

DOI: 10.21294/1814-4861-2019-18-3-34-44

УДК: 616-006.484-091.8:577.21

Для цитирования: Мацко М.В., **Мацко Д.Е.**, Волков Н.М., Улитин А.Ю., Моисеенко В.М., Имянитов Е.Н., Иевлева А.Г. Морфологические и молекулярно-генетические особенности первичных глиобластом у пациентов с необычно высокой продолжительностью жизни. Сибирский онкологический журнал. 2019; 18(3): 34–44. – doi: 10.21294/1814-4861-2019-18-3-34-44.

For citation: Matsko M.V., **Matsko D.E.**, Volkov N.M., Ulitin A.Yu., Moiseenko V.M., Imyaninov E.N., Iyevleva A.G. Morphologic and molecular features of primary glioblastoma in patients surviving more than 3 years. Siberian Journal of Oncology. 2019; 18(3): 34–44. – doi: 10.21294/1814-4861-2019-18-3-34-44.

МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ И МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ПЕРВИЧНЫХ ГЛИОБЛАСТОМ У ПАЦИЕНТОВ С НЕОБЫЧНО ВЫСОКОЙ ПРОДОЛЖИТЕЛЬНОСТЬЮ ЖИЗНИ

**М.В. Мацко^{1,2,3,4}, Д.Е. Мацко^{1,2,3,4}, Н.М. Волков^{2,4}, А.Ю. Улитин^{1,6}, В.М. Моисеенко^{2,4},
Е.Н. Имянитов^{3,5,6,7}, А.Г. Иевлева^{5,7}**

«РНХИ им. проф. А.Л. Поленова» – филиал ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России,
г. Санкт-Петербург, Россия¹

Россия, г. Санкт-Петербург, 191014, ул. Маяковского, 12. E-mail: marinamatsko@mail.ru¹

ГБУЗ «Санкт-Петербургский клинический научно-практический центр специализированных
видов медицинской помощи (онкологический)», г. Санкт-Петербург, Россия²

Россия, г. Санкт-Петербург, 197758, пос. Песочный, ул. Ленинградская, 68а²

Санкт-Петербургский государственный университет, г. Санкт-Петербург, Россия³

Россия, г. Санкт-Петербург, 199034, Университетская набережная, 7/9³

ЧОУ ВПО «Санкт-Петербургский медико-социальный институт», г. Санкт-Петербург, Россия⁴

Россия, г. Санкт-Петербург, 195271, просп. Кондратьевский, 72а⁴

ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, г. Санкт-Петербург, Россия⁵

Россия, г. Санкт-Петербург, 197758, пос. Песочный, ул. Ленинградская, 68⁵

ГБОУ ВПО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова»
Минздрава России, г. Санкт-Петербург, Россия⁶

Россия, г. Санкт-Петербург, 195067, пр. Пискаревский, 47⁶

ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет»

Минздрава России, г. Санкт-Петербург, Россия⁷

Россия, г. Санкт-Петербург, 194100, ул. Александра Матросова, 22⁷

Аннотация

Первичная глиобластома (ГБ) – опухоль ЦНС, которая характеризуется быстрым течением и агрессивным поведением. Длительная продолжительность жизни пациентов с первичной ГБ является редким феноменом. По данным большинства исследователей, под «долгоживущими» пациентами с ГБ подразумеваются больные с продолжительностью жизни 3 года и более. В литературе указываются различные факторы, которые могут способствовать такой выживаемости. **Цель исследования** – проведение сравнительной оценки демографических, клинических, морфологических, иммуногистохимических и молекулярных особенностей первичной ГБ у пациентов с различной выживаемостью. **Материал и методы.** Авторами выполнено проспективное исследование 69 пациентов с первичной ГБ, наблюдавшихся в РНХИ им. проф. А.Л. Поленова с 2009 г. В рамках данной работы оценивались клинические характеристики больных, а также был выполнен анализ ряда морфологических (Ki67, P53, INA, EGFR) и молекулярно-генетических параметров (экспрессия РНК генов MGMT, VEGF, PDGFRA; мутации в генах IDH1/2; ко-делеция 1p/19q). **Результаты.** Продолжительность жизни более трёх лет наблюдалась у 11 (15,9 %) пациентов. В качестве позитивных прогностических факторов выступали молодой возраст больного ($p=0,002$), использование интенсивной терапии темозоломидом (6 и более курсов) в первой линии ($p=0,016$), проведение второй линии терапии ($p=0,017$), а также низкий уровень экспрессии гена MGMT в опухолевой ткани ($p=0,038$). Другие изучаемые показатели, такие как пол больных, уровень экспрессии генов VEGF и PDGFRA, наличие мутации в гене IDH1, сочетанная делеция 1p/19q, а также иммуногистохимические маркеры Ki67, p53, INA, EGFR не были ассоциированы с выживаемостью свыше 3 лет ($p>0,05$). **Заключение.** Таким образом, относительно благоприятное течение первичной ГБ ассоциировано с определёнными клиническими и биологическими особенностями данного заболевания. Высокий уровень 3-летней

выживаемости больных с первичной ГБ в нашем исследовании объясняется в первую очередь индивидуальным подходом к лечению и интенсивной химиотерапевтической тактикой (от 6 до 15 циклов ХТ темозоломидом в первой линии и проведение второй линии терапии) в отличие от стандартных, ограниченных по длительности терапии, протоколов лечения.

Ключевые слова: глиобластома, продолжительность жизни при глиобластоме, прогностические факторы при глиобластоме, IDH1/2, MGMT, VEGF, PDGFRA.

MORPHOLOGIC AND MOLECULAR FEATURES OF PRIMARY GLIOBLASTOMA IN PATIENTS SURVIVING MORE THAN 3 YEARS

M.V. Matsko^{1,2,3,4}, D.E. Matsko^{1,2,3,4}, N.M. Volkov^{2,4}, A.Yu. Ulitin^{1,6}, V.M. Moiseenko^{2,4}, E.N. Imyanitov^{3,5,6,7}, A.G. Iyevleva^{5,7}

Polenov Russian Neurosurgical Institute – the branch of Almazov NMRC, St. Petersburg, Russia¹

12, Mayakovsky Street, 191014-St. Petersburg, Russia. E-mail: marinamatsko@mail.ru¹

Clinical Scientific-Practical Center of Oncology, St. Petersburg, Russia²

68a, Leningradskaya Street, 197758-St. Petersburg, Russia²

Saint-Petersburg State University, St. Petersburg, Russia³

7/9, Universitetskaya Naberezhnaya, 199034-St. Petersburg, Russia³

Saint-Petersburg Medico-Social Institute, St. Petersburg, Russia⁴

72a, Kondratyevsky Ave, 195271-St. Petersburg, Russia⁴

N.N. Petrov NMRC of Oncology, St. Petersburg, Russia⁵

68a, Leningradskaya Street, 197758-St. Petersburg, Russia⁵

I.I. Mechnikov North-Western Medical University, St. Petersburg, Russia⁶

47, Piskarevsky Ave., 195067-St. Petersburg, Russia⁶

Saint-Petersburg State Pediatric Medical University, St. Petersburg, Russia⁷

22, Alexandra Matrosova Street, 194100-St. Petersburg, Russia⁷

Abstract

Primary glioblastoma (GB) is a rapidly progressing central nervous system tumor with aggressive biological behavior. Long-term glioblastoma survival, defined as survival beyond 3 years, is a rare phenomenon. Various factors contributing to such prolonged lifespan have been proposed. **Aim.** This study aimed to compare demographic, clinical, morphologic, immunohistochemical and molecular features of primary GB in patients with different survival. **Material and Methods.** This prospective study included 69 patients, who were treated at A.L. Polenov Neurosurgery institute. The analysis considered clinical, morphologic, immunohistochemical (Ki67, P53, INA, EGFR) and genetic (MGMT, VEGF and PDGFRA gene expression; IDH1/2 mutational status, 1p/19q co-deletion) characteristics of the disease. **Results.** 11 (15.9 %) patients survived beyond 3 years. Prolonged survival was associated with younger patient age ($p=0.002$), use of more than 6 cycles of temozolomide in the 1st line therapy ($p=0.016$), use of the 2nd line therapy ($p=0.017$) and low level of MGMT expression in the tumor tissue ($p=0.038$). Other factors including patients' gender, VEGF and PDGFRA mRNA expression levels, IDH1 mutation, 1p/19q deletion, and the immunohistochemical markers Ki67, p53, INA, EGFR, were not associated with prolonged survival ($p>0.05$). **Conclusion.** Prolonged survival in GB patients is a non-random event and can be explained by several clinical and biological factors. A high percentage of 3-year survival of GB patients in our study may be explained by an individual approach to treatment and intensive chemotherapeutic tactics (from 6 to 15 cycles of temozolomide in the 1st line therapy and use of the 2nd line therapy), as opposed to standard short treatment protocols.

Key words: glioblastoma, survival, prognostic factors, IDH1/2, MGMT, VEGF, PDGFRA.

Первичная глиобластома (ГБ) у взрослых – злокачественная опухоль головного мозга с самой низкой медианой продолжительности жизни (10–16 мес) среди всех новообразований данной локализации [1–4]. В общей онкологической практике принято оценивать 5-летнюю выживаемость, однако для первичной ГБ этот подход представляется недостаточно адекватным. В научной литературе под «долгоживущими» пациентами с ГБ подразумеваются больные, продолжительность жизни которых составляет 1–5 лет [5–14].

При этом большинство исследователей считает более правильным использовать 3-летний порог для определения этого понятия [15–18].

Для объяснения возможных причин такой продолжительности жизни недостаточно благоприятного сочетания прогностических факторов, которые традиционно оцениваются нейрохирургами: возраст пациента, функциональный статус по шкале Карновского, локализация опухоли, степень радикальности оперативного вмешательства [17, 19–22]. Следует отметить, что не все эти факторы

строго влияют на продолжительность жизни у больных с ГБ [9, 19, 23]. Зачастую у радикально прооперированных пациентов с удовлетворительным функциональным статусом, вовремя получивших необходимый объем лечения (лучевая и химиотерапия), развивается ранний рецидив. С другой стороны, больные, которым выполнялось только частичное удаление опухоли или стереотаксическая биопсия, также с последующей лучевой (ЛТ) и химиотерапией (ХТ), иногда могут демонстрировать лучшие показатели выживаемости, чем больные с радикально удаленными новообразованиями [18, 23, 24–27]. Помимо вышеупомянутых клинических прогностических факторов, в настоящее время активно изучается влияние ряда молекулярно-генетических опухолевых характеристик на прогноз заболевания при первичной ГБ. В первую очередь, к таким характеристикам относится статус гена O(6)-метилгуанин-ДНК метилтрансферазы (MGMT): низкая экспрессия MGMT, обусловленная метилированием промотора данного гена, ассоциирована с лучшим ответом на терапию темозоломидом [5, 28–33].

При оценке молекулярных характеристик ГБ обычно оценивается статус соматических мутаций в генах IDH1 и IDH2, кодирующих изоцитратдегидрогеназы 1 и 2, соответственно [34]. Мутации IDH1/2 приводят к образованию онкогенного метаболита 2-гидроксиглутарата, это способствует формированию так называемого «метилиаторного» фенотипа опухоли (Glioma CpG Island Methylator phenotype, G-CIMP), который ассоциирован с лучшим прогнозом при глиомах [35–38]. Данные мутации встречаются с высокой частотой в диффузных и анапластических астроцитомах GII/GIII (60–90 %), олигодендроглиомах GII/GIII (88–100 %) и вторичных ГБ (62–84 %) [35, 36, 39, 40]. Частота повреждений IDH1/2 в первичных ГБ намного ниже: от 2 % до 12 % в европейской популяции [18, 34–36, 39–48, 50] и около 16 % у пациентов из Китая [49]. Присутствие мутации IDH1/2 не является обязательным условием высокой (более 3 лет) продолжительности жизни у больных с первичной ГБ; тем не менее, по данным нескольких крупных исследований, среди «долгоживущих» пациентов их частота достигает 23–34 % [27, 48].

Делеция протяженных участков хромосом 1 и 19 в результате несбалансированной транслокации между этими хромосомами (ко-делеция 1p/19q) — ещё один важный для глиом молекулярный параметр. Ко-делеция 1p/19q в первичных ГБ — событие достаточно редкое [50]. Имеются значительные расхождения в оценках прогностической значимости сочетанной делеции 1p/19q [27, 51–53].

Материал и методы

Проведено проспективное исследование 69 пациентов старше 18 лет с супратенториальными первичными глиобластомами. Всем больным вы-

полнялось оперативное вмешательство с разным объемом циторедукции — от стереотаксической биопсии (СТБ) до макроскопически тотального удаления опухоли. Больным после операции проводилась ЛТ (с темозоломидом или без) и ХТ (табл. 1). Под «интенсивной ХТ» понималось проведение 6 и более циклов терапии темозоломидом, а под «стандартной ХТ» — от 2 до 5 циклов [23]. При наступлении рецидива заболевания больные в большинстве случаев повторно оперировались с последующим проведением ЛТ или радиохирургии, а также 2-й/3-й линий терапии.

Гистологический диагноз ставился в соответствии с классификациями ВОЗ опухолей ЦНС (2007/2016). Иммуногистохимическое исследование (ИГХ) выполнялось с использованием антител GFAP (poly, DakoCytomation), Ki67 (MIB-1, DakoCytomation), P53 (DO-7, DakoCytomation), EGFR (EP38Y, BioGenex), INA (poly, BioGenex), при необходимости — Syn (27G12, DakoCytomation), NSE (BBS/NC/VI-H14, DakoCytomation), NB (NB84A, Leica). При оценке цитоплазматического окрашивания антителами GFAP и EGFR использовались полуколичественным методом: 0 — окрашивание отсутствует, 1+ — слабое окрашивание, 2+ — умеренное окрашивание, 3+ — интенсивное окрашивание. При ядерном окрашивании (антитела Ki67, P53 и INA) определялся процент окрашенных клеток к их общему числу.

Относительная экспрессия мРНК генов MGMT, VEGF, PDGFRA определялась в архивном гистологическом материале при помощи полимеразной цепной реакции (ПЦР) в режиме реального времени. Пороговые уровни для разграничения низкой, средней и высокой экспрессии каждого гена (выраженные в ΔCt относительно гена-нормализатора SDHA) определялись как 20 и 80 перцентилей значений относительной экспрессии соответствующих генов в группе из 50 солидных опухолей, отобранных случайным образом. Мутации в генах IDH1 (экзон 4) и IDH2 (экзон 4) в опухолевой ткани детектировали при помощи анализа кривых плавления ПЦР-продуктов с высоким разрешением (HRMA — High Resolution Melting Analysis) с последующим секвенированием ДНК. Сочетанная делеция 1p/19q определялась путем оценки потери гетерозиготности по 12 однонуклеотидным заменам на участках хромосом 1p36 и 19q13. Присутствие ко-делеции 1p/19q устанавливалось в случае потери гетерозиготности по всем информативным (гетерозиготным) маркерам в образце ДНК, выделенной из опухолевого материала, при наличии не менее 1 информативного маркера на каждой хромосоме. Информативность (гетерозиготность) маркеров оценивалась в образце ДНК, выделенной из лимфоцитов периферической крови.

Оценка эффективности терапии осуществлялась по данным МРТ с контрастным усилением после каждых двух циклов химиотерапии и каждые

Таблица 1

**Сравнительная характеристика двух групп пациентов с первичной ГБ
(с выживаемостью до 3 лет и более 3 лет)**

Клинические характеристики	Выживаемость <36 мес (n=58)	Выживаемость >36 мес (n=11)	p
Пол			0,484
Мужчины	25 (43,1 %)	6 (54,5 %)	
Женщины	33 (56,9 %)	5 (45,5 %)	
Возраст (средний)	54 (95 % CI, 52–57)	44 (95 % CI, 37–51)	0,002
Химиотерапия в первой линии			
Темозоломид			
2–5 циклов	21 (36,2 %)	1 (9,1 %)	
6–15 циклов	20 (34,5 %)	9 (81,9 %)	0,016
PCV	5 (8,6 %)	0 (0 %)	
Другое	2 (3,5 %)	1 (9,1 %)	
Без ХТ	10 (17,2 %)	0 (0 %)	
Молекулярно-генетические характеристики			
Уровень экспрессии гена MGMT			
Низкий	18 (31,0 %)	5 (45,5 %)	0,384
Средний	33 (56,9 %)	6 (54,5 %)	
Высокий	7 (12,1 %)	0 (0 %)	
Уровень экспрессии гена VEGF			0,755
Низкий	0 (0 %)	0 (0 %)	
Средний	13 (22,4 %)	2 (18,2 %)	
Высокий	45 (77,6 %)	9 (81,8 %)	
Уровень экспрессии гена PDGFRA			0,127
Низкий	5 (9,1 %)	0 (0 %)	
Средний	31 (56,4 %)	9 (90 %)	
Высокий	19 (34,5 %)	1 (10 %)	
Мутация в генах IDH1/2			0,287
Да	2 (3,4 %)	1 (9,1 %)	
Нет	47 (81,0 %)	10 (90,9 %)	
Нет данных	9 (15,5 %)	0 (0 %)	
Ко-делеция 1p19q			0,639
Да	0 (0 %)	0 (0 %)	
Нет	36 (62,1 %)	6 (54,5 %)	
Нет данных	22 (37,9 %)	5 (45,5 %)	
Иммуногистохимические характеристики			
Ki67 (среднее значение)	27,4 (95 % CI, 23–31)	21 (95 % CI, 16–25)	0,156
P53 (среднее значение)	29 (95 % CI, 16–41)	24,3 (95 % CI, 9–39)	0,742
INA			0,298
Окраска отрицательная	0 (0 %)	0 (0 %)	
1+	5 (8,6 %)	2 (18,2 %)	
2+	1 (1,7 %)	0 (0 %)	
3+	3 (5,2 %)	2 (18,2 %)	
Нет данных	49 (84,5 %)	7 (63,6 %)	
EGFR			0,067
Окраска отрицательная	0 (0 %)	1 (9,1 %)	
1+	5 (8,6 %)	2 (18,2 %)	
2+	3 (5,2 %)	0 (0 %)	
3+	4 (6,9 %)	2 (18,2 %)	
Нет данных	46 (79,3 %)	6 (54,5 %)	

2–4 мес после ее окончания по критериям RANO (Response Assessment in Neuro-Oncology Working Group) [54]. Некоторые пациенты обследовались при помощи ПЭТ с метионином с целью оценки эффективности проведенного лечения и для исключения псевдопрогрессии опухоли.

Статистическая обработка данных проводилась с использованием программного обеспечения SPSS Version 17.00. Значимость различий качественных признаков в сравниваемых группах оценивалась с использованием χ^2 Пирсона или точного теста Фишера. Выживаемость пациентов была проанализирована методом Каплан – Мейера.

Результаты

Продолжительность жизни 3 года и более наблюдалась у 11 (15,9 %) пациентов (табл. 1). Детальные клинические характеристики больных с длительной продолжительностью жизни представлены в табл. 2. У больных с выживаемостью 3 года и более средний возраст составил 44 года (95 % CI, 37–51) по сравнению с 54 годами (95 % CI, 52–57) у пациентов, проживших менее 3 лет ($p=0,002$, t-критерий Стьюдента) (табл. 1). Первая линия лекарственной терапии была проведена 48 пациентам из группы сравнения и всем 11 пациентам с высокой продолжительностью жизни. Темозоломид получали 51/59 (86,4 %) больных, причем интенсивный режим ХТ этим препаратом (6–15 циклов) проводился значительно чаще пациентам с выживаемостью более 3 лет (9/11, 81,8 % vs 20/48, 41,7 %, $p=0,016$, χ^2 Пирсона). Проведена оценка влияния второй линии терапии на выживаемость более 3 лет. Пациенты с выживаемостью менее 3 лет получали лекарственную терапию во второй линии в 48,3 % (28/58) случаев, тогда как в группе больных с выживаемостью 3 года и более – в 90,9 % (10/11) случаев, статистическая разница в группах – $p=0,017$ (тест Фишера).

В группе «долгоживущих» больных уровень экспрессии MGMT был ниже, чем у пациентов,

проживших менее 3 лет (средние значения показателя delta Ct составили 3,6 и 2,5 соответственно, $p=0,038$, t-критерий Стьюдента). Примечательно, что среди «долгоживущих» пациентов высокая экспрессия MGMT не наблюдалась ни в одном из случаев (табл. 1, 3). При низком уровне MGMT (при терапии темозоломидом) безрецидивный период был длительнее в обеих группах (рис. 1).

Другие изучаемые показатели, такие как пол больных, уровень экспрессии генов VEGF и PDGFRA, наличие мутации в гене IDH1, сочетанная делеция 1p/19q, а также иммуногистохимические маркеры Ki67, p53, INA, EGFR, не были ассоциированы с выживаемостью свыше 3 лет (табл. 1). Уровень экспрессии сосудисто-эндотелиального фактора роста (VEGF) у пациентов обеих групп был чаще высоким: в группе с выживаемостью более 3 лет – в 81,8 % случаев и в 77,6 % – в группе сравнения (табл. 1). Данные о высокой экспрессии VEGF соответствовали наличию пролиферации сосудов и их эндотелия в опухоли. У длительно живущих больных высокий уровень мРНК PDGFRA наблюдался реже, чем в группе сравнения (10 % vs. 34,5 %). Мутация в гене IDH1 (R132H) была выявлена у 3 из 60 (5 %) протестированных больных. В группе пациентов с длительной выживаемостью мутация наблюдалась только в одном случае из 11 (9,1 %), а в группе сравнения – в 2 из 49 (4,1 %). Сочетанная делеция 1p/19q не была обнаружена ни в одном из 42 протестированных случаев.

В группе «долгоживущих» больных с ГБ при гистологическом исследовании пролиферация сосудов и эндотелия была выявлена более чем в половине наблюдений (табл. 3). В подавляющем числе образцов имелись некрозы. Индекс пролиферативной активности чаще не превышал 20 % и только в 3 случаях составил от 22 до 35 %. ИГХ-окрашивание опухолевых клеток антителами P53, EGFR, INA проводилось в части случаев (табл. 3).

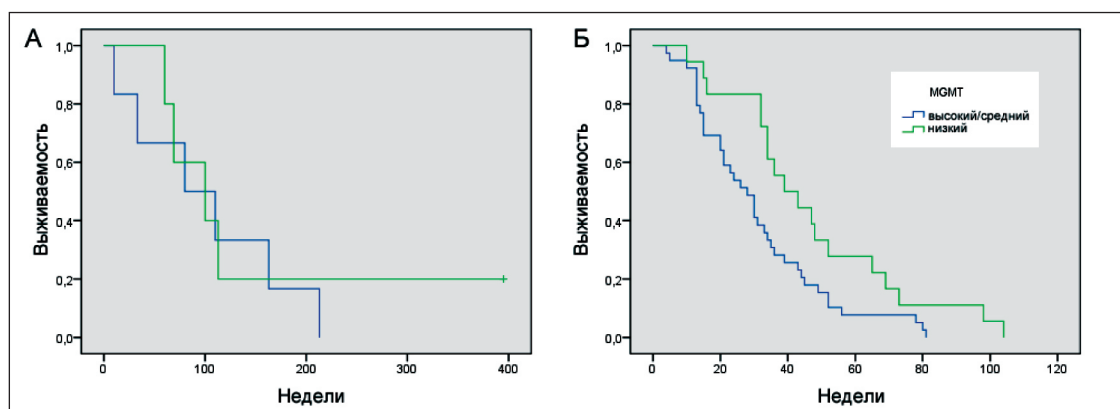


Рис. 1. Выживаемость больных с первичной ГБ в зависимости от уровня экспрессии гена MGMT. Метод Каплан – Мейера:

А – безрецидивная выживаемость после первой операции у больных с выживаемостью 3 года и более (11 больных);

Б – безрецидивная выживаемость после первой операции у больных с выживаемостью менее 3 лет (57 больных)

Обсуждение

Высокая продолжительность жизни у больных с ГБ – редкий и во многом не объясненный феномен. Существенно, что для достижения более чем 3-летней выживаемости недостаточно наличия известных благоприятных прогностических признаков: молодого возраста, наличия мутации в генах IDH1/2, высокого функционального статуса по шкале Карновского (который, по сути, дает лишь возможность полноценно пролечить больного) и

других. Даже при сочетании всех этих благоприятных факторов пациент может не прожить и года с момента установления диагноза.

Однозначного ответа на вопрос о том, какие именно факторы в наибольшей степени влияют на выживаемость больных с ГБ свыше 3 лет, пока нет. В ряде исследований продемонстрировано, что высокой продолжительности жизни способствуют более радикальное хирургическое вмешательство, молодой возраст, женский пол, высокий

Таблица 2

Клиническая характеристика пациентов с первичной ГБ и выживаемостью более 3 лет

№	Возраст	Пол	Локализация опухоли	ИК	Объем операции	Первая линия терапии		Лечение после рецидива			БРП 1/2	ОВ
						ЛТ	ХТ	операция	ЛТ	терапия, 2/3 линии		
1	48	м	Четверохолмие	50	СТБ	54 Гр+Тем	Тем 14 циклов (ПО)	Нет	40 Гр	Ава+Ири 6 циклов	23 мес	36 мес 1 нед
2	39	м	Левая ЛД	90	СТБ	62 Гр+Тем	Тем 15 циклов (ПО)	Нет	Нет	Нет	Не достигнута > 91 мес	Не достигнута
3	54	м	Левая ТД (3 очага)	70	ТУ	35 Гр	Тем 9 циклов	Да	40 Гр	Тем +Ава 9 циклов	18 мес 2 нед/10 мес 1 нед	40 мес
4	37	ж	Правая ВД	70	ТУ	60 Гр	Тем 6 циклов	Да	50 Гр	Тем 5 циклов	16 мес/7 мес	36 мес 1 нед
5	40	ж	Левая ЗД	80	ЧУ	60 Гр+Тем	Тем 6 циклов (ПО)	Да	Кибер нож	Тем 8 циклов/Ава+Ири 9 циклов/вакцинолечение/Ава+Тем	26 мес/24 мес/12 мес	Не достигнута > 75 мес
6	53	м	Правая ЛД	80	Б	66 Гр	Дак + Карбо 8 циклов (ЧО)	Да	Кибер нож	Тем 9 циклов/Ава+Ири 12 циклов	14 мес/8 мес	41 мес 1 нед
7	60	м	Левая ТД	90	СУ	60 Гр+Тем	Тем 11 циклов (ПО)	Нет	Кибер нож	Тем 10 циклов	25 мес 2 нед	38 мес 2 нед
8	27	ж	Левая ВД, ОД, гиппокамп, МТ	80	СТБ	61 Гр	Тем 13 циклов (ПО)	Нет	Нет	Тем 4 цикла/Докс-нано	49 мес	57 мес 3 нед
9	56	ж	Левая ЛД	80	ЧУ	60 Гр+Тем	Тем 6 циклов (ПО)	Да	48 Гр+Тем	Тем 4 цикла	37 мес 3 нед	Не достигнута > 47 мес
10	46	м	Левая ТД и левая ЗД	80	ТУ	62 Гр+Тем	Тем 6 циклов	Да	40 Гр	Ава+Ири 11 циклов/Тем 6 циклов	7 мес 3 нед/15 мес	44 мес 2 нед
11	32	ж	МТ, обе ЛД	70	ЧУ	51 Гр	Тем 2 цикла (ПР)	Да	Нет	PCV 6 циклов	2 мес 2 нед/22 мес	Не достигнута > 38 мес

Примечания: ИК – индекс Карновского; ЛТ – лучевая терапия; ХТ – химиотерапия; БРП – безрецидивный период; ОВ – общая выживаемость; СТБ – стереотаксическая терапия; Гр – Грей; Тем – Темозоломид; Ава – Авастин; Ири – Иринотекан; ПО – полный ответ (на ХТ); ЛД – лобная доля; ТД – теменная доля; ТУ – тотальное удаление; ВД – височная доля; ЗД – затылочная доля; ЧУ – частичное удаление; Б – биопсия; Дак – дакарбазин; Карбо – карбоплатин; ЧО – частичный ответ; СУ – субтотальное удаление; ОД – островковая доля; МТ – мозолистое тело; Докс – доксорубин; ПР – продолженный рост; PCV – прокарбазин+ломустин+винкристин.

функциональный статус по шкале Карновского, локализация опухоли вне субвентрикулярной зоны, метилирование промотора гена MGMT, наличие мутации в гене IDH1 или IDH2 [14, 16, 17, 27, 52, 55]. В других работах эти ассоциации не подтверждаются [1, 6, 9, 56]. Согласно большинству опубликованных данных, наиболее значимыми для выживаемости свыше 3 лет являются возраст, функциональный статус по шкале Карновского и статус гена MGMT [14, 27, 51, 56–58].

Одним из существенных моментов для достижения высокой продолжительности жизни, вероятно, является чувствительность опухоли к терапии темозоломидом, причем для хорошего ответа на лечение важна низкая активность гена MGMT. В нашем исследовании уровень мРНК MGMT был в целом ниже у пациентов с высокой продолжительностью жизни; кроме того, показатели экспрессии у всех 11 больных данной группы относились к категории низкой или средней экспрессии. Весьма важным остается вопрос об оптимальном методе определения активности гена MGMT, которых существует достаточно много: ИГХ, пиросеквенирование, метил-чувствительная ПЦР (MSP) и

её модификации, метил-чувствительный анализ кривых плавления, техника MethyLight и др. [59]. Наиболее распространенной является оценка метилирования промотора гена MGMT при помощи метил-чувствительной ПЦР (MSP). Используемый в нашей работе метод – определение уровня мРНК методом ПЦР в режиме реального времени, – на наш взгляд, является адекватным, так как помимо метилирования учитывает и иные возможные механизмы регуляции экспрессионной активности гена.

Не в полной мере изучено влияние на долгосрочную выживаемость у больных с ГБ мутаций в генах IDH1/2, наличие или отсутствие которых необходимо указывать в окончательном диагнозе, согласно новой классификации ВОЗ (2016). Данные мутации ассоциированы с особым вариантом патогенеза опухолей, характеризующимся глобальным гиперметилированием, особым экспрессионным паттерном и своеобразным набором хромосомных перестроек [16, 61–62]. Мутации IDH1/2 часто встречаются при вторичных ГБ (до 85 %) и редко (менее 10 %) – при первичных; они связаны с хорошим прогнозом заболевания [18, 34–48]. В двух больших исследованиях, включивших 67 и 35

Таблица 3

Морфо-молекулярная характеристика пациентов с первичной ГБ и выживаемостью более 3 лет

№	Возраст/ пол	Морфологические данные		Иммуногистохимия				Мутации IDH1/2	Экспрессия мРНК			Кодирование 1p19q
		пролиферация сосудов / эндотелия	некроз	Ki67 (%)	P53 (%)	EGFR	INA		MGMT	VEGF	PDGFRA	
1	48/м	- / +	+	12	Н.д.	Н.д.	Н.д.	Нет	Низкий (4.6)	Высокий	Средний	Н.д.
2	39/м	- / +	-	18	Н.д.	Н.д.	Н.д.	IDH1 (R132H)	Низкий (7.6)	Высокий (-2.2)	Средний (0.8)	Н.д.
3	54/м	+ /	-	2530	Н.д.	Н.д.	Н.д.	Нет	Средний (2.9)	Высокий (-3.5)	Средний (-1)	Н.д.
4	37/ж	+ / +	+	1820	До 25	+	+	Нет	Низкий (3.8)	Высокий (-3.3)	Средний (0.4)	Нет
5	40/ж	+ / +	+	35	30	+	+	Нет	Низкий (не определяется)	Высокий	Средний	Нет
6	53/м	+ / +	+	20	Н.д.	Н.д.	Н.д.	Нет	Низкий (3.8)	Высокий (-1.5)	Высокий (-7.6)	Нет
7	60/м	+ / +	+	20	Н.д.	+++	Н.д.	Нет	Средний (2.4)	Высокий	Средний	Нет
8	27/ж	+ /	+	20	Н.д.	Н.д.	Н.д.	Н.д.	Средний (2.4)	Средний	Н.д.	Н.д.
9	56/ж	+ /	+	18	10	+++	+++	Нет	Средний (2.6)	Высокий	Средний	Нет
	46/м	+ /	+	22	Н.д.	Н.д.	Н.д.	Нет	Средний (1.7)	Высокий (-3.3)	Средний (-1.3)	Н.д.
11	32/ж	+ / +	+	16	15–18		+++	Нет	Средний (1.0)	Средний (-0.6)	Средний (-0.3)	Нет

Примечания: EGFR – рецептор эпидермального фактора роста; INA – альфа интернексин; IDH1/2 – изоцитрат дегидрогеназа 1/2; MGMT – O⁶-метилгуанин-ДНК-метилтрансфераза; VEGF – сосудисто-эндотелиальный фактор роста; PDGFRA – рецептор тромбоцитарного фактора роста альфа; н.д. – нет данных.

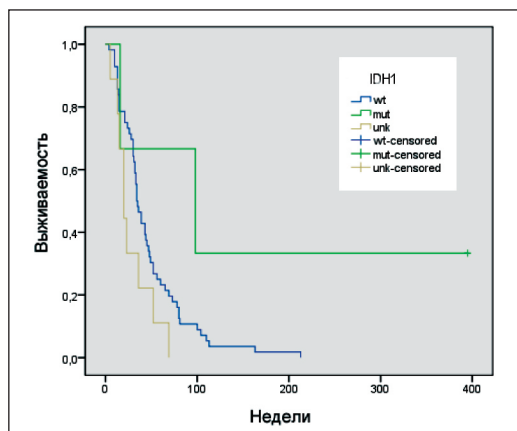


Рис. 2. Общая выживаемость больных с первичной ГБ (57 больных) в зависимости от наличия мутации в гене IDH1 (R132H). Метод Каплан – Майера

«долгоживущих» пациентов с первичной ГБ, частота мутаций IDH1/2 у них оказалась существенно выше (34 и 23 % соответственно), чем у больных с «обычной» продолжительностью жизни [27, 48]. В нашей работе значимые различия во встречаемости мутаций IDH1/2 в рассмотренных группах не были обнаружены, что может объясняться малым числом проанализированных случаев. Тем не менее выживаемость больных с наличием мутации в гене IDH1 (R132H) в исследованной выборке оказалась выше, чем без нее (рис. 2).

Особую важность представляет выявление иных молекулярных факторов, помимо благоприятного статуса гена MGMT, обуславливающих длительную выживаемость у больных с ГБ без мутаций IDH1/2. Интересные данные в этом отношении получены в исследовании Geisenberger et al. [9]: в то время как ни один клинический фактор и статус гена MGMT достоверно не отличались в группах больных с высокой (>36 мес) и низкой (<10 мес) продолжительностью жизни, было обнаружено преобладание проканцерогенных провоспалительных M2-макрофагов в глии высокоагрессивных опухолей, а также установлена благоприятная прогностическая роль сочетанного увеличения копийности 19 и 20 хромосом. Важно отметить, что в сравниваемые в данной работе группы были включены только пациенты без мутаций IDH1/2, которые получили одинаковую терапию.

Одним из ключевых генов, отвечающим за неопластический рост, является VEGF. В настоящем исследовании у подавляющего большинства пациентов (у 54 из 69) уровень его экспрессии был высоким, что согласуется с наличием ярко выраженного сосудистого компонента при ГБ и одновременно является показателем злокачественного течения заболевания. Продукт гена PDGFRA принимает участие как в неопластическом росте, так и в регуляции процессов пролиферации и дифференцировки клеток. У большинства пациентов с выживаемостью более 3 лет наблюдался средний уровень

PDGFRA (90 %), а высокий уровень этого маркера встречался несколько реже, чем в группе сравнения (10 vs 34,5 %).

Иммуногистохимическая окраска антителом INA проводилась в 13 случаях (в обеих группах) и во всех опухолях была позитивной. Оказалось, что позитивному окрашиванию соответствовал только низкий или средний уровень экспрессии гена MGMT. Подобная зависимость описана и в работе Suh et al. [63]. Данные о том, что позитивное окрашивание опухолевых клеток антителом INA является суррогатным маркером сочетанной делеции 1p/19q [6365], в нашем исследовании подтверждения не нашли. Возможно, это связано с малым количеством проанализированных случаев.

Средние цифровые значения ИГХ окрашивания Ki67 и p53 не отличались в группах больных, однако у «долгоживущих» пациентов они все же были несколько ниже (табл. 1). Позитивное иммуногистохимическое окрашивание опухолевых клеток антителом EGFR наблюдалось с разной интенсивностью у пациентов вне зависимости от выживаемости. Малое количество наблюдений пока не позволяет нам сделать какие-либо выводы.

По сравнению с большинством зарубежных исследований, где частота встречаемости «долгоживущих» ГБ составляет от 2 до 11 %, среди наших больных она оказалась 15,9 %, причем в группе сравнения были пациенты с продолжительностью жизни от момента диагностики заболевания 32–33 мес, не попавшие в основную группу по формальному признаку. Такую достаточно высокую выживаемость можно объяснить индивидуальным подходом к лечению (с обязательным учетом экспрессии MGMT и ряда других генов), когда большинство пациентов получили от 6 до 15 циклов ХТ темозоломидом в отличие от стандартных, ограниченных по длительности, протоколов лечения (ЛТ с темозоломидом и 6 циклов адьювантной ХТ темозоломидом в первой линии терапии).

С учетом мирового опыта и наших данных в настоящее время имеются «четыре кита» для прогнозирования высокой выживаемости у пациентов с ГБ: возраст больного на момент диагностики, низкий уровень экспрессии гена MGMT, наличие мутации в генах IDH1/2 и максимально интенсивная ХТ. Без адекватного химиотерапевтического лечения даже при низком уровне экспрессии гена MGMT, согласно результатам другого нашего исследования, медиана выживаемости составляет всего 6,5 мес (95 % CI, 5,2 мес до 7,7 мес), а при проведении ХТ она возрастает в четыре раза ($p=0,0001$) [66]. У того небольшого числа пациентов с глиобластомой, которые в перспективе могут стать «долгоживущими», индивидуальные генетические особенности самой опухоли уже «настроены» на лучшее течение заболевания, а специалистам-нейроонкологам остается лишь вовремя их распознать и дать больному такой шанс.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Burton E.C., Lamborn K.R., Forsyth P., Scott J., O'Campo J., Uyehara-Lock J., Prados M., Berger M., Passe S., Uhm J., O'Neill B.P., Jenkins R.B., Aldape K.D. Aberrant p53, mdm2, and proliferation differ in glioblastomas from long-term compared with typical survivors. *Clin Cancer Res.* 2002 Jan; 8(1): 180–7.
2. Scoccianti S., Magrini S.M., Ricardi U., Detti B., Buglione M., Sotti G., Krengli M., Maluta S., Parisi S., Bertoni F., Mantovani C., Tombolini V., De Renzi C., Lioce M., Fatigante L., Fusco V., Muto P., Berti F., Rubino G., Cipressi S., Fariselli L., Lupatelli M., Santoni R., Pirtoli L., Biti G. Patterns of care and survival in a retrospective analysis of 1059 patients with glioblastoma multiforme treated between 2002 and 2007: a multicenter study by the Central Nervous System Study Group of Airo (Italian Association of Radiation Oncology). *Neurosurgery.* 2010 Aug; 67(2): 446–58. doi: 10.1227/01.NEU.0000371990.86656.E8.
3. Johnson D.R., Leeper H.E., Uhm J.H. Glioblastoma survival in the United States improved after Food and Drug Administration approval of bevacizumab: a population-based analysis. *Cancer.* 2013 Oct 1; 119(19): 3489–95. doi: 10.1002/cncr.28259.
4. Gilbert M.R., Dignam J.J., Armstrong T.S., Wefel J.S., Blumenthal D.T., Vogelbaum M.A., Colman H., Chakravarti A., Pugh S., Won M., Jeraj R., Brown P.D., Jaeckle K.A., Schiff D., Stieber V.W., Brachman D.G., Werner-Wasik M., Tremont-Lukats I.W., Sulman E.P., Aldape K.D., Curran W.J., Mehta M.P. A randomized trial of bevacizumab for newly diagnosed glioblastoma. *N Engl J Med.* 2014 Feb 20; 370(8): 699–708. doi:10.1056/NEJMoa1308573.
5. Gerber N.K., Goenka A., Turcan S., Reynold M., Makarov V., Kannan K., Beal K., Omuro A., Yamada Y., Gutin P., Brennan C.W., Huse J.T., Chan T.A. Transcriptional diversity of long-term glioblastoma survivors. *Neuro Oncol.* 2014 Sep; 16(9): 1186–95. doi:10.1093/neuonc/nou043.
6. Johnson D.R., Ma D.J., Buckner J.C., Hammack J.E. Conditional probability of long-term survival in glioblastoma: a population-based analysis. *Cancer.* 2012 Nov 15; 118(22): 5608–13. doi:10.1002/cncr.27590.
7. Feng Y., Wang Z., Bao Z., Yan W., You G., Wang Y., Hu H., Zhang W., Zhang Q., Jiang T. SOCS3 Promoter Hypermethylation Is a Favorable Prognosticator and a Novel Indicator for G-CIMP- Positive GBM Patients. *PLoS One.* 2014 Mar 14; 9(3): e91829. doi:10.1371/journal.pone.0091829.
8. Mazaris P., Hong X., Altschuler D., Schultz L., Poisson L.M., Jain R., Mikkelsen T., Rosenblum M., Kalkanis S. Key determinants of short-term and long-term glioblastoma survival: a 14-year retrospective study of patients from the Hermlin Brain Tumor Center at Henry Ford Hospital. *Clin Neurol Neurosurg.* 2014 May; 120: 103–12. doi: 10.1016/j.clineuro.2014.03.001.
9. Geisenberger C., Mock A., Warta R., Rapp C., Schwager C., Korshunov A., Nied A.K., Capper D., Brors B., Jungk C., Jones D., Collins V.P., Ichimura K., Bäcklund L.M., Schnabel E., Mittelbronn M., Lahrmann B., Zheng S., Verhaak R.G., Grabe N., Pfister S.M., Hartmann C., von Deimling A., Debus J., Unterberg A., Abdollahi A., Herold-Mende C. Molecular profiling of long-term survivors identifies a subgroup of glioblastoma characterized by chromosome 19/20 co-gain. *Acta Neuropathol.* 2015 Sep; 130(3): 419–34. doi: 10.1007/s00401-015-1427-y.
10. Shannon S., Vaca C., Jia D., Enters I., Schaer A., Carcione J., Weaver M., Avidar Y., Pettit R., Nair M., Khan A., Foty R.A. Dexamethasone-Mediated Activation of Fibronectin Matrix Assembly Reduces Dispersal of Primary Human Glioblastoma Cells. *PLoS One.* 2015 Aug 18; 10(8): e0135951. doi: 10.1371/journal.pone.0135951.
11. Bähr O., Herrlinger U., Weller M., Steinbach J.P. Very late relapses in glioblastoma long-term survivors. *J Neurol.* 2009 Oct; 256(10): 1756–8. doi: 10.1007/s00415-009-5167-6.
12. Sawaya R., Suki D. Long-Term Survival in Patients With Glioblastoma Multiforme: Frequency and Prognostic Factors. *Oncology (Williston Park).* 2016 Apr; 30 Suppl. pii: 216594.
13. Fiore D., Donnarumma E., Roscigno G., Iaboni M., Russo V., Afinito A., Adamo A., De Martino F., Quintavalle C., Romano G., Greco A., Soini Y., Brunetti A., Croce C.M., Condorelli G. miR-340 predicts glioblastoma survival and modulates key cancer hallmarks through down-regulation of NRAS. *Oncotarget.* 2016 Apr 12; 7(15): 19531–47. doi: 10.18632/oncotarget.6968.
14. Millward C.P., Brodbelt A.R., Haylock B., Zakaria R., Baborie A., Crooks D., Husband D., Shenoy A., Wong H., Jenkinson M.D. The impact of MGMT methylation and IDH1 mutation on long-term outcome for glioblastoma treated with chemoradiotherapy. *Acta Neurochir (Wien).* 2016 Oct; 158(10): 1943–53. doi: 10.1007/s00701-016-2928-8.
15. Shinawi T., Hill V.K., Krez D., Schackert G., Gentle D., Morris M.R., Wei W., Cruickshank G., Maher E.R., Latif F. DNA methylation profiles of long- and short-term glioblastoma survivors. *Epigenetics.* 2013 Feb; 8(2): 149–56. doi: 10.4161/epi.23398.
16. Reifemberger G., Weber R.G., Rieher V., Kaulich K., Willscher E., Wirth H., Gietzelt J., Hentschel B., Westphal M., Simon M., Schackert G., Schramm J., Matschke J., Sabel M.C., Gramatzki D., Felsberg J., Hartmann C., Steinbach J.P., Schlegel U., Wick W., Radlwimmer B., Pietsch T., Tonn J.C., von Deimling A., Binder H., Weller M., Loeffler M. Molecular characterization of long-term survivors of glioblastoma using genome- and transcriptome-wide profiling. *Int J Cancer.* 2014 Oct 15; 135(8): 1822–31. doi: 10.1002/ijc.28836.
17. Adebeg S., Bostel T., König L., Welzel T., Debus J., Combs S.E. A comparison of long-term survivors and short-term survivors with glioblastoma, subventricular zone involvement: a predictive factor for survival? *Radiat Oncol.* 2014 Apr 23; 9: 95. doi: 10.1186/1748-717X-9-95.
18. Amelot A., De Cremoux P., Quillien V., Polivka M., Adle-Biasette H., Lehmann-Che J., Françoise L., Carpentier A.F., George B., Mandonnet E., Froelich S. IDH-Mutation Is a Weak Predictor of Long-Term Survival in Glioblastoma Patients. *PLoS One.* 2015 Jul 9; 10(7): e0130596. doi: 10.1371/journal.pone.0130596.
19. Scott J.N., Rewcastle N.B., Brasher P.M., Fulton D., MacKinnon J.A., Hamilton M., Cairncross J.G., Forsyth P. Which glioblastoma multiforme patient will become a long-term survivor? A population-based study. *Ann Neurol.* 1999 Aug; 46(2): 183–8.
20. Baur M., Preusser M., Piribauer M., Elandt K., Hassler M., Hudec M., Ditttrich C., Marosi C. Frequent MGMT (O6)-methylguanine-DNA methyltransferase hypermethylation in long-term survivors of glioblastoma: a single institution experience. *Radiol Oncol.* 2010 Jun; 44(2): 113–20. doi: 10.2478/v10019-010-0023-y.
21. Sanai N., Polley M.Y., McDermott M.W., Parsa A.T., Berger M.S. An extent of resection threshold for newly diagnosed glioblastomas. *J Neurosurg.* 2011 Jul; 115(1): 3–8. doi: 10.3171/2011.2.JNS.10998.
22. Chaichana K.L., Pendleton C., Chambless L., Camara-Quintana J., Nathan J.K., Hassam-Malani L., Li G., Harsh G.R. 4th, Thompson R.C., Lim M., Quinones-Hinojosa A. Multi-institutional validation of a preoperative scoring system which predicts survival for patients with glioblastoma. *J Clin Neurosci.* 2013 Oct; 20(10): 1422–6. doi: 10.1016/j.jocn.2013.02.007.
23. Glas M., Hapold C., Rieger J., Wiewrodt D., Bähr O., Steinbach J.P., Wick W., Kortmann R.D., Reifemberger G., Weller M., Herrlinger U. Long-term survival of patients with glioblastoma treated with radiotherapy and lomustine plus temozolomide. *J Clin Oncol.* 2009 Mar 10; 27(8): 1257–61. doi: 10.1200/JCO.2008.19.2195.
24. Chandler K.L., Prados M.D., Malec M., Wilson C.B. Long-term survival in patients with glioblastoma multiforme. *Neurosurgery* 1993 May; 32(5): 716–20.
25. McLendon R.E., Halperin E.C. Is the long-term survival of patients with intracranial glioblastoma multiforme overstated? *Cancer.* 2003 Oct 15; 98(8): 1745–8. doi: 10.1002/cncr.11666.
26. Zhang C., Yao Y., Wang Y., Chen Z., Wu J., Mao Y., Zhou L. Temozolomide for adult brain stem glioblastoma: case report of a long-term survivor. *Int J Neurosci.* 2010 Dec; 120(12): 787–91. doi: 10.3109/00207174.2010.520377.
27. Hartmann C., Hentschel B., Simon M., Westphal M., Schackert G., Tonn J.C., Loeffler M., Reifemberger G., Pietsch T., von Deimling A., Weller M., German Glioma Network. Long-term survival in primary glioblastoma with versus without isocitrate dehydrogenase mutations. *Clin Cancer Res.* 2013 Sep 15; 19(18): 5146–57. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-13-0017.
28. Мацюк М.В., Лучин Е.И., Певлева А.Г., Бахходин Д.В., Абышева С.Н., Загородная Е.В., Потапова О.Н., Имянитов Е.Н., Мацюк Д.Е. Значимый регресс глиобластомы с низкой экспрессией гена MGMT при химиолучевой терапии. Вопросы онкологии. 2011; 57(2): 245–249. [Matsko M.V., Luchin E.I., Iyevleva A.G., Bakholdin D.V., Abysheva S.N., Zavorodnyaya E.V., Potapova O.N., Imyaninov E.N., Ulitin A.Yu., Matsko D.E. Significant regression of glioblastoma with low level of mgmt gene expression following radiotherapy. Problems in oncology. 2011; 57(2): 245–249. (in Russian)].
29. Hegi M.E., Diserens A.C., Gorlia T., Hamou M.F., de Tribolet N., Weller M., Kros J.M., Hainfellner J.A., Mason W., Mariani L., Bromberg J.E., Hau P., Mirimanoff R.O., Cairncross J.G., Janzer R.C., Stupp R. MGMT gene silencing and benefit from temozolomide in glioblastoma. *N Engl J Med.* 2005; 352: 997–1003. doi: 10.1056/NEJMoa043331.
30. Weiler M., Hartmann C., Wiewrodt D., Herrlinger U., Gorlia T., Bähr O., Meyermann R., Bamberg M., Tatagiba M., von Deimling A., Weller M., Wick W. Chemoradiotherapy of newly diagnosed glioblastoma with intensified temozolomide. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2010 Jul 1; 77(3): 670–6. doi: 10.1016/j.ijrobp.2009.05.031.
31. Quillien V., Lavenue A., Karayan-Tapon L., Carpentier C., Labusière M., Lesimple T., Chinot O., Wager M., Honnorat J., Saikali S., Fina F., Sanson M., Figarella-Branger D. Comparative Assessment of 5 Methods (Methylation-Specific Polymerase Chain Reaction, MethyLight, Pyrosequencing, Methylation-Sensitive High-Resolution Melting, and Immunohistochemistry) to Analyze O6-Methylguanine-DNA Methyltransferase in a Series of 100 Glioblastoma Patients. *Cancer.* 2012 Sep 1; 118(17): 4201–11. doi: 10.1002/cncr.27392.
32. Lalezari S., Chou A.P., Tran A., Solis O.E., Khanlou N., Chen W., Li S., Carrillo J.A., Chowdhury R., Selfridge J., Sanchez D.E., Wilson R.W.,

- Zurayk M., Lalezari J., Lou J.J., Ormiston L., Ancheta K., Hanna R., Miller P., Piccioni D., Ellingson B.M., Buchanan C., Mischel P.S., Nghiemphu P.L., Green R., Wang H.J., Pope W.B., Liao L.M., Elashoff R.M., Cloughesy T.F., Yong W.H., Lai A. Combined analysis of O6-methylguanine-DNA methyltransferase protein expression and promoter methylation provides optimized prognostication of glioblastoma outcome. *Neuro Oncol.* 2013 Mar; 15(3): 370–81. doi: 10.1093/neuonc/nos308.
33. Rapp M., Goepfert M., Felsberg J., Steiger H.J., Sabel M. The impact of sequential vs. combined radiochemotherapy with temozolomide, resection and MGMT promoter hypermethylation on survival of patients with primary glioblastoma – a single centre retrospective study. *Br J Neurosurg.* 2013 Aug; 27(4): 430–5. doi: 10.3109/02688697.2013.767317.
34. Parsons D.W., Jones S., Zhang X., Lin J.C., Leary R.J., Angenendt P., Mankoo P., Carter H., Siu I.M., Gallia G.L., Olivi A., McLendon R., Rasheed B.A., Keir S., Nikolskaya T., Nikolsky Y., Busam D.A., Tekleab H., Diaz L.A.Jr., Hartigan J., Smith D.R., Strausberg R.L., Marie S.K., Shinjo S.M., Yan H., Riggins G.J., Bigner D.D., Karchin R., Papadopoulos N., Parmigiani G., Vogelstein B., Velculescu V.E., Kinzler K.W. An integrated genomic analysis of human glioblastoma multiforme. *Science.* 2008 Sep 26; 321(5897): 1807–12. doi: 10.1126/science.1164382.
35. Sanson M., Marie Y., Paris S., Idhah A., Laffaire J., Ducray F., El Hallani S., Boisselier B., Mokhtari K., Hoang-Xuan K., Delattre J.Y. Isocitrate dehydrogenase 1 codon 132 mutation is an important prognostic biomarker in gliomas. *J Clin Oncol.* 2009 Sep 1; 27(25): 4150–4. doi: 10.1200/JCO.2009.21.9832.
36. Yan H., Parsons D.W., Jin G., McLendon R., Rasheed B.A., Yuan W., Kos I., Batnig-Haberle I., Jones S., Riggins G.J., Friedman H., Friedman A., Reardon D., Herndon J., Kinzler K.W., Velculescu V.E., Vogelstein B., Bigner D.D. IDH1 and IDH2 mutations in gliomas. *N Engl J Med.* 2009 Feb 19; 360(8): 765–73. doi: 10.1056/NEJMoa0808710.
37. Turcan S., Rohle D., Goenka A., Walsh L.A., Fang F., Yilmaz E., Campos C., Fabius A.W., Lu C., Ward P.S., Thompson C.B., Kaufman A., Guryanova O., Levine R., Heguy A., Viale A., Morris L.G., Huse J.T., Mellinghoff I.K., Chan T.A. IDH1 mutation is sufficient to establish the glioma hypermethylator phenotype. *Nature.* 2012 Feb 15; 483(7390): 479–83. doi: 10.1038/nature10866.
38. Christensen B.C., Smith A.A., Zheng S., Koestler D.C., Houseman E.A., Marsit C.J., Wiemels J.L., Nelson H.H., Karagas M.R., Wrensch M.R., Kelsey K.T., Wiencke J.K. DNA methylation, isocitrate dehydrogenase mutation, and survival in glioma. *Natl Cancer Inst.* 2011 Jan 19; 103(2): 143–53. doi: 10.1093/jnci/djq497.
39. Zou P., Xu H., Chen P., Yan Q., Zhao L., Zhao P., Gu A. IDH1/IDH2 mutations define the prognosis and molecular profiles of patients with gliomas: a meta-analysis. *PLoS One.* 2013 Jul 22; 8(7): e68782. doi: 10.1371/journal.pone.0068782.
40. Molenaar R.J., Verbaan D., Lamba S., Zanon C., Jeuken J.W., Boots-Sprenger S.H., Wesseling P., Hulsebos T.J., Troost D., van Tilborg A.A., Leenstra S., Vandertop W.P., Bardelli A., van Noorden C.J., Bleeker F.E. The combination of IDH1 mutations and MGMT methylation status predicts survival in glioblastoma better than either IDH1 or MGMT alone. *Neuro Oncol.* 2014 Sep; 16(9): 1263–73. doi: 10.1093/neuonc/nou005.
41. Balss J., Meyer J., Mueller W., Korshunov A., Hartmann C., von Deimling A. Analysis of the IDH1 codon 132 mutation in brain tumors. *Acta Neuropathol.* 2008 Dec; 116(6): 597–602. doi: 10.1007/s00401-008-0455-2.
42. Ichimura K., Pearson D.M., Kocalkowski S., Bäcklund L.M., Chan R., Jones D.T., Collins V.P. IDH1 mutations are present in the majority of common adult gliomas but rare in primary glioblastomas. *Neuro Oncol.* 2009 Aug; 11(4): 341–7. doi: 10.1215/15228517-2009-025.
43. Hartmann C., Meyer J., Balss J., Capper D., Mueller W., Christians A., Felsberg J., Wolter M., Mawrin C., Wick W., Weller M., Herold-Mende C., Unterberg A., Jeuken J.W., Wesseling P., Reifenberger G., von Deimling A. Type and frequency of IDH1 and IDH2 mutations are related to astrocytic and oligodendroglial differentiation and age: a study of 1,010 diffuse gliomas. *Acta Neuropathol.* 2009 Oct; 118(4): 469–74. doi: 10.1007/s00401-009-0561-9.
44. Weller M., Felsberg J., Hartmann C., Berger H., Steinbach J.P., Schramm J., Westphal M., Schackert G., Simon M., Tonn J.C., Heese O., Krex D., Nikkhah G., Pietsch T., Wiestler O., Reifenberger G., von Deimling A., Loeffler M. Molecular predictors of progression-free and overall survival in patients with newly diagnosed glioblastoma: a prospective translational study of the German Glioma Network. *J Clin Oncol.* 2009 Dec 1; 27(34): 5743–50. doi: 10.1200/JCO.2009.23.0805.
45. Hartmann C., Hentschel B., Wick W., Capper D., Felsberg J., Simon M., Westphal M., Schackert G., Meyermann R., Pietsch T., Reifenberger G., Weller M., Loeffler M., von Deimling A. Patients with IDH1 wild type anaplastic astrocytomas exhibit worse prognosis than IDH1-mutated glioblastomas, and IDH1 mutation status accounts for the unfavorable prognostic effect of higher age: implications for classification of gliomas. *Acta Neuropathol.* 2010 Dec; 120(6): 707–18. doi: 10.1007/s00401-010-0781-z.
46. Combs S.E., Rieken S., Wick W., Abdollahi A., von Deimling A., Debus J., Hartmann C. Prognostic significance of IDH-1 and MGMT in patients with glioblastoma: one step forward, and one step back? *Radiat Oncol.* 2011 Sep 13; 6: 115. doi: 10.1186/1748-717X-6-115.
47. Myung J.K., Cho H.J., Park C.K., Kim S.K., Phi J.H., Park S.H. IDH1 mutation of gliomas with long-term survival analysis. *Oncol Rep.* 2012 Nov; 28(5): 1639–44. doi: 10.3892/or.2012.1994.
48. Sarmiento J.M., Mukherjee D., Black K.L., Fan X., Hu J.L., Nuno M.A., Patil C.G. Do Long-Term Survivor Primary Glioblastoma Patients Harbor IDH1 Mutations? *J Neurol Surg A Cent Eur Neurosurg.* 2016 May; 77(3): 195–200. doi: 10.1055/s-0035-1566121.
49. Yan W., Zhang W., You G., Bao Z., Wang Y., Liu Y., Kang C., You Y., Wang L., Jiang T. Correlation of IDH1 mutation with clinicopathologic factors and prognosis in primary glioblastoma: a report of 118 patients from China. *PLoS One.* 2012; 7(1): e30339. doi: 10.1371/journal.pone.0030339.
50. Мацко Д.Е., Мацко М.В., Имянитов Е.Н. Нейроонкология. Практическая онкология. 2017; 18(1): 103–114. [Matsko D.E., Matsko M.V., Imanyitov E.N. Neurooncology. Practical Oncology. 2017; 18(1): 103–114. (in Russian)].
51. Krex D., Klink B., Hartmann C., von Deimling A., Pietsch T., Simon M., Sabel M., Steinbach J.P., Heese O., Reifenberger G., Weller M., Schackert G.; German Glioma Network. Long-term survival with glioblastoma multiforme. *Brain.* 2007 Oct; 130(Pt 10): 2596–606. doi: 10.1093/brain/awm204.
52. Zhang G.B., Cui X.L., Sui D.L., Ren X.H., Zhang Z., Wang Z.C., Lin S. Differential molecular genetic analysis in glioblastoma multiforme of long- and short-term survivors: a clinical study in Chinese patients. *J Neurooncol.* 2013 Jun; 113(2): 251–8. doi: 10.1007/s11060-013-1102-x.
53. Burton E.C., Lamborn K.R., Forsyth P., Scott J., O'Campo J., Ueyhara-Lock J., Prados M., Berger M., Passe S., Uhm J., O'Neill B.P., Jenkins R.B., Aldape K.D. Aberrant p53, mdm2, and proliferation differ in glioblastomas from long-term compared with typical survivors. *Clin Cancer Res.* 2002 Jan; 8(1): 180–7.
54. Wen P.Y., Macdonald D.R., Reardon D.A., Cloughesy T.F., Sorensen A.G., Galanis E., Degroot J., Wick W., Gilbert M.R., Lassman A.B., Tsien C., Mikkelsen T., Wong E.T., Chamberlain M.C., Stupp R., Lamborn K.R., Vogelbaum M.A., van den Bent M.J., Chang S.M. Updated response assessment criteria for high-grade gliomas: response assessment in neuro-oncology working group. *J Clin Oncol.* 2010 Apr 10; 28(11): 1963–72. doi: 10.1200/JCO.2009.26.3541.
55. Martinez R., Schackert G., Yaya-Tur R., Rojas-Marcos I., Herman J.G., Esteller M. Frequent hypermethylation of the DNA repair gene MGMT in long-term survivors of glioblastoma multiforme. *J Neurooncol.* 2007 May; 83(1): 91–3. doi: 10.1007/s11060-006-9292-0.
56. Korshunov A., Sycheva R., Golanov A. Genetically distinct and clinically relevant subtypes of glioblastoma defined by array-based comparative genomic hybridization (array-CGH). *Acta Neuropathol.* 2006 May; 111(5): 465–74. doi: 10.1007/s00401-006-0057-9.
57. Sonoda Y., Kumabe T., Watanabe M., Nakazato Y., Inoue T., Kanamori M., Tominaga T. Long-term survivors of glioblastoma: clinical features and molecular analysis. *Acta Neurochir (Wien).* 2009 Nov; 151(11): 1349–58. doi: 10.1007/s00701-009-0387-1.
58. Lu J., Cowperthwaite M.C., Burnett M.G., Shpak M. Molecular Predictors of Long-Term Survival in Glioblastoma Multiforme Patients. *PLoS One.* 2016 Apr 28; 11(4): e0154313. doi: 10.1371/journal.pone.0154313.
59. Matsko M.V., Imanyitov E.N. Predictive role of O6-methylguanine DNA methyltransferase status for the treatment of brain tumors. *Epigenetics Territory and Cancer.* Springer, 2015. 251–279.
60. Sturm D., Witt H., Hovestadt V., Khuong-Quang D.A., Jones D.T., Konermann C., Pfaff E., Tönjes M., Sill M., Bender S., Kool M., Zapotka M., Becker N., Zucknick M., Hielscher T., Liu X.Y., Fontebasso A.M., Ryzhova M., Albrecht S., Jacob K., Wolter M., Ebinger M., Schuhmann M.U., van Meter T., Frühwald M.C., Hauch H., Pekrun A., Radlwimmer B., Niehues T., von Komorowski G., Dürken M., Kulozik A.E., Madden J., Donson A., Foreman N.K., Drissi R., Fouladi M., Scheurlen W., von Deimling A., Monoranu C., Roggendorf W., Herold-Mende C., Unterberg A., Kramm C.M., Felsberg J., Hartmann C., Wiestler B., Wick W., Milde T., Witt O., Lindroth A.M., Schwartzentruber J., Faury D., Fleming A., Zakrzewska M., Liberski P.P., Zakrzewski K., Hauser P., Garami M., Klekner A., Bognar L., Morrissey S., Cavalli F., Taylor M.D., van Sluis P., Koster J., Versteeg R., Volckmann R., Mikkelsen T., Aldape K., Reifenberger G., Collins V.P., Majewski J., Korshunov A., Lichter P., Plass C., Jabado N., Pfister S.M. Hotspot mutations in H3F3A and IDH1 define distinct epigenetic and biological subgroups of glioblastoma. *Cancer Cell.* 2012 Oct 16; 22(4): 425–37. doi: 10.1016/j.ccr.2012.08.024.
61. Toedt G., Barbus S., Wolter M., Felsberg J., Tews B., Blond F., Sabel M.C., Hofmann S., Becker N., Hartmann C., Ohgaki H., von Deimling A., Wiestler O.D., Hahn M., Lichter P., Reifenberger G., Radlwimmer B. Molecular signatures classify astrocytic gliomas by IDH1 mutation status. *Int J Cancer.* 2011 Mar 1; 128(5): 1095–103. doi: 10.1002/ijc.25448.

62. Noushmehr H., Weisenberger D.J., Diefes K., Phillips H.S., Pujara K., Berman B.P., Pan F., Pelloski C.E., Sulman E.P., Bhat K.P., Verhaak R.G., Hoadley K.A., Hayes D.N., Perou C.M., Schmidt H.K., Ding L., Wilson R.K., Van Den Berg D., Shen H., Bengtsson H., Neuvial P., Cope L.M., Buckley J., Herman J.G., Baylin S.B., Laird P.W., Aldape K.; Cancer Genome Atlas Research Network. Identification of a CpG island methylator phenotype that defines a distinct subgroup of glioma. *Cancer Cell*. 2010 May 18; 17(5): 510–22. doi: 10.1016/j.ccr.2010.03.017.

63. Suh J.H., Park C.K., Park S.H. Alpha internexin expression related with molecular characteristics in adult glioblastoma and oligodendroglioma. *J Korean Med Sci*. 2013 Apr; 28(4): 593–601. doi: 10.3346/jkms.2013.28.4.593.

64. Durand K., Guillaudeau A., Pompey L., Mesturoux L., Chauvel A., Gadeaud E., Porcheron M., Moreau J.J., Labrousse F. Alpha-internexin expression in gliomas: relationship with histological type and 1p, 19q, 10p and 10q status. *J Clin Pathol*. 2011 Sep; 64(9): 793–801. doi: 10.1136/jcp.2010.087668.

65. Ducray F., Crinière E., Idhah A., Mokhtari K., Marie Y., Paris S., Navarro S., Laigle-Donadey F., Dehais C., Thillet J., Hoang-Xuan K., Delattre J.Y., Sanson M. alpha-Internexin expression identifies 1p19q codeleted gliomas. *Neurology*. 2009 Jan 13; 72(2): 156–61. doi: 10.1212/01.wnl.0000339055.64476.cb.

66. Мацко М.В., Мацко Д.Е., Моисеенко В.М., Улитин А.Ю., Волков Н.М., Иевлева А.Г., Имянитов Е.Н. Прогностическая роль гена MGMT при лечении Темозоломидом больных с глиобластомой. Материалы XI международного научного конгресса «Рациональная фармакотерапия». СПб., 2016. 97–98. [Matsko M.V., Matsko D.E., Moiseenko V.M., Ulitin A.Yu., Iyevleva A.G., Imyanitov E.N. Predictive role of a gene MGMT at treatment of patients with glioblastoma by Temozolomid. Abstracts of the XI International Scientific Congress «Rational Pharmacotherapy». Saint-Peterburg, 2016. 97–98. (in Russian)].

Поступила/Received 10.12.2018
Принята в печать/Accepted 25.03.2019

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Мацко Марина Витальевна, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник сектора клинической морфологии, врач-онколог, «РНХИ им. проф. А.Л. Поленова» – филиал ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России (г. Санкт-Петербург, Россия). SPIN-код: 2014-2268. AuthorID (РИНЦ): 918790. ORCID: 0000-0003-1564-0943. ResearcherID (WOS): W-9626-2018.

Мацко Дмитрий Евгеньевич, доктор медицинских наук, профессор, «РНХИ им. проф. А.Л. Поленова» – филиал ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России (г. Санкт-Петербург, Россия).

Волков Никита Михайлович, кандидат медицинских наук, начальник отдела организации клинических исследований, ГБУЗ «Санкт-Петербургский клинический научно-практический центр специализированных видов медицинской помощи (онкологический)» (г. Санкт-Петербург, Россия). SPIN-код: 1605-0256. AuthorID (РИНЦ): 883973.

Улитин Алексей Юрьевич, доктор медицинских наук, врач-нейрохирург, «РНХИ им. проф. А.Л. Поленова» – филиал ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России (г. Санкт-Петербург, Россия). ORCID: 0000-0002-8343-4917.

Моисеенко Владимир Михайлович, доктор медицинских наук, профессор, ГБУЗ «Санкт-Петербургский клинический научно-практический центр специализированных видов медицинской помощи (онкологический)» (г. Санкт-Петербург, Россия). SPIN-код: 8184-2980. Author ID: 602994. ORCID: 0000-0003-4807-7915.

Имянитов Евгений Наумович, доктор медицинских наук, профессор, член-корр. РАН, руководитель научного отдела биологии опухолевого роста, Санкт-Петербургский государственный университет (г. Санкт-Петербург, Россия). SPIN-код: 1909-7323. AuthorID (Scopus): 7003644486. ORCID: 0000-0003-4529-7891.

Иевлева Аглая Геннадиевна, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник отдела биологии опухолевого роста, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России (г. Санкт-Петербург, Россия). Researcher ID (WOS): P-8305-2016. Author ID (Scopus): 6506417697. ORCID: 0000-0001-5454-5186.

Финансирование

Это исследование не потребовало дополнительного финансирования.

Конфликт интересов

Авторы объявляют, что у них нет конфликта интересов.

ABOUT THE AUTHORS

Marina V. Matsko, MD, PhD, Senior Researcher, physician-oncologist, Polenov Russian Neurosurgical Institute – the branch of Almazov NMRC (St. Petersburg, Russia). ORCID: 0000-0003-1564-0943. Researcher ID (WOS): W-9626-2018.

Dmitry E. Matsko, MD, Professor, Polenov Russian Neurosurgical Institute – the branch of Almazov NMRC (St. Petersburg, Russia).

Nikita M. Volkov, MD, PhD, Head of the Department of Clinical Trials, Clinical Scientific-Practical Center of Oncology (St. Petersburg, Russia).

Alexey Yu. Ulitin, MD, Professor, physician-neurosurgeon, Polenov Russian Neurosurgical Institute – the branch of Almazov NMRC (St. Petersburg, Russia). ORCID: 0000-0002-8343-4917.

Vladimir M. Moiseenko, MD, Professor, Clinical Scientific-Practical Center of Oncology (St. Petersburg, Russia). ORCID: 0000-0003-4807-7915.

Evgeny N. Imyanitov, MD, Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Head of the Department of Tumor Growth Biology, Saint-Petersburg State University (St. Petersburg, Russia). Author ID (Scopus): 7003644486. ORCID: 0000-0003-4529-7891.

Aglaya G. Iyevleva, MD, PhD, Senior Researcher of the Department of Tumor Growth Biology, N.N. Petrov NMRC of Oncology (St. Petersburg, Russia). Researcher ID (WOS): P-8305-2016. Author ID (Scopus): 6506417697. ORCID: 0000-0001-5454-5186.

Funding

This study required no funding.

Conflict of interest

The authors declare that they have no conflict of interest.