

doi: 10.17116/neiro20178135-16

## Феномен длительной выживаемости пациентов с глиобластомами. Часть I: роль клинико-демографических факторов и мутации IDH1 (R 132 H)

К.м.н. С.А. ГОРЯЙНОВ<sup>1</sup>, М.Ф. ГОЛЬДБЕРГ<sup>1,2</sup>, д.м.н., проф. А.В. ГОЛАНОВ<sup>1</sup>, к.м.н. С.В. ЗОЛотова<sup>1</sup>, к.м.н. Л.В. ШИШКИНА<sup>1</sup>, д.м.н. М.В. РЫЖОВА<sup>1</sup>, д.м.н. Д.И. ПИЦХЕЛАУРИ, к.м.н. В.Ю. ЖУКОВ<sup>1</sup>, член-корр. РАН, проф. Д.Ю. УСАЧЕВ<sup>1</sup>, к.м.н. А.Ю. БЕЛЯЕВ<sup>1</sup>, А.В. КОНДРАШОВ<sup>2</sup>, В.А. ШУРХАЙ<sup>1</sup>, акад. РАН А.А. ПОТАПОВ<sup>1</sup>

<sup>1</sup> ФГАУ «Национальный научно-практический центр нейрохирургии им. акад. Н.Н. Бурденко» Минздрава России, Москва, Россия;

<sup>2</sup> ФГБОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России, Москва, Россия

Медиана общей выживаемости пациентов с глиобластомами составляет около 15 мес. Лишь небольшое количество пациентов переживают 3 года. Факторы благоприятного прогноза при «феномене долгожительства» у больных с глиобластомами в настоящее время до конца не изучены.

**Цель исследования** — определить частоту встречаемости пациентов-«долгожителей» с глиобластомами, идентифицировать клинические предикторы благоприятного прогноза, выявить наличие и прогностическую значимость мутации IDH1.

**Материал и методы.** Среди 1494 пациентов, оперированных в Институте нейрохирургии им. Н.Н. Бурденко (ныне — Национальный научно-практический центр нейрохирургии им. акад. Н.Н. Бурденко) с 2007 по 2012 г. по поводу глиобластом, выявлены 84 (5,6%) пациента, проживших более 3 лет после первичной операции. Относительно всех пациентов гистологические препараты были пересмотрены, проведено иммуногистохимическое исследование на наличие мутантного протеина IDH1. Общая выживаемость высчитывалась с момента первой операции до даты последней консультации или смерти, безрецидивный период — с момента первой операции до прогрессии опухоли по данным МРТ-исследования.

**Результаты.** Медиана возраста у пациентов-«долгожителей» с глиобластомой составила 45 лет (в среднем 19—65 лет). Все опухоли были расположены супратенториально. Медиана индекса функционального состояния по шкале Карновского на момент операции составила 80 (диапазон 70—100). Всем пациентам было проведено микрохирургическое удаление опухоли с последующей химиолучевой терапией. Медиана безрецидивного периода составила 36 мес (5—98 мес). Уровень общей выживаемости в 48, 60 и 84 мес был достигнут у 23, 15 и 6% пациентов соответственно. Среди 49 образцов, доступных для анализа на IDH1, 14 (28,6%) имели мутантный протеин. Достоверной разницы показателей выживаемости у пациентов с положительным и отрицательным IDH1 не выявлено (44,1 мес против 40,8 мес;  $p>0,05$ ).

**Заключение.** Значимость различных факторов, которые могут являться предикторами благоприятного течения болезни, обсуждаются в литературе. Данная работа является первым фрагментом анализа прогностически значимых факторов, позитивно влияющих на общую выживаемость больных с глиобластомой. В нашей серии предикторами благоприятного прогноза для пациентов-«долгожителей» с верифицированным диагнозом «глиобластома» оказались: молодой возраст, супратенториальное расположение опухоли, высокий индекс Карновского до операции, удаление опухоли. Прогностическая значимость мутации в гене IDH1 с использованием иммуногистохимических методов в нашей серии не выявлена; для дальнейшего анализа необходимо использование метода прямого секвенирования. Планируется проведение исследований других морфологических и молекулярно-генетических особенностей опухолей, объясняющих факт «долгожительства» пациентов с глиобластомой, а также роли различных вариантов комбинированного химиолучевого лечения.

*Ключевые слова:* глиобластома, иммуногистохимия, длительная выживаемость, биомаркеры.

## 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)

S.A. GORYAYNOV<sup>1</sup>, M.F. GOL'DBERG<sup>1,2</sup>, A.V. GOLANOV<sup>1</sup>, S.V. ZOLOTOVA<sup>1</sup>, L.V. SHISHKINA<sup>1</sup>, M.V. RYZHOVA<sup>1</sup>, D.I. PITSKHELAURI, V.Yu. ZHUKOV<sup>1</sup>, D.YU. USACHEV<sup>1</sup>, A.Yu. BELYAEV<sup>1</sup>, A.V. KONDRASHOV<sup>2</sup>, V.A. SHURKHAY<sup>1</sup>, A.A. POTAPOV<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Burdenko Neurosurgical Institute, Moscow, Russia; <sup>2</sup>Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia

The median overall survival of glioblastoma patients is about 15 months. Only a small number of patients survive 3 years. The factors of a favorable prognosis for the «longevity phenomenon» in glioblastoma patients are not fully understood.

**Objective** — to determine the occurrence rate of long-living patients with glioblastomas, identify clinical predictors of a favorable prognosis, and identify the presence and prognostic significance of an IDH1 mutation.

**Material and methods.** Among 1494 patients operated on for glioblastoma at the Burdenko Neurosurgical Institute from 2007 to 2012, there were 84 (5.6%) patients who lived more than 3 years after primary surgery. In all the cases, histological specimens were reviewed, and immunohistochemical detection of a mutant IDH1 protein was performed. Overall survival was calculated

from the time of first surgery to the date of the last consultation or death, and the recurrence-free period was calculated from the time of first surgery to MRI-verified tumor progression.

**Results.** The median age of long-living patients with glioblastoma was 45 years (19—65 years). All tumors were located supratentorially. The median Karnofsky performance status score at the time of surgery was 80 (range, 70—100). All patients underwent microsurgical resection of the tumor, followed by chemoradiotherapy. The median recurrence-free period was 36 months (5—98 months). Overall survival of 48, 60, and 84 months was achieved in 23, 15 and 6% of patients, respectively. Among 49 specimens available for the IDH1 analysis, 14 (28.6%) specimens had a mutant protein. There was no significant difference in survival rates in patients with positive and negative results for IDH1 (44.1 vs. 40.8 months;  $p>0.05$ ).

**Conclusion.** The significance of various factors that may be predictors of a favorable course of the disease is discussed in the literature. This work is the first part of analysis of prognostically significant factors positively affecting overall survival of glioblastoma patients. In our series, the predictors of a favorable prognosis for long-living patients with the verified diagnosis of glioblastoma were as follows: young age, the supratentorial location of the tumor, a high Karnofsky score before surgery, and tumor resection. In our series, we used immunohistochemical tests and found no prognostic significance of the IDH1 gene mutation; further analysis will require application of direct sequencing. We plan to study other morphological and molecular genetic features of tumors, which explain prolonged survival of glioblastoma patients, as well as the role of various types of combined chemoradiation treatment.

*Keywords:* glioblastoma, immunohistochemistry, long-term survival, biomarkers.

### Список сокращений:

МРТ — магнитно-резонансная томография

ПЭТ — позитронно-эмиссионная томография

ОФЭКТ — однофотонная эмиссионная компьютерная томография

5-АЛК — 5-аминолевуленовая кислота

Глиобластома является наиболее частой первичной злокачественной опухолью головного мозга с крайне неблагоприятным прогнозом [1]. Встречаемость данной патологии составляет 3,5 случая на 100 000 населения ежегодно [2]. Несмотря на совершенствование методов диагностики и хирургического лечения, химио- и радиотерапии, медиана общей выживаемости пациентов с этим диагнозом составляет около 15 мес [3, 4]. Авторы по-разному определяют критерии длительной относительно средних сроков выживаемости таких пациентов. В большинстве случаев длительной выживаемостью считают 36 мес и более, считая от первой операции. По данным литературы, от 2,2 до 21% пациентов живут 3 года (табл. 1).

Ранее были выделены различные факторы, влияющие на продолжительность жизни пациентов с глиобластомой, включая возраст, пол, состояние на момент операции, первичный или вторичный характер опухоли, объем и локализацию новообразования, степень радикальности удаления, особенности адьювантного лечения, время наступления рецидива, факт повторной операции [14—16].

Среди молекулярных маркеров наиболее обсуждаемыми и включенными ВОЗ [17] в последнюю версию классификации опухолей центральной нервной системы (ЦНС) являются метилирование MGMT [18, 19] и мутации в генах *IDH1/IDH2* [20]. *IDH1* — ген, кодирующий синтез изоцитрат-дегидрогеназы, который катализирует окислительное декарбокислирование изоцитрата в альфа-кетоглутарат. Дикарий (немутированный) тип белка *IDH1* может быть найден в цитоплазме, пероксисомах и эндоплазматической сети. *IDH2* — аналогичный *IDH1* белок, однако находится только в митохондриях;

*IDH1* и *IDH2* встречаются в соотношении примерно 10:1. Ферменты *IDH1/IDH2* являются ключевым элементом цикла Кребса, лимитирующим его общую скорость работы. Любые значительные мутации в *IDH1/IDH2* приводят к остановке цикла Кребса и накоплению онкометаболита 2-гидроксиглутарата вместо альфа-кетоглутарата. До конца неизвестно, как именно мутации *IDH1/IDH2* влияют на биологию опухоли, поскольку их эффекты плеiotропны. Так как функция фермента известна, существует гипотеза, что мутации *IDH1/IDH2* снижают количество НАДФ-Н (метаболит пентозофосфатного пути) вследствие массивного расхода глюкозы на анаэробный гликолиз и в конце концов приводят к неспособности клеток нейтрализовать свободные радикалы, что и делает их более чувствительными к радио- и химиотерапии [21]. Точковые мутации гена *IDH1* в кодоне 132, возникающие в глиобластомах, являются гетерозиготными и соматическими и характеризуются заменой пары оснований гуанина на аденин в результате замены аминокислоты аргинина (R) в позиции 132 на гистидин (H) (R 132 H). Глиобластомы с мутацией гена *IDH*, как правило, являются вторичными и имеют более благоприятные показатели общей выживаемости [22, 23]. В то же время есть данные о наличии данной мутации и в первичных глиобластомах [24]. Согласно последней классификации опухолей ЦНС ВОЗ, рекомендуется проводить анализ на *IDH1/IDH2* в качестве метода диагностики глиальных опухолей [17].

Цель настоящего исследования — изучить феномен длительной выживаемости (>36 мес) у пациентов с глиобластомой, прооперированных в Национальном научно-практическом центре нейрохирургии им. акад. Н.Н. Бурденко с 2007 по 2012 г.

**Таблица 1. Частота встречаемости пациентов-«долгожителей» с диагнозом глиобластома**

Автор, год	Число пациентов	Количество «долгожителей», абс. (%)	Критерий «долгожительства», год
F. Vertosick и соавт., 1992 [5]	556	22 (4)	>4
K. Chandler и соавт., 1993 [6]	449	22 (5)	>5
M. Salzman и соавт., 1994 [7]	213	32 (15)	>3
R. McLendon и E. Halperin, 2003 [8]	766	17 (2,2)	>3
A. Hottinger и соавт., 2009 [9]	352	39 (11)	>3
Y. Sonoda и соавт., 2009 [10]	123	18 (14,6)	>3
R. Stupp и соавт., 2009 [11]	254	41 (16)	>3
		25 (9,8)	>5
C. Hartmann и соавт., 2013 [12]	326	69 (21)	>3
J. Sarmiento и соавт., 2015 [13]	453	40 (8,8)	>3
Текущее исследование	1494	84 (5,6%)	>3

### Задачи:

- 1) определить частоту встречаемости пациентов-«долгожителей» с впервые выявленной глиобластомой;
- 2) установить значимость клинико-демографических предикторов благоприятного прогноза;
- 3) при наличии в глиобластомах мутации IDH1 уточнить ее прогностическую значимость.

### Материал и методы

Проведен ретроспективный анализ данных 1494 пациентов, оперированных в ННПЦН им. акад. Н.Н. Бурденко с 2007 по 2012 г. по поводу глиобластомы.

Критерии включения в исследование: возраст старше 18 лет, первое хирургическое вмешательство, проведенное в ННПЦН им. Н.Н. Бурденко, период общей выживаемости более 36 мес с момента первой операции, наличие данных о времени наступления рецидива(-ов) и общей продолжительности жизни.

Отсутствие данных о наличии мутантного протеина IDH1 не являлось критерием исключения.

Проанализированы следующие катamnестические данные пациентов:

- возраст на момент первой операции;
- пол;
- локализация опухоли;
- состояние по шкале Карновского на момент операции;
- дата операции, даты повторных операций;
- гистологический диагноз;
- результат иммуногистохимического анализа на мутацию IDH1;
- режим первой линии лечения;
- сведения о второй и последующих линиях химио- и лучевой терапии;
- дата смерти.

Общая выживаемость рассчитывалась с момента первой операции до даты последней консультации

или смерти. Безрецидивный период рассчитывался с момента первой операции до верификации прогрессии опухоли с помощью магнитно-резонансной томографии (МРТ) и в ряде наблюдений — позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ) с аминокислотами.

Гистологический диагноз устанавливался на основе микроскопического исследования в соответствии с патоморфологической классификацией опухолей ЦНС ВОЗ [25] (русский перевод по ссылке [26]). В нашем исследовании все гистологические препараты были пересмотрены двумя опытными нейропатоморфологами независимо от ранее выполненных исследований.

Все операции удаления опухоли проводились с использованием стандартной микрохирургической техники и операционной оптики. При локализации глиобластомы вблизи функционально значимых корковых зон и проводящих путей использовался нейрофизиологический контроль, при необходимости — удаление в условиях пробуждения, в части случаев применялась интраоперационная флуоресцентная диагностика с 5-аминолевуленовой кислотой (5-АЛК).

Для анализа мутантного протеина IDH1 использовалось иммуногистохимическое исследование с антителами Anti-Human IDH1 R 132 H astrocytoma and oligodendroglioma tumor cell marker mouse monoclonal antibody (Dianova clone: H09 разведение 1:20). Иммуногистохимическое исследование проводилось с использованием полуавтоматического иммунофлуоресцентера Dako Autostainer Link 48 согласно протоколу, рекомендуемому производителем прибора. Большинство исследований были проведены ретроспективно.

### Статистический анализ

Статистическая обработка осуществлялась с помощью IBM SPSS Statistics 23.0. Рассчитывались средние величины, стандартное отклонение (при нормальном распределении), медиана и квартили

Me (P25; P75) при ненормальных распределениях. Анализ выживаемости и времени до прогрессии проводился по кривым Каплана—Майера. Общая выживаемость оценивалась как промежуток времени с момента проведения первой операции до смерти или окончания исследования. Время до прогрессии заболевания (рецидив) оценивалось как промежуток от первой проведенной операции до обнаружения прогрессии заболевания при МРТ-контроле или окончании исследования. Для оценки безрецидивного периода и общей выживаемости для пациентов с мутацией и диким типом IDH1 использовались критерии Фишера. Результаты считались статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

## Результаты

Среди 1494 пациентов, оперированных по поводу глиобластом с января 2007 г. по январь 2012 г., 97 (6,5%) к моменту завершения исследования прожили 36 мес и более. Из дальнейшего анализа были исключены 2 пациента с вторичными глиобластомами, а также 11 пациентов, у которых после пересмотра гистологических препаратов диагноз был изменен на анапластическую плеоморфную ксанто-астроцитому (6 наблюдений), анапластическую олигоастроцитому (4) и анапластическую астроцитому (табл. 2).

В последующий анализ включены 84 (5,6%) пациента (44 (52%) женщины и 40 (48%) мужчин в возрасте 45 лет (в среднем 19—65 лет) с пересмотренным и подтвержденным двумя опытными нейропатоморфологами диагнозом «глиобластома». Все опухоли были супратенториальной локализации: 42 (50%) левополушарных, 35 (42%) правополушарных, 5 (6%) — оба полушария, 2 (2%) опухоли пинеальной области. Медиана функционального индекса Карновского до первой операции составила 80 (70—100).

Всем пациентам (100%) было проведено микрохирургическое удаление опухоли. Пациентов со стереотаксической биопсией в анализируемой группе не было. 20 (24%) пациентов оперированы 2 раза, 6 пациентов — 3 раза. Комбинированное химиолучевое лечение получили 67 (81%) пациентов. Луче-

Таблица 2. Гистологические диагнозы после пересмотра

Диагноз, установленный в исследовании	Число пациентов, абс. (%)
Глиобластома	77 (81)
Глиобластома с олигокомпонентом	7 (7,4)
Анапластическая плеоморфная ксантоастроцитомы	6 (6,3)
Анапластическая олигоастроцитомы	4 (4,2)
Анапластическая астроцитомы	1 (1,1)
Всего	95 (100)

вое лечение после операции проведено в 83 (99%) случаях. Повторная лучевая терапия и радиохирургия при рецидиве была проведена 55 (66%) пациентам. Химиотерапия после лучевой терапии проводилась 80 (95%) пациентам, в том числе, 26 (32,5%) получили более 10 курсов темозоломида. Подробный анализ проведенного химиолучевого лечения и влияния различных опций адьювантной терапии на выживаемость пациентов с глиобластомами будет представлен в последующих публикациях.

Радионуклидные исследования (ПЭТ с аминокислотами и ОФЭКТ с  $^{99m}\text{Tc}$ -МИБИ) в группе пациентов-«долгожителей» на различных этапах лечения были проведены у 13 больных (21 исследование). Чаще они использовались для дифференциальной диагностики лучевого некроза и продолженного роста опухоли [27]. Более подробно применение ОФЭКТ-КТ с  $^{99m}\text{Tc}$ -МИБИ будет описано в следующей части данной серии работ, посвященной особенностям химиолучевого лечения у пациентов-«долгожителей» с глиобластомой.

Медиана безрецидивного периода составила 36 мес (5—98 мес). Период безрецидивной выживаемости в 12 мес был достигнут у 72 (86%) пациентов, 24 мес — у 57 (68%), 36 мес — у 45 (54%) пациентов. Медиану общей выживаемости невозможно посчитать в связи с тем, что большая часть пациентов была цензурирована (живы на момент исследования). Уровень общей выживаемости в 48, 60 и 84 мес был достигнут у 23, 15 и 6% пациентов соответственно. Медиана безрецидивного периода для повторно опе-

Таблица 3. Характеристики 84 пациентов-«долгожителей» с повторно пересмотренным диагнозом «глиобластома»

Переменные	Число или диапазон, абс. (%)
Общее количество пациентов-«долгожителей»:	84 (100)
мужчины	40 (48)
женщины	44 (52)
Медиана возраста на момент постановки диагноза, годы	45 (19—65)
Медиана индекса Карновского, годы	80 (70—100)
Медиана безрецидивного периода, мес	38 (5—104)
Локализация опухоли:	
правое полушарие	42 (50)
левое полушарие	35 (42)
оба полушария	5 (6)
пинеальная область	2 (2)
Операция по удалению опухоли	84 (100)
Повторные операции	20 (24)
две	14
три	6
Радиотерапия	83 (99)
Комбинированная химиолучевая терапия	67 (81)
Химиотерапия	80 (95)

Таблица 4. Средние значения и медианы времени до рецидива

IDH1-статус	Средняя величина				Медиана			
	подсчет	стандартное отклонение	95% CI		подсчет	стандартное отклонение	95% CI	
			нижний предел	верхний предел			нижний предел	верхний предел
IDH1–	40,794	5,841	29,345	52,242	25,000	2,947	19,224	30,776
IDH1 +	44,131	6,171	32,036	56,225	53,000	2,138	7,649	98,351
Общие	44,666	5,205	34,465	54,868	25,000	6,822	11,629	38,371

рированных пациентов составила 23,5 мес (в среднем 5–72 мес) и оказалась менее продолжительной, чем у пациентов с одной операцией, которая составила 42 мес (7–104 мес), (23,5 мес против 42 мес;  $p=0,0112$ ).

Данные по клинико-демографическим характеристикам материала и анатомической локализации опухолей представлены в табл. 3.

В нашей серии выявлены следующие факторы благоприятного прогноза: молодой возраст (медиана 45 лет), супратенториальная локализация (100%), высокий индекс Карновского (медиана 80), микрохирургическое удаление опухоли. Подавляющее большинство больных получили адъювантное химио- и лучевое лечение в различных режимах.

#### Анализ мутации IDH1

Для иммуногистохимического анализа на мутацию IDH1 оказались доступными 49 образцов. У 14 (28,6%) образцов был обнаружен мутантный протеин IDH1. Согласно последней классификации ВОЗ [17], в данном случае необходим был поиск собственно мутации в гене *IDH1* методом секвенирования. Однако данная технология в этой серии не использовалась. Пациенты, имеющие мутантный протеин IDH1, достоверно не имели более длительной

безрецидивной выживаемости по сравнению с пациентами, обладавшими диким типом IDH1 (40,8 мес против 44,1 мес; 95% CI;  $p>0,05$ ) (табл. 4, рис. 1, 2). Медиана общей выживаемости не была достигнута, так как большая часть пациентов с положительной мутацией в гене *IDH1* была цензурирована в связи с тем, что многие пациенты были живы на момент исследования.

#### Клинический пример

Пациент С., 54 лет, 28.05.07 был оперирован по поводу глиобластомы теменно-затылочной области правого полушария головного мозга. В анамнезе — в течение 3 мес нарастающая по интенсивности головная боль. На момент операции — удовлетворительное состояние, минимальная неврологическая симптоматика в виде оживления сухожильных рефлексов слева и начальные признаки внутричерепной гипертензии с умеренно полнокровными венами на глазном дне. Статус по шкале Карновского — 90. На рис. 3 представлены данные МРТ головного мозга без контрастного усиления от 27.04, на которой выявляется внутримозговая опухоль правой теменно-затылочной области с кистозным компонентом. Данные гистологического исследования: глиобластома, IDH1 отрицательная по иммуногистохимиче-

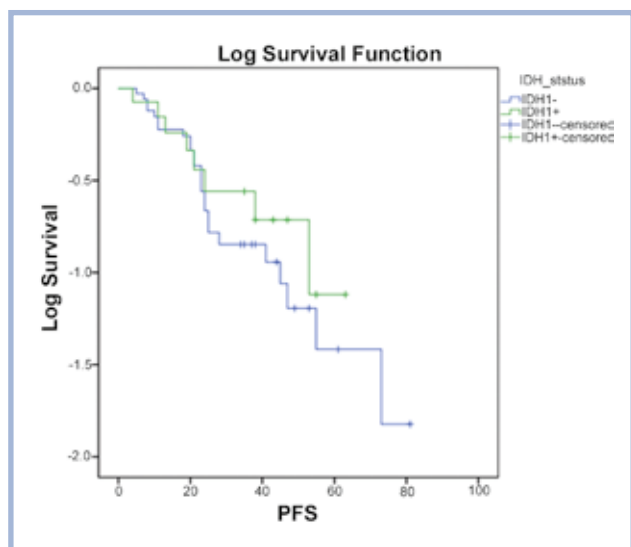


Рис. 1. График безрецидивной выживаемости по Каплану—Майеру.

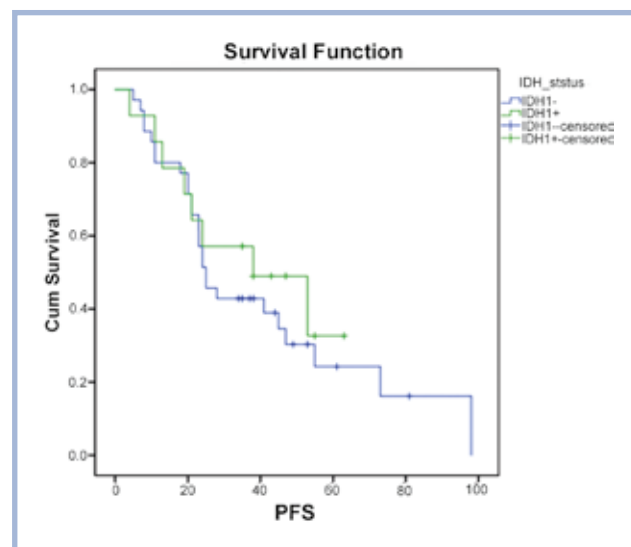
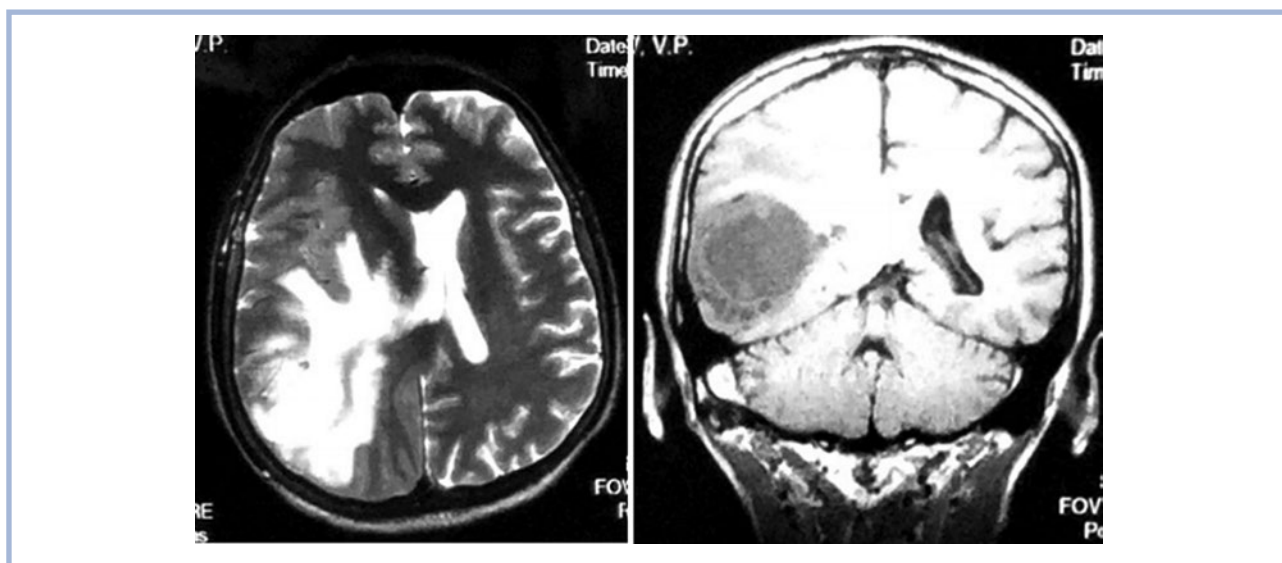
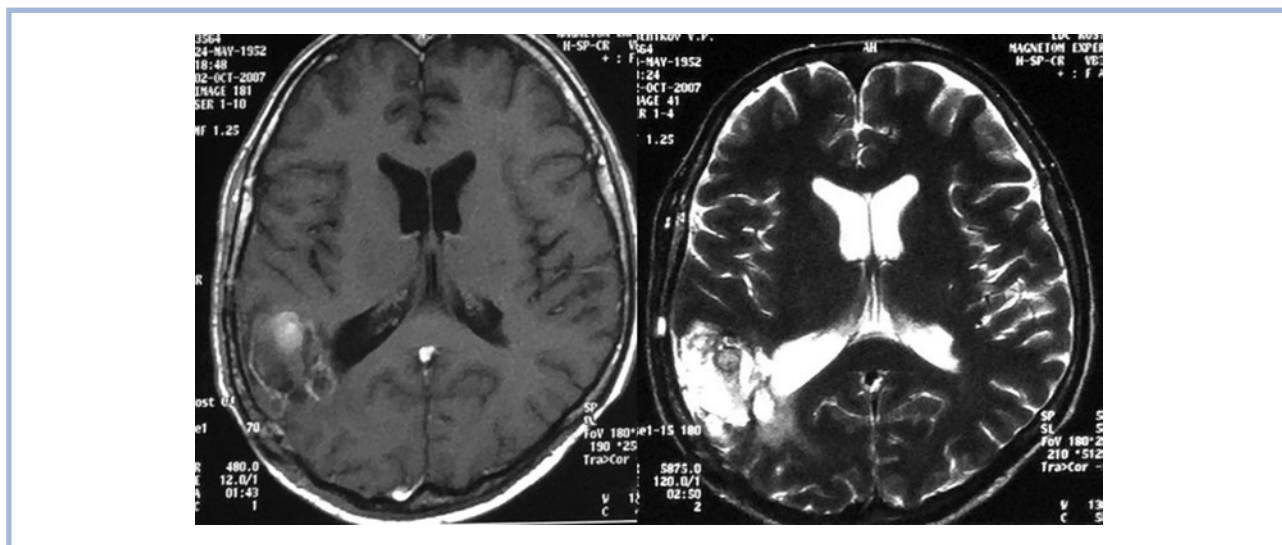


Рис. 2. График зависимости рисков рецидива по Каплану—Майеру.



**Рис. 3.** Предоперационные МРТ от 27.04.07.

Визуализируется внутримозговая опухоль правой теменно-затылочной области (слева — T2 аксиальный срез, справа — T1 коронарный срез).

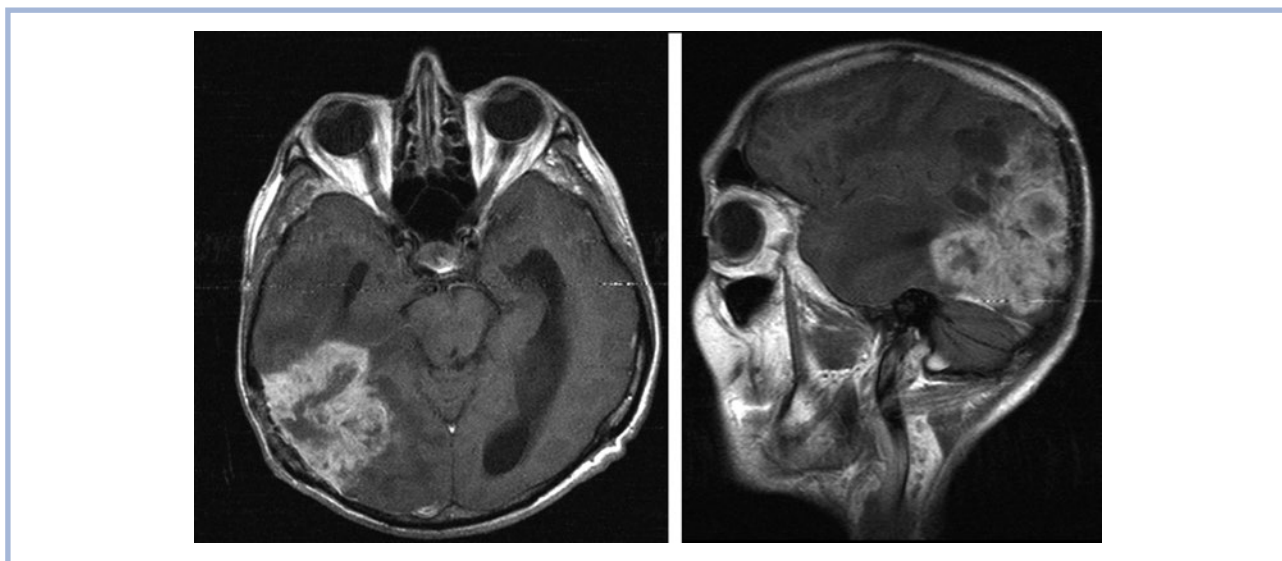


**Рис. 4.** Послеоперационные МРТ от 02.10.07.

Визуализируются послеоперационные изменения (слева — T1 аксиальный срез с контрастированием, справа — T2 аксиальный срез).

скому анализу. Послеоперационная МРТ представлена на **рис. 4**. Несмотря на рекомендации проведения локальной лучевой терапии в режиме классического фракционирования, пациенту по месту жительства провели облучение всего головного мозга и 3 курса химиотерапии темозоломидом. После чего в течение 8 лет больной не проходил обследования в ННПЦН им. Н.Н. Бурденко. В августе 2015 г. у него появился левосторонний умеренно-выраженный гемипарез. При МРТ головного мозга от 08.08.15 выявлено объемное образование в правой височно-затылочной области с выраженным масс-эффектом и накоплением контрастного вещества — локальный рецидив опухоли (**рис. 5**). Безрецидивный период со-

ставлял 98 мес. Сохранялось общее удовлетворительное состояние (80 баллов по шкале Карновского). 10.08.15 выполнена повторная операция — субтотальное удаление опухоли в правой теменно-затылочно-височной области с использованием флуоресцентной микроскопии и нейрофизиологическим контролем. Результат повторной биопсии: глиосаркома (IDH1 отрицательная). В послеоперационном периоде отмечался частичный регресс левостороннего гемипареза. С учетом значительного объема остатков опухоли лучевая терапия на момент выписки не была показана, и пациенту было рекомендовано начать лечение с проведения химиотерапии темозоломидом и карбоплатином. Было проведено 4 курса



**Рис. 5. Преоперационные МРТ от 08.08.15.**

Визуализируется рецидив глиобластомы в зоне предшествующей операции (слева — Т1 аксиальный срез с контрастированием, справа — Т1 сагиттальный срез с контрастированием).

полихимиотерапии (завершена в апреле 2016 г.), которую пациент самостоятельно прекратил. При МРТ головного мозга от 27.06.16: выраженная прогрессия опухоли с масс-эффектом и распространением на противоположное полушарие. Несмотря на изменение схемы химиотерапии на Авастин, пациент скончался в октябре 2016 г., через 113 мес после постановки диагноза и через 14 мес после удаления рецидива.

Данное наблюдение показывает значимость клинико-демографических факторов: относительно молодой возраст (54 года), высокий индекс функционального состояния и полушарная локализация опухоли. Несмотря на несоблюдение рекомендаций и несоответствие адъювантного лечения существующим стандартам, отмечен длительный безрецидивный период — в течение 98 (!) мес состояние больного оставалось удовлетворительным.

## Обсуждение

Глиобластома остается одним из самых неблагоприятных онкологических диагнозов для пациентов. Количество больных с данной опухолью, переживших 36 мес, составляет, как правило, не более 15% (см. табл. 1). Нами было проведено ретроспективное исследование, основанное на базе данных НИИНХ за 2007—2012 гг. Среди 1494 пациентов с первичным диагнозом «глиобластома» у 84 пациентов общая выживаемость составила 36мес и более после первой операции (5,6%).

Многими авторами изучались клинические предикторы благоприятного прогноза для больных с глиобластомами. Нами показано, что более молодой возраст (<55 лет), высокий балл по шкале Кар-

новского до операции, супратенториальная локализация, микрохирургическое удаление опухоли и стандартная химио- и радиотерапия являются характерными для «долгожителей». Использование интраоперационной флуоресцентной диагностики позволяет повысить радикальность операций у пациентов со злокачественными глиомами [28]. Наши данные согласуются с наблюдениями других авторов (табл. 5). Мы не получили достоверной разницы в показателях безрецидивной выживаемости у пациентов мужского и женского пола. Достоверно известно, что наличие олигодендроглиального компонента в структуре глиобластомы является предиктором благоприятного прогноза [29]. В нашей серии количество пациентов с глиобластомой с олигокомпонентом составило всего 7 (8,3%) человек.

Сведения об эффективности повторных операций у пациентов с глиобластомами, описанные в литературе, являются противоречивыми (табл. 6). В нашей серии повторные операции были проведены у 24% пациентов. Вероятнее всего, это связано с тем, что у пациентов, оперированных повторно, заболевание отличалось более агрессивным течением, о чем свидетельствуют достоверно более короткие сроки безрецидивной выживаемости. Таким образом, можно сделать вывод, что повторные операции в ряде случаев представляются необходимыми, однако показания к ним должны быть строго индивидуальными. Так, по данным А.В. Голанова [33], повторные операции увеличивают среднюю продолжительность жизни больных с глиобластомами, особенно в тех случаях, когда повторное удаление проводится не ранее чем через 6 мес после первичной операции, при этом характерно обнаружение в биоптатах признаков лечебного патоморфоза.

Таблица 5. Клинические предикторы благоприятного прогноза для пациентов с глиобластомой

Автор	Год	Число пациентов	Клинические предикторы
F. Vertosick и соавт. [5]	1992	556	Молодой возраст, минимальные функциональные нарушения на момент постановки диагноза
K. Chandler и соавт. [6]	1993	499	Молодой возраст, >70 баллов по шкале Карновского, агрессивная хирургическая тактика
M. Salzman и соавт. [7]	1994	213	Возраст <50 лет, радиотерапия >60 Гр, повторные операции
J. Scott и соавт. [30]	1999	689	Молодой возраст, высокий индекс Карновского, низкий индекс пролиферативной активности (Ki-67)
R. McLendon и соавт. [8]	2003	766	Возраст <50 лет, большой объем резекции, трансформация из менее злокачественной глиомы в глиобластому
P. Deb и соавт. [29]	2005	1296	Молодой возраст, олигокомпонент
A. Stark и соавт. [14]	2005	267	Возраст <61 года, радиотерапия >54 Гр, тотальная резекция, более 70 баллов по шкале Карновского
A. Shinjima и соавт. [31]	2006	113	Супратенториальная опухоль, женский пол, наличие гигантских клеток, молодой возраст, >70 баллов по шкале Карновского, агрессивная хирургическая тактика
D. Krex и соавт. [15]	2007	196	Молодой возраст, >70 баллов по шкале Карновского
Y. Sonoda и соавт. [10]	2009	123	Молодой возраст
A. Hottinger и соавт. [9]	2009	352	Большой объем резекции, >70 баллов по шкале Карновского
R. Stupp и соавт. [11]	2009	254	Стандартная химио- и радиотерапия
S. Omidvari и соавт. [16]	2012	217	Молодой возраст, большой объем резекции, >70 баллов по шкале Карновского
K. Field и соавт. [32]	2013	529	Высокий балл по шкале Карновского, опухоль лобных долей, 2 и более операций, участие в клинических испытаниях, большой объем удаления

Таблица 6. Эффект от повторной операции в хирургии внутримозговых опухолей

Автор	Год	Число пациентов	Grade	Эффект от повторной операции
M. Ammirati и соавт. [34]	1987	55	III–IV	Выраженный
H. Landy и соавт. [35]	1994	33	II–IV	Невыраженный
A.B. Голанов [33]	1999	54 из 180	IV	Выраженный
M. Pinsker и C. Lumenta [36]	2001	38	IV	Невыраженный
K. Carson и соавт. [37]	2007	333	III–IV	"
E. Mandl и соавт. [38]	2008	32	IV	Отрицательный
M. McGirt и соавт. [39]	2009	949	III–IV	Выраженный
J. Clarke и соавт. [40]	2011	758	IV	Невыраженный
T. Gofia и соавт. [41]	2012	300	IV	"
P. De Bonis и соавт. [42]	2013	76	IV	Выраженный

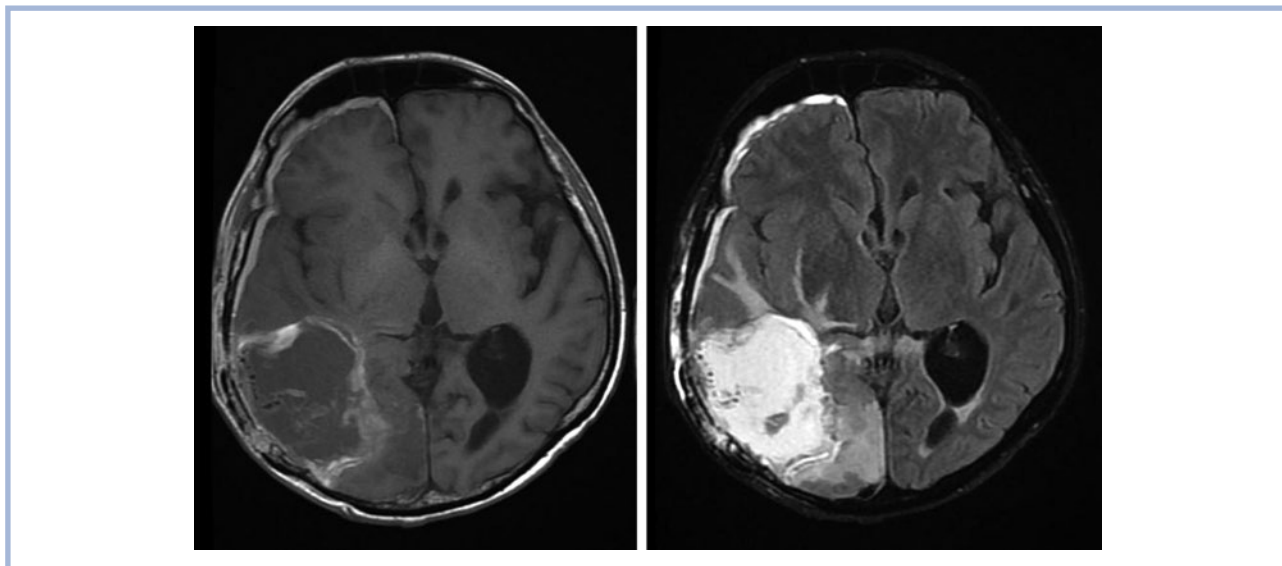
Ориентация хирурга в мозговой ране при повторной операции значительно затруднена вследствие постлучевых изменений мозговой ткани, реактивного глиоза, послеоперационных изменений от предшествующей операции. Для более уверенной ориентации хирурга в ране в таких ситуациях неоспоримую пользу дает флуоресцентная диагностика с 5-АЛК [28]. В нашем материале флуоресценция при удалении глиобластомы использовалась у 8 больных.

Исследования молекулярных альтераций опухолей у пациентов-«долгожителей» начали проводиться достаточно давно и продолжают до сих пор. К маркерам благоприятного прогноза относят мутацию IDH1/IDH2, метилирование промотора MG-MT и др. (табл. 7). Около четверти наших пациентов имели мутацию IDH1. Однако исследование на

IDH1 было выполнено с помощью иммуногистохимического анализа без использования секвенирования.

Опубликовано достаточно много сообщений об отдельных клинических случаях длительной выживаемости больных с глиобластомами. В 1998 г. F. Puzzilli и соавт. описали пациента, прожившего более 11 лет после удаления глиобластомы височной области с последующей химиолучевой терапией. Авторы предположили, что агрессивная хирургическая тактика и высокий балл по шкале Карновского явились благоприятными прогностическими факторами. В 2009 г. было опубликовано наблюдение 30-летнего пациента, прожившего более 6 лет после удаления глиобластомы. После химиотерапии темозоломидом (более 6 циклов) была достигнута стойкая ремиссия [53]. Savva-Bordalo и





**Рис. 6.** Послеоперационные МРТ от 11.08.15.

Визуализируется полость после повторной операции субтотального удаления рецидивной глиобластомы (слева — Т1 аксиальный срез с контрастированием, справа — аксиальный срез в режиме FLAIR).

**Таблица 7.** Молекулярные предикторы благоприятного прогноза для пациентов с диагнозом «глиобластома»

Автор	Год	Число «долгожителей» (общее количество пациентов)	Общая выживаемость	Молекулярные особенности
M. Morita и соавт. [43]	1996	10 (—)	>2 лет	↑↑ экспрессия p53, ↑↑ экспрессия EGF
J. Kraus и соавт. [44]	2000	21 (42)	>2 лет	Мутации PTEN, накопление p53, мутации TP53, гомозиготные делеции в гене CDKN2A, гиперэкспрессия EGFR и MDM2 не несут важного прогностического
E. Burton и соавт. [45]	2002	39 (63)	>3 лет	Не характерны дупликация 7хр, делеция 9р и 10q, характерна делеция 19q
D. Но и соавт. [46]	2003	34 (—)	>2 лет	Ниже уровня маркеров MIB-1 и топоизомеразы II альфа LI
P. Deb и соавт. [29]	2005	6 (1296)	>5 лет	Иммунопозитивный p53, иммунонегативные EGFR и p23
D. Кгех и соавт. [15]	2007	55 (196)	>3 лет	Метилирование MGMT
R. Matrinez и соавт. [47]	2007	9 (195)	>3 лет	Метилирование MGMT
Y. Sonoda и соавт. [10]	2009	18 (123)	>3 лет	Метилирование MGMT
S. Barbus и соавт. [48]	2011	11 (23)	>3 лет	Ниже экспрессия транспортеров ретиноевой кислоты и клеточного ретиноид-связывающего белка 2 (cellular retinoic acid-binding protein 2, CRABP 2)
P. Das и соавт. [49]	2011	7 (—)	>3 лет	Метилирование MGMT, экспрессия PTEN, амплификация EGFR
Y. Kamoshima и соавт. [50]	2012	5 (29)	>3 лет	Метилирование MGMT, мутация IDH1
L. Wang и соавт. [52]	2013	12 (42)	>3 лет	Метилирование MGMT, мутация IDH1
C. Hartmann и соавт. [12]	2013	69 (326)	>3 лет	Метилирование MGMT, мутация IDH1/IDH2
G. Zhang и соавт. [51]	2013	12 (60)	>3 лет	Метилирование MGMT, мутация IDH1

соавт. в 2011 г. описали пациента, прожившего более 8 лет, у которого отсутствовал метилированный промотор MGMT [54]. В одной из последних публикаций приводится наблюдение пациента с неметилированным промотором MGMT, безрецидивный период у которого составил более 26 мес на фоне монотерапии бевацизумабом [55].

Недостатком настоящего исследования является отсутствие определения объема резекции путем сравнительного анализа МР-изображений в до- и послеоперационном периоде. Для проведения иммуногистохимического исследования на мутацию IDH1 были доступны не все парафиновые блоки. При анализе на мутацию IDH1 использовался толь-

ко иммуногистохимический метод исследования (R 132 Н), в то время как методика секвенирования в настоящее время обязательна для определения IDH-статуса пациента при наличии отрицательного результата по иммуногистохимии. Кроме того, не проводился анализ на мутацию в гене *IDH2*, которая составляет до 10% от всех мутаций гена *IDH*.

## Заключение

Несмотря на комбинированную химио- и лучевую терапию, прогноз для пациентов с глиобластомой остается крайне неблагоприятным. Однако среди таких пациентов встречаются «долгожители», продолжительность жизни которых составляет 3 года и более после проведения первой операции по удалению опухоли. Среди факторов-предикторов благоприятного прогноза можно выделить: молодой возраст, высокий балл по шкале Карновского до операции, супратенториальное расположение опухоли, микрохирургическое ее удаление и проведение адьювантной химиолучевой терапии. Необходимо продолжение исследования прогностической значимости мутации в гене *IDH1* с использованием методов секвенирования. Все большее значение приобретает поиск молекулярных маркеров опухолей с целью изучения чувствительности к терапии и определения прогноза для пациентов. Мы считаем необходимым продолжить изучение факторов длительной выживаемости пациентов с глиобластомой.

В дальнейшем планируется продолжение анализа данной серии пациентов, а также проспективная часть работы для изучения влияния различных вариантов адьювантного лечения (режим химио- и лучевой терапии) и хирургического удаления рецидивов на общую и безрецидивную выживаемость больных с глиобластомой. Для определения распространенности опухолевого процесса, оптимизации планирования лучевой терапии и дифференциальной диагностики продолженного роста и лучевого некроза будут использоваться современные методы нейровизуализации: ПЭТ с аминокислотами, ОФЭКТ с опухолетропными препаратами, СКТ- и ASL-перфузия, МР-спектроскопия.

## Благодарность

Работа выполнена при поддержке гранта РФФИ №16-04-01574 А «Прижизненное исследование метаболических особенностей глиобластом методом однофотонной эмиссионной компьютерной томографии с оценкой их влияния на прогноз заболевания и тактику ведения больных».

Мы благодарим за помощь в выполнении работы В.П. Непомнящего, д.м.н. Г.Л. Кобыкова, а также студентов ПМГМУ им. И.М. Сеченова А.С. Геворкяна и Д.Р. Ахмадуллину.

**Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.**

## ЛИТЕРАТУРА

- Dolecek TA, Propp JM. NES and CK. CBTRUS Statistical Report: Primary Brain and Central Nervous System Tumors Diagnosed in the United States in 2005–2009. *Neuro Oncol.* 2012;14(suppl 5):1-57. doi: 10.1093/neuonc/nou223
- Ohgaki H, Kleihues P. Population-based studies on incidence, survival rates, and genetic alterations in astrocytic and oligodendroglial gliomas. *J Neuropathol Exp Neurol.* 2005;64(6):479-489. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15977639>
- Stupp R, Mason WP, van den Bent MJ, Weller M, Fisher B, Taphoorn MJB, Belanger K, Brandes AA, Marosi C, Bogdahn U, Curschmann J, Janzer RC, Ludwin SK, Gorlia T, Allgeier A, Lacombe D, Cairncross JG, Eisenhauer E, Mirimanoff RO. Radiotherapy plus Concomitant and Adjuvant Temozolomide for Glioblastoma. *N Engl J Med.* 2005;352(10):987-996. doi: 10.1056/NEJMoa043330
- Omuro A, DeAngelis LM. Glioblastoma and other malignant gliomas: a clinical review. *JAMA.* 2013;310(17):1842-1850. doi:10.1001/jama.2013.280319
- Vertosick FT, Selker RG. Long-term survival after the diagnosis of malignant glioma: a series of 22 patients surviving more than 4 years after diagnosis. *Surg Neurol.* 1992;38(5):359-363. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1336626>
- Chandler KL, Prados MD, Molec M, Wilson CB, Salzman M, Black PM. Long-term survival in patients with glioblastoma multiforme. *Neurosurgery.* 1993;32(5):716-720. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8388081>
- Salzman M, Scholtz H, Kaplan RS, Kulik S, Wilson CB, Black PM, Jaeckle KA, Hepson JW, Hochberg FH. Long-term survival in patients with malignant astrocytoma. *Neurosurgery.* 1994;34(2):213-220. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8177380>
- McLendon RE, Halperin EC. Is the long-term survival of patients with intracranial glioblastoma multiforme overstated? *Cancer.* 2003;98(8):1745-1748. doi: 10.1002/cncr.11666
- Hottinger AF, Yoon H, Deangelis LM, Abrey LE. Neurological outcome of long-term glioblastoma survivors. *J Neurooncol.* 2009;95(3):301-305. doi: 10.1007/s11060-009-9946-9
- 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;151(11):1349-1358. doi: 10.1007/s00701-009-0387-1
- Stupp R, Hegi ME, Mason WP, van den Bent MJ, Taphoorn MJB, Janzer RC, Ludwin SK, Allgeier A, Fisher B, Belanger K, Hau P, Brandes AA, Gijtenbeek J, Marosi C, Vecht CJ, Mokhtari K, Wesseling P, Villa S, Eisenhauer E, Gorlia T, Weller M, Lacombe D, Cairncross JG, Mirimanoff R-O. European Organisation for Research and Treatment of Cancer Brain Tumour and Radiation Oncology Groups, National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. Effects of radiotherapy with concomitant and adjuvant temozolomide versus radiotherapy alone on survival in glioblastoma in a randomised phase III study: 5-year analysis of the EORTC-NCIC trial. *Lancet Oncol.* 2009;10(5):459-466. doi: 10.1016/S1470-2045(09)70025-7
- Hartmann C, Hentschel B, Simon M, Westphal M, Schackert G, Tonn JC, Loeffler M, Reifenberger G, Pietsch T, Von Deimling A, Weller M. Long-term survival in primary glioblastoma with versus without isocitrate dehydrogenase mutations. *Clin Cancer Res.* 2013;19(18):5146-5157. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-13-0017
- Sarmiento JM, Mukherjee D, Aracely M, Chirag N, Black KL, Fan X, Hu JL. Do Long-Term Survivor Primary Glioblastoma Patients Harbor IDH1 Mutations? 2015. doi: 10.1055/s-0035-1566121
- Stark AM, Nabavi A, Mehdorn HM, Blömer U. Glioblastoma multiforme-report of 267 cases treated at a single institution. *Surg Neurol.* 2005;63(2):162-169;discussion 169. doi: 10.1016/j.surneu.2004.01.028

15. Krex D, Klink B, Hartmann C, von Deimling A, Pietsch T, Simon M, Sabel M, Steinbach JP, Heese O, Reifenberger G, Weller M, Schackert G. Long-term survival with glioblastoma multiforme. *Brain*. 2007;130(Pt 10):2596-2606. doi: 10.1093/brain/awm204
16. Omidvari S, Nasrolahi H, Kani AA. Long-term Survival of Six Patients with Glioblastoma Multiforme. Case Series and Review of the Literature. 2012;3:79-83. <http://mejic.sums.ac.ir/index.php/mejic/article/view/45>
17. Louis DN, Perry A, Reifenberger G, von Deimling A, Figarella-Branger D, Cavenee WK, Ohgaki H, Wiestler OD, Kleihues P, Ellison DW. The 2016 World Health Organization Classification of Tumors of the Central Nervous System: a summary. *Acta Neuropathol*. 2016;131(6):803-820. doi: 10.1007/s00401-016-1545-1
18. Von Deimling A, Korshunov A, Hartmann C. The Next Generation of Glioma Biomarkers: MGMT Methylation, BRAF Fusions and IDH1 Mutations. *Brain Pathol*. 2011;21(1):74-87. doi: 10.1111/j.1750-3639.2010.00454.x
19. Savva-Bordalo J, Soares A, Rocha P, Jácome M, Maurício J, Ferreira R. Long-term survival with unmethylated MGMT glioblastoma multiforme. *Int J Case Reports Images*. 2011;2(7):8. doi: 10.5348/ijcri-2011-07-43-CR-3
20. Sarmiento J, Mukherjee D, Black K, Fan X, Hu J, Nuno M, Patil C. Do Long-Term Survivor Primary Glioblastoma Patients Harbor IDH1 Mutations? *J Neurol Surg Part A Cent Eur Neurosurg*. 2016;77(3):195-200. doi: 10.1055/s-0035-1566121
21. Salzman M, Scholtz H, Kaplan RS, Kulik S. Long-term survival in patients with malignant astrocytoma. *Neurosurgery*. 1994;34(2):213-209. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8177380>
22. von Deimling A, Korshunov A, Hartmann C. The next generation of glioma biomarkers: MGMT methylation, BRAF fusions and IDH1 mutations. *Brain Pathol*. 2011;21(1):74-87. doi: 10.1111/j.1750-3639.2010.00454.x
23. Рыжова М.В., Шишкина Л.В., Желудкова О.Г. Голанов А.В., Горелышев С.К., Пицхелаури Д.И., Бекашев А.К., Кобяков Г.Л., Абсалимова О.В., Сычева Р.В., Коршунов А.Г. Сравнительная характеристика генетических aberrаций в глиобlastомах у детей и взрослых. *Журнал вопросы нейрохирургии им. Н.Н. Бурденко*. 2014;78(2):3-11. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25033601>
24. Bals 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;116(6):597-602. doi: 10.1007/s00401-008-0455-2
25. Louis DN, Ohgaki H, Wiestler OD, Cavenee WK, Burger PC, Jouvet A, Scheithauer BW, Kleihues P. The 2007 WHO classification of tumours of the central nervous system. *Acta Neuropathol*. 2007;114(2):97-109. doi: 10.1007/s00401-007-0243-4
26. Абсалимова О.В., Аникеева О.Ю., Голанов А.В., Кобяков Г.Л., Коновалов А.Н., Корниенко В.Н., Кривошапкин А.Л., Лошаков В.А., Олошин В.Е., Потапов А.А., Рыжова М.В., Танышин С.В., Трунин Ю.Ю., Улитин А.Ю., Шишкина Л.В. Клинические рекомендации по лечению первичных опухолей центральной нервной системы. RUSSCO. 2013. <http://minzdrav.gov-murman.ru/documents/poryadki-okazaniya-medit-sinskoj-pomoshchi/D0%9F%D0%B5%D1%80%D0%B2%D0%B8%D1%87%D0%BD%D1%8B%D0%B5%20%D0%BE%D0%BF%D1%83%D1%85%D0%VE%D0%BB%D0%B8%20%D1%86%D0%B5%D0%BD%D1%82%D1%80%D0%B0%D0%BB%D1%8C%D0%BD%D0%BE%D0%B9%20%D0%BD%D0%B5%D1%80%D0%B2%D0%BD%D0%BE%D0%B9%20%D1%81%D0%B8%D1%81%D1%82%D0%B5%D0%BC%D1%8B.pdf>
27. Голанов А.В., Котельникова Т.М., Меликян А.Г., и др. Опыт использования ОФЭКТ/КТ в нейрохирургической клинике. *Журнал вопросы нейрохирургии им. Н.Н. Бурденко*. 2012;76(1):85-91. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22629851>
28. Потапов А.А., Горяинов С.А., Охлопков В.А. и др. Клинические рекомендации по использованию интраоперационной флуоресцентной диагностики в хирургии опухолей головного мозга. *Журнал вопросы нейрохирургии им. Н.Н. Бурденко*. 2015;79(5):91-101. doi: 10.17116/engneiro201579579-88
29. Deb P, Sharma MC, Mahapatra AK, Agarwal D, Sarkar C. Glioblastoma multiforme with long term survival. *Neurol India*. 2005;53(3):329-332. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16230803>
30. Scott JN, Rewcastle NB, Brasher PMA, Fulton D, MacKinnon JA, Hamilton M, Cairncross JG, Forsyth P. Which glioblastoma multiforme patient will become a long-term survivor? A population-based study. *Ann Neurol*. 1999;46(2):183-188. doi: 10.1002/1531-8249(199908)46:2<183::AID-ANA7>3.0.CO;2-7
31. Shinjima N, Kochi M, Hamada J, Nakamura H, Yano S., M akino K, Tsulii H, Tada K, Kuratsu J, Ishimaru Y, Ushio Y. The influence of sex and the presence of giant cells on postoperative long-term survival in adult patients with supratentorial glioblastoma multiforme. *J Neurosurg*. 2004 Aus;101(2):219-926. doi:10.1158/0008-5472.CAN-13-0109
32. Field KM, Rosenthal MA, Yilmaz M, Tacey M, Drummond K. Comparison between poor and long-term survivors with glioblastoma: Review of an Australian dataset. *Asia Pac J Clin Oncol*. 2013;1-9. doi: 10.1111/ajco.12076
33. Голанов А.В. Глиобlastомы больших полушарий головного мозга: результаты комбинированного лечения и факторы, влияющие на прогноз. Дис. ... д-ра мед. наук. М.: Телер. 1999. [http://studydoc.ru/doc/2539075/federal.\\_noe-gosudarstvennoe-byudzhethnoe-nauchnoe-uchrezhdenie-...](http://studydoc.ru/doc/2539075/federal._noe-gosudarstvennoe-byudzhethnoe-nauchnoe-uchrezhdenie-...)
34. Ammirati M, Galicich JH, Arbit E, Liao Y. Reoperation in the treatment of recurrent intracranial malignant gliomas. *Neurosurgery*. 1987;21(5):607-614. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2827051>
35. Landy HJ, Feun L, Schwade JG, Snodgrass S, Lu Y, Gutman F. Retreatment of intracranial gliomas. *South Med J*. 1994;87(2):211-214. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8115886>
36. Pinsker M, Lumenta C. Experiences with reoperation on recurrent glioblastoma multiforme. *Zentralbl Neurochir*. 2001;62(2):43-47. doi: 10.1055/s-2002-19477
37. Carson KA, Grossman SA, Fisher JD, Shaw EG. Prognostic factors for survival in adult patients with recurrent glioma enrolled onto the new approaches to brain tumor therapy CNS Consortium phase I and II clinical trials. *J Clin Oncol*. 2007;25(18):2601-2606. doi: 10.1200/JCO.2006.08.1661
38. Mandl ES, Dirven CMF, Buis DR, Postma TJ, Vandertop WP. Repeated surgery for glioblastoma multiforme: only in combination with other salvage therapy. *Surg Neurol*. 2008;69(5):506-509. doi: 10.1016/j.surneu.2007.03.043
39. McGirt MJ, Chaichana KL, Gathinji M, Attenello FJ, Than K, Olivi A, Weingart JD, Brem H, Quiñones-Hinojosa AR. Independent association of extent of resection with survival in patients with malignant brain astrocytoma. *J Neurosurg*. 2009;110(1):156-162. doi: 10.3171/2008.4.17536
40. Clarke JL, Ennis MM, Yung WKA, Chang SM, Wen PY, Cloughesy TF, Deangelis LM, Robins HI, Lieberman FS, Fine H a., Abrey L, Gilbert MR, Mehta M, Kuhn JG, Aldape KD, Lamborn KR, Prados MD. Is surgery at progression a prognostic marker for improved 6-month progression-free survival or overall survival for patients with recurrent glioblastoma? *Neuro Oncol*. 2011;13(10):1118-1124. doi: 10.1093/neuonc/nor110
41. Gorlia T, Stupp R, Brandes AA, Rampling RR, Fumoleau P, Ditttrich C, Campone MM, Twelves CC, Raymond E, Hegi ME, Lacombe D, van den Bent MJ. New prognostic factors and calculators for outcome prediction in patients with recurrent glioblastoma: a pooled analysis of EORTC Brain Tumour Group phase I and II clinical trials. *Eur J Cancer*. 2012;48(8):1176-1184. doi: 10.1016/j.ejca.2012.02.004
42. De Bonis P, Anile C, Pompucci A, Fiorentino A, Balducci M, Chiesa S, Lauriola L, Maira G, Mangiola A. The influence of surgery on recurrence pattern of glioblastoma. *Clin Neurol Neurosurg*. 2013;115(1):37-43. doi: 10.1016/j.clineuro.2012.04.005
43. Morita M, Rosenblum MK, Bilsky MH, Fraser RA, Rosenfeld MR. Long-term survivors of glioblastoma multiforme: clinical and molecular characteristics. *J Neurooncol*. 1996;27(3):259-266. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8847560>
44. Kraus JA, Glesmann N, Beck M, et al. Molecular analysis of the PTEN, TP53 and CDKN2A tumor suppressor genes in long-term survivors of glioblastoma multiforme. *J Neurooncol*. 2000;48(2):89-94. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11083071>
45. Burton EC, Lamborn KR, Feuerstein BG, et al. Genetic aberrations defined by comparative genomic hybridization distinguish long-term from typical survivors of glioblastoma. *Cancer Res*. 2002;62(4):6205-6210.
46. Ho DM, Hsu CY, Ting LT, Chiang H. MIB-1 and DNA topoisomerase II alpha could be helpful for predicting long-term survival of patients with glioblastoma. *Am J Clin Pathol*. 2003;119(5):715-722. doi: 10.1309/UN4W-V65U-H94J-EWUV
47. Martinez R, Schackert G, Yaya-Tur R, Rojas-Marcos I, Herman JG, Esteller M. Frequent hypermethylation of the DNA repair gene MGMT in long-term survivors of glioblastoma multiforme. *J Neurooncol*. 2007;83(1):91-93. doi: 10.1007/s11060-006-9292-0
48. Barbus S, Tews B, Karra D, Hahn M, Radlwimmer B, Delhomme N, Hartmann C, Felsberg J, Krex D, Schackert G, Martinez R, Reifenberger G, Lichter P. Differential retinoic acid signaling in tumors of long- and short-term glioblastoma survivors. *J Natl Cancer Inst*. 2011;103(7):598-601. doi: 10.1093/jnci/djr036

49. Das P, Puri T, Jha P, Pathak P, Joshi N, Suri V, Sharma MC, Sharma BS, Mahapatra AK, Suri A, Sarkar C. A clinicopathological and molecular analysis of glioblastoma multiforme with long-term survival. *J Clin Neurosci*. 2011;18(1):66-70. doi: 10.1016/j.jocn.2010.04.050
50. Kamoshima Y, Motegi H, Terasaka S, et al. Analyses of IDH1 mutation and MGMT promoter methylation status for 5 cases of long-term survivors with glioblastoma. *No Shinkei Geka*. 2012;40(2):129-135. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22281465>
51. 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;113(2):251-258. doi: 10.1007/s11060-013-1102-x
52. Wang L, Liu XZ, Liu ZL, Lan FM, Shi WC, Liu J ZJ. A meta-analysis of carotid endarterectomy versus stenting in the treatment of symptomatic carotid stenosis. *Chin Med J (Engl)*. 2013;126(3):532-535. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23422120>
53. Poelen J, Prick MJ, Jeuken JW, Wesseling P, Bernsen HJ. Six year survival after prolonged temozolomide treatment in a 30-year-old patient with glioblastoma. *Acta Neurol Belg*. 2009;109(3):238-242. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19902821>
54. Savva-Bordalo J, Soares A, Rocha P, Jácome M, Maurício J, Ferreira R. Long-term survival with unmethylated MGMT glioblastoma multiforme. *Int J Case Reports Images*. 2011;2(7):8. doi: 10.5348/ijcri-2011-07-43-CR-3
55. Schwenker K, Clemm C, Brügel M, Souvatzoglou M, Hermisson M, Schmidt-Graf F, Zimmer C, Peschel C, Jost PJ. Effective long-term treatment with bevacizumab for relapsed glioblastoma: case report and review of the literature. *Exp Hematol Oncol*. 2014;3(1):29. doi: 10.1186/2162-3619-3-29

Поступила 09.03.17

### Комментарий

Несмотря на все достижения медицины, прогноз у больных с глиобластомами остается крайне неблагоприятным. Феномен длительной выживаемости пациентов по-прежнему дискуссионный. Многими авторами были описаны предположительные благоприятные прогностические факторы. Частота встречаемости «долгожителей» сильно варьирует в источниках литературы. Данная работа уникальна тем, что исследование полностью проведено на базе одного института.

Авторы собрали подробный катанез пациентов и провели дополнительный пересмотр гистологических препаратов. Обращает на себя внимание изменение диагноза у 11 пациентов, что говорит о необходимости внедрения дополнительных молекулярных методов диагностики в рутинную практику.

Описаны клинические факторы благоприятного прогноза, такие как молодой возраст, высокий функциональный статус до операции, количество операций, супратенториальная локализация опухоли и др. Авторы сознательно не анализировали детально режимы химио- и лучевой терапии в исследуемой группе, так как настоящая статья — лишь первая часть исследования темы «долгожителей» с глиобластомами. К сожалению, не учтен такой важный показатель, как объем резекции опухоли.

Подсчитана общая и безрецидивная выживаемость для каждого пациента-«долгожителя». Проведен иммуногистохимический анализ на мутацию в гене *IDH1*. Считаю

недостатком исследования отсутствие некоторых исследований на *IDH1* и анализа на мутацию в гене *IDH2*. Авторы также указали на это ограничение. Однако даже серия из 49 пациентов-«долгожителей», доступных для анализа на *IDH1*, является одной из самых больших среди имеющихся в литературе. Положительными результаты оказались только у четверти пациентов. Не была найдена связь между мутацией в гене *IDH1* (определенная методом иммуногистохимии с помощью антител) и длительностью безрецидивного периода. Становится ясно, что для более точного определения *IDH1*-статуса необходимо использование секвенирования.

Уникален приведенный авторами клинический случай. История пациента заставляет задуматься о пересмотре стандартного лечения и о применении персонализированного подхода к каждому пациенту. Подобные случаи ранее не имели места в международной литературе.

Авторы представили первые российские данные о встречаемости пациентов-«долгожителей» с глиобластомами. Данная работа, несомненно, представляет большой интерес для специалистов разного профиля. Считаю необходимым продолжение изучения данной проблемы, а также проведение дополнительных молекулярно-генетических исследований для поиска новых маркеров благоприятного прогноза.

В.Л. Пучков (Москва)