

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

Влияние клинических характеристик и объема циторедукции у больных с первичной глиобластомой на общую выживаемость

¹Российский нейрохирургический институт им. А.Л. Поленова — филиал Северо-Западного федерального медицинского исследовательского центра им. В.А. Алмазова,

² Санкт-Петербургский клинический научно-практический центр специализированных видов медицинской помощи (онкологический),

³ Санкт-Петербургский государственный университет,

⁴ Санкт-Петербургский медико-социальный институт,

⁵ Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова,

⁶ ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова»,

⁷ Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, Санкт-Петербург

Глиобластома (ГБ) с выживаемостью более 3-х лет — редкий вариант течения заболевания со своими клинико-генетическими особенностями.

Целью данной работы является проведение сравнительного анализа клинических характеристик и степени резекции опухоли у пациентов с первичной ГБ, выживаемость которых составила более 3-х лет и контрольной группой больных с выживаемостью менее 3-х лет.

Выполнено проспективное исследование с анализом клинических и демографических характеристик 69 пациентов с первичной ГБ, которые наблюдались в РНХИ им. проф. А.Л. Поленова с 2009 г. Проведено иммуногистохимическое исследование с использованием антител Ki-67 и GFAP. Пациенты были разделены на две группы: в первую вошли 11 больных с продолжительностью жизни более 3-х лет, во вторую (группу сравнения) с выживаемостью менее 3-х лет — 58 больных. Пациенты обеих групп после оперативного вмешательства получали лучевую и химиотерапию. При этом в первой группе химиотерапия в 1-й линии была более интенсивной. Для математической обработки данных использовали программу SPSS Statistics 17.00.

Среди общего количества пациентов с первичной ГБ больные с выживаемостью более 3-х лет составили 15,9%. На долгосрочную выживаемость влияли молодой возраст пациентов ($p=0.002$) и положительный ответ на химиотерапию темозоломидом ($p=0.004$). Другие клинические признаки: пол больных ($p=0.484$); функциональный статус по шкале Карновского ($p=0.322$); локализация опухоли ($p=0.078$); объем поражения/число пораженных долей ($p=0.132$); количество оперативных вмешательств ($p=0.278$) и объем циторедукции ($p=0.105$) не оказали статистически

достоверного влияния на выживаемость более 3-х лет.

Пациенты с выживаемостью свыше 3-х лет отличались более молодым возрастом и хорошим ответом на терапию темозоломидом. Радикальность удаления опухоли не имела решающего значения для длительности выживания (более 3-х лет) у больных с первичной ГБ.

Ключевые слова: глиобластома, выживаемость при глиобластоме, прогностические факторы при глиобластоме

Глиобластома (ГБ) — самая частая из первичных злокачественных опухолей головного мозга у взрослых, характеризующаяся наименьшей 5-летней выживаемостью. В среднем пациенты с данной патологией при комплексной терапии живут от 9,5 до 16 месяцев [6, 14, 16, 32]. Однако в литературе упоминаются и пациенты с большей продолжительностью жизни. Наиболее раннее упоминание о подобных случаях нам удалось обнаружить в статье M.G. Netsky et al., опубликованной в 1950 г. [25].

Каких больных с ГБ следует считать «долгоживущими» («long-term survival»)? Этот термин сегодня является дискуссионным. Временные рамки по данным разных исследований варьируют от 1 года до 5 лет. Единой точки зрения нет, однако большинство авторов считают долгоживущими больных, которые живут 3 года и более (что составляет 2–12% от всех больных с первичной ГБ), а к разряду короткоживущих относят тех, кто прожил менее 1 года [2, 3, 10, 12, 20, 21, 28, 29, 33].

К возможным прогностическим факторам длительной выживаемости пациентов с ГБ относят: возраст на момент диагностики, выраженность неврологического дефицита, локализация опухоли, ее размер и степень радикальности оперативного вмешательства [2, 8, 33]. При этом

данные литературы показывают, что не все они влияют на 3-х летнюю выживаемость у больных с ГБ [12, 15, 33, 39].

Материал и методы

Проведено проспективное исследование 69 пациентов старше 18 лет с супратенториальной локализацией опухоли и диагнозом «первичная глиобластома». Всем больным выполнялось оперативное вмешательство с разным объемом циторедукции — от стереотаксической биопсии (СТБ) до макроскопически тотального удаления. Оценка степени резекции опухоли проводилась по данным послеоперационных МРТ с контрастным усилением на 2-3 сутки после операции. В соответствии с последними рекомендациями NCCN (Guidelines Version 1.2016, Central Nervous System Cancers) пациенты были разделены на группы по объему циторедукции следующим образом: макроскопически тотальное удаление, субтотальное, частичное, биопсия открытая и СТБ. Под макроскопически тотальным удалением понималась резекция опухоли 95% и более, под субтотальным — 80-94%, частичным — 79-50% и открытой биопсией — <50%. Гистологический диагноз ставился в соответствии с классификациями ВОЗ опухолей ЦНС (2007/2016). Иммуногистохимическое исследование (ИГХ) выполнялось с обязательным использованием антител GFAP и Ki-67, а при необходимости — Syn, NSE, NB (DakoCytomation). Оценка эффективности терапии осуществлялась по данным МРТ с контрастным усилением после каждых двух циклов химиотерапии и каждые 2-4 месяца после ее окончания по

критериям RANO (Response Assessment in Neuro-Oncology Working Group) [38].

Демографические и клинические данные пациентов (возраст, пол, локализация опухоли, объем поражения опухолевым процессом, оценка функционального статуса по шкале Карновского, количество операций, объем циторедукции при первом оперативном вмешательстве, ответ опухоли на проводимую химиотерапию) представлены в таблице 1. За состоянием пациентов осуществлялся непрерывный мониторинг с оценкой неврологического статуса больного и анализом МРТ с контрастным усилением для определения эффективности проведенного лечения на протяжении всей жизни больного от момента диагностики заболевания до его смерти. В части наблюдений проводилась ПЭТ с метионином с целью оценки эффективности проведенного лечения и для исключения псевдопрогрессии опухоли.

Больные были разделены на две группы: в первую вошли 11 пациентов с выживаемостью 3 года и более, во вторую (группу сравнения), — 58 пациентов с выживаемостью менее 3-х лет.

Всем больным после операции проводилась лучевая терапия (ЛТ) (с темозоломидом или без) и химиотерапия (ХТ). При наступлении рецидива заболевания в большинстве случаев больные повторно оперировались с последующим проведением ЛТ или радиохимиотерапии и 2-й/3-й линий терапии.

Статистическая обработка данных проводилась с использованием программного обеспечения SPSS Version 17.00. Предварительно была создана электронная база данных, в которую вносились исследуемые показатели. При анализе данных использовались следующие статистические методы:

Таблица 1. Клиническая характеристика пациентов с первичной ГБ и выживаемостью более 3-х лет

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

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

Таблица 2. Сравнительная клиническая характеристика двух групп пациентов с первичной ГБ (с выживаемостью до 3-х лет и с выживаемостью 3 года и более)

клинические характеристики	выживаемость < 36 мес, (n=58)	выживаемость > 36 мес, (n=11)	p
пол			0.484
мужчины	25 (43.1%)	6 (54.5%)	
женщины	33 (56.9%)	5 (45.5%)	
возраст (средний)	54 (95% CI, 52-57)	44 (95% CI, 37-51)	0.002
объем поражения			0.132
1 доля	30 (51.7%)	4 (36.4%)	
2 доли	16 (27.6%)	2 (18.2%)	
3 доли	0 (0%)	1 (9.1%)	
1 доля и базальные отделы	9 (15.5%)	2 (18.2%)	
2 доли и базальные отделы	2 (3.4%)	1 (9.1%)	
базальные отделы	1 (1.7%)	1 (9.1%)	
локализация			0.078
правое полушарие	22 (37.9%)	2 (18.2%)	
левое полушарие	24 (41.4%)	4 (36.4%)	
оба полушария	0 (0%)	1 (9.1%)	
базальные структуры	1 (1.7%)		
базальные структуры + полушария	11 (19.0%)	3 (27.3%)	
функциональный статус по шкале Карновского (баллы)			0.322
90-100	6 (10.3%)	2 (18.2%)	
60-80	48 (82.8%)	7 (63.6%)	
< 60	4 (6.9%)	2 (18.2%)	
объем циторедукции			0.105
тотально	17 (29.3%)	3 (27.3%)	
субтотально	16 (27.6%)	1 (9.1%)	
частично	17 (29.3%)	3 (27.3%)	
биопсия	6 (10.1%)	1 (9.1%)	
СТБ	2 (3.4%)	3 (27.3%)	
ответ на терапию			0.004
полный	6 (10.3%)	6 (54.5%)	
частичный	3 (5.2%)	1 (9.1%)	
стабилизация	16 (27.6%)	0 (0%)	
продолженный рост	17 (29.3%)	1 (9.1%)	
нет остаточной опухоли	16 (27.3%)	3 (27.3%)	
количество операций			0.278
1	21 (36.2%)	4 (36.4%)	
2	31 (53.4%)	4 (36.4%)	
3	6 (10.3%)	3 (27.3%)	

1. Описательные статистики (частоты, среднее значение, медиана, стандартная ошибка среднего, стандартное отклонение).

2. Оценка значимости различия качественных признаков в несвязанных выборках с использованием χ^2 Пирсона.

3. Математико-статистический анализ выживаемости методом Каплан-Майера.

Все различия считались достоверными при вероятности не менее 95% (уровень значимости $p < 0,05$).

Результаты

Выживаемость 3 года и более наблюдалась у 11 пациентов, которые сформировали группу долгоживущих, что составило 15,9% от общего числа больных. Мужчин было 6. Возраст пациентов колебался от 27 до 60 лет. Клиническая характеристика этих больных с проведенным лечением и показателями выживаемости пред-

ставлена в табл. 2. Установлено, что пациенты данной группы получали более интенсивную терапию — в 54,5% случаев ЛТ была выполнена на фоне терапии темозоломидом (75 мг/м², внутрь, ежедневно) и в 81,8% количество циклов ХТ темозоломидом было от 6 до 15 (табл. 2). Безрецидивный период в группе долгоживущих пациентов с ГБ достигнут у 10 больных, причем у 8 из них он составил более 14 месяцев, а у оставшихся двух был менее 8 месяцев (табл. 2). Только у одного пациента безрецидивный период на данное время продолжается, и превышает 91 месяц. Общая выживаемость достигнута у 7-ми больных, в оставшихся случаях она составляет более 38 месяцев.

Сравнительная характеристика обеих групп представлена в табл. 1. Статистически достоверные различия в группах ($p < 0,05$) были по-

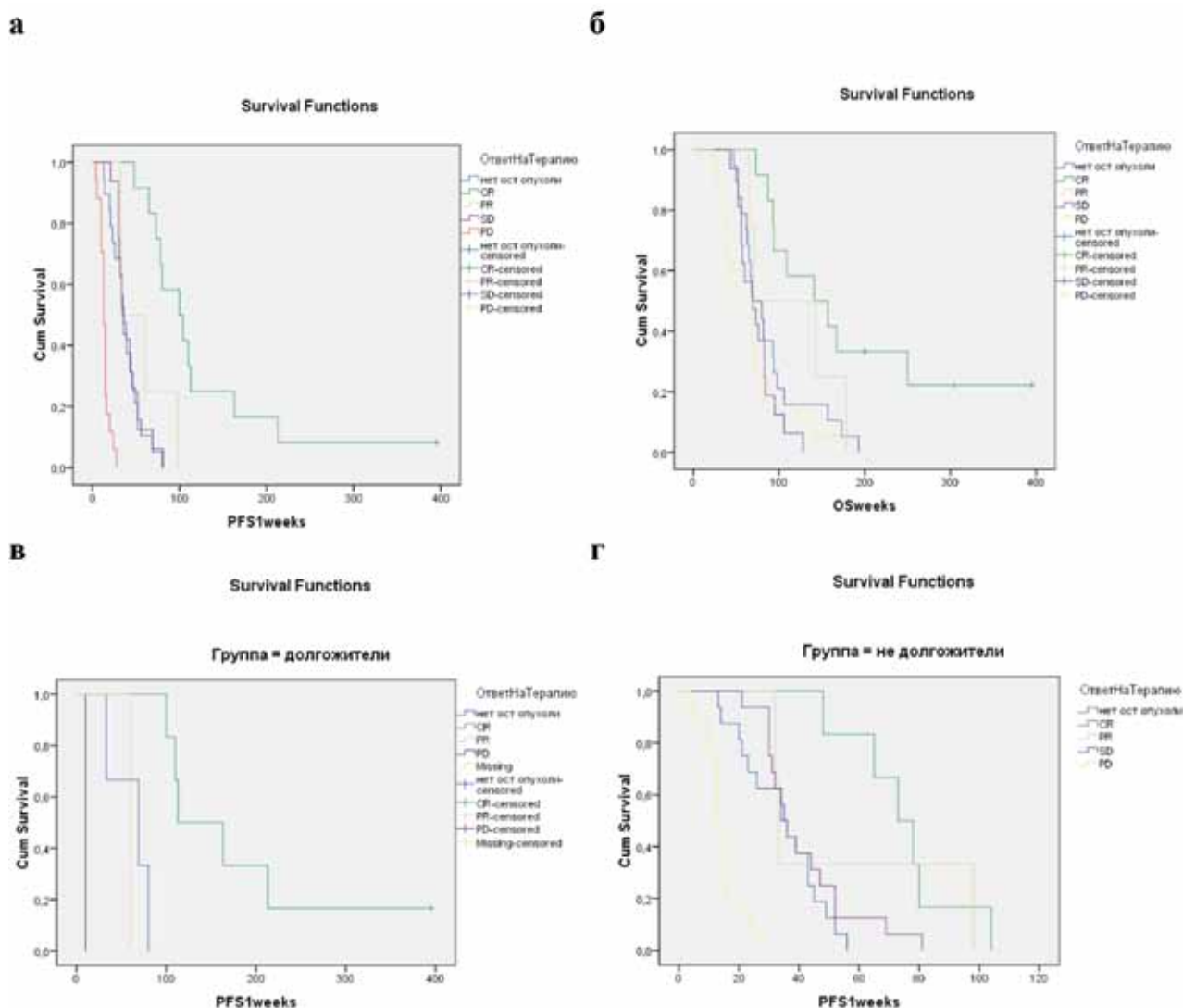


Рис. 1. Выживаемость больных с первичной ГБ в зависимости от ответа резидуальной опухоли на терапию. Метод Каплан-Мейера. а — безрецидивная выживаемость после первой операции (68 больных; $p=0.0001$); б — общая выживаемость (69 больных; $p=0.001$); в — безрецидивная выживаемость после первой операции у больных с выживаемостью 3 года и более (11 больных); г — безрецидивная выживаемость после первой операции у больных с выживаемостью менее 3-х лет (57 больных)

лучены для таких показателей как возраст и ответ опухоли на химиотерапию. У больных с выживаемостью 3 года и более средний возраст составил 44 года (95% CI, 37-51; $p=0,002$) vs 54 лет (95% CI, 52-57) в группе сравнения (табл. 1). Что касается ответа резидуальной опухоли на химиотерапию темозоломидом, то выживаемость зависела от степени ответа остаточной опухоли на ХТ первой линии. В группе долгоживущих пациентов полный ответ на терапию по данным МРТ с контрастным усилением наблюдался в 54,5% случаев vs 10,3% в группе контроля, ($p=0,004$). Полный ответ на лечение достоверно увеличивал безрецидивную и общую выживаемость ($p=0,0001$ и $p=0,001$ соответственно) как среди всех больных (рис. 1, а, б), так и в группах, разделенных по выживаемости (рис. 1, в, г). У трех пациентов (случаи 3, 4 и 10) оценить ответ на лучевую и ХТ не представлялось возможным ввиду отсутствия

остаточной опухоли после оперативного вмешательства (табл. 1).

Другие изучаемые показатели, такие как: пол больных ($p=0,484$); неврологический статус по шкале Карновского ($p=0,322$); локализация опухоли ($p=0,078$); объем поражения/число пораженных долей ($p=0,132$); количество оперативных вмешательств ($p=0,278$) и объем циторедукции ($p=0,105$), не оказали статистически достоверного влияния на выживаемость свыше 3-х лет. Наиболее сложной была оценка влияния объема удаленной опухоли на выживаемость. Наличие пациентов, которым была выполнена СТБ с выживаемостью более 3-х лет привело к тому, что они оказали влияние на математический анализ безрецидивной и общей выживаемости среди всех больных таким образом, что кривые выживаемости при СТБ были лучше, чем при проведении циторедуктивной операции (рис. 2, а, б). При разделении на группы объем оперативного вме-

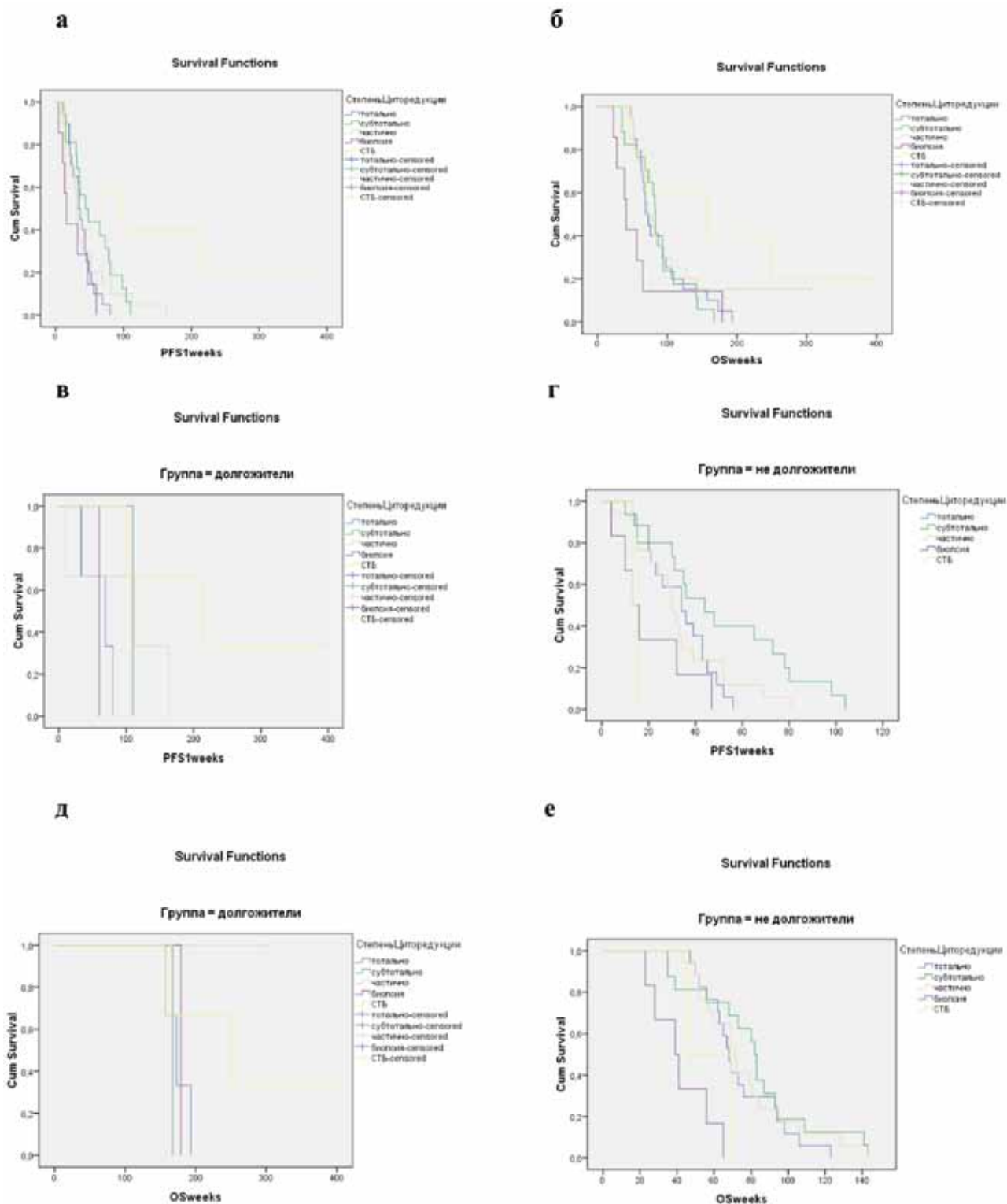


Рис. 2. Выживаемость больных с первичной ГБ в зависимости от степени резекции. Метод Каплан-Майера. а — безрецидивная выживаемость после первой операции (68 больных); б — общая выживаемость (69 больных; $p=0,105$); в — безрецидивная выживаемость после первой операции у больных с выживаемостью 3 года и более (11 больных); г — безрецидивная выживаемость после первой операции у больных с выживаемостью менее 3-х лет (57 больных); д — общая выживаемость у больных с выживаемостью 3 года и более (11 больных); е — общая выживаемость у больных с выживаемостью менее 3-х лет (57 больных)

шатательства увеличивал безрецидивную (рис. 2, г) и общую выживаемость (рис. 2, е) только в группе пациентов с выживаемостью менее 3-х лет. В группе долгоживущих больных степень циторедукции не влияла на выживаемость (рис. 2, в, д).

Обсуждение

При анализе зарубежных исследований мы столкнулись с тем, что по некоторым основным терминам нет общего мнения.

Отсутствие единых критериев оценки степени резекции опухоли после проведенной операции привело к тому, что в разных работах приводится свой подход к ее определению. Причем в редких исследованиях принцип оценки одинаков. Одни авторы выделяют только тотальное (>95-98%) и субтотальное удаление (<95-98%) [5, 19, 31, 35], другие рассматривают и частичное удаление, и биопсию (открытую и СТБ), при этом цифровое значение для каждого объема резекции очень часто различается [26, 27, 30]. В результате, группы больных с одинаковой по обозначению циторедукцией оказываются на самом деле различными по фактическому объему резидуальной опухоли. К примеру, цифровые параметры тотального удаления по данным разных работ колеблются от 90 % до 100 %, а субтотального и того больше — от 0 % до 99 % [7, 19, 27, 30, 35]. С другой стороны, говорить о «тотальном» удалении диффузной глиальной опухоли, где по биологическим законам ее роста отсутствует четкая граница «опухоль-мозг» в принципе не верно. Поэтому работы, в которых указывается на возможность только «субтотального» и «частичного» удаления не лишены смысла. В противном случае можно говорить лишь о макроскопически тотальном удалении (по данным послеоперационных МРТ с контрастным усилением), когда визуально резидуальная часть опухоли не определяется или присутствует слабое накопление контраста в стенках послеоперационной полости. В данном контексте имеются исследования, где помимо тотальной резекции опухоли выделяется удаление «близко к тотальному», в котором допускается накопление контрастного вещества при МРТ исключительно по границе послеоперационной полости [7, 23], при этом статистически значимых различий в выживаемости в данных группах получено не было. Поэтому в нашей работе пациенты с такой циторедукцией были объединены в одну группу — «макроскопически тотальное удаление». В связи с выше сказанным и опираясь на последние рекомендации NCCN (Guidelines Version 1.2016, Central Nervous System Cancers), в нашем исследовании степени резекции опухоли были обозначены следующим образом: макроскопически тотальное удаление (>95%), субтотальное (80-94%), частичное (79-50%), биопсия открытая (<50%) и СТБ.

А priori принято считать, что степень радикальности резекции опухоли влияет на выживаемость. При анализе влияния степени циторедукции на безрецидивный период и общую выживаемость, мы получили, на первый взгляд, нелогичные результаты. Все дело в том, что в группе долгоживущих пациентов у четверти больных по причине локализации опухоли (3 из 11 пациентов; 27,27%) была выполнена лишь

стереотаксическая биопсия, причем один из них имеет безрецидивную выживаемость свыше 91 месяца. Поэтому при исследовании зависимости безрецидивной и общей выживаемости от объема оперативного вмешательства среди всех пациентов, эта группа сыграла ключевую роль. На высокие показатели выживаемости безусловно, влиял не объем оперативного вмешательства — СТБ, а биологические, молекулярно-генетические факторы (низкий уровень экспрессии гена MGMT во всех случаях) и полный ответ опухоли на длительную терапию темозоломидом (от 13 до 15 циклов). А при разделении больных на группы выяснилось, что степень циторедукции все-таки оказывала влияние на выживаемость, но только у пациентов с выживаемостью менее 3-х лет. Таким образом, подтверждается мнение о том, что долгоживущие больные с ГБ — это особая группа пациентов со своими молекулярно-генетическими особенностями, которые, только в случае проведения грамотной, порой интенсивной и длительной терапии могут прожить с диагнозом «первичная глиобластома» более 3-х лет.

При анализе литературы в рамках нашего исследования, помимо неоднозначности в определении критериев оценки степеней резекции опухоли, мы столкнулись с отсутствием единого мнения и в определении понятия «долгоживущие больные с глиобластомой». Меньше всего публикаций, авторы которых полагают, что при выживаемости пациентов более 1 года [4, 11], 1,5 лет [9] или 2-х лет [10, 17, 22] их уже можно считать долгоживущими. Большинство исследователей относят к долгоживущим пациентов с выживаемостью 3 года и более [3, 6, 12, 20, 24, 28, 29, 33, 39]. Мнения о том, что долгоживущими считаются больные с выживаемостью более 4-х [13, 36] и более 5 лет [18, 34], встречаются реже.

Несмотря на большое число работ, единой точки зрения нет на то, какие именно факторы со статистической достоверностью способствуют выживаемости больных с ГБ более 3-х лет. Согласно результатам одних исследований на выживаемость такого срока оказывают влияние: возраст, пол больного, степень резекции опухоли, функциональный статус по шкале Карновского, локализация опухоли, метилирование промотора гена MGMT, наличие мутации в генах IDH1/IDH2 [2, 21, 24, 28, 39]. В других работах утверждается, что эти же самые факторы на выживаемость свыше 3-х лет не влияют [6, 12, 17, 18]. Анализ приведенных данных показал, что такой диссонанс во многом связан с неоднородностью терапии, полученной больными в анализируемых группах — имели место разная степень циторедукции и объем полученного лечения. Например, как влияет на «попадание» в группу долгоживущих объем хирургического

вмешательства? Мнения авторов расходятся, вне зависимости от того какой объем циторедукции выполнялся пациентам в исследовании [3, 10, 12, 15, 17, 22, 24, 28, 33, 39]. Наши результаты, подтверждаемые и данными зарубежных работ, позволяют утверждать, что радикальность оперативного вмешательства достоверно увеличивает срок жизни у пациентов «серой зоны выживаемости», т.е. с 1 года до 3 лет [17, 37].

В большинстве зарубежных исследований частота встречаемости долгоживущих больных с ГБ составляет от 2 до 12% [2, 3, 10, 12, 20, 21, 28, 29, 33]. В отечественной литературе, согласно результатам, представленным в работе С.А. Горяйнова с соавт. (2017), она составила 6,5%, однако в указанном исследовании не были включены пациенты, которым выполнялась СТБ, а приведенные факторы благоприятного прогноза для долгосрочной выживаемости, такие как: молодой возраст (медиана 45 лет), супратенториальная локализация (100%), высокий индекс Карновского (медиана 80) и микрохирургическое удаление опухоли, к сожалению, приведены без подтверждения статистически значимых различий в группах [1]. В нашей же работе частота встречаемости долгоживущих пациентов с ГБ оказалась 15,9%. Причем в группе сравнения были и пациенты с выживаемостью 32–33 месяца, но они не попали в группу долгоживущих по формальному признаку. Нам встретилось только одно исследование, где частота встречаемости долгоживущих пациентов с ГБ была выше, чем в нашей работе — 18,5%, причем к этой группе относились больные с выживаемостью более 4-х лет [15]. Такие результаты в приведенном исследовании были связаны с интенсивной ХТ ($p=0,012$) и наличием метилирования промотора гена MGMT ($p=0,003$) вне зависимости от объема хирургического вмешательства ($p=0,52$) [15].

Достаточно высокую выживаемость больных с ГБ в нашем исследовании можно объяснить индивидуальным подходом в лечении, когда большинство пациентов получили ХТ темозоломидом (от 6 до 15 циклов) до момента наступления стойкой стабилизации по данным МРТ с контрастным усилением и ПЭТ с метионином.

Данная работа поддержана Российским научным фондом (грант 17-15-01384)

ЛИТЕРАТУРА

1. Горяйнов С.А., Гольдберг М.Ф., Голанов А.В. и др. Феномен длительной выживаемости пациентов с глиобластомами. Часть I: роль клинико-демографических факторов и мутации IDH1 (R132H) // Журнал вопросы нейрохирургии им. Н.Н. Бурденко. — 2017. — №3. — С. 5-16.
2. Adeberg S., Bostel T., König L. et al. A comparison of long-term survivors and short-term survivors with glioblastoma, subventricular zone involvement: a predictive factor for survival? // Radiat Oncol. — 2014. — Vol. 9(1).
3. Amelot A., De Cremoux P., Quillien V. et al. IDH-Mutation is a weak predictor of long-term survival in glioblastoma patients // PLoS One. — 2015. — Vol. 10(7). — e0130596.
4. 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. — Vol. 37(6). — P. E4.
5. Bloch O., Han S.J., Cha S. et al. Impact of extent of resection for recurrent glioblastoma on overall survival: clinical article // J. Neurosurg. — 2012. — Vol. 117(6). — P. 1032-1038.
6. Burton E.C., Lamborn K.R., Forsyth P. et al. Aberrant p53, mdm2, and proliferation differ in glioblastomas from long-term compared with typical survivors // Clin. Cancer Res. — 2002. — Vol. 8(1). — P. 180-187.
7. Chaichana K.L., Garzon-Muvdi T., Parker S. et al. Supratentorial glioblastoma multiforme: the role of surgical resection versus biopsy among older patients // Ann Surg. Oncol. — 2011. — Vol. 18(1). — P. 239-245.
8. Chaichana K.L., Pendleton C., Chambless L. et al. Multi-institutional validation of a preoperative scoring system which predicts survival for patients with glioblastoma // J. Clin. Neurosci. — 2013. — Vol. 20(10). — P. 1422-1426.
9. Feng Y., Wang Z., Bao Z. et al. SOCS3 promoter hypermethylation is a favorable prognosticator and a novel indicator for G-CIMP-positive GBM patients // PLoS One. — 2014. — Vol. 9(3). — e91829.
10. Field K.M., Rosenthal M.A., Yilmaz M. et al. Comparison between poor and long-term survivors with glioblastoma: review of an Australian dataset // Asia Pac. J. Clin. Oncol. — 2014. — Vol. 10(2). — P. 153-161.
11. Fiore D., Donnarumma E., Roscigno G. et al. miR-340 predicts glioblastoma survival and modulates key cancer hallmarks through down-regulation of NRAS // Oncotarget. — 2016. — Vol. 7(15). — P. 19531-19547.
12. Geisenberger C., Mock A., Warta R. et al. Molecular profiling of long-term survivors identifies a subgroup of glioblastoma characterized by chromosome 19/20 co-gain // Acta Neuropathol. — 2015. — Vol. 130(3). — P. 419-434.
13. Gerber N.K., Goenka A., Turcan S. et al. Transcriptional diversity of long-term glioblastoma survivors // Neuro Oncol. — 2014. — Vol. 16(9). — P. 1186-1195.
14. Gilbert M.R., Dignam J.J., Armstrong T.S. et al. A randomized trial of bevacizumab for newly diagnosed glioblastoma // N. Engl. J. Med. — 2014. — Vol. 370(8). — P. 699-708.
15. Glas M., Happold C., Rieger J. et al. Long-term survival of patients with glioblastoma treated with radiotherapy and lomustine plus temozolomide // J. Clin. Oncol. — 2009. — Vol. 27(8). — P. 1257-1261.
16. Johnson D.R., Leeper H.E., Uhm J.H. Glioblastoma survival in the United States improved after Food and Drug Administration approval of bevacizumab: a population-based analysis // 2013. — Vol. 119(19). — P. 3489-3495.
17. Johnson D.R., Ma D.J., Buckner J.C., Hammack J.E. Conditional probability of long-term survival in glioblastoma: a population-based analysis // Cancer. — 2012. — Vol. 118(22). — P. 5608-5613.
18. Korshunov A., Sycheva R., Golanov A. Genetically distinct and clinically relevant subtypes of glioblastoma defined by array-based comparative genomic hybridization (array-CGH) // Acta Neuropathol. — 2006. — Vol. 111(5). — P. 465-474.

19. Lacroix M., Abi-Said D., Fournay D.R. et al. A multivariate analysis of 416 patients with glioblastoma multiforme: prognosis, extent of resection, and survival // *J. Neurosurg.* — 2001. — Vol. 95(2). — P. 190-198.
20. Martinez R., Schackert G., Esteller M. Hypermethylation of the proapoptotic gene TMS1/ASC: prognostic importance in glioblastoma multiforme // *J. Neurooncol.* — 2007. — Vol. 82(2). — P. 133-139.
21. Martinez R., Schackert G., Yaya-Tur R. et al. Frequent hypermethylation of the DNA repair gene MGMT in long-term survivors of glioblastoma multiforme // *J. Neurooncol.* — 2007. — Vol. 83(1). — P. 91-93.
22. Mazaris P., Hong X., Altshuler D. et al. Key determinants of short-term and long-term glioblastoma survival: a 14-year retrospective study of patients from the Hermelin Brain Tumor Center at Henry Ford Hospital // *Clin. Neurol. Neurosurg.* — 2014. — Vol. 120. — P. 103-112.
23. McGirt M.J., Chaichana K.L., Gathinji M. et al. Independent association of extent of resection with survival in patients with malignant brain astrocytoma // *J. Neurosurg.* — 2009. — Vol. 110(1). — P. 156-162.
24. Millward C.P., Brodbelt A.R., Haylock B. et al. The impact of MGMT methylation and IDH-1 mutation on long-term outcome for glioblastoma treated with chemoradiotherapy // *Acta Neurochir (Wien).* — 2016. — Vol. 158(10). — P. 1943-1953.
25. Netsky M.G., August B., Fowler W. The longevity of patients with glioblastoma multiforme // *J. Neurosurg.* — 1950. — Vol. 7(3). — P. 261-269.
26. Nomiya T., Nemoto K., Kumabe T. et al. Prognostic significance of surgery and radiation therapy in cases of anaplastic astrocytoma: retrospective analysis of 170 cases // *J. Neurosurg.* — 2007. — Vol. 106(4). — P. 575-581.
27. Oszvald A., Gresir E., Setzer M. et al. Glioblastoma therapy in the elderly and the importance of the extent of resection regardless of age // *J. Neurosurg.* — 2012. — Vol. 116(2). — P. 357-364.
28. Reifenberger G., Weber R.G., Riehm V. et al. Molecular characterization of long-term survivors of glioblastoma using genome- and transcriptome-wide profiling // *Int. J. Cancer.* — 2014. — Vol. 135(8). — P. 1822-1831.
29. Rulseh A.M., Keller J., Klenner J. et al. Long-term survival of patients suffering from glioblastoma multiforme treated with tumor-treating fields // *World J. Surg. Oncol.* — 2012. — Vol. 10(220).
30. Sanai N., Polley M.Y., McDermott M.W. et al. An extent of resection threshold for newly diagnosed glioblastomas // *J. Neurosurg.* — 2011. — Vol. 115(1). — P. 3-8.
31. Schneider J.P., Trantakis C., Rubach M. et al. Intraoperative MRI to guide the resection of primary supratentorial glioblastoma multiforme — a quantitative radiological analysis // *Neuroradiology.* — 2005. — Vol. 47(7). — P. 489-500.
32. Scoccianti S., Magrini S.M., Ricardi U. et al. Patterns of care and survival in a retrospective analysis of 1059 patients with glioblastoma multiforme treated between 2002 and 2007: a multicenter study by the Central Nervous System Study Group of Airo (Italian Association of Radiation Oncology) // *Neurosurgery.* — 2010. — Vol. 67(2). — P. 446-458.
33. Scott J.N., Rewcastle N.B., Brasher P.M. et al. Which glioblastoma multiforme patient will become a long-term survivor? A population-based study // *Ann. Neurol.* — 1999. — Vol. 46(2). — P. 183-188.
34. Shannon S., Vaca C., Jia D. et al. Dexamethasone-mediated activation of fibronectin matrix assembly reduces dispersal of primary human glioblastoma cells // *PLoS One.* — 2015. — Vol. 10(8). — e0135951.
35. Stummer W., Pichlmeier U., Meinel T. et al. Fluorescence-guided surgery with 5-aminolevulinic acid for resection of malignant glioma: a randomised controlled multicentre phase III trial // *Lancet Oncol.* — 2006. — Vol. 7(5). — P. 392-401.
36. Vertosick F.T., Selker R.G. Long-term survival after the diagnosis of malignant glioma: a series of 22 patients surviving more than 4 years after diagnosis // *Surg. Neurol.* — 1992. — Vol. 38(5). — P. 359-363.
37. Weller M., Felsberg J., Hartmann C. et al. Molecular predictors of progression-free and overall survival in patients with newly diagnosed glioblastoma: a prospective translational study of the German Glioma Network // *J. Clin. Oncol.* — 2009. — Vol. 27(34). — P. 5743-5750.
38. Wen P.Y., Macdonald D.R., Reardon D.A. et al. Updated response assessment criteria for high-grade gliomas: response assessment in neuro-oncology working group // *J. Clin. Oncol.* — 2010. — Vol. 28(11). — P. 1963-1972.
39. Zhang G.B., Cui X.L., Sui D.L. et al. Differential molecular genetic analysis in glioblastoma multiforme of long- and short-term survivors: a clinical study in Chinese patients // *J. Neurooncol.* — 2013. — Vol. 113(2). — P. 251-258.

Поступила в редакцию 10.08.2017 г.

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

Influence of clinical characteristics and volume of cytoreduction in patients with primary glioblastoma on overall survival

¹A.L. Polenov Russian Neurosurgical Institute, V.A. Almazov Federal Medical Research Center

²St. Petersburg Clinical Scientific and Practical Center of Specialized Medical Assistance (Oncological)

³St. Petersburg State University

⁴St. Petersburg Medico-Social Institute

⁵I.I. Mechnikov North-West State Medical University

⁶N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology

⁷St. Petersburg State Pediatric Medical University, St. Petersburg

Patients with glioblastoma (GB) rarely survive more than 3 years. This study aimed to analyze clinical characteristics of long-term GB survivors. 69 patients with primary GB who were treated at the A.L. Polenov Neurosurgical Institute since 2009 and had sufficient follow-up were analyzed; survival of 11 of these patients exceeded 3 years, while the remaining 58 failed to achieve this threshold. An immunohistochemical study was performed using Ki-67 and GFAP antibodies. Patients were divided into two groups: the first included 11 patients with a survival rate of more than 3 years, the second (comparison group) with a survival rate of less than 3 years included 58 patients. Long-term survival correlated with the younger patients age ($p = 0.002$) and tumor response to temozolomide ($p = 0.004$). Other clinical features, including gender ($p = 0.484$), Karnovsky status ($p = 0.322$); tumor location ($p = 0.078$), volume of the lesion and the number of affected lobes ($p = 0.132$), the number of surgical interventions ($p = 0.278$) and the volume of cytoreduction ($p = 0.105$) were not prognostic in this small patient cohort.

Key words: glioblastoma, survival, prognostic factors