

Феномен длительной выживаемости пациентов с супратенториальными глиобластомами головного мозга: особенности комплексного лечения и нейровизуализационных данных

Контакты:

Сергей Алексеевич
Горяинов
sgoraynov@gmail.com

С.А. Горяинов^{2,3}, Н.Н. Маслова³, Н.В. Юрьева³, А.Ю. Беляев¹, Д.Р. Ахмадуллина⁴, А.И. Баталов¹,
К.С. Соложенцева¹, М.В. Рыжова¹, Г.Л. Кобяков¹, О.В. Абсаямова¹, Д.И. Пицхелаури¹, Д.Ю. Усачев¹,
А.Е. Быканов¹, Н.Е. Захарова¹, А.С. Беляшова¹, А.В. Голанов¹, Д.В. Гусев⁵, И.Н. Пронин¹

¹ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр нейрохирургии им. акад. Н.Н. Бурденко»
Минздрава России; Россия, 125047 Москва, ул. 4-я Тверская-Ямская, 16;

²Медицинский радиологический научный центр им. А.Ф. Цыба – филиал ФГБУ «Национальный медицинский
исследовательский центр радиологии» Минздрава России; Россия, 249036 Обнинск, ул. Королева, 4;

³ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России; Россия, 214019
Смоленск, ул. Крупской, 28;

⁴ФГБНУ «Научный центр неврологии»; Россия, 125367 Москва, Волоколамское шоссе, 80;

⁵ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова»
Минздрава России; Россия, 117997 Москва, ул. Островитянова, 1

Введение. Глиобластома – наиболее распространенная первичная злокачественная опухоль головного мозга с крайне неблагоприятным прогнозом. Частота феномена «долгожительства» (>3 лет общей выживаемости – OS, overall survival) при данном заболевании 5–10 %. Остаются неясными причины более благоприятного прогноза у данных пациентов.

Цель работы – сравнение данных клинических и МРТ, а также особенностей комплексного лечения пациентов с супратенториальными глиобластомами – из группы контроля (OS <2 лет) и с феноменом «долгожительства» (OS >3 лет).

Материал и методы. В исследование включен 41 пациент с полушарными глиобластомами: 17 – с феноменом «долгожительства» (группа «долгожителей», ДЖ); 24 – в группе контроля (ретроспективный набор). С учетом среднего возраста пациентов исследовали особенности МРТ: локализацию опухоли относительно лобной доли; инвазию глубинных структур мозга; соотношение контрастируемой и неконтрастируемой частей глиомы; интенсивность контрастирования опухоли; локализацию рецидива (локальный/дистантный) в случае прогрессирования заболевания. Сравнительный анализ комплексного лечения учитывал: число курсов химиотерапии (ХТ) и режимы облучения – после 1-й операции и после рецидива заболевания; факт и количество повторных резекций опухоли после рецидива; наличие мутации *IDH1*.

Результаты. Локализация поражения относительно лобной доли, количество пораженных долей головного мозга и инвазия глубинных структур достоверно не отличались в исследуемых группах. Пациенты ДЖ (проспективный набор) достоверно были моложе, чем пациенты контроля ($p < 0,05$). Для группы ДЖ отмечена тенденция к одностороннему поражению ($p = 0,085$). Средний объем контрастируемой части опухоли (по данным МРТ в T1-режиме) у пациентов ДЖ составил 34 см³, а неконтрастируемой (в режиме T2-FLAIR) – 105 см³, соотношение 1:3 ($p > 0,05$). Интенсивность контрастирования опухоли в среднем составила 1,5 по сравнению с интактным полушарием мозга. В группе ДЖ повторно оперировано в связи с рецидивом заболевания 8 (47 %) пациентов, а в группе контроля – ни одного ($p < 0,05$). Результаты анализа лучевой терапии после 1-й операции: для пациентов ДЖ медиана СОД – 58 (35–66) Гр, достоверных отличий между группами не выявлено ($p > 0,05$); число курсов темозоломида в группе ДЖ – 9 (6–22), в группе контроля – 6 (3–10), $p < 0,05$. Повторная лучевая терапия в разных режимах: в группе ДЖ – 52 % пациентов, в группе контроля – 0 ($p < 0,05$). Повторная ХТ (17 (9–23) курсов, в основном бевацизумабом): в группе ДЖ – 65 % пациентов, в группе контроля – 0 ($p < 0,05$). Мутация *IDH1* исследовалась только у 15 пациентов: положительная – у 1 (группа ДЖ); отрицательная – у 14 пациентов (7 из контрольной группы).

Заключение. Выявлены достоверные отличия: в группе ДЖ пациенты с супратенториальными глиобластомами более молодого возраста. Важные особенности комплексного лечения ДЖ: статистически более высокая частота повторных резекций при наступлении рецидивов (47 %) и повторных сеансов лучевой терапии в различных режимах (52 %); достоверно более агрессивная и длительная ХТ (с преобладанием темозоломида в 1-й линии лечения и бевацизумаба при наступлении рецидива). Не выявлены достоверные отличия между двумя исследуемыми группами по локализации опухоли, интенсивности ее контрастирования,

соотношения контрастируемой и неконтрастируемой частей опухоли, инвазии глубинных структур головного мозга, вовлечения функционально значимых зон.

Ключевые слова: феномен длительной выживаемости, OS, PFS, глиобластомы, магнитно-резонансная томография (МРТ), молекулярно-генетические особенности, адъювантное лечение

Для цитирования: Горяйнов С.А., Маслова Н.Н., Юрьева Н.В. и др. Феномен длительной выживаемости пациентов с супратенториальными глиобластомами головного мозга: особенности комплексного лечения и нейровизуализационных данных. Нейрохирургия 2025;27(2):12–26.

DOI: <https://doi.org/10.63769/1683-3295-2025-27-2-12-26>

The phenomenon of long-term survival of patients with supratentorial glioblastomas: features of complex treatment and neuroimaging data

S.A. Goryaynov^{2,3}, N.N. Maslova³, N.V. Yuryeva³, A.Yu. Belyaev¹, D.R. Akhmadullina⁴, A.I. Batalov¹, K.S. Solozhentseva¹, M.V. Ryzhova¹, G.L. Kobayakov¹, O.V. Absalyamova¹, D.I. Pitskhelauri¹, D.Yu. Usachev¹, A.E. Bykanov¹, N.E. Zakharova¹, A.S. Belyashova¹, A.V. Golanov¹, D.V. Gusev⁵, I.N. Pronin¹

¹N.N. Burdenko National Medical Research Center of Neurosurgery, Ministry of Health of Russia; 16 4th Tverskaya-Yamskaya St., Moscow 125047, Russia;

²A.Tsyb Medical Radiological Research Center (MRRC) – NMRRC of the Ministry of Health of Russia; 4 Korolev St., Obninsk 249036, Russia;

³Smolensk State Medical University; 28 Krupskay St., Smolensk 214019, Russia;

⁴Research Center of Neurology; 80 Volokolamskoye Shosse, Moscow 125367, Russia;

⁵The Russian National Research Medical University named after N.I. Pirogov; 1 Ostrovitianov St., Moscow 117997, Russia

Contacts: Sergei Alekseevich Goryaynov sgoraynov@gmail.com

Background. Glioblastoma is the most common primary malignant brain tumor with an extremely unfavorable prognosis. The frequency of the “longevity” phenomenon (>3 years of overall survival – OS) in this disease is 5–10 %. The reasons for the more favorable prognosis in these patients are still unclear.

Aim. To compare the clinical and MRI data as well as features of complex treatment of patients with supratentorial glioblastomas among the control group (OS <2 years) and study group (with the phenomenon of “longevity”, OS >3 years).

Material and methods. This study included 41 patients with hemispheric glioblastomas: 17 with the “longevity” phenomenon (study group – long-term survival (LTS), prospective set); 24 patients in the control group (retrospective set). Taking into account the average age of patients, the following MRI features were examined: tumor localization relative to the frontal lobe; invasion of deep brain structures; the ratio of contrast-enhancing and non-contrast-enhancing parts of the glioma; tumor contrast intensity; localization of recurrent tumor (local/distant) in case of disease progression. Comparative analysis of complex treatment took into account the following parameters: the number of chemotherapy (ChT) courses and radiation regimens after the 1st operation and after disease recurrence; the fact and number of repeated tumor resections after recurrence; the presence of *IDH1* mutation.

Results. The localization of the lesion relative to the frontal lobe, the number of affected lobes of the brain and the invasion of deep structures did not differ significantly in the examined groups. Patients of study group (LTS, prospective set) were significantly younger than the patients of the control group ($p < 0.05$). The tendency towards a single-lobe lesion was noted in the LTS group ($p = 0.085$). The average volume of the contrast-enhancing part of the tumor (according to MRI data in the T1 mode) in patients of LTS group was 34 cm³, and the non-contrast-enhancing part (in the T2-FLAIR mode) was 105 cm³, the ratio was 1: 3 ($p > 0.05$). The tumor contrast intensity was 1.5 in average compared to the intact cerebral hemisphere. Among patients of LTS group, 8 patients (47 %) were re-operated due to disease recurrence, while in the control group there were no repeated operations ($p < 0.05$). The results of the analysis of radiation therapy after the 1st operation were the follows: for LTS patients the median total radiation dose (TRD) was 58 (35–66) Gy, with no significant differences between the groups ($p > 0.05$); the number of temozolomide courses in the LTS group were 9 (6–22), while in the control group it was 6 (3–10), $p < 0.05$. The repeated radiotherapy (RT) in different regimens was applied in the LTS group in 52 % of patients, in the control group – 0 ($p < 0.05$). The repeated ChT (17 (9–23) courses, mainly with bevacizumab) was applied in the LTS group in 65 % of patients, in the control group – 0 ($p < 0.05$). The *IDH1* mutation was studied only in 15 patients: positive – in 1 (LTS group); negative – in 14 patients (7 from the control group).

Conclusion. The following significant differences were revealed: patients with supratentorial glioblastomas were younger in the LTS group. The important features of the complex treatment of patients in LTS group included statistically higher frequency of repeated resections in case of recurrence (47 %) and repeated sessions of radiotherapy (RT) in various modes (52 %); significantly more aggressive and prolonged ChT (with the predominance of temozolomide in the 1st line of treatment and bevacizumab in case of recurrence). There were no significant differences between two examined groups in tumor localization, intensity of its contrasting, the ratio of contrasted and non-contrast parts of the tumor, invasion of deep structures of the brain, involvement of functionally significant areas (FSA).

Keywords: phenomenon of long-term survival, overall survival (OS), progression free survival (PFS), glioblastomas, magnetic resonance imaging (MRI), molecular genetic features, adjuvant treatment

For citation: Goryaynov S.A., Maslova N.N., Yuryeva N.V. et al. The phenomenon of long-term survival of patients with supratentorial glioblastomas: features of complex treatment and neuroimaging data. Neyrokhirurgiya = Russian Journal of Neurosurgery 2025;27(2):12–26. (In Russ., In Engl.). DOI: <https://doi.org/10.63769/1683-3295-2025-27-2-12-26>

ВВЕДЕНИЕ

Глиобластомы головного мозга остаются сложной проблемой для нейрохирургов и смежных специалистов. Несмотря на то что с 2010 по 2018 г. отмечается [1] удвоение медианы общей выживаемости (overall survival, OS) при глиобластомах, частота 3-летней выживаемости (или «долгожительства») при данном заболевании остается низкой (табл. 1).

Согласно данным CBTRUS (Central Brain Tumor Register of the United States) [2], включающем 21 910 наблюдений, при глиобластомах показатель OS составляет: 3-летний — не более 7,54 %; 5-летний — менее 5 % случаев. Ранее в нашем исследовании [3] были показаны предикторы благоприятного прогноза для пациентов с феноменом «долгожительства» с верифицированным диагнозом «глиобластома»: молодой возраст, супратенториальное расположение опухоли, высокий индекс Карновского (ИК) до операции, факт хирургического удаления опухоли.

Стандартные лечебные процедуры у больных с первичными опухолями ЦНС в настоящее время: хирургия, радиотерапия, противоопухолевая лекарственная терапия. Для пациентов с глиобластомой режим выбора послеоперационного лечения — химиолучевая терапия (ХЛТ) с темозоломидом: ежедневный прием (75 мг/м²) в течение всего курса лучевой терапии (ЛТ) (30 фракций по 2 Гр), с последующими 6–12 курсами темозоломида по схеме 5/23 [4].

При анализе данных 11 пациентов с глиобластомами и различной длительной OS выявлены позитивные прогностические факторы [5]:

- молодой возраст;
- индивидуальный подход к лечению;
- интенсивная тактика химиотерапии (ХТ) — от 6 до 15 циклов темозоломида в 1-й линии и проведение

2-й линии ХТ (в отличие от стандартных протоколов лечения, ограниченных по длительности терапии).

Интересно отметить, что у пациентов с феноменом «долгожительства» при глиобластомах отсутствовала мутация *IDH1* [5]. К сожалению, исследователи не провели сравнительный анализ МРТ-данных пациентов с глиобластомами в группах.

Как свидетельствуют данные мировой литературы, остается противоречивой роль повторных резекций опухоли при рецидиве заболевания [6]. Ряд авторов для определения прогноза заболевания при рецидиве глиобластомы предлагают специальные шкалы, учитывающие объем опухоли, вовлечение функционально значимых зон (ФЗЗ) и предоперационное состояние пациента по шкале Карновского [7].

Представляет значительный интерес поиск общих закономерностей клинических, нейровизуализационных, молекулярно-генетических особенностей у пациентов с глиобластомами и феноменом «долгожительства».

Цель проведенной работы состояла в сравнении данных клинических и МРТ, а также особенностей комплексного лечения пациентов с супратенториальными глиобластомами — из группы контроля (OS <2 лет) и с феноменом «долгожительства» (OS >3 лет).

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Характеристика исследуемой когорты пациентов

В исследование включены пациенты с полушарными глиобластомами — 41 человек. Часть из них оперированы и наблюдались в НМИЦ нейрохирургии им. акад. Н.Н. Бурденко (табл. 2).

В основную группу «долгожителей» (ДЖ) включены 17 пациентов с глиобластомами и феноменом «долгожительства» (OS >3 лет).

Таблица 1. Данные мировой литературы о выживаемости (OS/PFS) пациентов с глиобластомами головного мозга в 2010 и 2018 гг.

Table 1. World literature data on survival (OS/PFS) of patients with brain glioblastomas in 2010 and 2018

Год Year	Показатель Parameter	Медиана, мес Median, month	Разброс (мес), 95 % ДИ Range (months), 95 % CI
2010	OS	10,0	8,8–11,2
	PFS	9,0	7,5–10,5
2018	OS	23,0	17,5–28,5
	PFS	20,0	16,9–23,1

Примечание. OS — общая выживаемость (overall survival); PFS — выживаемость без прогрессирования (progression free survival) заболевания. Отмечена динамика роста ($p < 0,05$) у 635 пациентов.

Note. OS — overall survival; PFS — progression free survival. Growth dynamics ($p < 0.05$) was noted in 635 patients.

Таблица 2. Клинические данные исследуемых пациентов с глиобластомами головного мозга

Table 2. Clinical data of the studied patients with glioblastomas

Показатель Parameter	Группа ДЖ (17 пациентов) LTS group (17 patients)	Группа контроля (24 пациента) Control group (24 patients)
OS (с момента 1-й операции), лет OS (from 1 st operation), years	>3	<2
Возраст (медиана), лет Age (median), years	43	53
Пол, n: Gender, n:		
мужской male	10	14
женский female	7	10
Локализация опухоли, n (%): Tumor localization, n (%):	Супратенториальная Supratentorial	
ФЗЗ FSA	9 (52,9 %)	14 (58,3 %)
одна доля мозга one lobe of the brain	15 (88 %)	15 (62,5 %)
Хирургическое вмешательство (удаление опухоли), n Surgical treatment (tumor removal), n	27, из них 17 — с первичной резекцией, 8 — с повторной, 2 — оперированы трижды 25, among them 17 — primary resection, 8 — repeated operation, 2 — three operations	24
MPT-волюметрический анализ, n MRI volumetric analysis, n	17 (до и после операции) 17 (before and after operation)	24 (до операции) 24 (before operation)

Примечание. n — число пациентов; OS — общая выживаемость (overall survival); ДЖ — «долгожители» (OS > 3 лет); MPT — магнитно-резонансная томография; ФЗЗ — функционально значимые зоны.

Note. n — number of patients; OS — overall survival; LTS — long-term survival (OS > 3 years); MRI — magnetic resonance imaging; FSA — functionally significant areas.

В группу контроля вошли 24 пациента с медианой OS < 2 лет.

Супратенториальные опухоли: в группе ДЖ — у 9 (52,9 %); в контрольной — у 14 (58,3 %) пациентов.

Микрохирургическое удаление опухоли выполнено всем (41 пациенту). В группе ДЖ в связи с рецидивом заболевания повторно оперированы 8 пациентов (см. табл. 2), трижды оперированы 2 пациента. Примерно в 50 % случаев в обеих группах опухоли располагались вблизи или непосредственно в ФЗЗ (речевой двигательной коре, пирамидном тракте, аркуатном пучке).

У всех пациентов с опухолями в ФЗЗ оперативные вмешательства выполнены с использованием нейрофизиологического мониторинга двигательных зон (двигательной коры и пирамидного тракта) и речевых зон в сознании (речевой коры и аркуатного тракта).

У всех пациентов выполнена оценка MPT в режимах T1, T2, T2-FLAIR, DWI, T1+C. При анализе оценивалась локализация опухоли, ее объем (контрастируемой части — в режиме T1 с контрастом, неконтрастируемой — в T2-FLAIR) до операции, локализация рецидива, интенсивность накопления контрастного вещества, инвазия глубинных структур мозга.

Проведен анализ комплексного лечения пациентов после 1-й операции (число сеансов ХТ, режимы ЛТ) и при наступлении рецидива (повторные операции, число сеансов ХТ, режимы ЛТ).

Отдельно выполнен анализ мутации *IDH1* у 15 пациентов из обеих групп с помощью антительного метода.

При анализе выживаемости факт смерти и ее дата были известны у 24 пациентов группы контроля и у 5 — в группе ДЖ. Даты наступления рецидива были доступны для анализа у 16 пациентов из группы ДЖ и у 5 — из контрольной. За OS принят период с момента 1-й операции до даты смерти (если она наступила) или до даты последней консультации пациента в НМИЦ. Рассчитывали безрецидивную выживаемость (progression free survival, PFS) как период с момента последней операции до момента наступления нового рецидива заболевания.

РЕЗУЛЬТАТЫ

1. Клинический анализ пациентов в исследуемых группах

Медиана возраста в группе ДЖ составила 43 года, в группе контроля — 53 ($p < 0,05$) (рис. 1).

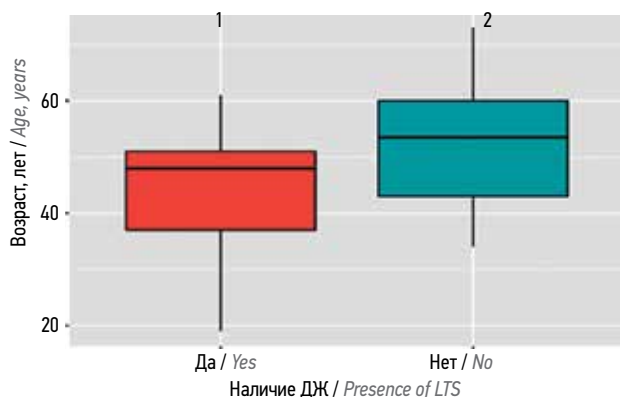


Рис. 1. Различия возраста (медианы) пациентов исследуемых групп ($p < 0,05$): 1 – группа «долгожителей» (ДЖ) с общей выживаемостью (overall survival, OS > 3 лет; 2 – группа контроля (OS < 2 лет)

Fig. 1. The differences in age (median) of patients in the examined groups ($p < 0,05$): 1 – group of “long-term survivors” (LTS) with overall survival (OS > 3 years); 2 – control group (OS < 2 years)

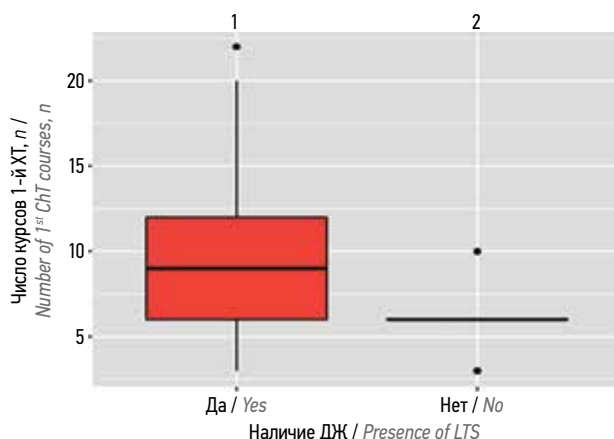


Рис. 2. Пациенты с феноменом «долгожительства» (ДЖ) достоверно чаще имели длительные курсы химиотерапии (ХТ) темозоломидом после 1-й операции ($p < 0,05$): 1 – группа ДЖ; 2 – группа контроля

Fig. 2. Patients with the phenomenon of “longevity” (LTS) were significantly more likely to have long courses of chemotherapy (ChT) with temozolomide after the 1st operation ($p < 0,05$): 1 – LTS group; 2 – control group

Однодозовое поражение выявлено у 15 (88 %) пациентов из группы ДЖ и несколько реже встречалось в группе контроля – у 15 (62,5 %) пациентов, $p > 0,05$.

Все пациенты группы ДЖ получили комплексное лечение после 1-й операции (ЛТ в режиме классического фракционирования) и терапию темозоломидом. Анализ ЛТ: медиана суммарной очаговой дозы (СОД) после 1-й операции для группы ДЖ составила 58 (35–66) Гр, для группы контроля – 58,3 (45–50) Гр, отличия незначительны. Число курсов темозоломида после 1-й операции: в группе ДЖ – 9 (6–22), в группе контроля – 6 (3–10), $p < 0,05$ (рис. 2).

Повторные резекции при рецидиве заболевания выполнены 8 (47 %) пациентам группы ДЖ, в группе контроля ни разу ($p < 0,05$) (рис. 3).

Повторную ЛТ при наступлении рецидива в различных режимах (классическое фракционирование,

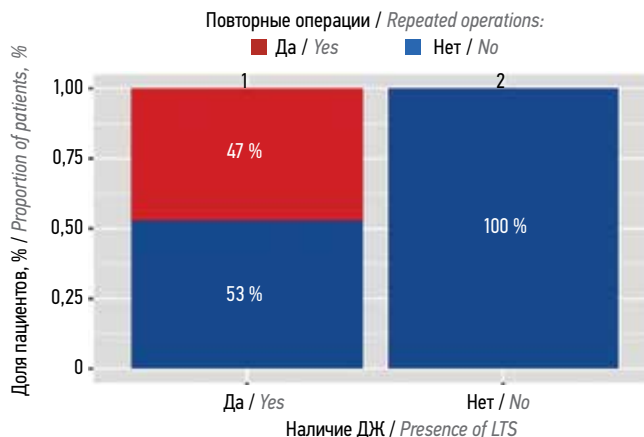


Рис. 3. Влияние повторных операций на факт «долгожительства» (ДЖ) при глиобластомах ($p < 0,05$): 1 – группа ДЖ; 2 – группа контроля

Fig. 3. The effect of repeated operations on the fact of “longevity” (LTS) in glioblastomas ($p < 0,05$): 1 – LTS group; 2 – control group

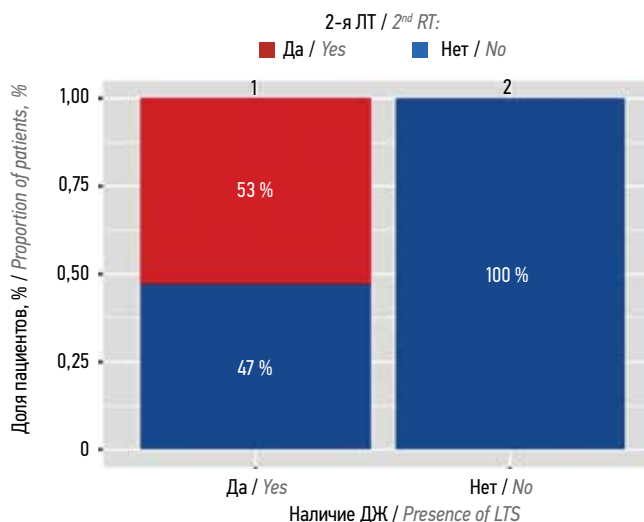


Рис. 4. Влияние повторной лучевой терапии (2-я ЛТ) при рецидиве глиобластомы на феномен «долгожительства» (ДЖ) ($p < 0,05$): 1 – группа ДЖ; 2 – группа контроля

Fig. 4. The effect of repeated radiotherapy (2nd RT) in case of recurrent glioblastoma on the phenomenon of “longevity” (LTS) ($p < 0,05$): 1 – LTS group; 2 – control group

гипофракционирование и радиохирургия) получили 9 (53 %) пациентов из группы ДЖ, в группе контроля – ни один, $p < 0,05$ (рис. 4).

Повторные курсы ХТ при наступлении рецидива получили 11 (73,3 %) пациентов группы ДЖ, в группе контроля – никто ($p < 0,05$). Число повторных курсов ХТ при наступлении рецидива составило 17 (9–23), при этом в основном использованы схемы на основе бевацизумаба (рис. 5).

Не выявлены отличия (во всех случаях $p > 0,05$) при сравнительном анализе данных обеих групп по следующим факторам:

- 1) пол;
- 2) количество пораженных долей мозга (1 vs 2 и более);

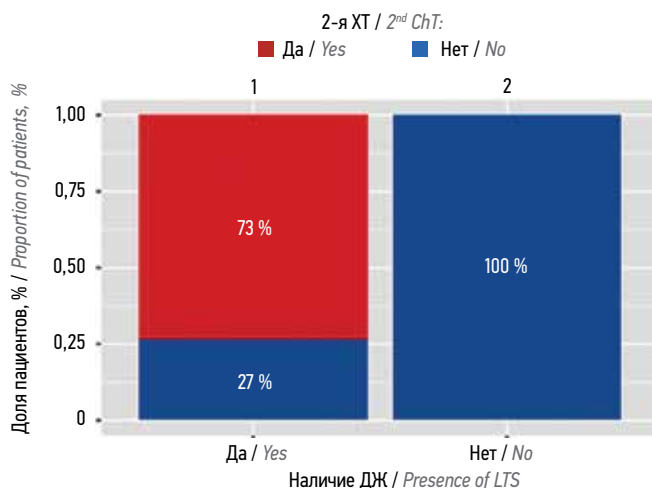


Рис. 5. Влияние курсов повторной химиотерапии (2-я ХТ) на основе бевацизумаба при рецидиве глиобластомы на феномен «долгожительства» (ДЖ) ($p < 0,05$): 1 – группа ДЖ; 2 – группа контроля

Fig. 5. The effect of repeat chemotherapy courses (2nd ChT) based on bevacizumab in case of glioblastoma recurrence on the phenomenon of "longevity" (LTS) ($p < 0.05$): 1 – LTS group; 2 – control group

- 3) инвазия глубинных структур;
- 4) вовлечение ФЗЗ;
- 5) сторона поражения;
- 6) поражение лобной доли;
- 7) СОД при ЛТ после 1-й операции;
- 8) наличие мутации *IDH1*.

В табл. 3 представлен анализ клинических факторов, влияющих на развитие феномена «долгожительства» в исследуемых группах.

Таким образом, пациенты ДЖ с глиобластомами головного достоверно чаще имели более молодой

возраст, а также тенденцию поражения одной доли ($p = 0,085$). Важные особенности комплексного лечения в группе ДЖ: статистически более высокая частота повторных резекций при наступлении рецидивов (47 %) и повторных сеансов ЛТ в различных режимах (52 %); достоверно более агрессивная и длительная ХТ (с преобладанием темозоломида в 1-й линии лечения и бевацизумаба при наступлении рецидива).

2. Волюметрический анализ дооперационных МРТ-данных пациентов с феноменом «долгожительства»

У пациентов обеих групп неконтрастируемая часть опухоли преобладала над контрастируемой (табл. 4). Средний объем опухоли в группе ДЖ: по данным МРТ в T1-режиме с контрастированием составил 34 (0–61) см³; в режиме T2-FLAIR – 105 (8–213) см³. Значимых отличий в объемах опухоли между группами не выявлено ($p > 0,05$).

Интенсивность контрастирования опухоли измеряли в условных единицах (усл. ед.), которые получены отношением значений интенсивности контрастирования исследуемой части опухоли и интактной стороны, принятой за единицу. В среднем интенсивность контрастирования опухоли по обеим группам не отличалась ($p > 0,05$). Также факт наличия кровоизлияния в опухоль не влиял на частоту развития феномена «долгожительства» ($p > 0,05$). Указанные выше нейрорентгенологические особенности отражены в табл. 4.

Кроме того, рассчитывалось самое низкое значение измеряемого коэффициента диффузии (ИКД) у 4 пациентов, полученные данные варьировались

Таблица 3. Анализ клинических факторов в исследуемых группах пациентов с глиобластомами головного мозга

Table 3. Analysis of clinical factors in examined groups of patients with glioblastomas

Показатель Parameter	Характеристика показателя Characteristic of parameter	Группа ДЖ (17 пациентов) LTS group (17 patient)	Группа контроля (24 пациента) Control group (24 patient)	<i>p</i>
Пол, <i>n</i> (%) Gender, <i>n</i> (%)	Женский Female	7 (41,2)	10 (41,7)	1,000
	Мужской Male	10 (58,8)	14 (58,3)	
Возраст, mean (SD) Age, mean (SD)		43,00 (12,85)	52,92 (10,92)	0,011
Число пораженных долей мозга, <i>n</i> (%) Number of affected brain lobes, <i>n</i> (%)	>1	2 (11,8)	9 (37,5)	0,085
	1	15 (88,2)	15 (62,5)	
Повторные резекции при рецидиве, <i>n</i> (%) Repeated resections in case of recurrence, <i>n</i> (%)	Да Yes	8 (47,1)	0 (0,0)	<0,001
	Нет No	9 (52,9)	23 (100,0)	

Окончание табл. 3

End of table 3

Показатель Parameter	Характеристика показателя Characteristic of parameter	Группа ДЖ (17 пациентов) LTS group (17 patient)	Группа контроля (24 пациента) Control group (24 patient)	p
ЛТ после 1-й операции, n (%) RT after 1 st operation, n (%)	Да Yes	17 (100,0)	9 (90,0)	0,370
	Нет No	0 (0,0)	1 (10,0)	
ХТ после 1-й операции (число курсов), медиана [квартили] ChT after 1 st operation (number of courses), median [quartiles]	Темозоломид Temozolomide	9,00 [6,00, 12,00]	6,00 [6,00, 6,00]	0,031
ЛТ повторно, n (%) Repeated RT, n (%)	Да Yes	9 (52,9)	0 (0,0)	0,009
	Нет No	8 (47,1)	23 (100,0)	
ХТ повторно, n (%) Repeated ChT, n (%)	Да Yes	11 (73,3)	0 (0,0)	<0,001
	Нет No	4 (26,7)	24 (100,0)	
Мутация IDH1, n (%) Mutation IDH1, n (%)	IDH1–	7 (87,5)	8 (100,0)	1,000
	IDH1+	1 (12,5)	0 (0,0)	
Инвазия глубинных структур, n (%) Invasion of deep structures, n (%)	Да Yes	1 (5,9)	4 (16,7)	0,382
	Нет No	16 (94,1)	20 (83,3)	
Ф33, n (%) FSA, n (%)	Да Yes	9 (52,9)	14 (58,3)	0,760
	Нет No	8 (47,1)	10 (41,7)	
Сторона поражения, n (%) Side of lesion, n (%)	Обе Both	0 (0,0)	1 (4,2)	0,271
	Слева Left	6 (35,3)	13 (54,2)	
	Справа Right	11 (64,7)	10 (41,7)	
Поражение лобной доли, n (%) Frontal lobe lesion, n (%)	Да Yes	10 (58,8)	8 (33,3)	0,125
	Нет No	7 (41,2)	16 (66,7)	
Факт рецидива, n (%) Recurrence, n (%)	Да Yes	16 (100,0)	5 (100,0)	—
Факт смерти, n (%) Death, n (%)	Нет No	5 (100,0)	24 (100,0)	—

Примечание. Mean — среднее значение; n — число пациентов; p — уровень статистической значимости; SD — стандартное отклонение (от англ. standard deviation); ДЖ — «долгожители»; ЛТ — лучевая терапия; Ф33 — функционально значимые зоны; ХТ — химиотерапия; (—) — нет данных (ретроспективно нельзя достоверно установить число выбывших из-под наблюдения пациентов в группе контроля, а также судьбу остальных в дальнейшем — умерли они или имели рецидивы).

Note. Mean — average value; n — number of patients; p — level of statistical significance; SD — standard deviation; LTS — “long-term survival”; RT — radiation therapy; FSA — functionally significant areas; ChT — chemotherapy; (—) no data (retrospectively, it is impossible to reliably determine the number of patients in the control group who dropped out of observation, as well as the fate of the rest in the future — whether they died or had recurrences).

Таблица 4. Сравнительная характеристика основных нейрорадиологических особенностей при глиобластомах головного мозга пациентов из групп контроля и пациентов-«долгожителей»**Table 4.** The comparative characteristics of the main neuroradiological features in glioblastomas in patients of control group and LTS group

Фактор Factor	ДЖ (17 пациентов) LTS group (17 patients)	Контроль (24 пациента) Control group (24 patients)	p
Средний объем части опухоли, см ³ : Mean volume of tumor part, cm ³ :			
контрастируемой contrast-enhancing	34 (0–61)	38 (1–105)	>0,05
неконтрастируемой non-contrast-enhancing	105 (8–213)	99 (6–188)	>0,05
Соотношение контрастируемой и неконтрастируемой частей опухоли, см ³ Ratio of contrast and non-contrast-enhancing parts of the tumor, cm ³	1 : 3	1 : 2,6	>0,05
Интенсивность контрастирования, усл. ед.* Contrast intensity, conventional units*	1,5	1,46	>0,05
Наличие кровоизлияния в опухоль, n/n _{общ} (%) Presence of hemorrhage in the tumor, n/n _{total} (%)	11/17 (64 %)	10/24 (56 %)	>0,05
Локальное прогрессирование заболевания без дистантных очагов, n Local progression of the disease without distant foci, n	17	24	>0,05
Радикальность удаления опухоли, n Radicality of tumor resection, n	17 (тотальная и субтотальная резекция) (total and subtotal resection)	—	—

Примечание. n — число пациентов с определенным показателем; n_{общ} — общее число пациентов; p — уровень статистической значимости; (—) — объем резекции не оценивали, поскольку контрольная группа пациентов была набрана ретроспективно и, по данным историй болезни, послеоперационную КТ выполняли только для исключения послеоперационных геморрагических осложнений. В связи с этим оценка объема резекций глиобластом для нас оказалась затруднительна.

*Условные единицы получены отношением значений интенсивности контрастирования исследуемой части опухоли и интактной стороны, принятой за единицу.

Note. n — number of patients with a certain parameter; n_{total} — total number of patients; p — level of statistical significance; (—) volume of resection was not assessed, since the control group of patients was recruited retrospectively and, according to the case records, postoperative CT was performed only to exclude postoperative hemorrhagic complications. In this regard, the assessment of the volume of glioblastoma resections was difficult to perform.

*Conventional units are obtained by the ratio of the values of the contrast intensity of the studied part of the tumor and the intact side, taken as one.

от 304 до 605, среднее значение составило $475 \pm 127,29$. На отличия в группах не влияли такие факторы, как объем опухоли, соотношение контрастируемой и неконтрастируемой частей глиобластомы, интенсивность накопления контрастного препарата, наличие кровоизлияния в опухоль. У всех пациентов отмечалось преимущественно локальное прогрессирование заболевания без дистантных очагов.

3. Анализ мутации IDH1 в группах

Провели исследование на наличие мутации (иммуногистохимическим методом) у 15 пациентов обеих групп: 8 — из группы ДЖ, 7 — из контрольной. Мутация IDH1 не выявлена: у 7 из 8 пациентов группы ДЖ, у всех 7 — из группы контроля. На основании анализа данных 15 пациентов обеих групп можно сделать предположительное заключение, что наличие мутации IDH1 не влияет на развитие феномена «долгожительства».

КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР

Пациент X., 50 лет, впервые отметил онемение в пальцах левой руки в октябре-ноябре 2013 г., дважды

были тонические судороги в левой руке, также отмечались эпизоды дезориентации, кратковременные речевые нарушения. Данные МРТ (17.03.2014) головного мозга с контрастным усилением свидетельствуют о внутримозговой опухоли правой лобно-теменной области с кистозным компонентом (рис. 6). Прооперирован 08.04.2014 в ФГАУ «НИИ нейрохирургии им. акад. Н.Н. Бурденко» по поводу глиобластомы лобно-теменной области правого полушария головного мозга.

По данным биопсии № 11615—19/14 (08.04.2014), морфологическая картина и иммунофенотип соответствуют глиобластоме без выявленной мутации гена IDH1 R132H. По классификации ВОЗ, WHO grade IV; метилирование промоторной области гена MGMT не обнаружено.

На момент операции состояние удовлетворительное, ИК 80 баллов. Неврологическая симптоматика: снижение глубоких видов чувствительности в левой кисти, преимущественно в большом и указательном пальцах; судорожные подергивания мышц левой руки; эпизоды головокружения со спастичностью в левой руке; грубые нарушения координации в левых конечностях (из-за нарушения глубоких видов чувствительности).

В ФГБУ «Российский научный центр рентгенодиагностики» Минздрава России с 26.05.2014 по 26.06.2014 пациенту проведен курс комбинированной ХЛТ на область ложа удаленной опухоли (разовая очаговая доза (РОД) 2 Гр, средняя СОД 62 Гр), далее — 20 курсов ХТ темозоломидом. Состояние пациента оставалось стабильным, сохранялся умеренно выраженный гемипарез слева, преимущественно в руке. При очередном контроле (27.11.2017) по сравнению с предыдущим (26.07.2017) выявлен локальный продолженный рост опухоли с распространением книзу от остаточного образования, подтвержденный (04.12.17) данными позитронно-эмиссионной томографии, совмещенной с компьютерной томографией (ПЭТ-КТ) с ^{11}C -метионином: индекс накопления аминокислоты при ПЭТ в новом очаге — 2,35 (рис. 7). Безрецидивный период составил 44 мес. Сохранялось общее удовлетворительное состояние (ИК 80 баллов).

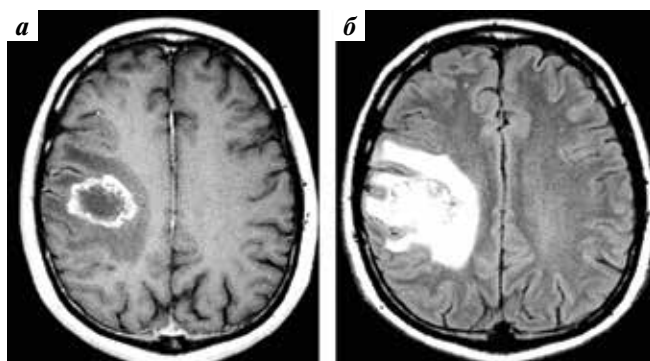


Рис. 6. Дооперационные (17.03.2014) МР-томограммы (аксиальные срезы, контрастное усиление) пациента Х. с внутримозговой опухолью правой лобно-теменной области с кистозным компонентом: а — режим Т1 с контрастированием; б — режим Т2-FLAIR

Fig. 6. Preoperative (17.03.2014) MRI tomograms (axial scans, contrast enhancement) of patient H. with an intracerebral tumor of the right frontoparietal region with a cystic component: а — T1 mode with contrast; б — T2 FLAIR mode

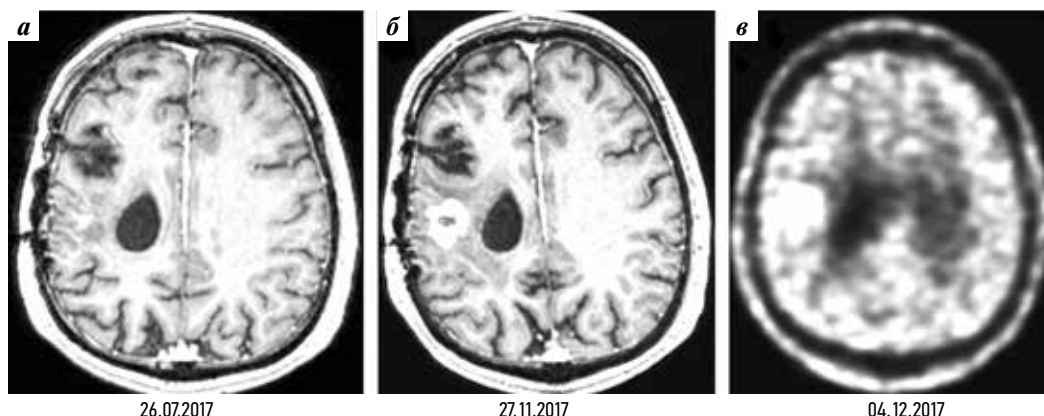


Рис. 7. Серия контрольных МР-томограмм пациента Х. с внутримозговой опухолью правой лобно-теменной области с кистозным компонентом: а, б — МРТ, Т1 режим с контрастированием, аксиальный срез; в — ПЭТ головного мозга с метионином, аксиальный срез. Отмечается локальный продолженный рост глиобластомы с распространением книзу от остаточного образования

Fig. 7. A series of control MRI scans of patient H. with an intracerebral tumor of the right frontoparietal region with a cystic component: а, б — MRI, T1 mode with contrast, axial scan; в — PET of the brain with methionine, axial scan. Local continued growth of glioblastoma with spread downwards from the residual formation is noted

Проведен (18–20.12.17) 2-й курс — стереотаксической радиотерапии на аппарате «Кибернож» (рис. 8): к очагу (объем 28,5 см³) в теменной области правого полушария головного мозга (GTV + 5 мм, по данным ПЭТ-КТ с ^{11}C -метионином) подведена средняя доза $D_{\text{ср}} = 30$ Гр, за 5 фракций, при этом максимальная доза для мишени $D_{\text{max}} = 27$ Гр. Состояние в процессе облучения удовлетворительное. Неврологический статус без отрицательной динамики. После каждого сеанса вводили 4 мг дексаметазона в/м.

Проведено еще 12 курсов ХТ темозоломидом, у пациента Х. выявлена тромбоцитопения (до 104×10^9 ед/мкл), перенес опоясывающий герпес.

При контрольной МРТ (14.11.2018) по сравнению с предыдущими выявлена отрицательная динамика: появление мелких очагов контрастирования книзу и медиально от имеющегося ранее очага. Неврологический статус без выраженной отрицательной динамики. Безрецидивный период — 10,8 мес. Рекомендована смена линии ХТ на бевацизумаб (400 мг в/в капельно) + иринотекан (200 мг в/в капельно 1 раз в 2 нед), при условии удовлетворительных показателей крови.

Проведен (с 26.11.2018 по 17.12.2018) 3-й курс — стереотаксической 3D-конформной радиотерапии: на очаг в височно-теменной области правого полушария головного мозга с краевым захватом 3 мм (объем PTV = 93 см³). Подведено 15 фракций с РОД 3 Гр до СОД 45 Гр на линейном ускорителе электронов TrueBeat, облучение проводили с трех сторон — с трех самостоятельных арок конформной динамической ротации с использованием технологий объемной модулированной по интенсивности арк-терапии (Volumetric Modulated Arc Therapy, VMAT) (рис. 9).

Проведено 12 введений бевацизумаба в комбинации с иринотеканом и 6 введений бевацизумаба в монотерапии. Отмечен локальный продолженный рост (МРТ от 03.10.2019) по сравнению с предыдущей МРТ. Безрецидивный период

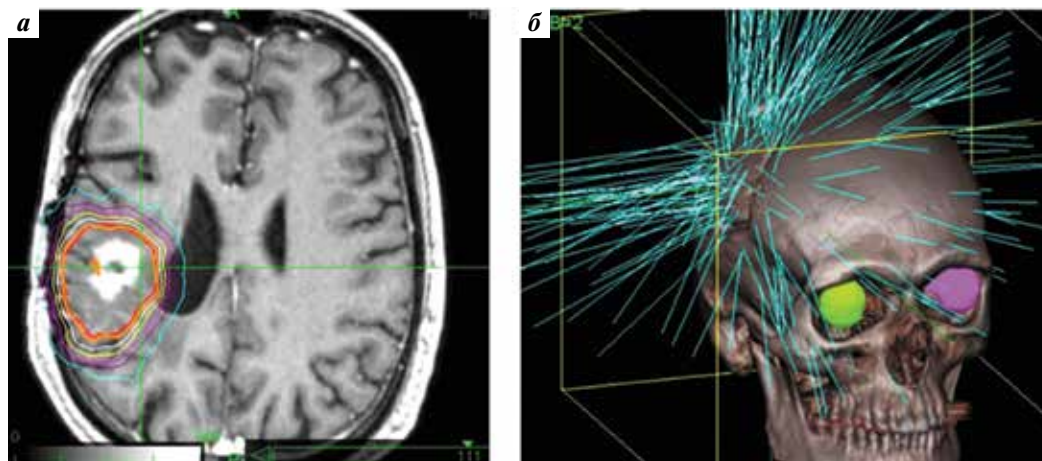


Рис. 8. Элементы (а, б) планирования 2-го курса (12.2017) стереотаксической радиотерапии на аппарате «Кибернож» очага в теменной области правого полушария головного мозга в связи с рецидивом заболевания у пациента Х.

Fig. 8. Elements (a, б) of the 2nd course planning (12.2017) of stereotactic radiotherapy using the CyberKnife device for the lesion in the parietal region of the right hemisphere in case of disease recurrence in patient H.

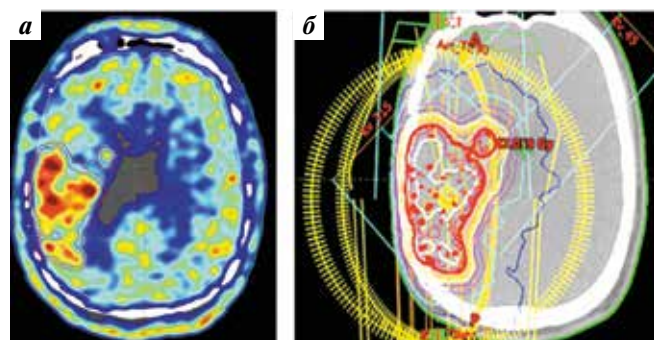


Рис. 9. Элементы (а, б) планирования 3-го курса стереотаксической 3D-конформной радиотерапии (12.2018) очага в височно-теменной области правого полушария головного мозга в связи с рецидивом заболевания у пациента Х.

Fig. 9. Elements (a, б) of planning the 3rd course of stereotactic 3D conformal radiotherapy (12.2018) of a lesion in the right temporo-parietal region because of disease recurrence in patient H.

составил 10,2 мес. Рекомендации химиотерапевта: бевацизумаб (400 мг в/в капельно) + иринотекан (200 мг в/в капельно 1 раз в 2 нед).

При контрольной ПЭТ/КТ головного мозга с ^{11}C -метионином в лобно-теменной области правого полушария, перивентрикулярно расширенным задним отделам тела правого бокового желудочка определяется аметаболический участок постлучевых и послеоперационных изменений. Вокруг участка выявлена зона гиперфиксации радиофармацевтического препарата с максимальным индексом накопления IN_{max} до 2,01, метаболическим объемом 23 см³. Принято решение о проведении 4-го курса ХТ.

Проведен (16–22.10.2019) 4-й курс стереотаксической конформной ЛТ на линейном ускорителе электронов TrueBeat в соответствии с планом: к мишени в височной доле правого полушария головного мозга с учетом данных ПЭТ-КТ с ^{11}C -метионином (объем $\text{PTV}=20,4 \text{ см}^3$) подве-

дена средняя доза для мишени $D_{\text{mean}} 32,5 \text{ Гр}$ (за 5 фракций) с 4 арок по технологии VMAT. Нагрузка на критические структуры в пределах толерантности. Облучение пациент Х. перенес удовлетворительно, без нарастания неврологической симптоматики и лучевой токсичности (рис. 10).

В дальнейшем продолжена ХТ по схеме: бевацизумаб + иринотекан. По критериям RANO, стабилизация болезни продлилась по март 2020 г., тогда же начался продолженный рост. Неврологический статус без выраженной отрицательной динамики. Безрецидивный период — 5 мес.

С апреля 2020 г. пациент получал ХТ по другой схеме: бевацизумаб + мюстофоран. Контрольная МРТ (30.05.2020) выявила прогрессию в лобно-теменной области и мозолистом теле: увеличение размеров ранее выявляемых очагов. При этом структуры в области ствола мозга без прогрессирования. Следующая МРТ (03.08.2020) показала продолженный рост.

По сравнению с предыдущими данными ПЭТ/КТ головного мозга следующий контроль показал тенденцию к нарастанию метаболической активности ^{11}C -метионина опухолевой ткани по контуру послеоперационной кисты правой лобно-теменной области: $\text{IN}_{\text{max}} 2,29$, $V 48,09 \text{ см}^3$ (24.03.2020) и $\text{IN}_{\text{max}} 2,44$, $V 48,6 \text{ см}^3$ (10.08.2020). В связи с отсутствием ниволумаба решено назначить и введены (17.08.2020) карбоплатин (300 мг) + бевацизумаб (400 мг). Пациент Х. продолжал наблюдаться спустя 76 мес после постановки диагноза.

Представленное клиническое наблюдение показывает значимость клинико-демографических факторов: относительно молодой возраст (50 лет), полушарная локализация опухоли, отсутствие дистантных очагов заболевания, проведение длительных повторных курсов ХТ и ЛТ при рецидиве.

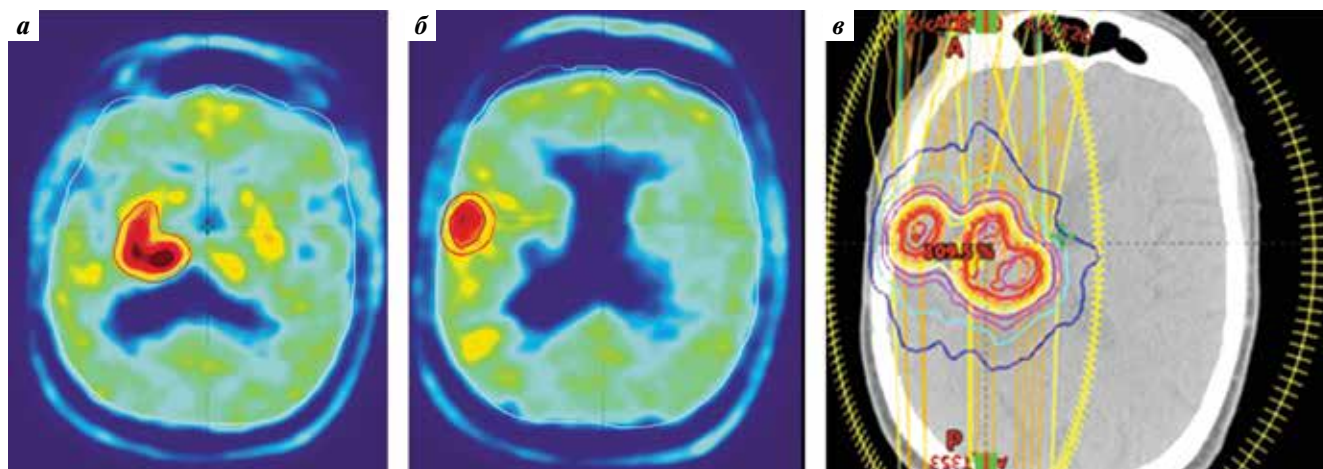


Рис. 10. Элементы (а, б, в) планирования 4-го курса (10.2019) стереотаксической конформной лучевой терапии на TrueBeam (линейном ускорителе электронов) на очаг в височной доле правого полушария головного мозга в связи с рецидивом заболевания пациента X.

Fig. 10. Elements (a, b, c) of planning the 4th course (10.2019) of stereotactic conformal radiation therapy on TrueBeam (linear electron accelerator) to a lesion in the right temporal lobe because of disease recurrence in patient H.

ОБСУЖДЕНИЕ

За последние годы в хирургии глиом высокой степени злокачественности и прежде всего глиобластом отмечается улучшение исходов при комбинированном лечении. Так, медиана OS составила: в 2001–2003 гг. — 7,4 мес; в 2010–2012 гг. — 10,6 мес; в 2015 г. — 24,1 мес при повторных резекциях и до 20,4 мес в случае одного оперативного вмешательства с последующим комбинированным лечением. Частота 2-летней выживаемости при глиобластомах составила: в 2001–2003 гг. — 8,2 %, в 2012–2012 гг. — 18,3 % [8].

В источнике [9] представлена примерная картина динамики медианы OS для больных с глиобластомой в случаях разных режимов химиотерапии:

- с темозоломидом — от 12,6 мес [10] и 12,5 мес [11];
- без темозоломида, но и без бевацизумаба: до 17,6 мес [12];
- в серии больных с рецидивом глиобластомы: темозоломид + бевацизумаб при рецидивах — до 21,5 мес [13] (табл. 5).

Таким образом, в последнее десятилетие отмечается тенденция к увеличению медианы OS больных с глиобластомами, а в последние несколько лет, по данным различных авторов, увеличение продолжительности жизни нельзя не связать с использованием бевацизумаба (вероятно, во 2-й линии лечения) [9]. Более молодой возраст, хирургическое вмешательство по уменьшению объема опухоли, лечение ХЛТ и метилирование промотора гена *MGMT* связаны с более длительной выживаемостью пациентов с глиобластомами головного мозга [14].

Как в публикации [15], в нашей работе также выявлено значимое влияние на факт «долгожительства» таких клинических факторов, как возраст, длительность ХТ темозоломидом после 1-й операции и бевацизумабом после наступления рецидива.

Однако, на наш взгляд, важна и роль повторных резекций и повторных курсов ЛТ при наступлении рецидива: они вносят свой вклад в развитие «долгожительства» при глиобластомах. Так, еще в 2012 г. большую роль повторных резекций в улучшении показателей выживаемости пациентов с глиобластомами отметили А.М. Stark и соавт. [16] на большом клиническом материале (492 пациента с глиобластомами). Важную роль у пациентов с феноменом ДЖ играет повторная ЛТ [17], что согласуется с нашими данными.

По данным S. Mukherjee и соавт. [18], выявлено значимое влияние на OS у пациентов с глиобластомами таких факторов: повторная резекция опухоли (в группе данных пациентов OS увеличивается на 4 мес); молодой возраст; высокий балл по шкале Карновского; более поздние сроки рецидивов; объем резекции контрастируемой части опухоли более 80 %; положительная экспрессия *MGMT* [17].

В то же время, по данным [5], радикальность операции значимо не влияла на выживаемость пациентов на временном промежутке более 3 лет. На долгосрочную выживаемость влияли молодой возраст пациентов и положительный ответ на ХТ темозоломидом. Не оказали статистически достоверного влияния (2017 и 2019 гг.) [5] на выживаемость более 3 лет следующие клинические признаки: пол больных; функциональный статус по шкале Карновского; локализация опухоли; объем поражения или число пораженных долей; число оперативных вмешательств и объем циторедукции. Согласно нашим данным, пациенты с поражением одной доли головного мозга без инвазии глубинных структур мозга (боковые желудочки, базальные ганглии, мозолистое тело) несколько чаще встречались в группе ДЖ по сравнению с группой контроля.

В настоящей работе при анализе МРТ-данных в группах глиобластом не выявили значимых отличий

Таблица 5. Увеличение медианы общей выживаемости пациентов с глиобластомами головного мозга за период с 1999 по 2020 г. в связи с изменением режимов химиотерапии**Table 5.** Increase in median overall survival of patients with glioblastomas from 1999 to 2020 due to changes in chemotherapy regimens

Библиографический источник The literature source	Год Year	Режим адъювантного лечения после операции Adjuvant treatment regimen after surgery	Медиана OS, мес Median OS, months
[10]	1999	ЛТ RT	12,6
[11]	2009	ЛТ RT	12,5
[12]	2014	ХЛТ (темозоломид) ChRT (temozolomide)	17,6
[13]	2020	ХЛТ (темозоломид + бевацизумаб) ChRT (temozolomide + bevacizumab)	21,5

Примечание. OS — общая выживаемость (overall survival); ЛТ — лучевая терапия; ХЛТ — химиолучевая терапия.

Note. OS — overall survival; RT — radiation therapy; ChRT — chemoradiation therapy.

в объеме опухоли в целом и ее контрастируемой и не-контрастируемой частей. Также выявили, что на длительную выживаемость при глиобластомах не влияли факт кровоизлияния в опухоль, интенсивность накопления контрастного вещества и локализация опухоли относительно лобной доли.

Один из важнейших параметров, определяющих продолжительность OS и PFS при глиобластомах, — радикальность операции [19]. Среди новых методик хирургического лечения, которые позволили увеличить радикальность оперативных вмешательств при глиобластомах, выделим метаболическую навигацию, применение интраоперационного УЗИ-сканирования, МРТ. Так, в хирургии глиом высокой степени злокачественности при использовании 5-аминолевулиновой кислоты (5-АЛК) частота тотальных резекций увеличилась с 36 до 74,5 % [20]. Следует отметить, что, по данным литературы, за последние 10 лет отмечается рост числа более радикальных операций при глиомах головного мозга. Так, частота радикальных операций при резекциях глиом низкой степени злокачественности значимо увеличилась с 21,5 % (2006 г.) до 60,8 % (2017 г.) [21].

В настоящем исследовании у всех пациентов в группе ДЖ выполнена тотальная и субтотальная резекция контрастируемой части опухоли. К сожалению, не было данных ранней послеоперационной МРТ в группе контроля, чтобы выполнить сравнительный анализ влияния радикальности резекции на выживаемость в нашей группе ДЖ. Однако, на наш взгляд, радикальность резекции глиобластомы также вносит свой вклад в «долгожительство».

Большой проблемой для нейрохирургов остается инфильтративный рост глиобластом. Рядом авторов показано, что степень инвазии глиобластом, по данным посмертных исследований, вариабельна: 20–27 % опухолей имеют инфильтрацию менее 1 см от края основного узла; 20 % — более 3 см; 8 % — выраженную дис-

семинацию за пределы опухоли [22–24]. Одним из важнейших факторов, лимитирующих нейрохирурга в резекции опухоли (помимо ее локализации), служит выраженность инфильтрации, которая обуславливает резектабельность опухоли. Естественно, что большую радикальность операции можно ожидать при полушарных, хорошо отграниченных глиомах без инвазии глубинных структур и ФЗЗ мозга. Влияние инфильтративных свойств глиом, а также соотношения контрастируемой и не-контрастируемой частей глиальных опухолей на хирургическую тактику — важные аспекты для изучения в будущем.

В настоящем исследовании не выявили отличия между пациентами двух групп (ДЖ и контроля) в преобладании не-контрастируемой части опухоли над контрастируемой, а также в интенсивности контрастирования (см. табл. 4). В зоне не-контрастируемой части глиобластомы наиболее часто происходит рецидив заболевания, следовательно, данная часть опухоли (при наличии возможности) должна также подвергаться комбинированному лечению [25].

Следует учитывать при этом, что не-контрастируемая часть глиобластомы исключительно сложна для нейрохирурга вследствие сложности интраоперационного определения границ опухоли [26].

Ожидаемого отличия в объеме не-контрастируемой части опухоли в сравниваемых группах пациентов с глиобластомами в настоящем исследовании не выявили. В то же время худший прогноз относительно OS у пациентов с глиобластомами (как изначально, так и на фоне лечения бевацизумабом) отмечен [27] при повышении МР-сигнала в T1- и T2-FLAIR в опухоли и прилежащей зоне мозга.

В рассматриваемой серии пациентов с глиобластомами с феноменом «долгожительства» отмечалась низкая частота инвазии глубинных структур мозга (6 %), что крайне важно для нейрохирурга при оперативном вмешательстве. Вовлечение мозолистого тела и базальных

ганглиев при глиобластоме приводит к снижению показателей выживаемости: OS <6 мес [28]. Вовлечение в рост опухоли боковых желудочков также относится к плохим прогностическим факторам [29].

По данным мировой литературы, локализация опухоли вблизи ФЗЗ влияет на OS при глиобlastомах. На основании исследования 322 пациентов были созданы специальные прогностические шкалы Sawaya (I, II, III) и Friedlein (A и B), которые учитывают близость опухоли к ФЗЗ. При помощи этих шкал показаны достоверно более низкие сроки OS при локализации глиобlastом в ФЗЗ или вблизи них [30]. В настоящей работе не выявили влияние факта локализации опухоли вблизи ФЗЗ на прогноз заболевания. Это может быть связано с равным распределением в процентном соотношении опухолей, расположенных в ФЗЗ или вблизи них, в сравниваемых группах.

Различий в исследуемых группах по частоте выявления положительной мутации *IDH1* также не выявили, возможно, это связано с небольшим числом пациентов (15 человек), а также с используемым ранее методом [5] иммуногистохимического исследования данной мутации. Наиболее информативными молекулярными маркерами при изучении феномена «долгожительства» при глиобlastомах служат мутации гена *IDH1/2* и метилирование промотора гена *MGMT*, которые связаны с лучшим ответом на стандартную клиническую помощь [31]. В литературе также обсуждается роль снижения экспрессии генов *CHI3L1*, *FBLN4*, *EMP3*, *IGFBP2*, *IGFBP3*, *LGALS3*, *MAOB*, *PDPN*, *SERPING1* и *TIMP1*. Из-за небольшого числа пациентов, имеющих феномен ДЖ с глиобlastомами, сравнительные исследования генетических различий с пациентами, имеющими стандартные сроки OS, — сложная задача. Чтобы улучшить ведение пациентов и клинические результаты, необходим тщательный «омический» или мультимодальный подход для выявления различий между краткосрочной и долгосрочной выживаемостью пациентов с глиобlastомами головного мозга [31].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В представленной серии пациенты-«долгожители» с глиобlastомами головного мозга достоверно чаще имели молодой возраст, тенденцию к однодолевой локализации процесса, отсутствие инвазии в глубинные структуры мозга (мозолистое тело, подкорковые ганглии, таламус). На длительную выживаемость достоверно не оказывали влияние общий объем опухоли, наличие в ней кровоизлияний, интенсивность контрастирования, соотношение объемов контрастной и не-контрастной частей глиобlastомы, сторона поражения и близость функционально значимых зон. Около 50 % пациентов с феноменом «долгожительства», в отличие от пациентов с низкой выживаемостью, повторно прооперированы при наступлении рецидива заболевания. Все пациенты группы «долгожителей» получили достоверно более длительные курсы химиотерапии как после 1-й операции, так и при рецидиве заболевания. Важным представляется высокая частота повторной лучевой терапии при рецидивах опухоли у пациентов с феноменом «долгожительства». Пациенты обеих исследуемых групп не отличались по частоте выявления мутации *IDH1*.

ОГРАНИЧЕНИЯ ТЕКУЩЕГО ИССЛЕДОВАНИЯ

1. Сравнительный анализ влияния радикальности резекции глиобlastом на феномен «долгожительства» не выполнен, поскольку не было достаточного количества ранних послеоперационных МРТ в ретроспективной группе контроля.
2. Мутация *IDH1* определена всего у 15 из всех (41) пациентов в серии; во всех случаях применяли иммуногистохимический метод (R132H).
3. Для более детального генетического исследования пациентов с глиобlastомами и феноменом «долгожительства» необходимо применение секвенирования нового поколения для анализа *IDH1/2*, *ATRX*, *TERT*, p53, *EGFR*, *PDGFRA*, *MGMT* и *H3F3*, что в данной работе выполнено в единичных случаях (4 пациента).

Литература | References

1. Jiang H., Zeng W., Ren X. et al. Super-early initiation of temozolomide prolongs the survival of glioblastoma patients without gross-total resection: A retrospective cohort study. *J Neurooncol* 2019;144(1):127–35. DOI: 10.1007/s11060-019-03211-1
2. Tamimi A.F., Juweid M. Epidemiology and outcome of glioblastoma. Chapter 8. In: *Glioblastoma*. Ed. by S. De Vleeschouwer. Brisbane (AU): Codon Publications, 2017. DOI: 10.15586/codon.glioblastoma.2017.ch8
3. Горайнов С.А., Гольдберг М.Ф., Голанов А.В. и др. Феномен длительной выживаемости пациентов с глиобlastомами. Часть I: роль клинико-демографических факторов и мутации *IDH1* (R132H). Журнал «Вопросы нейрохирургии» им. Н.Н. Бурденко 2017;81(3):5–16. DOI: 10.17116/neiro20178135-16
4. Горайнов С.А., Гольдберг М.Ф., Голанов А.В. et al. The phenomenon of long-term survival in glioblastoma patients. Part I: the role of clinical and demographic factors and an *IDH1* mutation (R 132 H). *Zhurnal voprosy neurokhirurgii im. N.N. Burdenko* = Burdenko's Journal of Neurosurgery 2017;81(3):5–16. (In Russ.). DOI: 10.17116/neiro20178135-16
5. Первичные опухоли центральной нервной системы. Клинические рекомендации. М., 2020. Доступно по: <https://ruans.org/Text/Guidelines/primary-tumors-of-cns-2020.pdf>.

- Primary tumors of the central nervous system: Clinical guidelines. Moscow, 2020. Available at: <https://ruans.org/Text/Guidelines/primary-tumors-of-cns-2020.pdf>. (In Russ.).
5. Мацко М.В., Мацко Д.Е., Волков Н.М. и др. 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 Matsko M.V., Matsko D.E., Volkov N.M. et al. Morphological and molecular genetic features of primary glioblastomas in patients with unusually high life expectancy. Sibirskii onkologicheskii zhurnal = Siberian journal of oncology 2019;18(3):34–44. (In Russ.). DOI: 10.21294/1814-4861-2019-18-3-34-44
 6. Barbagallo G.M., Paratore S., Caltabiano R. et al. Long-term therapy with temozolomide is a feasible option for newly diagnosed glioblastoma: A single-institution experience with as many as 101 temozolomide cycles. Neurosurg Focus 2014;37(6):E4. DOI: 10.3171/2014.9.FOCUS14502
 7. Park J.K., Hodges T., Arko L. et al. Scale to predict survival after surgery for recurrent glioblastoma multiforme. J Clin Oncol 2010;28(24):3838–43. DOI: 10.1200/JCO.2010.30.0582
 8. Johnston A., Creighton N., Parkinson J. et al. Ongoing improvements in postoperative survival of glioblastoma in the temozolomide era: a population-based data linkage study. Neurooncol Pract 2020;7(1):22–30. DOI: 10.1093/nop/npz021
 9. Кобяков Г.Л., Абсаямова О.В., Аникеева О.Ю. и др. Практические рекомендации по лекарственному лечению первичных опухолей центральной нервной системы. Злокачественные опухоли 2015;(4s):55–79. DOI: 10.18027/2224-5057-2015-4s-55-79 Kobayakov G.L., Absalyamova O.V., Anikeeva O.Yu. et al. Practical recommendations for drug treatment of primary tumors of the central nervous system. Malignant tumours 2015;(4s):55–79. (In Russ.). DOI: 10.18027/2224-5057-2015-4s-55-79
 10. Голанов А.В. Глиобластомы больших полушарий головного мозга: результаты комбинированного лечения и факторы, влияющие на прогноз. Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М., 1999. Golanov A.V. Glioblastomas of the cerebral hemispheres: results of combined treatment and factors affecting prognosis. Abstract of the dis. ... of doctor of med. sciences. Moscow, 1999. (In Russ.).
 11. Кобяков Г.Л., Абсаямова О.В., Ураков С.В. и др. Антиангиогенная терапия в лечении глиобластомы: обзор и собственные клинические данные. Современная онкология 2009;(1):17–24. Kobayakov G.L., Absalyamova O.V., Urakov S.V. et al. Antiangiogenic therapy in glioblastoma treatment: review and personal experience. Sovremennaya onkologiya = Journal of Modern Oncology 2009;(1):17–24. (In Russ.).
 12. Кобяков Г.Л., Смолин А.В., Бекашев А.Х. и др. Лечение рецидива глиобластомы: есть ли успехи? Опухоли головы и шеи 2014;(3):12–21. DOI: 10.17650/2222-1468-2014-0-3-872-878 Kobayakov G.L., Smolin A.V., Bekyashev A.Kh. et al. Treatment of recurrent glioblastoma: is there any success? Opukholy golovy i shei = Head and Neck Tumors (HNT) 2014;(3):12–21. (In Russ.). DOI: 10.17650/2222-1468-2014-0-3-872-878
 13. Кобяков Г.Л., Абсаямова О.В., Бекашев А.Х. и др. Практические рекомендации по лекарственному лечению первичных опухолей центральной нервной системы. Злокачественные опухоли 2020;10(3s2-1):109–33. DOI: 10.18027/2224-5057-2020-10-3s2-07 Kobayakov G.L., Absalyamova O.V., Bekyashev A.Kh. et al. Practical guidelines for drug treatment of primary tumors of the central nervous system. Malignant tumours 2020;10(3s2-1):109–33. (In Russ.). DOI: 10.18027/2224-5057-2020-10-3s2-07
 14. Kim I.H. Appraisal of re-irradiation for the recurrent glioblastoma in the era of *MGMT* promotor methylation. Radiat Oncol J 2019;37(1):1–12. DOI: 10.3857/roj.2019.00171
 15. Мацко М.В., Скляр С.С., Улитин А.Ю. и др. Изменение уровня экспрессии гена *MGMT* у пациентов с первичной глиобластомой после рецидива. Влияние клинических характеристик и экспрессии гена *MGMT* на продолжительность жизни больных. Сибирский онкологический журнал 2021;(3):5–17. Matsko M.V., Sklyar S.S., Ulitin A.Yu. et al. Changes in the *MGMT* gene expression in patients with primary glioblastoma after relapse. Influence of clinical characteristics and *MGMT* expression on survival of patients. Sibirskii onkologicheskii zhurnal = Siberian journal of oncology 2021;(3):5–17. (In Russ.). DOI: 10.21294/1814-4861-2021-20-3-5-17
 16. Stark A.M., van de Bergh J., Hedderich J. et al. Glioblastoma: clinical characteristics, prognostic factors and survival in 492 patients. Clin Neurol Neurosurg 2012;114(7):840–5. DOI: 10.1016/j.clineuro.2012.01.026
 17. Brown N.F., Ottaviani D., Tazare J. et al. Survival outcomes and prognostic factors in glioblastoma. Cancers (Basel) 2022;14(13):3161. DOI: 10.3390/cancers14133161
 18. Mukherjee S., Wood J., Liaquat I. et al. Craniotomy for recurrent glioblastoma: Is it justified? A comparative cohort study with outcomes over 10 years. Clin Neurol Neurosurg 2020;188:105568. DOI: 10.1016/j.clineuro.2019.105568
 19. Sanai N., Snyder L.A., Honea N.J. et al. Intraoperative confocal microscopy in the visualization of 5-aminolevulinic acid fluorescence in low-grade gliomas. J Neurosurg 2011;115(4):740–8. DOI: 10.3171/2011.6.JNS11252
 20. Kaneko S., Eljamel M.S. Fluorescence image-guided neurosurgery. Future Oncology 2017;13(26):2341–8. DOI: 10.2217/fon-2017-0194
 21. Solomons M.R., Jaunmuktane Z., Weil R.S. et al. Seizure outcomes and survival in adult low-grade glioma over 11 years: living longer and better. Neurooncol Pract 2020;7(2):196–201. DOI: 10.1093/nop/npz056
 22. Scherer H.J. A critical review: The pathology of cerebral gliomas. J Neurol Psychiatry 1940;3(2):147–77. DOI: 10.1136/jnnp.3.2.147
 23. Halperin E.C., Burger P.C., Bullard D.E. The fallacy of the localized supratentorial malignant glioma. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1988;15(2):505–9. DOI: 10.1016/s0360-3016(98)90036-0
 24. Parsa A.T., Wachhorst S., Lamborn K.R. et al. Prognostic significance of intracranial dissemination of glioblastoma multiforme in adults. J Neurosurg 2005;102(4):622–8. DOI: <https://doi.org/10.3171/jns.2005.102.4.0622>
 25. Jakola A.S., Bouget D., Reinertsen I. et al. Spatial distribution of malignant transformation in patients with low-grade glioma. J Neurooncol 2020;146(2):373–80. DOI: 10.1007/s11060-020-03391-1
 26. Lasocki A., Gaillard F. Non-contrast-enhancing tumor: A new frontier in glioblastoma research. AJNR Am J Neuroradiol 2019;40(5):758–65. DOI: 10.3174/ajnr.A6025
 27. Boxerman J.L., Zhang Z., Safriel Y. et al. Prognostic value of contrast enhancement and FLAIR for survival in newly diagnosed glioblastoma treated with and without bevacizumab: results from ACRIN 6686. Neuro Oncology 2018;20(10):1400–10. DOI: 10.1093/neuonc/noy049
 28. Fyllingen E.H., Bø L.E. Survival of glioblastoma in relation to tumor location: a statistical tumor atlas of a population-based cohort. Acta Neurochirurg 2021;163:1895–905. DOI: 10.1007/s00701-021-04802-6
 29. Armocida D., Pesce A., Palmieri M. Periventricular zone involvement as a predictor of survival in glioblastoma patients: A single centre cohort-comparison investigation concerning a distinct clinical entity. Interdisc Neurosurg 2021;25:101185. DOI: 10.1016/j.inat.2021.101185
 30. Friedlein K., Bozhkov Y., Hore N. et al. A new functional classification system (FGA/B) with prognostic value for glioma patients. Sci Rep 2015;(5):12373. DOI: 10.1038/srep12373
 31. Jovčevska I. Genetic secrets of long-term glioblastoma survivors. Bosn J Basic Med Sci 2019;19(2):116–24. DOI: 10.17305/bjbm.2018.3717

Вклад авторов

С.А. Горайнов: концепция и дизайн, предоставление материалов или данных пациентов, сбор и обобщение данных, анализ и интерпретация данных, написание текста статьи;
Н.Н. Маслова, Н.В. Юрьева: редактирование статьи;
А.Ю. Беляев: предоставление материалов или данных пациентов;
Д.Р. Ахмадуллина, А.И. Баталов, К.С. Соложенцева, Д.В. Гусев: сбор и обобщение данных, анализ и интерпретация данных;
М.В. Рыжова, Г.Л. Кобяков, О.В. Абсальямова: анализ и интерпретация данных;
Д.И. Пичхелаури, Д.Ю. Усачев, Н.Е. Захарова, А.В. Голанов, И.Н. Пронин: концепция и дизайн;
А.Е. Быканов: сбор и обобщение данных;
А.С. Беляшова: написание текста статьи.

Authors' contribution

S.A. Goryaynov: research idea and design of the study, collection and analysis of archival documents, data analysis and interpretation, writing and editing of the article, search and analysis for literary sources, final scientific editing of the article;
N.N. Maslova, N.V. Yuryeva: editing of the article;
A.Yu. Belyaev: collection and analysis of archival documents;
D.R. Akhmadullina, A.I. Batalov, K.S. Solozhentseva, D.V. Gusev: collection and analysis of archival documents, data analysis and interpretation;
M.V. Ryzhova, G.L. Kobaykov, O.V. Absalyamova: data analysis and interpretation;
D.I. Pitskhelauri, D.Yu. Usachev, N.E. Zakharova, A.V. Golanov, I.N. Pronin: research idea and design of the study;
A.E. Bykanov: data collection and analysis;
A.S. Belyashova: article writing.

ORCID авторов / ORCID of authors

С.А. Горайнов / S.A. Goryaynov: <https://orcid.org/0000-0002-6480-3270>
Н.Н. Маслова / N.N. Maslova: <https://orcid.org/0000-0003-0183-5643>
Н.В. Юрьева / N.V. Yuryeva: <https://orcid.org/0000-0001-9419-3533>
А.Ю. Беляев / A.Yu. Belyaev: <https://orcid.org/0000-0002-2337-6495>
Д.Р. Ахмадуллина / D.R. Akhmadullina: <https://orcid.org/0000-0001-6491-2891>
А.И. Баталов / A.I. Batalov: <https://orcid.org/0000-0002-8924-7346>
К.С. Соложенцева / K.S. Solozhentseva: <https://orcid.org/0000-0001-9984-9327>
М.В. Рыжова / M.V. Ryzhova: <https://orcid.org/0000-0001-7206-6365>
Г.Л. Кобяков / G.L. Kobaykov: <https://orcid.org/0000-0002-7651-4214>
О.В. Абсальямова / O.V. Absalyamova: <https://orcid.org/0000-0002-9062-6212>
Д.И. Пичхелаури / D.I. Pitskhelauri: <https://orcid.org/0000-0003-0374-7970>
Д.Ю. Усачев / D.Yu. Usachev: <https://orcid.org/0000-0002-9811-9442>
А.Е. Быканов / A.E. Bykanov: <https://orcid.org/0000-0002-0588-4779>
Н.Е. Захарова / N.E. Zakharova: <https://orcid.org/0000-0002-0516-3613>
А.С. Беляшова / A.S. Belyashova: <https://orcid.org/0000-0001-6650-7566>
А.В. Голанов / A.V. Golanov: <https://orcid.org/0000-0002-0976-4547>
Д.В. Гусев / D.V. Gusev: <https://orcid.org/0000-0002-0931-1636>
И.Н. Пронин / I.N. Pronin: <https://orcid.org/0000-0002-4480-0275>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Работа выполнена при поддержке Министерства образования и науки Российской Федерации, грант № 075-15-2021-1343 «Развитие биоресурсной коллекции опухолей нервной системы человека с молекулярно-генетической паспортизацией для персонализированного лечения пациентов с нейроонкологическими заболеваниями».

Funding. This work was supported by the Ministry of Education and Science of the Russian Federation, grant No. 075-15-2021-1343 "Development of a bioresource collection of human nervous system tumors with molecular genetic certification for personalized treatment of patients with neuro-oncological diseases".

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики

Авторы соблюдали права пациентов и правила биоэтики.

Compliance with patient rights and principles of bioethics

The authors complied with patient rights and principles of bioethics.

Статья поступила: 22.04.2024. Принята к публикации: 19.11.2024. Опубликовано онлайн: 11.06.2025.

Article submitted: 22.04.2024. Accepted for publication: 19.11.2024. Published online: 11.06.2025.