=5) 5-и летняя выживаемость составила 0%. Таким образом, при первичных анапластических глиомах головного мозга наиболее высокие показатели общей кумулятивной выживаемости наблюдались в группе больных с уровнем ИК 80-100%. Полученные данные оказались статистически значимыми (p=0,000).



**Рис. 5 Показатель общей кумулятивной выживаемости пациентов с первичными анапластическими глиомами ГМ в зависимости от уровня индекса Карновского**

В нашей работе было проведено молекулярно-генетическое исследование 44 пациентам (20 женщин и 24 мужчин). Проведен анализ мутаций в генах IDH1 (экзон 4), p53 (экзон 5, 6, 7, 8), ATRX (экзон 9, 14, 29), выявление коделеции 1p19q, определение статуса метилирования ключевого регуляторного участка гена MGMT (Табл. 1).

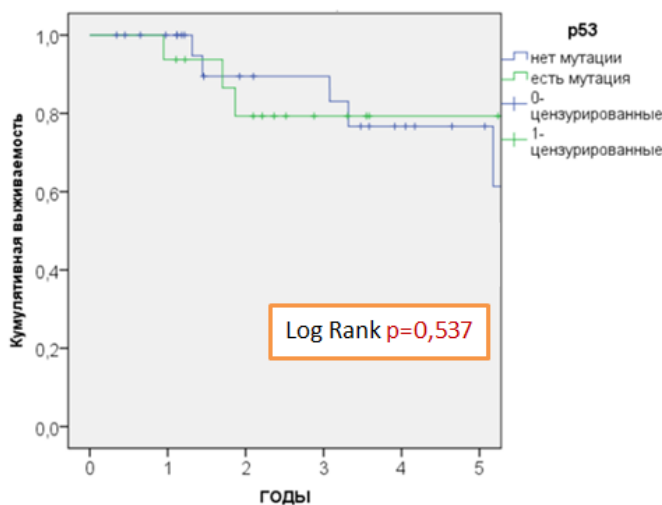
**Таблица 1. Частота выявления молекулярно-генетических мутаций у пациентов с первичными анапластическими глиомами головного мозга**

Ген	Исследуемый участок/ параметр	Количество выявленных случаев	Всего пациентов (n=44)
<i>p53</i>	Экзон 5	3 (6, 8%)	16 (36%)
	Экзон 6	3 (6, 8%)	
	Экзон 7	2 (15, 9%)	
	Экзон 8	8 (18, 18%)	
<i>IDH1</i>	Экзон 4	25 (56, 8%)	25 (56, 8%)
<i>ATRX</i>	Экзон 9	2 (4, 5%)	10 (22,7%)
	Экзон 14	2 (4, 5%)	
	Экзон 29	6 (13, 6%)	
<i>MGMT</i>	Метилирование	20 (45, 4%)	20 (45,4%)
<i>1p19q</i>	Коделеция	8 (18, 18%)	8 (18,18%)
	Анеусомия	18 (40,9%)	18 (40,9%)

Нами были исследованы экзоны, в которых по литературным данным при анапластических глиомах чаще всего выявляются генетические мутации. В таблице 6 показано, что в гене p53 были исследованы экзоны 5,6,7 и 8, мутация выявлена у 16 пациентов (36%). В гене IDH1 исследовался 4 экзон, выявлено 25 случаев мутации этого гена (56,8%). В гене ATRX проанализирован 9,14,29 экзон, выявлено 10 случаев мутации (22,7%). При определении статуса метилирования ключевого регуляторного участка гена MGMT, метилирование MGMT выявлено у 20 пациентов (45,4%). Коделеция 1p19q выявлена в 18% случаев (8 пациентов), анеусомия 1p19q - у 18 пациентов (40,9%)

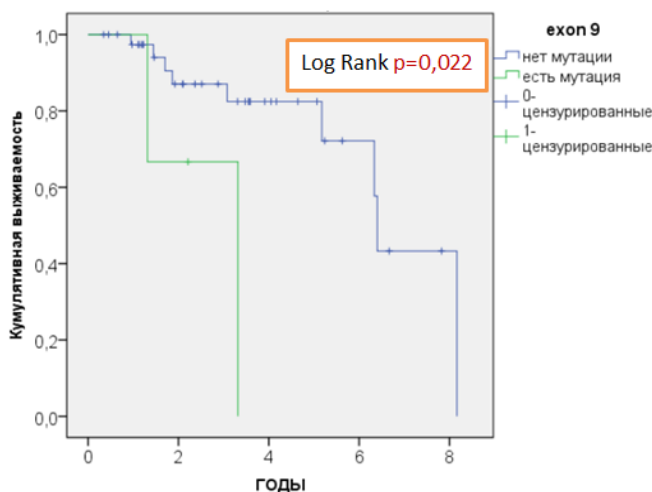
Ген человека p53 состоит из 11 экзонов. В нашей работе были проанализированы экзоны 5,6,7,8. Из 44 пациентов, входивших в группу исследования, мутация обнаружена у 16 пациентов. Как показано на рис. 6, общая 5-и летняя выживаемость пациентов без мутации в гене p53 составила 77%, а с наличием мутации - 79%. Достоверных различий

по показателю общей выживаемости групп больных с выявленной мутацией гена p53 и без мутации выявлено не было ( $p=0,537$ ).



**Рисунок 6. Показатель общей кумулятивной выживаемости пациентов с первичными анапластическими глиомами ГМ в зависимости от мутации p53**

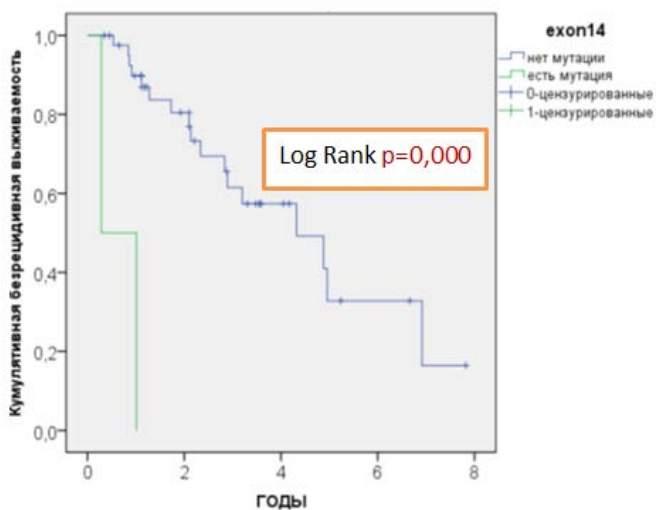
Также нами было проанализировано наличие или отсутствие мутации в экзоне 9,14,29 гена ATRX. Как показано на рис. 7, наличие мутации гена ATRX в 9 экзоне оказало влияние на общую кумулятивную выживаемость пациентов в исследуемой группе. Так, общая 5-и летняя выживаемость пациентов без мутации ATRX в 9 экзоне составила 83%, а с наличием мутации 0%. Полученные данные оказались статистически значимыми ( $p=0,022$ ).



**Рис. 7 Показатель общей кумулятивной выживаемости больных с первичными анапластическими глиомами ГМ в зависимости от мутации гена ATRX в 9 экзоне**

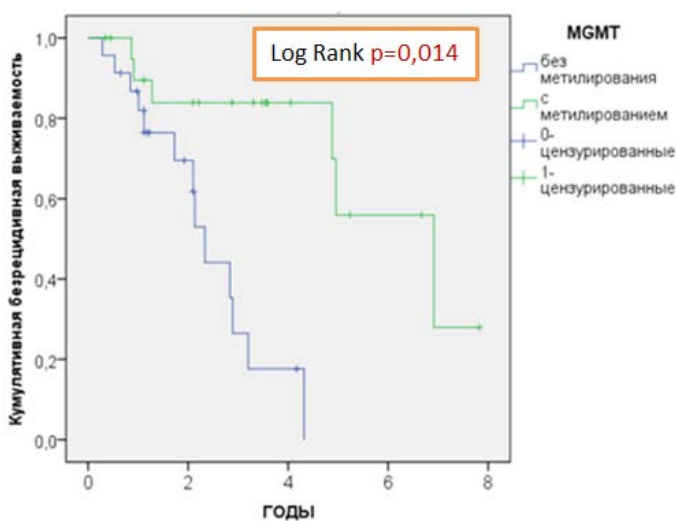
При первичных анапластических глиомах головного мозга наиболее высокие показатели безрецидивной выживаемости наблюдаются при отсутствии мутации ATRX в

14 экзоне (Рис.8). Так, 5-и летняя безрецидивная выживаемость пациентов без мутации составила 33%, при мутации ATRX в 14 экзоне - 0%. Полученные результаты в этих группах больных оказались статистически значимыми ( $p=0,000$ ).



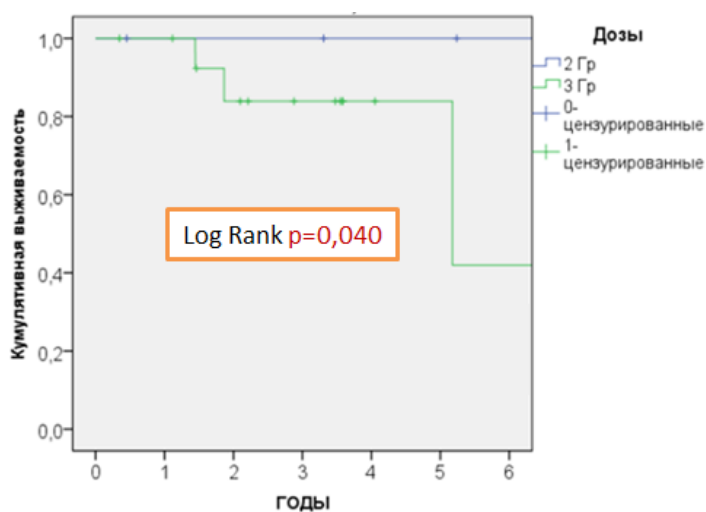
**Рис. 8 Показатель безрецидивной выживаемости больных с первичными анапластическими глиомами ГМ в зависимости от мутации гена ATRX в 14 экзоне**

Анализ безрецидивной выживаемости больных с первичными анапластическими глиомами головного мозга в зависимости от метилирования MGMT (Рис. 9) показал, что безрецидивная 5-и летняя выживаемость пациентов с отсутствием метилирования и с метилированием MGMT составила 0% и 57%, соответственно. Таким образом, метилирование MGMT оказало значительное влияние на показатель безрецидивной выживаемости пациентов ( $p=0,014$ ).

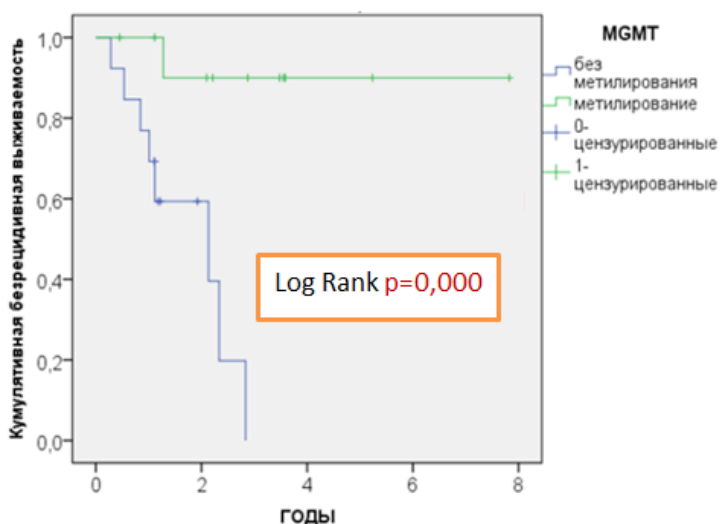


**Рис. 9 Показатель безрецидивной выживаемости после проведенной химиотерапии больных с первичными анапластическими глиомами ГМ в зависимости от метилирования MGMT**

В данной работе мы проанализировали зависимость общей выживаемости от наличия метилирования MGMT и РОД. Как показано на рис. 10, безрецидивная 5-и летняя выживаемость пациентов с наличием метилирования MGMT и проведенной радиотерапией с РОД 2 Гр оказалась 100%, с РОД 3 Гр- 83%. Полученные данные оказались статистически значимыми ( $p=0,040$ ). Также, мы проанализировали результаты лечения пациентов в зависимости от наличия метилирования MGMT, его отсутствия и проведения химиотерапии. Как показано на рис. 11, безрецидивная 5-и летняя выживаемость пациентов с метилированием MGMT и проведенной химиотерапией составила 90%, в то время как 5-и летняя безрецидивная выживаемость пациентов без метилирования MGMT и проведенной химиотерапией оказалась 0%. Полученные данные оказались статистически значимыми для безрецидивной выживаемости ( $p=0,000$ ).



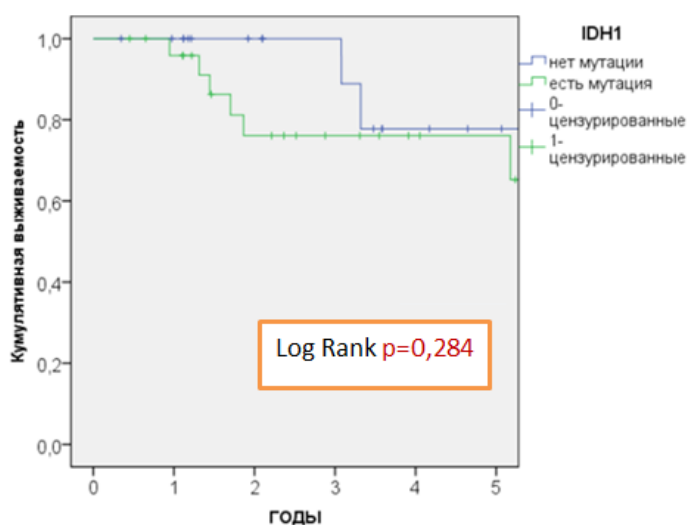
**Рис. 10 Показатель безрецидивной выживаемости больных с первичными анапластическими глиомами ГМ в зависимости от метилирования MGMT и РОД**



**Рис. 11 Показатель безрецидивной выживаемости больных с первичными анапластическими глиомами ГМ в зависимости от метилирования MGMT и проведенной химиотерапии**

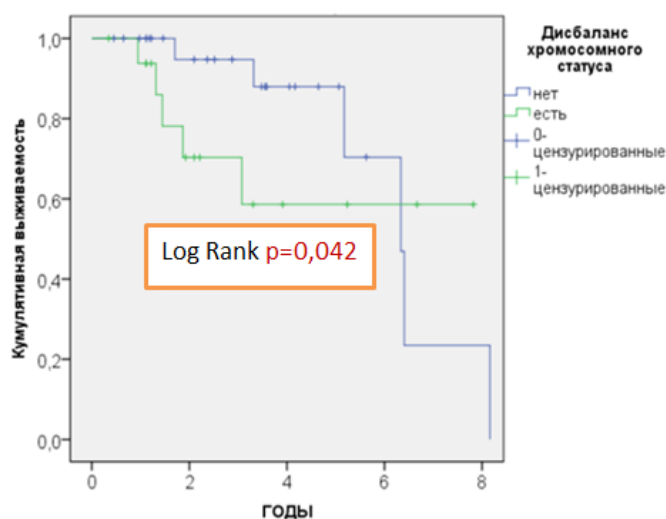


Так же проведено молекулярно-генетическое исследование пациентов на наличие у них мутаций в генах IDH1 (экзон 4). Анализ общей кумулятивной выживаемости больных с первичными анапластическими глиомами головного мозга в зависимости от мутации в гене IDH1 представлен на Рис. 12. Общая 5-и летняя выживаемость пациентов без выявленной мутации IDH1 составила 78%, а с наличием мутации – 77%. У больных с первичными анапластическими глиомами головного мозга наличие или отсутствие мутации в гене IDH1 для общей кумулятивной выживаемости не значимо ( $p=0,284$ ).

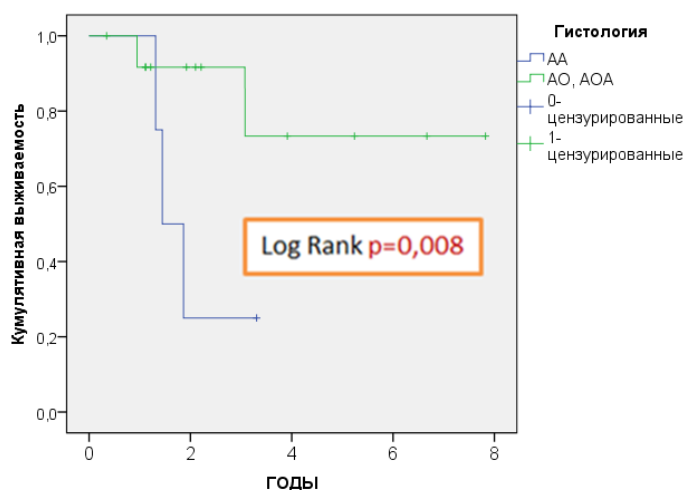


**Рис. 12 Показатель общей кумулятивной выживаемости больных с первичными анапластическими глиомами ГМ в зависимости от мутации в гене IDH1**

В нашей работе мы проводили молекулярно-генетическое исследование на выявление анеусомии 1p19q (Рис. 13). Пациенты с выявленной анеусомией 1p19q прожили дольше по сравнению с пациентами без анеусомии. Полученные результаты оказались достоверно значимыми ( $p=0,042$ ). Так же в исследовании мы провели статистический анализ общей выживаемости пациентов с различными гистологическими типами анапластических глиом в зависимости от наличия анеусомии 1p19q (Рис. 14). Пациенты с верифицированным гистологическим диагнозом анапластическая астроцитома и наличием анеусомии 1p19q прожили меньше по сравнению с пациентами с анапластической олигодендроглиомой и анапластической олигоастроцитомой - общая 5-и летняя выживаемость составила 0% и 75%, соответственно ( $p=0,008$ ).



**Рис. 13 Показатель общей кумулятивной выживаемости больных с первичными анапластическими глиомами ГМ в зависимости от анеусомии 1p19q.**



**Рис. 14 Показатель общей кумулятивной выживаемости больных с различными гистологическими типами анапластических глиом ГМ в зависимости от наличия анеусомии 1p/19q**

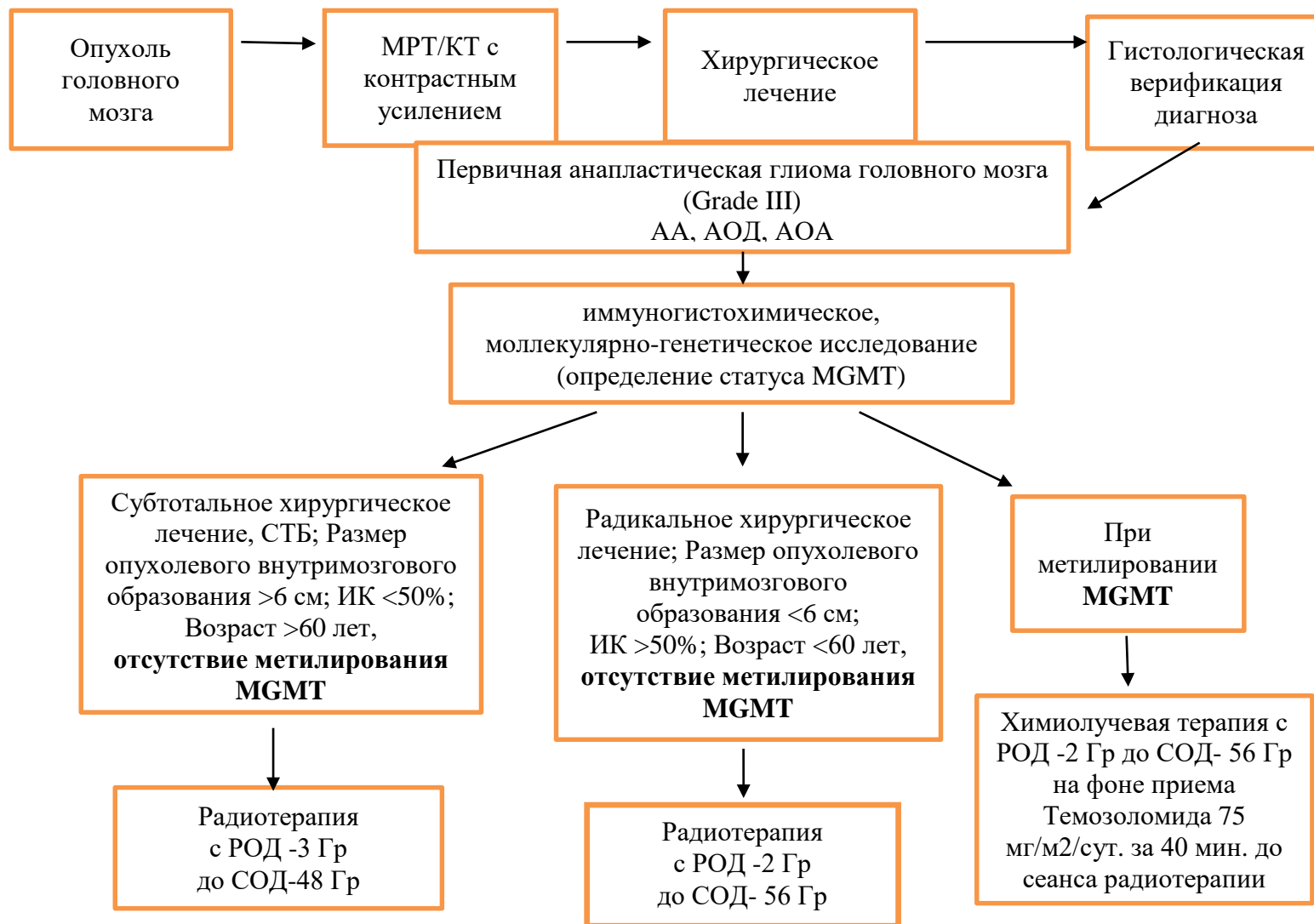
Для оптимизации тактики ведения больных нами разработан алгоритм послеоперационного лечения пациентов с первичными анапластическими глиомами головного мозга, базирующийся на результатах анализа общей и безрецидивной выживаемости больных с первичными анапластическими глиомами головного мозга, с учетом наиболее значимых прогностических факторов.

На этапе выбора тактики послеоперационного лечения пациента врач должен оценивать наличие у пациента такие основные прогностические факторы, как: радикальность выполненной операции, размер опухолевого образования в максимальном измерении, возраст, общее состояние пациента (Индекс Карновского). У пациентов с наличием благоприятных факторов прогноза и без метилирования MGMT проводится

послеоперационная радиотерапия с РОД -2 Гр до СОД- 56 Гр. При наличии у пациентов неблагоприятных прогностических факторов и без метилирования MGMT пациенту возможно проведение радиотерапии с РОД 2-3 Гр до СОД-56 Гр. При определенной возможности в клинике должен проводиться молекулярно - генетический анализ опухоли на выявление метилирования гена MGMT, при определении которого на этапе послеоперационного лечения при наличии любых прогностических факторов пациенту должна проводиться химиолучевая терапия с РОД 2 Гр до СОД 56Гр на фоне приема Темозоломида (75 мг/м<sup>2</sup>/сут. за 40 мин до сеанса в течение всего курса радиотерапии). У больных без выявленного метилирования MGMT целесообразно проведение радиотерапии с РОД 2-3 Гр до СОД 56- 60 Гр. (Блок-схема 1.)

Таким образом, проведенное исследование показало, что при лечении первичных анапластических глиом головного мозга при выборе тактики послеоперационного лечения врач клиницист должен обязательно брать во внимание и оценить такие факторы, как возраст пациента, его общее состояние по ИК, размер первичного очага у пациента на предоперационном этапе, объем хирургического лечения. Необходимой является также и оценка молекулярно-генетического статуса пациента. Так, при выявлении метилирования гена MGMT в послеоперационном периоде должно проводиться химиолучевое лечение с реализацией при проведении этапа радиотерапии режима фракционирования дозы с применением РОД 2 Гр до достижения СОД 56 Гр. У остальных пациентов, при благоприятном общем неврологическом статусе, при высоких показателях ИК, при возрасте, не превышающем 60 лет, целесообразно проведение послеоперационной монорадитерапии с использованием РОД 3 Гр до достижения СОД 48 Гр.

### Блок-схема 1. Алгоритм лечения больных с первичными анапластическими глиомами головного мозга.



## ВЫВОДЫ

1. Наиболее значимыми клиническими факторами прогноза, влияющими на результат лечения больных с первичными анапластическими глиомами головного мозга, являются: радикальное хирургическое лечение ( $p=0,003$ ), размер опухоли после хирургического лечения в наибольшем измерении  $<6$  см ( $p=0,011$ ), возраст больного  $<60$  лет ( $p=0,004$ ), функциональное состояние (Индекс Карновского) ( $p=0,000$ ).
2. Молекулярно-генетическими факторами у больных с первичными анапластическими глиомами, влияющими на общую выживаемость, являются: отсутствие мутации ATRX в 9 экзоне ( $p=0,022$ ), а также наличие анеусомии 1p19q у анапластических астроцитом ( $p=0,008$ ).
3. У больных с первичными анапластическими глиомами наличие метилирования гена MGMT ( $p=0,014$ ) и отсутствие мутации гена ATRX в 14 экзоне ( $p=0,000$ ) являются значимыми молекулярно-генетическими факторами, влияющими на безрецидивную выживаемость.
4. Мутация генов IDH1 (4 экзон) и p53 (5,6,7,8 экзон) оказались не значимыми для общей и безрецидивной выживаемости пациентов с первичными анапластическими глиомами головного мозга ( $p=0,284$ ;  $p=0,378$ , соответственно).
5. Больным с метилированием гена MGMT целесообразно проведение курса химиорadiотерапевтического лечения с разовой очаговой дозой 2 Гр до СОД 56 Гр ( $p=0,040$ ) на фоне прием препарата Темозоломид ( $p=0,000$ ).
6. Проведение послеоперационного курса радиотерапии у пациентов с анапластическими глиомами головного мозга с использованием классического фракционирования (РОД=2 Гр) и среднего фракционирования (РОД=3 Гр) оказывает идентичное влияние на отдаленные результаты: общая 5-и летняя выживаемость составляет, соответственно  $\pm 60\%$ ,  $\pm 70\%$  ( $p=0,388$ ).
7. Алгоритм послеоперационного лечения больных с первичными анапластическими глиомами головного мозга позволяет дифференцированно определять оптимальную программу послеоперационной терапии с учетом клинических и молекулярно-генетических факторов прогноза.

## **ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ**

На основании полученных результатов, с учетом наиболее значимых прогностических признаков, мы сформулировали определенные практические рекомендации при выборе тактики лечения больных с первичными анапластическими глиомами головного мозга:

1. Максимально возможное хирургическое удаление опухоли в профильном медицинском учреждении на первом этапе комплексного или комбинированного лечения.

2. Возможное проведение молекулярно - генетических исследований послеоперационного материала с определением статуса метилирования ключевого регуляторного участка гена MGMT.

3. Применение послеоперационной радиотерапии с РОД 2 Гр до СОД 56 Гр при возрасте пациента до 60 лет, радикально выполненном хирургическом лечении, размером опухоли после хирургического лечения менее 6 см, высоком показателе общего статуса (ИК 80-100%).

4. Проведение радиотерапии на фоне приема Темозоломида с использованием традиционного фракционирования в случае выявления у пациента при молекулярно-генетическом исследовании метилирования гена MGMT.

### Список работ, опубликованных по теме диссертации:

1. Анашкина М.В. Влияние объема хирургического вмешательства на результаты комплексного лечения анапластических астроцитом (Grade III) головного мозга / М.В. Анашкина, Г.А. Паньшин, С.М. Милюков, Т.Р. Измайлов // Вестник «Российского научного центра рентгенорадиологии». -2013. -Т.1, №14 ([http://vestnik.rncrr.ru/vestnik/v14/papers/anashkina\\_v14.htm](http://vestnik.rncrr.ru/vestnik/v14/papers/anashkina_v14.htm)).
2. Анашкина М.В. Современное состояние лечения первичных опухолей головного мозга 3 степени злокачественности (Grade III). Молекулярно-генетические аспекты / М.В. Анашкина, Т.Р. Измайлов, М.А. Кунда // Вестник «Российского университета дружбы народов», серия Медицина.- 2015. - №4. -С.49-55.
3. Анашкина М.В. Современное состояние проблемы лечения первичных опухолей головного мозга 3 степени злокачественности (Grade III). Обзор литературы / М.В. Анашкина // Вестник «Российского научного центра рентгенорадиологии».- 2015.- Т.15, №4 ([http://vestnik.rncrr.ru/vestnik/v15/papers/anashkina\\_mv\\_v15.htm](http://vestnik.rncrr.ru/vestnik/v15/papers/anashkina_mv_v15.htm)).
4. Солодкий В.А. Анализ предикторов, влияющих на результаты комплексного лечения анапластических астроцитом (GRADE III) головного мозга / В.А. Солодкий, Г.А. Паньшин, Ю.М. Бычков, М.В. Анашкина, С.М. Милюков, Т.Р. Измайлов // Вопросы онкологии.- 2015. -№1. –С.25-30.

### Список сокращений

- АА - анапластическая астроцитома  
АОА - анапластическая олигоастроцитома  
АОД - анапластическая олигодендроглиома  
ВОЗ – Всемирная организация здравоохранения  
Гр – Грей, единица поглощённой дозы  
ГМ – головной мозг  
ИК - Индекс Карновского  
ЛТ – лучевая терапия  
ПОГМ - первичные опухоли головного мозга  
РОД – разовая очаговая доза  
РТ - радиотерапия  
СОД – суммарная очаговая доза  
СТБ - стереотаксическая биопсия  
ХТ – химиотерапия  
ЦНС - центральная нервная система

