

**ВЛИЯНИЕ РАДИКАЛЬНОСТИ УДАЛЕНИЯ ГЛИОБЛАСТОМЫ НА
ДЛИТЕЛЬНОСТЬ БЕЗРЕЦИДИВНОГО ПЕРИОДА.**

Гуляев Д.А., Красношлык П.В., Лахина Ю.С., Чиркин В.Ю.

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный Медицинский

Исследовательский Центр им. В. А. Алмазова»

+7(921)910-35-36, spb.gda@yandex.ru

197341, Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, 2.

Резюме.

Наше исследование посвящено изучению влияния радикальности удаления гиперинтенсивной на T2 Flair изображении зоны глиобластомы на длительность безрецидивного периода. В современной литературе к глиобластоме принято относить не только гиперинтенсивный участок на T1 постконтрастных изображениях, но и зону гиперинтенсивного T2 Flair сигнала, располагающегося в непосредственной близости к нему, ранее считавшейся зоной перифокального отека.

Наша работа основана на серии из 19 наблюдений пациентов в возрасте от 18 до 79 лет, средний возраст которых составил 47,29 лет, половое соотношение составило 1:1,37 в пользу женщин, прооперированных по поводу внутримозговых глиальных опухолей высокой степени злокачественности, локализующихся в зонах, принимающих участие в выполнении двигательной и речевой функции по шкале Sawaya II-III, с использованием интраоперационного электрофизиологического мониторинга и нейронавигационного оборудования. У пациентов с выявленным по данным МР-контроля сохраненным участком гиперинтенсивного сигнала в режиме T2 Flair обращает на себя внимание отсутствие значимых различий в продолжительности жизни вне зависимости от объема удаления этой зоны, но достоверно значимая низкая продолжительность безрецидивного периода по сравнению с группой наблюдений тотального удаления опухоли вместе с зоной Flair. Таким образом, зона перифокальных изменений имеет огромное значение в прогнозе течения заболевания, что может быть связано с ее клеточным составом, что делает целесообразным проведение исследования по изучению цитологии перифокальной зоны.

Ключевые слова.

IDH мутация, промотор гена MGMT, зона гиперинтенсивного T2Flair сигнала, радикальность удаления, прогноз.

**THE EFFECT OF EXTENT OF GLIOBLASTOMA RESECTION ON THE
PROGRESSION-FREE PERIOD DURATION.**

Gulyaev D.A., Krasnoshlyk P.V., Lahina YU.S., Petrov A.A.

*Federal State Budgetary Institution «V.A. Almazov National Medical Research Center», Saint
Petersburg*

Abstract.

The aim of our research is studying the effect of the radical removal of glioblastoma hyperintense on T2 Flair image area on the progression-free period duration. Now it is customary to refer to glioblastoma not only a hyperintense site on T1 post-contrast images, but also a zone of hyperintensive T2 Flair signal with peritumoral located, previously considered the area of perifocal oedema. Our work is based on a series of 19 observations of patients between the ages of 18 and 79, whose average age was 47.29 years; the sexual ratio was 1: 1.37 in favor of women who had been operated on for intracerebral high-grade glial tumors Sawaya II-III, using intraoperative electrophysiological monitoring and neuronavigation equipment. Patients with a preserved hyperintense signal in the T2 image detected by MRT, have no significant differences in life expectancy, regardless of the extent of the removal of this zone, but a significantly lower duration of the progression-free period compared to the group of observations of total tumor removal with the Flair zone. Thus, the zone of perifocal changes has great importance in predicting the disease prognosis, which may be related to its cellular composition, so it is important to research cell composition of the perifocal zone.

Key words.

IDH mutation, MGMT gene promoter, hyperintense T2 Flair signal zone, extent of resection, prognosis.

Введение.

Внедрение в современную классификацию глиальных опухолей ВОЗ 2016 года молекулярно-генетических детерминант, и разделение всех глиобластом по наличию мутации в гене изоцитратдегидрогеназы (IDH) на глиобластомы дикого типа (IDHw) и глиобластомы мутантного типа (IDH mt), никак не повлияло на тактику лечения этих новообразований. [1] Развитие иммунотерапии и использование моноклональных антител применительно к глиобластомам не возимели того революционного значения, которое оказали в начале нынешнего века на лечение экстракраниальных злокачественных опухолей. [1,2]. Поэтому современные исследования сосредоточены на оптимизации существующих методов комбинированного лечения, в частности, хирургического. Большинство специалистов, занимающихся вопросом лечения глиобластом, сходятся во мнении о необходимости их радикального удаления [3,4,5,6,7,8]. Так, например, в исследовании, проведенном Lacroix M на 416 пациентах, объем удаленной опухоли, значимо увеличивающий продолжительность жизни пациентов, составил 89% [5]. Исследование UCSF, проведенное на серии из 500 пациентов, снизило это значение до 78%, а продолжительность жизни пациентов, с объемом удаленной опухоли от 95% и выше составила 14,5 месяцев [7]. В приведенных исследованиях объем удаленной опухоли рассчитывался относительно гиперинтенсивного участка на T1 постконтрастных изображениях. Однако в современной литературе к глиобластоме принято относить и зону гиперинтенсивного T2 Flair сигнала в режиме, располагающийся в непосредственной близости к ней [9,10]. Эту зону также необходимо отличать от зоны перифокальных изменений. Описанные особенности нейровизуализации оказывают большое влияние на хирургическую тактику. Согласно исследованию Li Y.M., тотальное удаление не только контрастируемого, но и не контрастируемого участков глиобластомы привели к увеличению общей выживаемости до 20,7 месяцев [7].

Цель исследования —изучить влияние радикальности удаления гиперинтенсивной на T2 Flair изображении зоны глиобластомы на длительность безрецидивного периода.

Материалы и методы

Исследование основано на серии из 19 наблюдений пациентов в возрасте от 18 до 79 лет, средний возраст которых составил 47,29 лет (сред $\pm$ 1,2, ст.откл.13,72), половое соотношение было в пользу женщин (11 (57,89%)) и составило 1:1,375, прооперированных по поводу внутримозговых глиальных опухолей высокой степени злокачественности, локализующихся в зонах, принимающих участие в выполнении двигательной и речевой функции по шкале Sawaya II-III, с использованием интраоперационного электрофизиологического мониторинга и нейронавигационного оборудования. Критериями невключения стали пациенты с установленной стадией злокачественности Grade III, которая

рассматривается большинством авторов как стадия развития вторичных глиобластом [11,12,13,14]. Всем пациентам проведено комплексное обследование, включавшее общеклиническое, неврологическое, инструментальное (нейровизуализация), офтальмологическое исследования. Все пациенты подписали письменное информированное согласие на проведение хирургического вмешательства. Помимо общей оценки тяжести состояния проводился анализ его составляющих, а именно: уровня сознания пациента, размеров опухоли и ее локализации, выраженности клинических проявлений основного заболевания и сопутствующей патологии. Нейроофтальмологический осмотр проводился всем пациентам до и после операции. Все пациенты по данным МРТ головного мозга с в/в контрастированием были стратифицированы по шкале Friedlein Grading как FGB [15]. Диагноз верифицирован на основании световой микроскопии хирургического материала на постоянных препаратах с последующим проведением ПЦР в режиме реального времени по протоколу Abreu F.B.et al, согласно рекомендациям которого содержание опухолевых клеток в исследуемом материале должно было быть не менее 50%. [16] Выявление IDH1/2 мутаций также проводилось по данному протоколу при помощи «IDH ½ RGQ PCR Kit». Учитывая ряд ограничений в связи с наличием выраженного неврологического дефицита, злокачественного характера опухоли от проведения фМРТ мы отказывались, т.к. результаты, полученные в ходе такого исследования по данным ряда авторов, таких как Glover G.H. et al. , 2001, Holodny A.I. et al., 2002, не могли быть учтены, и требовалась real-time навигация [10,17]. Для использования в работе оптической нейронавигационной системы результаты МРТ должны были быть выполнены по стандартному протоколу: толщина среза 1 мм, все срезы последовательно должны были быть записаны на электронный носитель, который затем загружался в станцию – планировщик. Помимо оптической навигации применялась УЗ-навигация, метаболическая навигация (5-ALA) для удаления злокачественных опухолей, и МРТ. Для исключения ближайших осложнений хирургического лечения всем пациентам в послеоперационном периоде выполняли МСКТ. С целью контроля радикальности удаления опухоли для решения вопроса о необходимости повторного удаления и планирования адъювантных методов лечения в течение 72 часов после операции выполнялось МРТ-исследование, оценка остаточного фрагмента опухоли проводилась в T2Flair режиме. Объем опухоли рассчитывался на основании данных G.Iliadis et al. 2009, как объем эллипсоида $\frac{1}{6} \pi ABC$, где А, В, С представляют диаметры в трех осях опухоли [18]. В нашей серии пациентов не было реопераций для достижения тотальности удаления. Все пациенты, возраст которых был менее 70 лет, получили стандартный объем адъювантной терапии – лучевую терапию СОД 60гр, химиотерапию Темозоломидом в стандартной дозе 150 мг/м²/день, количество циклов зависело от факта наступления рецидива, когда продолжение лечения было признано

неэффективным. Пациенты старше 70 лет обсуждались совместно с радиотерапевтами и онкологами для решения вопроса о возможности назначения адъювантной терапии, и в нашей серии пациентов только один пациент не получил адъювантного лечения в связи с наличием противопоказаний к его проведению вследствие низкой оценки состояния пациента по шкале Карновского. Для выявления продолженного роста опухоли контрольное МРТ - исследование проводили через 3 месяца, а затем 1 раз в 6 месяцев. При подозрении на продолженный рост через 6 месяцев после оперативного вмешательства по поводу HGG после ЛТ и ХТ лечения Темозоломидом для дифференцировки с псевдопрогрессией повторное МРТ головного мозга с внутривенным контрастированием выполнялось через 6 недель. При отсутствии данных за продолженный рост по данным нейровизуализации данное состояние расценивалось как псевдопрогрессия, и повторное МРТ головного мозга выполнялось через 6 месяцев. Катамнестическое наблюдение составило 12 месяцев.

Результаты и обсуждение.

Учитывая данные послеоперационного МР-контроля в T2-Flair, все пациенты ретроспективно были разделены на 3 группы: 1 группа (n=10; 52,63%) – пациенты, которым выполнено тотальное удаление контрастируемой части опухоли с сохранением гиперинтенсивной зоны на контрольной МРТ в объеме свыше 50%, 2 группа (n=4, 21,05 %) - пациенты, у которых по данным МР-контроля было выявлено сохранение участка изменения сигнала в размере менее 50% 3 группа (n=5; 26,32%) – пациенты, у которых по данным МР-контроля достигнуто радикальное удаление как контрастируемой, так и не контрастируемой зоны глиобластомы (рисунок 1). Выбор применяемой хирургической технологии осуществлялся эмпирически на основании личного опыта хирурга.

На основании данных общества в Haarlem от 2014 года [1] о преимущественной встречаемости IDH мутации пациенты были разделены по возрасту и полу (таблица1): 3 человека (15,79%) были в возрасте до 54 лет, при этом только у двоих пациентов в опухолях выявлена IDH мутация (10,53%), остальные 16 пациентов были старше 54 лет, и у 3 пациентов была обнаружена IDH мутация (18,75%), метилированный промотор MGMT гена обнаружен у 7 пациентов (36,84%).

Таблица 1

	1 группа			2 группа			3 группа		
	До 54 лет	54-70 лет	Старше 70 лет	До 54 лет	54-70 лет	Старше 70 лет	До 54 лет	54-70 лет	Старше 70 лет
мужчины	1	1	2	0	1	1	1	2	0
женщины	0	3	3	0	2	0	1	1	0

В первой группе пациентов средний балл по шкале Карновского был $67 \pm 1,61$, при этом 40% пациентов в группе не имели моторного дефицита, 30% пациентов были с парезом до 4 б, 30% пациентов – с парезом до 3 б, у 20% пациентов были афатические нарушения, а когнитивные нарушения наблюдались у 30% пациентов. Средний объем контрастируемой части опухоли в группе был $63 \text{ см}^3 \pm 4,21$, а объем неконтрастируемой части - $94,8 \pm 3,22 \text{ см}^3$. Средняя продолжительность жизни в этой группе составила $4,5 \pm 0,39$ месяцев. Во второй группе пациентов средний балл по шкале Карновского был $75 \pm 3,33$, при этом 50% пациентов в группе не имели моторного дефицита, 25% пациентов были с парезом до 4 б, 25% пациентов – с парезом до 3 б, у 25% пациентов были афатические нарушения, а когнитивные нарушения наблюдались у 15% пациентов. Средний объем контрастируемой части опухоли в группе был $86,5 \text{ см}^3 \pm 6,21$, а объем неконтрастируемой части - $42,5 \pm 6,45 \text{ см}^3$. Средняя продолжительность жизни составила $6,75 \pm 1,28$ месяцев. В третьей группе больных средний балл по шкале Карновского составил $70 \pm 4,71$, при этом 60% пациентов в группе не имели моторного дефицита, 20% пациентов были с парезом до 4 б, 20% пациентов – с парезом до 3 б, у 20% пациентов были афатические нарушения, а когнитивные нарушения наблюдались у 20% пациентов. Средний объем контрастируемой части опухоли в группе был $87 \text{ см}^3 \pm 2,05$, а объем неконтрастируемой части - $42,5 \text{ см}^3 \pm 1,2$. Средняя продолжительность жизни составила $9,2 \pm 0,82$.

Первая и третья группы пациентов достоверно отличались по набору молекулярно-генетических маркеров. В первой группе наблюдений ни в одном из образцов не было выявлено ни IDH мутации, ни метилирования промотора MGMT гена, а максимальная продолжительность жизни составила 6 месяцев. У пациентов третьей группы результаты исследования на молекулярно-генетические маркеры оказались положительными. У пациентов второй группы были получены разнородные результаты, что, однако, статистически не выявило различий с другими группами. Обращает на себя внимание статистически значимое преобладание размеров неконтрастируемой гиперинтенсивной в T2Flair режиме зоны глиобластомы в серии пациентов первой группы, что коррелировало с низкой продолжительностью безрецидивного периода у них. При оценке функционального статуса по шкале Карновского, полученной адъювантной терапии, неврологического статуса пациентов, нейровизуализационных характеристик, таких как наличие некроза, общий размер опухоли группы пациентов были однородными.

У пациентов с выявленным по данным МР-контроля сохраненным участком гиперинтенсивного сигнала обращает на себя внимание отсутствие значимых различий в продолжительности жизни вне зависимости от объема удаления этой зоны, но достоверно

значимая низкая продолжительность безрецидивного периода по сравнению с группой наблюдений тотального удаления опухоли вместе с зоной Flair (рисунок 1).

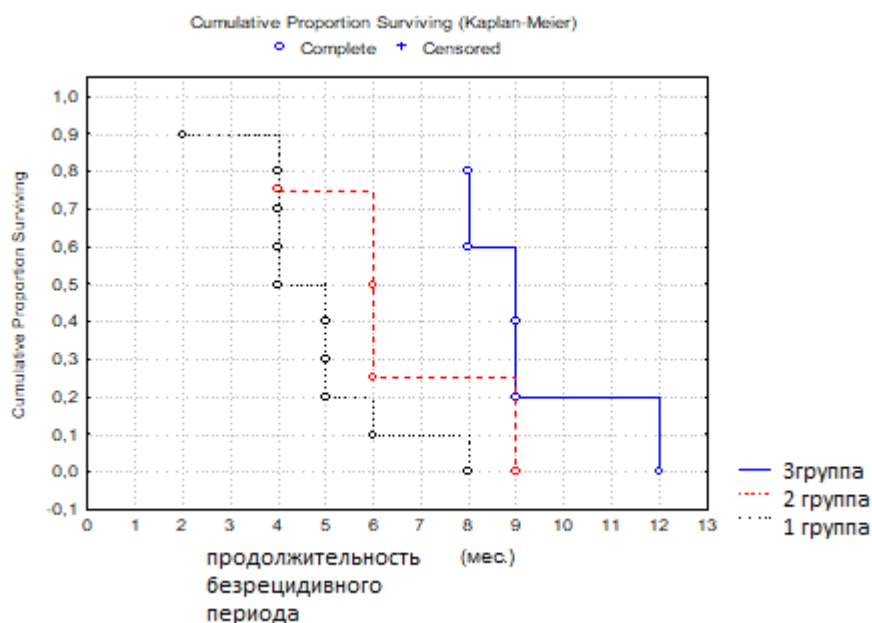


Рисунок 1 – зависимость продолжительности безрецидивного периода от V удаленной опухоли

Необходимо отметить, что в группе пациентов с радикальным опухоли и зоны ее перифокальных изменений, форма отека была округлая, и повторяла очертаниями опухолевый узел (рисунок 2), в отличие от иных пациентов с пальцевидным отеком.

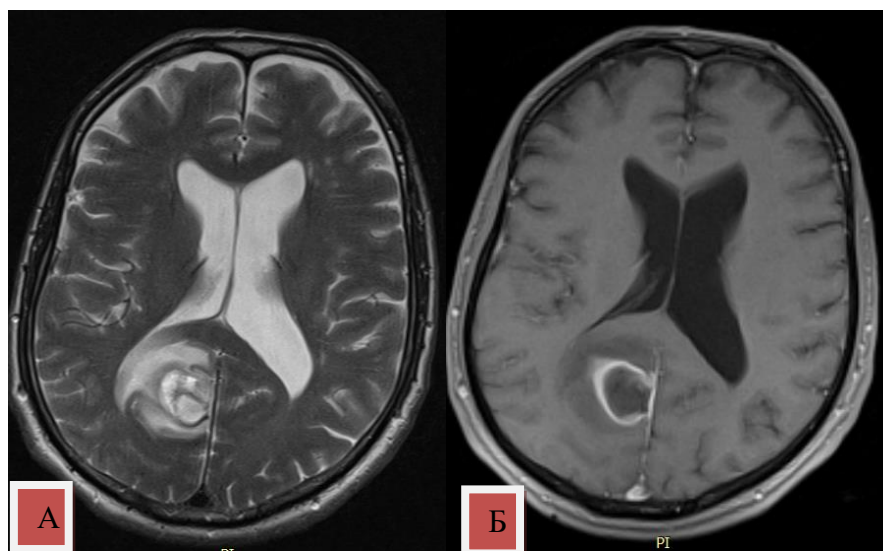


Рисунок 2-МРТ головного мозга, глиобластома правой теменной доли: А - T2 Flair режим, Б- T1 режим с в/в контрастированием: отек повторяет очертания опухоли

В данном контексте необходимо обратить внимание на рутинные методы нейровизуализации, согласно которым глиобластомы имеют зону накопления контрастного

вещества и зону, не накапливающую КВ, которая лучше всего визуализируется на T2 Flair изображении [5,19]. Кроме того, необходимо учитывать данные, полученные Eidel et al, которые показали, что неконтрастируемая часть глиобластомы содержит большее количество жизнеспособных опухолевых клеток, чем зона накопления контрастного вещества или некротический компонент [9]. В свете данной информации, понятны результаты, полученные Wilson в 1992 году, согласно которому 80-90% пациентов с глиобластомами умирали от продолженного роста, локализовавшегося по краю резекции. [20]. В настоящее время, именно размер неконтрастируемой части глиобластомы, которая относительно чаще встречается у IDH m опухолей, отрицательно влияет на прогноз. При этом, IDH мутация встречается только в 5% случаев всех глиобластом, в то время как 33% неконтрастируемых зон приходится на 21% глиобластом дикого типа. Таким образом, глиобластома с выраженной неконтрастируемой частью, более вероятно, будет у глиобластомы дикого типа, чем у IDHm. Таким образом, чем больше остаточный фрагмент, тем хуже прогноз, однако наличие мутантного гена изоцитратдегидрогеназы может значительно перевесить данный эффект. Однако у нас имеются наблюдения негативного прогноза даже для тех пациентов, кому выполнено радикальное хирургическое лечение мутантных глиобластом, и таким образом, в настоящее время не существует однозначных предикторов прогноза для пациентов с глиобластомами (рисунок 3).

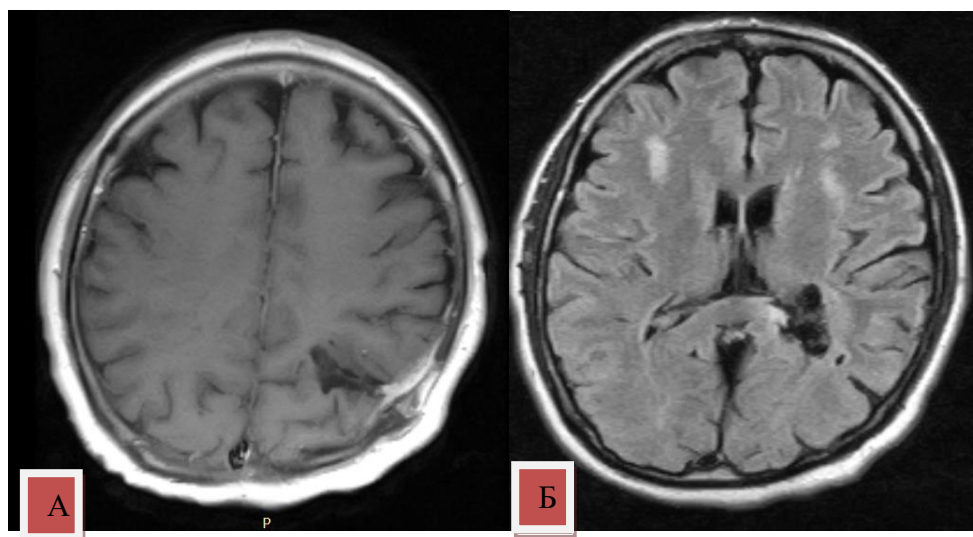


Рисунок 3-МРТ головного мозга, глиобластома левой теменной доли: А - T1 режим с в/в контрастированием: признаков продолженного роста нет Б-T2 Flair режим: гиперинтенсивная область по краю резекции, соответствующая неконтрастируемой зоне глиобластомы

Возможно, данный факт связан с тем, что разрешающей способности используемых рутинных методов нейровизуализации недостаточно для дифференцировки неконтрастируемой зоны опухоли и зоны перифокальных изменений. Таким образом, зона перифокальных изменений имеет огромное значение в прогнозе течения заболевания, что может быть связано с ее клеточным составом, что делает целесообразным проведение исследования по изучению цитологии перифокальной зоны.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Louis DN, Ohgaki H, Wiestler OD, et al. World Health Organization Histological Classification of Tumors of the Central Nervous System. Lyon: International Agency for Research on Cancer; 2016
2. Yan H, Parsons DW, Jin G, et al. IDH1 and IDH2 mutations in gliomas. *N Engl J Med* 2009;360:765–73 CrossRef Medline
3. Jain R, Poisson LM, Gutman D, et al. Outcome prediction in patients with glioblastoma by using imaging, clinical, and genomic biomarkers: focus on the nonenhancing component of the tumor. *Radiology* 2014;272:484 –93 CrossRef Medline
4. Kotrotsou A, Elakkad A, Sun J, et al. Multi-center study finds postoperative residual non-enhancing component of glioblastoma as a new determinant of patient outcome. *J Neurooncol.* 2018 Aug;139(1):125-133. doi: 10.1007/s11060-018-2850-4.
5. Lacroix M, Abi-Said D, Fourney DR, Gokaslan ZL, Shi W, DeMonte F, et al: A multivariate analysis of 416 patients with glioblastoma multiforme: prognosis, extent of resection, and survival. *J Neurosurg* 95:190–198, 2001
6. Lang FF, Sawaya R, Suki D, McCutcheon IE, Hess KR: Glioblastoma resection. *J Neurosurg* 116:1166–1167, author reply 1167–1168, 2012
7. Li YM, Suki D, Hess K, et al. The influence of maximum safe resection of glioblastoma on survival in 1229 patients: can we do better than gross-total resection? *J Neurosurg* 2016;124:977–88 CrossRef Medline
8. Sanai N, Polley MY, McDermott MW, Parsa AT, Berger MS: An extent of resection threshold for newly diagnosed glioblastomas. *J Neurosurg* 115:3–8, 2011
9. Eidel O, Burth S, Neumann JO, et al. Tumor infiltration in enhancing and non-enhancing parts of glioblastoma: a correlation with histopathology. *PLoS One* 2017;12:e0169292 CrossRef Medline
10. Glover GH, Law CS. Spiral-in/out BOLD fMRI for increased SNR and reduced susceptibility artifacts. *Magn Reson Med.* 2001;46:515
11. Burger PC, Vogel FS, Green SB, Strike TA. Glioblastoma Multiforme and Anaplastic Astrocytoma *Cancer* 56:1106-111 I, 1985.
12. Chow D, Chang P, Weinberg BD, Bota DA, Grinband J, Filippi CG. Imaging Genetic Heterogeneity in Glioblastoma and Other Glial Tumors: Review of Current Methods and Future Directions. *AJR Am J Roentgenol.* 2018; 210(1):30–8. Epub 2017/10/06. <https://doi.org/10.2214/AJR.17.18754> PMID: 28981352
13. Lin C.L, Lieu A.S, Lee K.S, Yang Y.H.C, Kuo T.H, Hung M.H, Loh J.K, Yen C.P, Chang

- C.Z, Howng S.L, Hwang S.L. The conditional probabilities of survival in patients with anaplastic astrocytoma or glioblastoma multiforme *Surgical Neurology* Volume 60, Issue 5, November 2003, Pages 402-406
14. Quigley R. M., C. Post, Ehrlich G. Some speculation on the origin of glioblastoma. *Neurosurg Rev* (2007) 30:16–21 DOI 10.1007/s10143-006-0048-2
 15. Friedlein K., Bozhkov Y., Hore N., Merkel A., Sommer B., Brandner S., Buchfelder M, Savaskan N. E., Eyüpoglu I.Y. A new functional classification system (FGA/B) with prognostic value for glioma patients. *Scientific Reports*, July 2015
 16. Abreu F.B., Gallagher T. L, Liu E. Z., Tsongalis G. J. Determining methylation status of methylguanine DNA methyl transferase (MGMT) from formalin-fixed, paraffin embedded tumor tissue. *MethodsX* 1 (2014) 42–48.
 17. Holodny AI, Makeyev S, Beattie BJ, et al. Apparent diffusion coefficient of glial neoplasms: correlation with fluorodeoxyglucose-positron-emission tomography and gadolinium-enhanced MR imaging. *AJNR Am J Neuroradiol* 2010;**31**:1042–48 doi:10.3174/ajnr.A1989 pmid:20150307
 18. Iliadis, G., Selviaridis, P., Kalogera-Fountzila, A. et al. The Importance of Tumor Volume in the Prognosis of Patients with Glioblastoma *Strahlenther Onkol* (2009) 185: 743. <https://doi.org/10.1007/s00066-009-2015-7>
 19. Lasocki A, Gaillard F, Tacey M, et al. Incidence and prognostic significance of non-enhancing cortical signal abnormality in glioblastoma. *J Med Imaging Radiat Oncol* 2016;**60**:66 –73 CrossRef Medline
 20. Wilson CB: Glioblastoma: the past, the present, and the future. *Clin Neurosurg* 38:32–48, 1992