

ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет»

Направление «Медицина»

ВЫПУСКНАЯ КВАЛИФИКАЦИОННАЯ РАБОТА

на тему:

Молекулярно-генетические особенности нейронально-глиальных опухолей и
их клиническое значение

Выполнила студентка 15.С06 группы

Арсланова Пеймахан Расуловна

Научный руководитель:

д.м.н. Мацко Марина Витальевна

Санкт-Петербург

2021 год

ОГЛАВЛЕНИЕ

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....	4
ВВЕДЕНИЕ.....	6
Глава 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	9
1.1. Эпидемиологические данные.....	9
1.2. Клинические и лучевые характеристики опухолей.....	9
1.3. Морфологические и молекулярно-генетические особенности	11
1.4. Лечение и прогноз	16
Глава 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	20
2.1. Клиническая характеристика больных	21
2.2. Методы исследования.....	23
2.3. Статистический анализ.....	28
Глава 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	29
3.1. Частота мутаций в генах IDH1 и IDH2 и уровней экспрессии мРНК генов: β III-тубулина, TOP2A, ERCC1, MGMT, PDGFR- α , C-kit, VEGF, TP в ганглиоглиоме и анапластической ганглиоглиоме.....	29
3.2. Влияние молекулярно-генетических мутаций на безрецидивную и общую выживаемость больных с анапластической ганглиоглиомой	32
3.3. Влияние морфологических особенностей на безрецидивную и общую выживаемость у больных с анапластической ганглиоглиомой	34
3.4. Влияние объема поражения на безрецидивную и общую продолжительность жизни у больных с анапластической ганглиоглиомой ..	35
.....	35

3.5. Влияние степени циторедукции на безрецидивную и общую продолжительность жизни у больных с анапластической ганглиоглиомой ..	35
3.6. Влияние проведения ЛТ в первой линии на безрецидивную выживаемость больных анапластической ганглиоглиомой ..	36
3.7. Влияние проведения ХТ на безрецидивную и общую продолжительность жизни у больных с анапластической ганглиоглиомой ..	38
3.8. Влияние на общую выживаемость ответа опухоли на терапию первой линии ..	39
ЗАКЛЮЧЕНИЕ ..	41
ВЫВОДЫ ..	43
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ ..	44
ПРИЛОЖЕНИЕ ..	51

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АГГ – анапластическая ганглиogliома (grade III)

БРВ – безрецидивная выживаемость

ВОЗ – всемирная организация здравоохранения

ГГ – ганглиogliома

ДНК – дезоксирибонуклеиновая кислота

ИГХ – иммуногистохимическое исследование

ЛТ – лучевая терапия

МРТ – магнитно-резонансная терапия

ОВ – общая выживаемость

ПХТ – полихимиотерапия

ПЦР – полимеразная цепная реакция

ПЭТ – позитронно-эмиссионная томография

РНК – рибонуклеиновая кислота

СТБ – стереотаксическая биопсия

ХТ – химиотерапия

ЦНС – центральная нервная система

BRAF V600E – онкоген, при активирующей мутации заменяет глутамат на валин в кодоне 600

β III-тубулин – ген β III-тубулин, субъединица димерного белка тубулина

C-kit – ген C-kit, рецептор активации фактора роста стволовых клеток

ERCC1 – ген ERCC1, фермент комплиментарной эксцизионной репарации ДНК

G – степень злокачественности (grade)

GFAP – глиальный фибриллярный кислый белок

IDH – ген IDH, изоцитрат дегидрогеназа

Ki-67 – ядерный протеин, индекс пролиферативной активности

MGMT – ген MGMT, метилгуанин-ДНК-метилтрансфераза

NSE – антитело, нейрон специфическая энолаза

PDGFR- α – ген PDGF, рецептор тромбоцитарного фактора роста α

Syn – синаптофизин

TOP2A – ген TOP2A, топоизомераза 2-альфа

TP – ген TP, тимидин-фосфорилаза

VEGFR – ген VEGF, рецептор сосудисто-эндотелиального фактора роста

ВВЕДЕНИЕ

Согласно классификации ВОЗ IV пересмотра (2016 г.), в которой разделение опухолей основывается на морфологических и молекулярно-генетических критериях, нейронально-глиальные опухоли относятся к рубрике «Нейрональные и смешанные нейронально-глиальные опухоли». Они характеризуются различной степенью нейрональной и глиальной дифференцировки и включают в себя:

- Дизэмбриопластическая нейроэпителиальная опухоль (G1)
- Ганглиоцитома (G1)
- Ганглиоглиома (G1)
- Анапластическая ганглиоглиома (GIII)
- Диспластическая ганглиоцитома мозжечка (болезнь Лермитта-Дюкло) (G1)
- Десмопластическая астроцитома и ганглиоглиома у детей (G1)
- Папиллярная глионейрональная опухоль (G1)
- Розеткообразующая глионейрональная опухоль (G1)
- Диффузная лептоменингеальная глионейрональная опухоль (G не определена) [1]

В рамках данной работы будут рассмотрены клинические и молекулярно-генетические особенности ганглиоглиом (главным образом анапластических) супратенториальной локализации у взрослых пациентов старше 18 лет.

В соответствии с последней классификацией ВОЗ ганглиоглиомы относятся к опухолям низкой (G1) или высокой (G3) степени злокачественности (ранее выделявшиеся G2 опухоли теперь исключены из классификации) [1]. Ганглиоглиомы (G1) – доброкачественные, высокодифференцированные, медленно растущие нейроглиальные опухоли,

состоящие из неопластических ганглионарных клеток в комбинации с неопластическими глиальными клетками. Их злокачественный эквивалент – анапластические ганглиоглиомы (G3) – нейроглиальные опухоли, которые состоят из опухолевых ганглионарных клеток и анапластического глиального компонента с высокой митотической активностью [1].

В литературе имеется мало описаний АГГ и их клинико-морфологических особенностей, ещё меньше публикаций по молекулярно-генетическим прогностическим и предиктивным маркерам для данных опухолей [2-4]. При этом большая часть из них посвящена пациентам детского возраста [5- 7]. Это обусловлено крайне редкой встречаемостью данных новообразований, особенно в популяции взрослых людей [8, 9]. По этой же причине отсутствуют клинические рекомендации по лечению пациентов с данной нозологией опухолей. Хирургические методы лечения АГГ достигли своего предела, в то же время нет единых стандартов лекарственной терапии. Дискутабелен вопрос об эффективности адъювантной лучевой терапии [10, 11] и адъювантной химиотерапии [12]. Комплексную терапию (ЛТ + ХТ), по данным литературы, пациенты получают лишь в половине случаев [8]. В то же время АГГ характеризуются низкими показателями выживаемости и высокой частотой рецидивирования [8, 10]. Всё это делает вопрос изучения ганглиоглиом особенно актуальным.

Цель исследования: выявить молекулярно-генетические и клинические особенности ганглиоглиом супратенториальной локализации у взрослых и их прогностическую и предиктивную роль.

Задачи исследования:

1. Определить уровень экспрессии генов TP, MGMT, ERCC1, PDGFR- α , VEGF, TOP2A, C-kit, β III-тубулина и частоту мутаций в генах IDH1 и IDH2 в ганглиоглиоме и анапластической ганглиоглиоме;

2. Изучить влияние молекулярно-генетических и гистологических характеристик на общую и безрецидивную выживаемость больных с анапластической ганглиogliомой;
3. Оценить роль степени циторедукции в общей и безрецидивной продолжительности жизни у больных с анапластической ганглиogliомой;
4. Установить влияние лучевой и химиотерапии в первой линии на период безрецидивной и общей выживаемости для анапластической ганглиogliомы;
5. Установить влияние ответа опухоли на терапию первой линии на общую продолжительность жизни больных с анапластической ганглиogliомой.

Практическое значение работы:

В проспективном исследовании изучены возможности комбинированной терапии АГГ, зависимость безрецидивной и общей продолжительности жизни от клинических характеристик, а также молекулярно-генетической и гистологической картины опухоли.

Глава 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1. Эпидемиологические данные

На ганглиоглиомы приходится около 0,4% от всех опухолей ЦНС и 1-7,6% от всех первичных опухолей головного мозга [7, 8, 10, 13, 14]. Они диагностируются преимущественно у детей и молодых взрослых, несколько чаще у мужчин, чем у женщин [7, 8, 14-16]. Большинство ганглиоглиом относится к G1 опухолям. На АГГ, по данным литературы, приходится от 1 до 33% от всех ганглиоглиом [7, 8, 17-20]. Заболеваемость АГГ составляет 0,02 случая на 1 миллион в год [8, 9]. В большинстве случаев (90,7%) АГГ возникают de novo и редко представляют из себя вторичные опухоли, которые возникают вследствие анапластической трансформации ГГ в АГГ. Такая трансформация может происходить в течение 9,75 - 153 месяцев, в среднем – в течение 84 месяцев [8].

Средний возраст на момент постановки диагноза АГГ составляет 49,4 лет, а с учётом пациентов детского возраста (младше 18 лет) – 25,5 - 40,2 лет [8, 9, 15, 21], в то время как для ГГ средний возраст постановки диагноза составляет 29-34,3 лет [10, 13, 22] и 8,5 - 25 лет соответственно [19, 23-25]. Соотношение мужчин и женщин в структуре заболеваемости АГГ с преобладанием мужчин (60,5%) соответствует таковому для ГГ низкой степени злокачественности и ГГ в детской популяции [8, 9, 17, 26].

1.2. Клинические и лучевые характеристики опухолей

Локализация и клинические проявления

Опухоль может встречаться повсеместно в ЦНС, включая головной мозг, ствол мозга, мозжечок, спинной мозг, зрительные нервы, гипофиз и эпифиз [1]. Опухоль, как правило, унифокальна, расположена супратенториально, и наиболее частыми локализациями АГГ у взрослых являются височная и лобная доли головного мозга [7, 10]. В то же время

менее половины АГГ локализуется в височной области, тогда как для ГГ данная локализация наблюдается в более чем 70% случаев [9, 12, 15, 17, 21]. Наиболее редкими локализациями в головном мозге являются интрамедуллярная и ствол головного мозга [15].

Первыми проявлениями АГГ внутричерепной локализации могут быть неврологический дефицит (37,2%) либо эпилептические припадки (37,2%). Также в 26,5% случаев первым симптомом опухоли является внутричерепная гипертензия [8]. В то же время для ГГ в 70-95% случаев первым симптомом являются эпилептические припадки [12, 20, 26, 27]. Данные новообразования являются самыми частыми ассоциированными с хронической височной эпилепсией [28], они обнаружены у 15-25% пациентов, получивших хирургическое лечение по поводу эпилептических припадков [23].

Лучевые характеристики

Классические характеристики ГГ и АГГ на МРТ в FLAIR и T2 взвешенных режимах включают в себя интракортикальные кисты и очерченную область усиления кортикального (и субкортикального) сигнала [29]. Контрастное усиление варьирует от полного отсутствия накопления контраста до выраженного накопления и может быть сплошным, краевым, узловым. Кальцификация опухоли встречается в 30% случаев. Может быть выявлено зазубривание свода черепа в области прилегания к нему поверхностно расположенной опухоли головного мозга.

Наиболее частыми лучевыми характеристиками АГГ являются большое унифокальное образование с интенсивным округлым контрастным усилением, окружающим центральным некроз, с масс-эффектом и с выраженным околоочаговым вазогенным отёком [8, 21, 26]. У большинства пациентов с АГГ выявляется выраженное контрастное усиление (в 88-100% случаев) [8, 12, 20]. Однако в отличие от низкоконтрастных ГГ, для АГГ

не характерно выявление кистозных образований на МРТ, а также хорошо очерченная зона опухоли [8, 12, 20].

Таким образом, АГГ утрачивают радиологические характеристики характерные для ГГ (образование кист, хорошо очерченная область опухоли) и приобретают свойства, которые сближают их с анапластическими глиомами и глиобластомами (некроз, отёк вокруг опухоли, масс-эффект).

1.3. Морфологические и молекулярно-генетические особенности

Морфологическая характеристика

Отличительным гистопатологическим признаком ГГ и АГГ является сочетание нейрональных и глиальных клеточных элементов, каждый из которых обладает выраженными в той или иной мере свойствами неоплазии (рис.1). Спектр данных новообразований варьирует от опухолей, содержащих главным образом нейрональный компонент, до опухолей, где доминирует глиальный компонент. В некоторых случаях опухоль содержит клетки промежуточной дифференцировки.

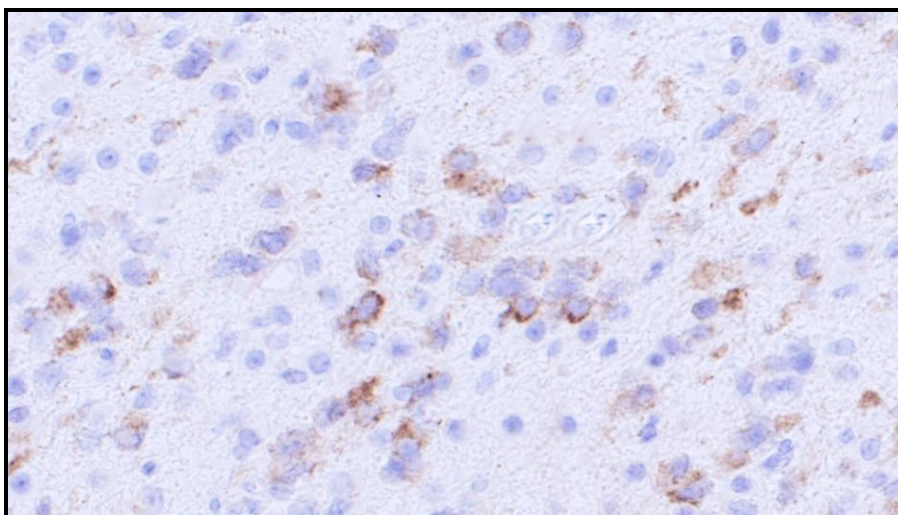
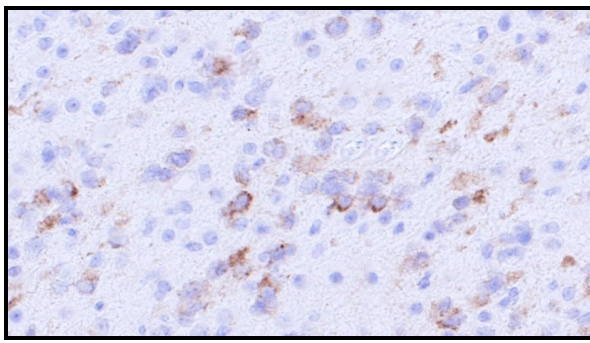


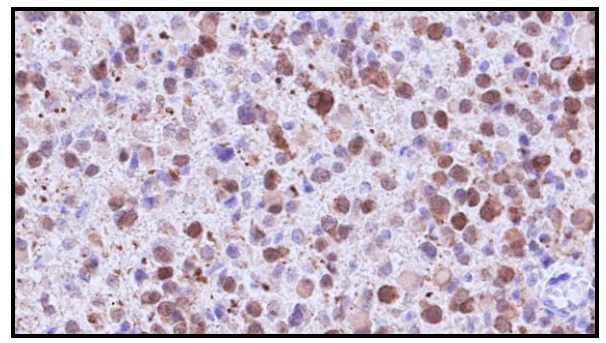
Рисунок 1. Анапластическая ганглиоглиома (GIII). Окраска гематоксилином и эозином. Бикомпонентная опухоль, глиальный компонент с гигантскими клетками, x400.

Нейрональный компонент опухоли имеет гистологические маркеры нейрональной дифференцировки: субстанция Ниссля и аксоны или дендриты [13, 25]. Неопластические нейроны в ГГ характеризуются образованием кластеров, отсутствием цитоархитектоники, цитомегалией, перимембранозной агрегацией вещества Ниссля или наличием двуядерных форм. Их следует дифференцировать от неопухолевых нейронов, инкорпорированных в опухолевые глиальные клетки в глиомах (персистирующие нейроны). На сегодняшний день нет специфических иммуногистохимических маркеров, позволяющих дифференцировать неопластические нейроны от нормальных, тем не менее экспрессия хромогранина А в нормальных нейронах слабая либо полностью отсутствует, в то время как в неопластических нейронах наблюдается диффузная и выраженная экспрессия. Кроме того, для дифференциальной диагностики можно использовать онкофетальный маркер CD34. CD 34 отсутствует в нейронах во взрослом возрасте, однако экспрессируется в 70-80% ГГ, особенно в тех вариантах, которые происходят из височной доли [30]. Для выявления нейронального компонента ГГ и АГГ применяют антитела к нейрональным белкам таким как MAP2, нейрофиламенты, NSE и Syn (рис. 2 а, б). В случае наличия мутации BRAF V600E может быть использовано специальное антитело для выявления нейронов с данной мутацией в ганглиоглиоме.

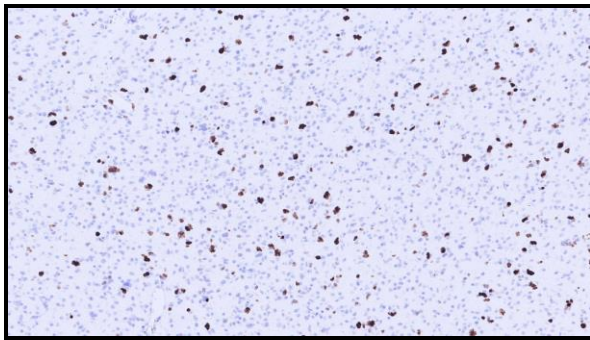
Глиальный элемент ГГ и АГГ показывает существенное разнообразие и составляет пролиферативный компонент опухоли. Чаще всего это астроцитарные клетки, прошедшие опухолевую трансформацию. Для подтверждения глиальной дифференцировки применяется ИГХ на GFAP [31]. Экспрессия Ki-67/MIB1 – маркеров пролиферации – обнаруживается только в глиальном компоненте ганглиоглиом (рис. 2 в) [17, 24, 32, 33].



а



б



в

Рисунок 2. Анапластическая ганглиоглиома (АГГ). ИГХ. а – позитивное окрашивание антителом Syn цитоплазмы крупных нейрональных клеток, х400; б – позитивное окрашивание антителом NSE цитоплазмы крупных нейрональных клеток, х400; в – ядерное окрашивание антителом Ki-67 20%, х100.

В анапластических ганглиоглиомах злокачественные изменения практически всегда затрагивают глиальный компонент и включают в себя многоклеточность, плеоморфизм и большое количество митотических фигур [10, 17, 24, 32, 33]. К другим возможным анапластическим характеристикам относятся пролиферация сосудов и некроз. Было описано несколько случаев, в которых АГГ происходила из участков ранее оперированной ганглиоглиомы [15]

Исключение диффузной глиомы с заключёнными в неё неопухолевыми нейронами является обязательным для диагноза АГГ и диагноз может быть подтверждён дополнительными генетическими исследованиями [34].

Цитогенетическая характеристика

Хромосомные аномалии определяются в одной трети ганглиоглиом. Дополнительная 7 хромосома – наиболее частая мутация, хотя структурные аномалии и количественные нарушения варьируют от случая к случаю [35-37].

Потеря CDKN2A/B и DMBT1 или амплификация CDK4, найденные в анапластических опухолях, были также обнаружены в соответствующих ГГ методом сравнительной микроэррей геномной гибридизации и интерфазным FISH-анализом [38].

Молекулярно-генетическая характеристика

Мутация BRAF V600E – наиболее частая мутация в ГГ, выявляемая в 20-60% исследованных случаев [39-41]. Такой большой разброс в частоте встречаемости мутации связан с редкой встречаемостью этих опухолей и, возможно, с чувствительностью методов детекции мутации, а также с возрастом пациентов – особенно часто точковая мутация BRAF V600E встречалась у лиц молодого возраста [30]. BRAF V600E не является специфичной для ГГ, она также встречается в других опухолях головного мозга, в частности, в плеоморфных ксантоастроцитомах, пилоцитарных астроцитомах и в дисэмбриональных нейроэпителиальных опухолях [39, 41]. BRAF V600E – мутантные клетки локализуются главным образом в области ганглионарных клеток, но также могут быть обнаружены в клетках промежуточной дифференцировки и в глиальном компоненте, что даёт основание предполагать происхождение нейронального и глиального компонента ГГ от общей клетки-предшественницы [30].

При анализе 1320 опухолей ЦНС с включением АГГ с точковая мутация BRAF V600E была обнаружена в 3 из 6 случаев АГГ и выявлялась главным образом при локализации опухоли по средней линии (в том числе в стволе ГМ и мозжечке) [41]. Наличие BRAF V600E мутации ассоциировано

с более короткой БРВ в одной группе детских ганглиоглиом. Опухоли в этой группе имели главным образом локализацию вне височной доли и не были связаны с длительной эпилепсией [1].

В 3 публикациях оценивался статус гена MGMT в ганглиоглиоме и анапластической ганглиоглиоме. MGMT (O6-метилгуанинДНК метилтрансфераза) – фермент репарации ДНК, который устраняет мутагенные и цитотоксические (препараты алкильной группы) аддукты с O6-гуанина в ДНК [2, 3, 42]. В работе Chang I.W. et al. (2013) экспрессия MGMT оценивалась в 9 случаях ГГ (4 мужчины, 5 женщин, средний возраст 21,6) с помощью ИГХ. Экспрессия гена выявлялась в 6 из 9 случаев (66,6%) и выраженная экспрессия (3+, 2+) была ассоциирована с более частыми рецидивами [3]. В исследовании Wang L. et al. (2017) определялся статус метилирования промотора гена MGMT в 350 случаях глиом и ГГ с использованием параллельно 3 методов – ИГХ, пиросеквенирования и метил-чувствительной ПЦР. Метилирование промотора гена MGMT выявлялось в 53,1%, в 55,4% и в 70,3% по данным пиросеквенирования, метил-чувствительной ПЦР и ИГХ, соответственно. Авторы рекомендуют использовать комбинацию из ИГХ и метил-чувствительной ПЦР для выявления метилирования промотора гена MGMT [2]. В работе Liu B. et al. (2016) ген MGMT выявлялся с помощью метил-чувствительной ПЦР во всех 3 случаях (дети, ГГ мозжечка). В этом же исследовании определялась экспрессия Ki-67, GFAP, Syn, мутации в генах BRAF V600E и IDH1 (R132H) с помощью метода ИГХ, а для подтверждения альтераций в гене BRAF V600E и гене IDH, а также в гистоне H3.3 применялось секвенирование по Сэнгеру. В итоге была выявлена низкая экспрессия Ki-67 (2-4%), мутация в гене BRAF V600E, а мутация в гене IDH1 (R132H) не определилась [42].

В одной публикации в 2 из 3 АГГ была обнаружена делеция CDKN2A [43].

1.4. Лечение и прогноз

Лечение

Оптимальный объем хирургического вмешательства в случае ГГ подразумевает под собой полную тотальную резекцию, которая может привести к излечению [10, 11, 44]. Однако даже в случае субтотальной резекции показатели пятилетней выживаемости до прогрессирования остаются хорошими (78% при тотальной резекции и 62% при субтотальной резекции) [10, 45].

Анапластические ганглиоглиомы требуют более агрессивного лечения в отличие от ГГ, которое включает в себя не только резекцию опухоли, но и адъювантные лучевую и химиотерапию. Однако несмотря на это АГГ характеризуются низким показателем ОВ: менее 25% во взрослой популяции пациентов и 53-63% с учётом детской популяции пациентов, в то время как для ГГ этот показатель составляет более 90% [8, 12, 17, 19, 26, 46]. Данные о взаимосвязи объёма хирургического вмешательства и ОВ в случае G3 опухолей в большинстве случаев указывают на важное прогностическое значение объёма хирургического вмешательства, но в некоторых исследованиях они неоднозначны [8, 9, 26].

Вопрос об адъювантном лечении дискутабелен. Для ГГ проведение адъювантной лучевой и/или химиотерапии, как правило, не показано. Лишь при частичной резекции ГГ в качестве опций могут рассматриваться адъювантная радиотерапия [10, 11, 27, 47]. Высказывались предположения о том, что лучевая терапия может вносить вклад в анапластическую трансформацию этих опухолей [27, 48], однако они не подтвердились, а в серии исследований было показано, что лучевая терапия после субтотальной резекции улучшает локальный контроль над опухолью как в случае с высоко-, так и с низкоккачественными ганглиоглиомами, но не влияет на общую выживаемость [9-12]. В ретроспективном метаанализе с участием 402

пациентов с ГГ было показано, что адъювантная лучевая терапия эффективна после субтотальной резекции, но не после тотальной резекции опухоли [11, 45]. А в исследованиях АГГ у взрослых было отмечено увеличение ОВ у пациентов, которым выполнили полную тотальную резекцию с последующей химиолучевой терапией (лучевая терапия одновременно с темозоламидом – стандартная комбинированная химиолучевая терапия для глиобластом) [8, 49, 50]. Данные об адъювантной химиотерапии очень скудны, и ее роль в лечении данных опухолей пока не установлена [12].

Накапливается всё больше данных об эффективности BRAF-ингибиторов, а также их комбинации с MEK-ингибиторами в лечении АГГ с BRAF V600E мутацией [5, 51].

Частота рецидива опухоли на 3-м и 5-м году составляет 69% и 100% соответственно. Вторая линия терапии включает в себя повторную операцию, лучевую/химиолучевую терапию/гамма-нож, химиотерапию (с или без бевацизумаба), или симптоматическую терапию [8]. Кроме того, ингибитор NTRK ларотректиниб был одобрен FDA в лечении ГГ с мутацией NTRK качестве 2 линии терапии, а также при нерезектабельной опухоли [45].

Выживаемость, прогностические и предиктивные маркеры

Ганглиоглиомы – доброкачественные опухоли с показателем медианы выживаемости без прогрессирования 5,6 лет и общей пятилетней выживаемостью более 90% [12, 17, 19]. Хороший прогноз ассоциирован с локализацией опухоли в височной доле, полной хирургической резекцией и хронической эпилепсией.

Прогностическая роль степени злокачественности в оценке ОВ и БРВ изучалась в ряде исследований. В одном исследовании показали, что анапластические изменения в глиальном компоненте и высокий Ki-67 и p53 могут указывать на более агрессивное поведение и менее благоприятный прогноз [13]. В другом исследовании медиана ОВ для АГГ составила 24,7

месяцев, что приблизительно соответствует таковой у пациентов с глиобластомой, а показатели трёхлетней и пятилетней выживаемости 38,4% и 24,9% соответственно. Медиана выживаемости без прогрессирования составила 8 месяцев [8]. Это согласуется с другими исследованиями, в которых пациенты с АГГ имели существенно укороченную 5-летнюю ОВ и БРВ и высокий уровень рецидивов [10, 17, 26]. В то же время, есть исследование, в котором прогностическая роль степени злокачественности не была подтверждена [19]. Однако следует учитывать, что в него было включено небольшое количество АГГ, что не способствует применимости этих клинико-неuropатологических корреляций в общей популяции. Интересно отметить, что в случаях детских ГГ отмечается благоприятная 5-летняя общая и бессобытийная выживаемости независимо от наличия анапластических neuropатологических свойств.

Ещё одним важным прогностическим фактором, который был изучен рядом исследователей, является объём хирургического вмешательства. Для ганглиоглиом возможность полностью резецировать опухоль связана с меньшим риском рецидива и/или дифференцировки в более злокачественную опухоль, а также с лучшей ОВ и выживаемостью без прогрессирования [10].

Возраст постановки диагноза как важный прогностический фактор был отмечен в исследовании с участием 67 пациентов (62 с низкоклеточными, 5 – с высокозлокачественными ганглиоглиомами). Чем старше пациент на момент постановки диагноза, тем хуже общая продолжительность жизни и выше риск прогрессирования [10]. В этом же исследовании показана важная прогностическая роль индекса Карновского для общей выживаемости. Локализация опухоли в лобной доле и FLAIR пересечение со средней линией являются важными прогностическими факторами для общей выживаемости. У таких пациентов отмечается существенно более низкая ОВ по сравнению с другими локализациями, так

же, как и у пациентов с инфильтрацией в режиме FLAIR на пересечении со средней линией. Локализация опухоли в височной области рассматривается как благоприятный прогностический фактор, в то время как локализация в теменной области приводит к уменьшению выживаемости без прогрессирования [8].

Глава 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Работа выполнена на основе проспективного анализа данных 28 пациентов старше 18 лет с ганглиоглиомами (n=3) и анапластическими ганглиоглиомами (n=25) супратенториальной локализации, прооперированных и наблюдавшихся в «РНХИ им. проф. А.Л. Поленова» – филиале ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России. Средний возраст заболевших составил 43,8 лет. Мужчин было 16, женщин 12.

Всем пациентам было проведено оперативное вмешательство с разным объёмом циторедукции с последующей гистологической верификацией диагноза и проведением молекулярно-генетического исследования. Диагноз выставлялся в соответствии с критериями ВОЗ (2016г). Окончательный диагноз устанавливался после выполнения молекулярно-генетического исследования. Молекулярно-генетическое исследование опухолевого материала осуществлялось в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России. В ходе него определялись мутации в генах IDH1 и IDH2 и уровни экспрессии мРНК генов: β III-тубулина, TOP2A, ERCC1, MGMT, PDGFR- α , C-kit, VEGF, TP. Далее исследовалось наличие корреляции между мутациями в генах IDH1 и IDH2 или уровнем экспрессии мРНК вышеперечисленных генов и эффективностью проводимого лечения.

Всем больным проводились разные обследования до и после операции, а также в ходе лечения: физикальный осмотр, оценка функционального статуса по шкале Карновского, оценка неврологического дефицита, офтальмологическое обследование, клинический анализ крови, биохимический анализ крови, общий анализ мочи, МРТ с контрастным усилением, при необходимости выполнялись УЗИ органов брюшной полости, ЭКГ (всем до начала лечения, после по показаниям), УЗИ сердца. При динамическом наблюдении проводились оценка неврологического и

функционального статуса пациента, МРТ с контрастированием, ПЭТ с метионином.

2.1. Клиническая характеристика больных

Клиническая характеристика пациентов представлена в таблице 1.

Таблица 1 – Характеристика больных с ГГ и АГГ

Клинические характеристики	ГГ (n=3)	АГГ (n=25)	всего (n=28)
пол			
мужчины	1 (33,3%)	15 (60%)	16 (57%)
женщины	2 (66,7%)	10 (40%)	12 (43%)
возраст (средний)	43,8 (95% CI: 37,6-50,1)		
объем поражения			
1 доля	2 (66,7%)	12 (48%)	14 (50%)
2 доли	1 (33,3%)	9 (36%)	10 (35%)
1 доля и базальные отделы	0 (0%)	1 (4%)	1 (4%)
2 доли и базальные отделы	0 (0%)	3 (12%)	3 (11%)
локализация			
правое полушарие	2 (66,7%)	14 (56%)	17 (61%)
левое полушарие	1 (33,3%)	7 (28%)	8 (28%)
базальные структуры + полушария	0 (0%)	4 (16%)	3 (11%)
данные МРТ с контрастным усилением			
опухоль копит контраст	1 (33,3%)	22 (92%)	23 (85%)
опухоль не копит контраст	2 (66,7%)	2 (8%)	4 (15%)
нет данных	0	1	1
функциональный статус по шкале Карновского (баллы)			
90-100	0 (0%)	1 (4%)	1 (4%)
60-80	3 (100%)	22 (88%)	25 (89%)
< 60	0 (0%)	2 (8%)	2 (7%)
объем циторедукции			
близко к тотальному	1 (33,33%)	4 (16%)	5 (18%)
субтотально	0 (0%)	6 (24%)	6 (21%)
частично	1 (33,33%)	9 (36%)	10 (36%)
биопсия	1 (33,33%)	5 (20%)	6 (21%)
СТБ	0 (0%)	1 (4%)	1 (4%)
лучевая терапия (1-я линия)			
без темозоломида	3 (100%)	17 (68%)	20 (71%)
с темозоломидом	0 (0%)	5 (20%)	5 (18%)
не проводилась	0 (0%)	3 (12%)	3 (11%)
лекарственная терапия (1-я линия)			
темозоломид			
2-5 циклов	0 (0%)	1 (4%)	1 (4%)

6-15 циклов	0 (0%)	9 (36%)	9 (32%)
PCV	1 (33,3%)	5 (20%)	6 (21%)
схема с препаратами платины	0 (0%)	1 (4%)	1 (4%)
только начата	0 (0%)	2 (8%)	2 (7%)
не проводилась	2 (66,7%)	7 (28%)	9 (32%)
ответ на терапию 1-й линии			
полный	0 (0%)	1 (4%)	1 (4%)
частичный	0 (0%)	5 (20%)	5 (18%)
стабилизация	2 (66,7%)	9 (36%)	11 (39%)
прогрессирование заболевания	0 (0%)	4 (16%)	4 (14%)
нет остатка опухолевой ткани	1 (33,3%)	4 (16%)	5 (18%)
терапия только начата	0 (0%)	2 (8%)	2 (7%)
лучевая терапия/радиохирургия (2-я линия)			
ЛТ	2 (66,7%)	7 (28%)	9 (32%)
Гамма-нож/Кибер-нож	0 (0%)	2 (8%)	2 (7%)
не проводилась	0 (0%)	11 (44%)	11 (39%)
не достигнут первый БРП	1 (33,3%)	5 (20%)	6 (22%)
лекарственная терапия (2-я линия)			
темозолomid			
до 3-х циклов	0 (0%)	3 (12%)	3 (11%)
более 3-х циклов	1 (33,33%)	2 (8%)	3 (11%)
бевацизумаб+иринотекан/темозолomid	0 (0%)	3 (12%)	3 (11%)
схема с препаратами платины	1 (33,33%)	1 (4%)	2 (7%)
PCV	0 (0%)	2 (8%)	2 (7%)
другая ХТ	0 (0%)	1 (4%)	1 (3%)
не проводилась	0 (0%)	8 (32%)	8 (28%)
не достигнут первый БРП	1 (33,33%)	5 (20%)	6 (22%)
ответ на терапию 2-й линии			
полный	1 (33,33%)	1 (4%)	2 (7%)
частичный	0 (0%)	2 (8%)	2 (7%)
стабилизация	1 (33,33%)	8 (32%)	9 (32%)
прогрессирование заболевания	0 (0%)	9 (36%)	9 (32%)
не достигнут первый БРП	1 (33,33%)	5 (20%)	6 (22%)
количество операций			
1	1 (33,3%)	12 (48%)	13 (46%)
2	2 (66,7%)	11 (44%)	13 (46%)
3 и более	0 (0%)	2 (8%)	2 (8%)

Примечание: PCV – схема химиотерапии: прокарбазин+ломустин+винкристин; CV – схема химиотерапии: ломустин+винкристин.

Как правило, объём поражения ограничивался 1 долей (50%), и опухоль чаще всего располагалась в правом полушарии (61%). Большинство пациентов имело функциональный статус, соответствующий 60-80 баллам по шкале Карновского (89%). Накопление контраста по данным

дооперационного МРТ наблюдалось у 85% пациентов, причём у больных с АГГ в 92%. В большинстве случаев опухоль была удалена более, чем на 50%: частичное удаление в 36% случаев, субтотальное в 21%, близко к тотальному – в 18%. Количество оперативных вмешательств составило либо 1, либо 2 (по 46%). Подавляющее большинство пациентов (89%) получили ЛТ в первой линии без темозоломида (71%). Первая линия ХТ была проведена 68% больных. Наиболее частым ответом на терапию 1-й линии была стабилизация процесса (39%), в 22% случаев наблюдался полный (4%) либо частичный ответ (18%). Вторая линия ЛТ и ХТ проводились в 61% и 72% случаев соответственно.

2.2. Методы исследования

Клинико-визуализационный метод

Оценка функционального статуса больного по шкале Карновского

Функциональный статус пациентов (таблица 2) оценивался на всех этапах лечения каждые 2-3 месяца и наблюдения каждые 4-6-12 месяцев.

Таблица 2 – Оценка функционального статуса больного с использованием шкалы Карновского

сохранена нормальная физическая активность, больной не нуждается в специальном уходе	100 баллов	симптомов заболевания и жалоб нет
	90 баллов	сохранена нормальная активность, при этом имеются незначительные симптомы заболевания
	80 баллов	нормальная активность возможна при дополнительных усилиях, умеренные симптомы заболевания
трудоспособность утрачена, активность ограничена, способен сам себя обслуживать	70 баллов	способен самостоятельно себя обслуживать, но не способен к нормальной деятельности или работе
	60 баллов	чаще способен самостоятельно себя обслуживать, но иногда нуждается в помощи

	50 баллов	способен самостоятельно себя обслуживать частично, часто требуется помощь и медицинское обслуживание
не может обслуживать себя самостоятельно, необходим уход или госпитализация	40 баллов	не способен себя обслуживать, большую часть времени больной проводит в постели, требуется специальный уход и медицинская помощь
	30 баллов	не способен себя обслуживать, все времени больной проводит в постели, показана госпитализация, угроза жизни отсутствует
	20 баллов	тяжелое проявление болезни, необходима госпитализация и поддерживающая терапия
	10 баллов	умирающий пациент, быстрое прогрессирование заболевания
	0 баллов	смерть

Лабораторные анализы

Пациентам выполнялся клинический анализ крови каждые 7-10 дней с целью оценки гематологической токсичности, общий анализ мочи и биохимический анализ крови каждые 2-3 недели для оценки состояния органов (печень, почки) на фоне проведения ЛТ и ХТ. Биохимический анализ крови включал в себя определение: общего белка, общего билирубина, аланинаминотрансферазы, аспартатаминотрансферазы, креатинина, мочевины, амилазы, электролитов.

MPT с контрастированием

Проводилось каждые 2-3 месяца во время лечения и каждые 4-6-12 месяцев во время наблюдения. При сравнении данных МРТ с контрастированием до начала лечения (или перед новой линией терапии) и после 2 циклов химиотерапии и каждые 2-4 месяца после неё оценивалась эффективность проведённого лечения на основании критериев RANO (Response Assessment in Neuro-Oncology). Данные критерии помимо

результатов МРТ с контрастированием учитывают также изменения в дозировании глюкокортикостероидов и в неврологическом статусе пациентов.

По критериям RANO выделяют следующие ответы на проведённую терапию:

- Полный ответ – на МРТ с контрастированием отсутствуют все опухолевые очаги с подтверждением эффекта на последующем обследовании, уменьшающиеся или стабильные очаги в T2/FLAIR, та же доза ГКС или ниже, улучшение или стабилизация в неврологическом статусе;
- Частичный ответ – опухоль уменьшилась на 50% и более с подтверждением эффекта на последующем обследовании, нет прогрессирования и новых очагов, уменьшающиеся или стабильные очаги в T2/FLAIR, та же доза ГКС или ниже, улучшение или стабилизация в неврологическом статусе;
- Стабилизация – нет прогрессирования и новых очагов, стабильная динамика в T2/FLAIR;
- Прогрессирование – опухоль увеличилась на 25% и более, есть новые очаги, увеличивающиеся очаги в T2/FLAIR, стабильные или увеличивающиеся дозы ГКС, ухудшение неврологического статуса.

ПЭТ с метионином

В некоторых случаях пациентам выполнялось ПЭТ с метионином с целью контроля эффективности лечения, а также верификации продолженного роста, выявления лучевого некроза и исключения псевдопрогрессии опухоли.

Патологоанатомический метод

Выполнялось гистологическое и иммуногистохимическое исследования опухолевой ткани, полученной после циторедукции. Все гистологические препараты в материалах от операций были пересмотрены под руководством д.м.н. профессора Дмитрия Евгеньевича Мацко.

В зависимости от объёма выполняемой циторедукции, а также размеров опухоли и её локализации, число фрагментов составило 3-5 кусочков из одного опухолевого узла. Кусочки помещали в 10% нейтральный забуференный формалин для фиксации в течение суток при комнатной температуре. Далее их промывали в дистиллированной воде и обезвоживали в спиртах восходящей крепости, после чего проводилась заливка в парафин с изготовлением парафиновых блоков. Из них изготавливали срезы толщиной 4-5 мкм с использованием микротомы фирмы «Leica». Срезы наносили на предметные стёкла, обрабатывали ксилолом с целью депарафинизации и промывали 96% этиловым спиртом, а после дистиллированной водой. Затем срезы окрашивали гематоксилином и эозином и проводили рутинное микроскопическое исследование опухолевой ткани на микроскопе LEICA DM2500. Цифровые фотографии гистологических препаратов получали с помощью камеры LEICA DFC450 с последующей обработкой в программе «Adobe Photoshop CS». Наиболее информативные блоки отбирались для проведения иммуногистохимического исследования.

Иммуногистохимическое исследование проводилось непрямым методом как вручную по протоколам фирм производителей антител, так и в полуавтоматическом иммуностейнере Lab Vision Autostainer 360 ThermoScientific по протоколам фирм производителей приборов. На ротационном микротоме получали срезы толщиной 3-4 мкм, которые затем помещались на предметные стёкла, подвергались депарафинизации в ксилоле и дегидратации в спиртах восходящей крепости. Далее осуществлялась оценка интенсивности иммуногистохимического окрашивания и таким

образом степень выраженности экспрессии. Визуальная оценка включала в себя следующие варианты: отсутствие реакции, слабая реакция, умеренная реакция и выраженная реакция. Для цитоплазматического окрашивания применялся полуколичественный метод: 0 – нет окрашивания, 1+ - слабое окрашивание (<25% клеток), 2+ - умеренное окрашивание (25-50% клеток), 3+ - интенсивное окрашивание (более 50% клеток). Для ядерного окрашивания антитела Ki-67 высчитывалось отношение окрашенных ядер к общему числу ядер.

В таблице 3 обозначены антитела, использованные в диагностической панели

Таблица 3 – Антитела, использованные для ИГХ

антитело	клон	разведение	производитель	окрашивание	специфичность
GFAP	poly	1:1200	DakoCytomation	цитоплазматическое	глиальный фибриллярный кислый протеин – 50kD
Ki-67	MIB-1	RTU	DakoCytomation	ядерное	ядерный протеин, экспрессирующийся во время всех активных фаз клеточного цикла (G1, S, G2, M -фазы)
NSE	BBS/NC/VI-H14	1:400	DakoCytomation	цитоплазматическое	нейрон специфическая энолаза
Syn	27G12	1:100	DakoCytomation	цитоплазматическое	нейральная дифференцировка

Молекулярно-генетический метод

Уровни экспрессии мРНК генов: β III-тубулина, TOP2A, ERCC1, MGMT, PDGFR- α , C-kit, VEGF, TP определялись с помощью real-time ПЦР на оборудовании CFX96 Real-Time PCR Detection System (BioRad Laboratories, США). мРНК получали из архивных патоморфологических образцов опухолевой ткани, которые подвергали микродиссекции. Использовали материал с содержанием как минимум 80% опухолевых клеток.

Относительная экспрессия каждого из вышеперчисленных генов в образце определялась как разница между пороговыми циклами амплификации гена-мишени и гена-рефери: $\Delta Ct = Ct(\text{ген-мишень}) - Ct(\text{ген-рефери, SDHA})$, где Ct – Cycle threshold (пороговый цикл). При построении стандартных кривых определяли относительные количества копий кДНК гена-мишени и гена-рефери, а затем рассчитывали их соотношения для оценки уровня экспрессии. Уровни экспрессии мРНК разделялись на низкий, средний и высокий на основании анализа выборки из 50 образцов солидных опухолей, выполненного ранее в лаборатории молекулярной онкологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России.

Мутации в генах IDH1 и IDH2 (экзон 4) определялись с помощью real-time ПЦР на оборудовании CFX96 Real-Time PCR Detection System (BioRad Laboratories, США) с использованием методики анализа кривых плавления ПЦР-продуктов с высоким разрешением (HRMA) и последующего секвенирования ДНК. ПЦР-продукты, имеющие отклонения в кривых плавления затем подвергались секвенированию на секвенаторе SEQ8000 (Beckman Coulter).

2.3. Статистический анализ

Данные обрабатывались в программной среде статистических вычислений с открытым исходным кодом R 3.5.2. с применением пакетов survival и survminer. В случае качественных признаков различия определялись при помощи точного теста Фишера, а для количественных признаков значимость различий оценивалась с использованием критерия суммы рангов Уилкоксона. Общая и безрецидивная выживаемости рассчитывались методом Каплан-Майера. Корреляция между количественными признаками и ОВ и БРВ анализировалась с помощью модели пропорциональных рисков Кокса. Достоверными считались различия при уровне значимости $p < 0,05$ (доверительная вероятность не менее 95%).

Глава 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

3.1. Частота мутаций в генах IDH1 и IDH2 и уровней экспрессии мРНК генов: β III-тубулина, TOP2A, ERCC1, MGMT, PDGFR- α , C-kit, VEGF, TP в ганглиоглиоме и анапластической ганглиоглиоме

Выявлена частота мутаций в генах IDH1 и IDH2 в ГГ и АГГ. Данные представлены в таблице 4.

Определение мутаций в генах IDH1 и IDH2 проводилось во всех образцах опухоли от пациентов с ГГ (3 случая) и в 21 (из 25) случае с АГГ. Мутации в генах IDH1 и IDH2 определялись в 10 случаях (42%). При этом у пациентов с ГГ мутация выявлена в 2 случаях из 3 (67%), а в АГГ частота выявления мутации составила 38%, т.е. aberrация наблюдалась в 8 случаев из 21 (таблица 4).

Таблица 4 – Встречаемость мутаций в генах IDH1 и IDH2 в ГГ и АГГ

Уровень экспрессии/диагноз		ГГ (n = 3)	АГГ (n=25)	всего
IDH 1 и IDH2	мутация (+)	2 (67%)	8 (38%)	10 (42%)
	мутация (-)	1 (33%)	13 (62%)	14 (58%)
	нет данных	0	4	4

Интересно отметить, что мутации в гене IDH1 выявлялись в 132 кодоне, но при этом были разные замены пар оснований. Так, в ГГ во всех 2 случаях (100%) встречалась мутация IDH1(R132H), а в АГГ определялись 3 варианта мутации IDH:

- IDH1(R132H) в 6 случаях (75%),
- IDH1(R132S) в 1 случае (12,5%),
- IDH1(R132T) в 1 случае (12,5%).

Изучена частота уровней экспрессии мРНК генов β III-тубулина, TOP2A, ERCC1, MGMT, PDGFR- α , C-kit, VEGF, TP в ГГ и АГГ в образцах опухолевой ткани от первой операции. Частота уровней экспрессии генов

была определена в опухолях 2 пациентов с ГГ, а в случае АГГ в опухолевых образцах 24 пациентов для генов MGMT и VEGF, 23 пациентов для генов β III-тубулина и ERCC1 и 22 пациентов для генов TOP2A, PDGFR- α и C-kit. Полученные данные отображены в таблице 5.

Таблица 5 – Частота уровней экспрессии мРНК генов: β III-тубулина, TOP2A, ERCC1, MGMT, PDGFR- α , C-kit, VEGF, TP в ГГ и АГГ

уровень экспрессии (число больных: ГГ/АГГ)/диагноз		ГГ	АГГ	всего
TP (n=2/23)	низкий	2 (100%)	13(57%)	15 (60%)
	средний	0 (0%)	7 (30%)	7 (28%)
	высокий	0 (0%)	3 (13%)	3 (12%)
MGMT (n=2/24)	низкий	1 (50%)	12 (50%)	13 (50%)
	средний	0 (0%)	9 (37%)	9 (35%)
	высокий	1 (50%)	3 (13%)	4 (15%)
ERCC1 (n=2/23)	низкий	1 (50%)	5 (22%)	6 (24%)
	средний	0 (0%)	9 (39%)	9 (36%)
	высокий	1 (50%)	9 (39%)	10 (40%)
PDGFR- α (n=2/22)	низкий	0 (0%)	3 (13%)	3 (12%)
	средний	2 (100%)	14 (64%)	16 (67%)
	высокий	0 (0%)	5 (23%)	5 (21%)
VEGF (n=2/24)	низкий	0 (0%)	7 (29%)	7 (27%)
	средний	2 (100%)	10 (42%)	12 (46%)
	высокий	0 (0%)	7 (29%)	7 (27%)
C-kit (n=2/22)	низкий	1 (50%)	10 (45%)	11 (46%)
	средний	1 (50%)	12 (55%)	13 (54%)
	высокий	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)

Таблица 5 – Частота уровней экспрессии мРНК генов: β III-тубулина, TOP2A, ERCC1, MGMT, PDGFR- α , C-kit, VEGF, TP в ГГ и АГГ – Продолжение

уровень экспрессии (число больных: ГГ/АГГ)/диагноз		ГГ	АГГ	всего
β III-тубулин (n=2/23)	низкий	0 (0%)	1 (4%)	1 (4%)
	средний	1 (50%)	7 (31%)	8 (32%)
	высокий	1 (50%)	15 (65%)	16 (64%)
TOP2A (n=2/22)	низкий	0 (0%)	6 (27%)	6 (25%)
	средний	1 (50%)	11 (50%)	12 (50%)
	высокий	1 (50%)	5 (23%)	6 (25%)

В образцах опухолевой ткани, полученных от пациентов с ГГ, высокий уровень экспрессии определялся для следующих генов:

- β III-тубулин – в 1 случае (50%)
- TOP2A - в 1 случае (50%)
- ERCC1 - в 1 случае (50%)
- MGMT - в 1 случае (50%)

Остальные гены, в том числе и гены, отвечающие за неоангиогенез (PDGFR- α , VEGF, TP), экспрессировались на низком (TP, C-kit) и/или среднем уровне (PDGFR- α , VEGF, C-kit).

В образцах опухолевой ткани, полученных от пациентов с АГГ, высокий уровень экспрессии определялся только для гена β III-тубулина. Он определялся в 15 из 23 образцах (65%). Ген ERCC1 имел высокий и средний уровень экспрессии (по 9 случаев). Уровень экспрессии остальных генов был средний и/или низкий (таблица 5).

3.2. Влияние молекулярно-генетических мутаций на безрецидивную и общую выживаемость больных с анапластической ганглиоглиомой

Статистически значимое влияние на БРВ и ОВ из всех вышеописанных молекулярно-генетических маркеров оказали лишь мутация в гене IDH1. Наличие мутации в гене IDH1 достоверно улучшило БРВ у больных АГГ ($p=0,00061$) (рис. 3).

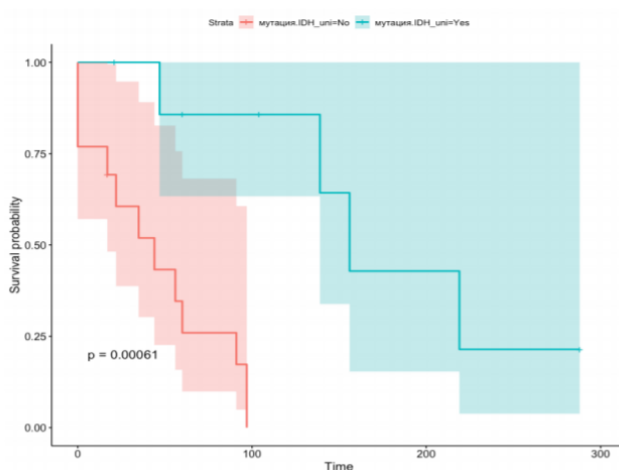


Рисунок 3 – Безрецидивная выживаемость больных с АГГ в зависимости от наличия мутаций в гене IDH1 (красная линия – нет мутации, зеленая линия – есть мутация).

В группе больных, у которых отсутствовали мутации в гене IDH1, медиана БРВ составила 44 недели, а при наличии данных aberrаций медиана БРВ оказалась в три раза выше и составила 156 недель.

Статистически значимо наличие мутаций в гене IDH1 увеличило и ОВ ($p=0,0085$) (рис. 4).

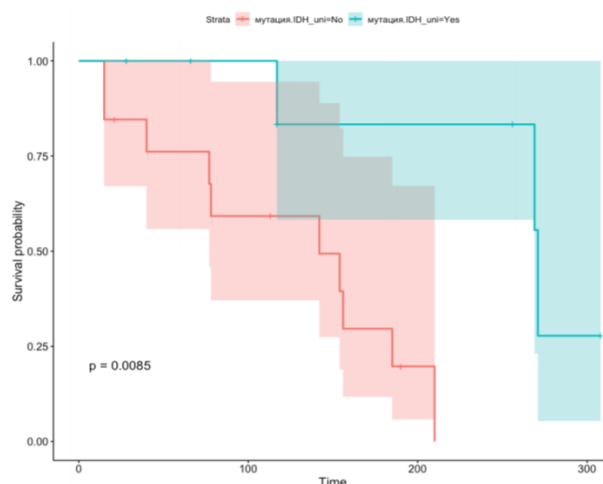


Рисунок 4 – Общая выживаемость больных с АГТ в зависимости от наличия мутаций в гене IDH1 (красная линия – нет мутации, зеленая линия – есть мутация).

При отсутствии мутаций в гене IDH1 медиана ОВ составила 142 недели, при ее наличии медиана ОВ была в два раза больше – 271 неделя.

Таким образом, мутации в гене IDH1 статистически значимо повышают БРВ на 25,7 месяцев (44 vs 156 нед) ($p=0,00061$) и ОВ на 29,6 месяцев (142 vs 271 нед) ($p=0,0085$).

Близкие к статистически значимым различия были получены при оценке прогностической роли влияния экспрессии гена VEGF на БРВ ($p=0,064$). Однако в отношении ОВ такого влияния уже не наблюдалось ($p=0,579$).

В отношении остальных молекулярно-генетических маркеров статистически достоверных изменений БРВ и ОВ в зависимости от уровня экспрессии их мРНК выявлено не было: β III-тубулин ($p=0,535$ и $p=0,195$ соответственно), TOP2A ($p=0,231$ и $p=0,219$ соответственно), ERCC1 ($p=0,349$ и $p=0,299$ соответственно), MGMT ($p=0,851$ и $p=0,194$ соответственно), PDGFR- α ($p=0,252$ и $p=0,196$ соответственно), C-kit ($p=0,976$ и $p=0,633$ соответственно), TP ($p=0,955$ и $p=0,808$ соответственно).

3.3. Влияние морфологических особенностей на безрецидивную и общую выживаемость у больных с анапластической ганглиоглиомой

При анализе гистологических критериев неоангиогенеза было обнаружено статистически значимое влияние пролиферации сосудов на БРВ ($p=0,018$) (рис. 5).

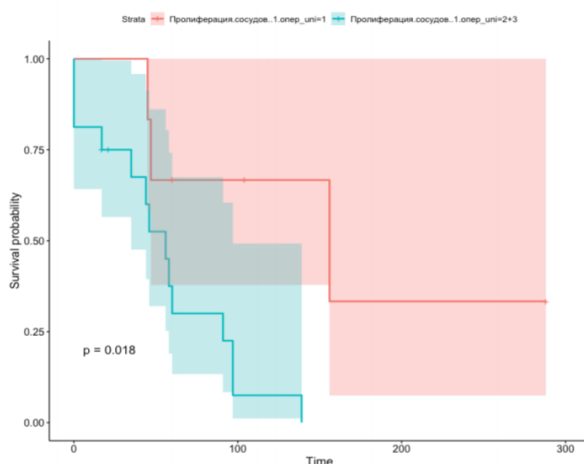


Рисунок 5 – Безрецидивная выживаемость больных с АГГ в зависимости от пролиферации сосудов в опухоли (красная линия – нет пролиферации, зеленая линия – есть пролиферация).

Медиана БРВ при отсутствии в образце опухолевой ткани пролиферации сосудов составила 156 недель, что втрое превысило таковой показатель в группе больных с пролиферацией сосудов – 56 недель.

Медиана ОВ без пролиферации сосудов при морфологическом исследовании составила 269 недель, в то время как при её наличии 142 недели, однако влияние гистологических критериев неоангиогенеза на ОВ статистически не значимо ($p=0,29$).

Другой морфологический показатель – пролиферация эндотелия сосудов – также оказал важное влияние на БРВ с пограничной достоверностью ($p=0,056$) (рис. 6).

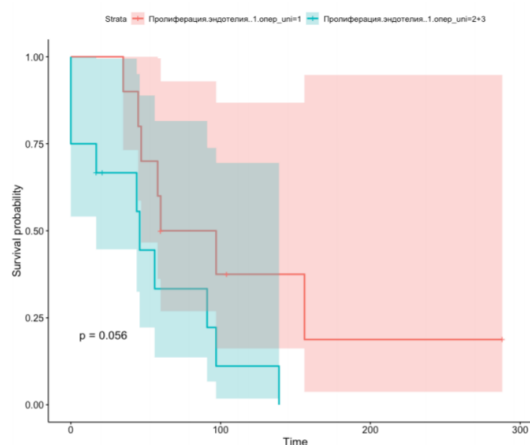


Рисунок 6 – Безрецидивная выживаемость больных с АГГ в зависимости от пролиферации эндотелия сосудов (красная линия – нет пролиферации, зеленая линия – есть пролиферация).

При отсутствии пролиферации эндотелия сосудов медиана БРВ составила 78,5 недель, при её наличии - 46 недель.

Медиана ОВ без пролиферации эндотелия сосудов была 182 недели, а при наличии данного признака 117 недель. Но так же, как и в случае пролиферации сосудов, влияние отсутствия пролиферации эндотелия в образце опухолевой ткани на ОВ оказалось статистически не значимым ($p=0,33$).

3.4. Влияние объема поражения на безрецидивную и общую продолжительность жизни у больных с анапластической ганглиоглиомой

Статистически значимых различий влияния объёма поражения на ОВ у больных с АГГ не выявлено.

3.5. Влияние степени циторедукции на безрецидивную и общую продолжительность жизни у больных с анапластической ганглиоглиомой

У 4 из 25 больных АГГ (16%), была проведена тотальная циторедукция, у 6 (24%) – субтотальная, частичное удаление опухоли было выполнено у 9

пациентов (36%) и биопсия + СТБ – у 6 пациентов (24%) (таблица 1). Медиана БРВ составила 158 недель, 45,5 недель, 44 недели и 91 неделю соответственно, однако лишь тотальное удаление опухоли повышало БРВ с пограничной статистической достоверностью ($p=0,054$) (рис. 7), в остальных случаях влияние объёма циторедукции было статистически не значимым.

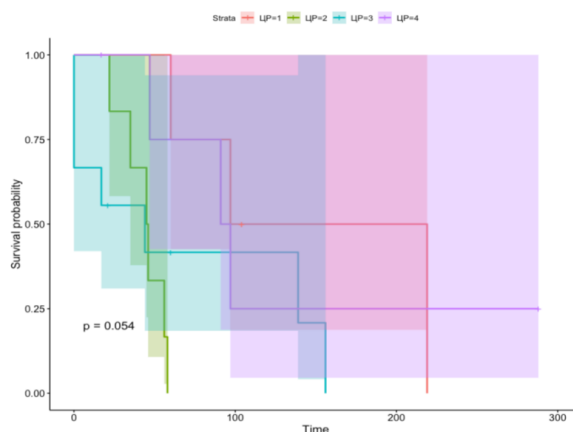


Рисунок 7 – Безрецидивная выживаемость больных с АГГ в зависимости от степени циторедукции (красная линия – тотальная, зеленая линия – субтотальная, голубая – частичная, сиреневая – биопсии + СТБ).

Медиана ОВ составила 271 неделю для тотального удаления опухоли, 184 недели для субтотального, 117 недель для частичного и 142 недели для биопсии+СТБ, но влияние объёма циторедукции на ОВ не было статистически достоверным ($p=0,65$).

3.6. Влияние проведения ЛТ в первой линии на безрецидивную выживаемость больных анапластической ганглиоглиомой

Из 25 пациентов с АГГ лучевую терапию в первой линии получили 22 (88%). Проведение ЛТ в первой линии оказало статистически значимое влияние на БРВ, вне зависимости от того, была ли она проведена с темозоломидом ($p=0,0062$) или без него ($p=0,0056$). БРВ в группе пациентов, которые получили ЛТ, была выше, в группе пациентов, которым не проводили ЛТ (рис. 8, 9).

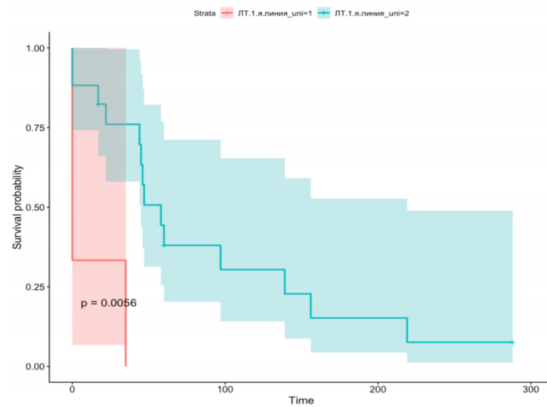


Рисунок 8 – Безрецидивная выживаемость больных с АГГ в зависимости от проведения ЛТ в первой линии терапии (красная линия – ЛТ не проводилась, зеленая линия – ЛТ проводилась без темозоломида).

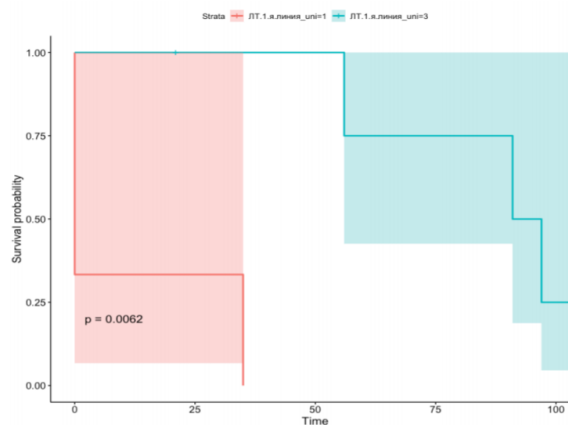


Рисунок 9 – Безрецидивная выживаемость у больных с АГГ в зависимости от проведения ЛТ в первой линии терапии (красная линия – ЛТ не проводилась, зеленая линия – ЛТ проводилась с темозоломидом).

Так, медиана БРВ при отсутствии ЛТ в первой линии составила 0 недель, при выполнении ЛТ без темозоломида – 58 недель и при выполнении ЛТ и сопутствующем приёме темозоломида в дозе 75мг/м² каждый день – 94 недели. Отдельного изучения заслуживает исследование различий медиан БРВ без приёма темозоломида и при его приёме. В нашем исследовании различие составило 8,2 месяца (36 недель), однако оно было статистически недостоверным (p=0,58), что возможно объясняется малым числом пациентов в выборке.

3.7. Влияние проведения ХТ на безрецидивную и общую продолжительность жизни у больных с анапластической ганглиоглиомой

ХТ первой линии проводилась 72% больных АГГ. К статистически значимому увеличению БРВ она не привела ($p=0,87$). Медиана БРВ при проведении ХТ в первой линии составила 58 недель, при отсутствии ХТ – 35 недель. Статистически значимых различий при сравнении разных схем химиотерапии получено не было ($p=0,17$), однако наилучшие результаты медианы БРВ были получены при назначении темозоломида и составили 75,5 недель. Медиана БРВ при лечении по схеме PCV составила только 46 недель (рис. 10).

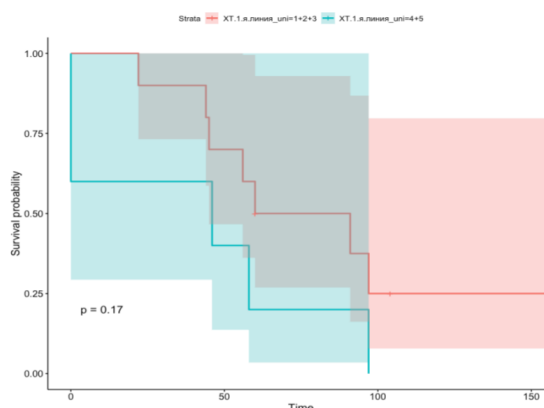


Рисунок 10 – Безрецидивная выживаемость больных с АГГ в зависимости от проведения ХТ в первой линии (красная линия – ХТ темозоломидом, зеленая линия – ХТ по схеме PCV).

Кроме того, ХТ первой линии привела к увеличению медианы ОВ и составила для темозоломида 169 недель, что вдвое больше, чем таковой показатель для группы больных, которым не проводили ХТ - 78 недель. Однако эти различия не были статистически достоверными ($p=0,67$) (рис. 11).

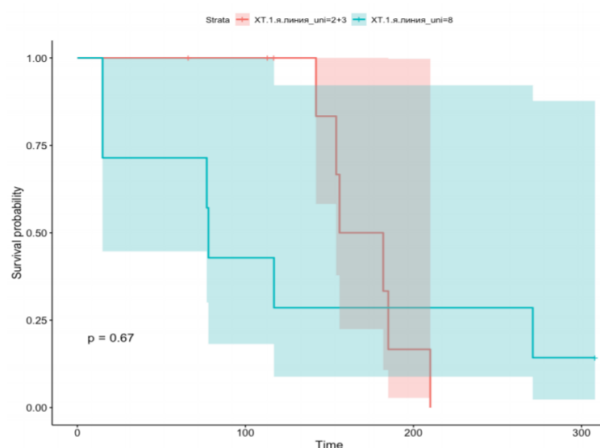


Рисунок 11 – Общая выживаемость больных с АГГ в зависимости от проведения ХТ в первой линии (красная линия – ХТ темозоломидом, зеленая линия – ХТ не проводилась).

3.8. Влияние на общую выживаемость ответа опухоли на терапию первой линии

Объективный ответ на терапию первой линии (полный и частичный) отмечался в 6 случаях из 25 (6/25) (табл. 1). Наличие объективного ответа на терапию первой линии статистически значимо увеличивает медиану ОВ по сравнению с продолженным ростом по данным первой контрольной МРТ ($p=0,0018$) (рис. 12). Такая же закономерность прослеживается в отношении стабилизации заболевания после терапии первой линии – с достоверностью $p=0,011$ (рис.13).

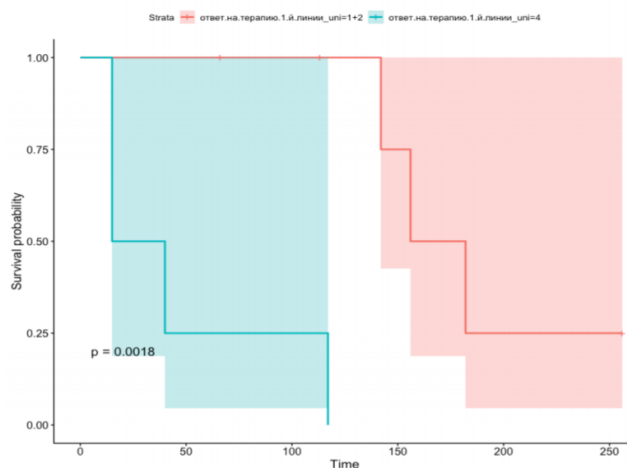


Рисунок 12 – Общая выживаемость больных с АГГ в зависимости от ответа опухоли на терапию в первой линии (красная линия – полный +частичный ответ, зеленая линия – продолженный рост).

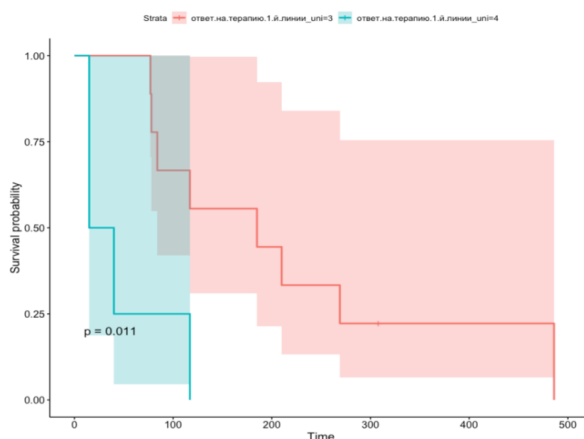


Рисунок 13 – Общая выживаемость больных с АГГ в зависимости от ответа опухоли на терапию в первой линии (красная линия – стабилизация заболевания, зеленая линия – продолженный рост).

При продолженном росте медиана ОВ составила всего лишь 27,5 недель, в то время как для объективного ответа в первой линии терапии она составила 169 недель, а для стабилизации – 185 недель.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Основной тенденцией современной клинической онкологии является поиск молекулярно-генетических прогностических и предиктивных факторов, наличие или отсутствие которых может существенно влиять на тактику лечения онкологического заболевания и показатели выживаемости. Для ГГ и АГГ – редких опухолей ЦНС, состоящих из неопластических ганглионарных клеток и неопластических глиальных клеток - такие предикторы не выявлены. Только в небольшом количестве работ исследуется роль молекулярно-генетических альтераций, главным образом мутации BRAF V600E и преимущественно в детской популяции. Статус гена MGMT оценивался лишь в 3 исследованиях [2, 3, 42].

В нашем исследовании определялся уровень экспрессии следующих молекулярно-генетических маркеров в ГГ и АГГ: TP, MGMT, ERCC1, PDGFR- α , VEGF, TOP2A, C-kit, β III-тубулин, а также мутаций в генах IDH1 и IDH2. При этом прогностическая значимость была выявлена только для генов IDH1 и IDH2: наличие мутации в гене IDH1 достоверно увеличивает медиану БРВ в 3 раза (156 vs 44 недели) и ОВ в 2 раза (271 vs 142 недели). В связи с этим, на наш взгляд, крайне важным является определение мутаций в генах IDH 1 и IDH2 в данной нозологии опухолей. В то же время в классификации ВОЗ (2016) указывается, что наличие мутации IDH 1 и IDH2 исключает диагноз «ганглиоглиома» и говорит в пользу диагноза «астроцитомы». Однако, считаем, что это положение является дискуссионным. В нашей работе гистологическая принадлежность опухоли к ГГ и АГГ устанавливалась на основании позитивных ИГХ окрасок неопластических ганглионарных клеток антителами NSE и Syn, которые не характерны для астроцитомы. Прогностическая и предиктивная роль гена MGMT требует дальнейшего изучения в данной категории опухолей. К сожалению, в нашем исследовании её выявить не удалось.

Из морфологических характеристик, оцениваемых в рамках нашей работы, прогностическая значимость была установлена для пролиферации сосудов и эндотелия: медиана БРВ при отсутствии пролиферации сосудов статистически значимо превысила таковую при наличии пролиферации сосудов почти что в 3 раза (156 vs 56 недель).

С безоговорочной статистической достоверностью на медиану БРВ оказало влияние проведение ЛТ в 1-й линии (+/- темозоламид) по сравнению с пациентами, которым ЛТ не проводилась (94 vs 58 недель). Для химиотерапии не удалось получить статистически значимое различие в показателях медианы БРВ, но, возможно, это связано с малой выборкой пациентов. Наилучшие показатели медианы БРВ были при лечении темозоламидом в 1-й линии по сравнению со схемой PCV (75,5 vs 46 недель).

Выявление клинико-морфологических и молекулярно-генетических особенностей ГГ и АГГ даёт возможность персонифицировать лечение пациентов с данной нозологией опухолей, что позволит увеличить показатели медианы БРВ и ОВ в несколько раз по сравнению со стандартным подходом.

ВЫВОДЫ

1. Для ганглиоглиом высокий уровень экспрессии определялся в генах β III-тубулина (50%), TOP2A (50%), ERCC1 (50%), MGMT (50%), а для анапластических ганглиоглиом - в гене β III-тубулина (65%). Ген ERCC1 имел высокий и средний уровень экспрессии в анапластической ганглиоглиоме. Уровень экспрессии остальных генов был средний и/или низкий. Частота мутаций в гене IDH1 для ганглиоглиомы и анапластической ганглиоглиомы составила 67% и 38% случаев соответственно.
2. Присутствие мутаций в гене IDH1 увеличило медиану БРВ в 3 раза (156 vs 44 недели, $p=0,00061$) и ОВ в 2 раза (271 vs 142 недели, $p=0,0085$). Наличие пролиферации сосудов привело к статистически значимому снижению БРВ в 3 раза (56 vs 156 недель, $p=0,018$).
3. Тотальное удаление опухоли по сравнению с субтотальным, частичным удалением опухоли и биопсией + СБТ увеличило медиану БРВ на 112,5 недель, 114 недель и 67 недель соответственно ($p=0,054$).
4. Проведение ЛТ в первой линии приводило к статистически значимому повышению БРВ, вне зависимости от того, была ли она проведена с темозоломидом (94 недели, $p=0,0062$) или без него (58 недель, $p=0,0056$).
5. Статистически значимого влияния проведения химиотерапии в первой линии на ОВ и БРВ у больных с анапластической ганглиоглиомой не выявлено.
6. Стабилизация и наличие объективного ответа на терапию первой линии статистически значимо увеличивают медиану ОВ (185 недель и 169 недель соответственно) по сравнению с продолженным ростом (27,5 недель) ($p=0,011$ и $p=0,0018$ соответственно).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Louis D.N. WHO Classification of Tumours of the Central Nervous System: revised 4th edition / D. N. Louis, O. D. Wiestler, W. K. Cavenee. – Lyon: International Agency for Research on Cancer, 2016. – [9], 408 s. : il.
2. Wang L. Comparative assessment of three methods to analyze MGMT methylation status in a series of 350 gliomas and gangliogliomas / L. Wang, Z. Li, C. Liu // *Pathology Research and Practice*. – 2017. – Vol. 213. – № 12. – P. 1489–1493.
3. Chang I. W. The prognostic impact of MGMT expression on low-grade gangliogliomas: a clinicopathological and immunohistochemical study / I. W. Chang, C. T. Hsu, J. W. Lin // *Folia Neuropathologica*. – 2013. – Vol. 51. – № 4. – P. 275–282.
4. Zanello M. Clinical, Imaging, Histopathological and Molecular Characterization of Anaplastic Ganglioglioma / M. Zanello, M. Pages, 308 A. Tauziède-Espariat // *Journal of Neuropathology and Experimental Neurology*. – 2016. – Vol. 75. – № 10. – P. 971–980.
5. Marks A. M. Response to the BRAF/MEK inhibitors dabrafenib/trametinib in an adolescent with a BRAF V600E mutated anaplastic ganglioglioma intolerant to vemurafenib / A. M. Marks, R. S. Bindra, M. L. DiLuna // *Pediatric Blood and Cancer*. – 2018. – Vol. 65. – № 5. – e 26969.
6. Chen X. BRAF V600E mutation is a significant prognosticator of the tumour regrowth rate in brainstem gangliogliomas / X. Chen, C. Pan, P. Zhang // *Journal of clinical neuroscience*. – 2017. – Vol. 46. - P. 50–57.
7. Lucas J. T. Anaplastic ganglioglioma: a report of three cases and review of the literature / J. T. Lucas, A. J. Huang, R. T. Mott // *Journal of Neurooncology*. – 2015. – Vol. 123. – № 1. – P. 171–177.
8. Terrier L. M. Natural course and prognosis of anaplastic gangliogliomas: a multicenter retrospective study of 43 cases from the French Brain Tumor Database

304 / L. M. Terrier, L. Bauchet, V. Rigau // *Neuro Oncology*. – 2017. – Vol. 19. – № 5. – P. 678–688.

9. Selvanathan S.K. Outcome and prognostic features in anaplastic ganglioglioma: analysis of cases from the SEER database/ S. Hammouche, H.J. Salminen, M.D. Jenkinson// *J Neurooncol*. – 2011. – Vol. 105. – №3. – P. 539–545.

10. Yust-Katz S. Clinical and prognostic features of adult patients with gangliogliomas / S. Yust-Katz, M.D. Anderson, D. Liu // *Neuro Oncol*. -2014. – Vol. 16. – №3. – P. 409–413

11. Rades D. The role of postoperative radiotherapy for the treatment of gangliogliomas / D. Rades, L. Zwick, J. Leppert, M. M. Bonsanto, V. Tronnier, J. Dunst, S. E. Schild // *Cancer*. – 2010. – Vol. 116. – P. 432-442.

12. Compton J. J. Long-term outcomes for low-grade intracranial ganglioglioma: 30-year experience from the Mayo Clinic / J. J. Compton, N. N. Laack, L.J. Eckel, D.A. Schomas, C. Giannini, F.B. Meyer // *J Neurosurg*. – 2012. – Vol. 117. - №5. – P. 825–830.

13. Kalyan-Raman U. P. Ganglioglioma: a correlative clinicopathological and radiological study of ten surgically treated cases with follow-up / U. P. Kalyan-Raman, W.C. Olivero // *Neurosurgery*. – 1987. – Vol. 20. - №3. P. 428–433.

14. Pandita A. Malignant and benign ganglioglioma: a pathological and molecular study / A. Pandita, A. Balasubramaniam, R. Perrin, P. Shannon, A. Guha // *Neuro Oncol*. – 2007. – Vol. 9. - №2. – P. 124–134.

15. Blümcke I. Gangliogliomas: an intriguing tumor entity associated with focal epilepsies / I. Blümcke, O. D. Wiestler // *J Neuropathol Exp Neurol*. – 2002. – Vol. 61. - №7 – P. 575–584.

16. Ulutin H.C. Postoperative radiotherapy for ganglioglioma; report of three cases and review of the literature / H.C. Ulutin, ö Öngürü, Y. Pak // *Minim Invasive Neurosurg*. - 2002. – Vol. 45 - №4 – P. 224–227.

17. Luyken C. Supratentorial gangliogliomas: Histopathologic grading and tumor recurrence in 184 patients with a median follow-up of 8 years / C. Luyken, I. Blümcke, R. Fimmers, H. Urbach, O.D. Wiestler, J. Schramm // *Cancer*. - 2004. – Vol. 101 - №1. – P. 146–155.
18. Rumana C.S. Prognostic factors in supratentorial ganglioglioma / C.S. Rumana, A.B. Valadka, C.F. Contant // *Acta Neurochir (Wien)*. – 1999. – Vol. 141 - №1. – P. 63–69.
19. Lang F.F. Central nervous system gangliogliomas. Part 2: Clinical outcome / F.F. Lang, F.J. Epstein, J. Ransohoff // *J Neurosurg*. – 1993. – Vol. 79 - №6. – P. 867–873.
20. Gelabert-González M. Intracranial gangliogliomas. A review of a series of 20 patients // M. Gelabert-González, J.M. Santín Amo, A. Arcos Algaba // *Neurol Engl Ed*. – 2011. – Vol. 26 - №7 – P. 405–415.
21. DeMarchi R. Malignant ganglioglioma: case report and review of literature / R. DeMarchi, S. Abu-Abed, D. Munoz, R. Loch Macdonald // *Journal of Neuro-Oncology*. – 2010. – Vol. 101. - №2. – P. 311–318.
22. Hakim R. Gangliogliomas in adults / R. Hakim, J.S. Loeffler, D.C. Anthony, P.M. Black // *Cancer*. – 1997. – Vol. 79. – P. 127-131.
23. Thom M. Long-term epilepsy-associated tumors / M. Thom, I. Bliimcke, E. Aronica // *Brain Pathol*. – 2012. – Vol. 22. - №3. – P. 350-79.
24. Wolf H.K. Ganglioglioma: a detailed Histopathological and immunohistochemical analysis of 61 cases / H.K. Wolf, M.B. Muller, M. Spanle, J. Zentner, J. Schramm, O.D. Wiestler. - *Acta Neuropathol*. – 1994. – Vol. 88. - №2. – P. 166-73.
25. Johannsson J. H. Gangliogliomas: pathological and clinical correlation / J. H. Johannsson, H. L. Rekate, U. Roessmann // *Journal of Neurosurgery*. – 1981. – Vol. 54. – №1. – P. 58-63.

26. Majores M. Tumor recurrence and malignant progression of gangliogliomas / M. Majores, M. von Lehe, J. Fassunke, J. Schramm, A.J. Becker, M. Simon // *Cancer*. - 2008. – Vol. 113 - №12. – P. 3355–3363
27. Rumana C.S. Radiation therapy and malignant degeneration of benign supratentorial ganglioglioma // C.S. Rumana, A.B. Valadka // *Neurosurgery*. - 1998. – Vol. 42. – №5. - P. 1038–1043.
28. Blümcke I. A neuropathology-based approach to epilepsy surgery in brain tumors and proposal for a new terminology use for long-term epilepsy-associated brain tumors / I. Blümcke, E.Aronica, H. Urbach, A. Alexopoulos, J.A. Gonzalez-Martinez // *Acta Neuropathol*. – 2014. – Vol. 128 - №1. - P. 39-54.
29. Urbach H. High-field magnetic resonance imaging for epilepsy / H. Urbach // *Neuroimaging Clin N Am*. – 2012. – Vol. 22 - №2. – P. 173-89.
30. Koelsche C. Mutant BRAF V600E protein in ganglioglioma is predominantly expressed by neuronal tumor cells // C. Koelsche, A. Wohrer, A. Jeibmann, J. Schittenhelm, G. Schindler, M. Preusser // *Acta Neuropathol*. – 2013. – Vol. 125 - №6. – P. 891-900.
31. Blümcke I. Microtubule-associated protein-2 immunoreactivity: a useful tool in the differential diagnosis of low-grade neuroepithelial tumors / I. Blümcke, S. Muller, R. Buslei, B.M. Riederer, O.D. Wiestler // *Acta Neuropathol*. – 2004. – Vol. 108. - №2. – P. 89-96.
32. Hirose T. Ganglioglioma: an ultrastructural and immunohistochemical study / T. Hirose, B.W. Scheithauer, M.B. Lopes, H.A. Gerber, H.J. Altermatt, S.R. Vandenberg // *Cancer*. – 1997. – Vol. 79. - №5. P. 989-1003.
33. Prayson R.A. Cortical architectural abnormalities and MIB1 Immunoreactivity in gangliogliomas: a study of 60 patients with intracranial tumors / R.A. Prayson, K. Khajavi, Y.G. Comair // *J Neuropathol Exp Neurol*. – 1995. – Vol. 54. -№4. – P. 513-20.
34. Horbinski C. Isocitrate dehydrogenase 1 analysis differentiates gangliogliomas from infiltrative gliomas / C. Horbinski, J. Kofler, G. Yeane, S.

Camelo-Piragua, S. Venneti, D.N. Louis // Brain Pathol. – 2011. - Vol. 21. – №5.- P. 564-74.

35. Jay V. Malignant transformation in a ganglioglioma with anaplastic neuronal and astrocytic components. Report of a case with flow cytometric and cytogenetic analysis / V. Jay, J. Squire, L.E. Becker, R. Humphreys // Cancer. – 1994. - Vol. 73. - №11. – P. 2862-8.

36. Jay V. Intracranial and spinal metastases from a ganglioglioma with unusual cytogenetic abnormalities in a patient with complex partial seizures / V. Jay, J. Squire, S. Blaser, H.J. Hoffman, P. Hwang // Childs Nerv Syst. – 1997. – Vol. 13. - №10. – P. 550- 5.

37. Wacker M.R. Diffuse leptomeningeal involvement by a ganglioglioma in a child. Case report // M.R. Wacker, P.H. Cogen, J.E. Etzell, L. Daneshvar, R.L. Davis, M.D. Prados // J Neurosurg. – 1992. – Vol. 77. – №2. - P. 302- 6.

38. Hoischen A. Comprehensive characterization of genomic aberrations in gangliogliomas by CGH, array-based CGH and interphase FISH // A. Hoischen, M. Ehrler, J. Fassunke, M. Simon, M. Baudis, C. Landwehr // Brain Pathol. – 2008. – Vol. 18. – №3. – P. 326-37.

39. Chappe C. Dysembryoplastic neuroepithelial tumors share with pleomorphic xanthoastrocytomas and gangliogliomas BRAF(V600E) mutation and expression / C. Chappe, L. Padovani, D. Scavarda, F. Forest, I. Nanni-Metellus, A. Loundou // Brain Pathol. – 2013. – Vol. 23. - №5. – P. 574-83.

40. Dougherty M.J. Activating mutations in BRAF characterize a spectrum of pediatric low-grade gliomas / M.J. Dougherty, M. Santi, M.S. Brose, C. Ma, A.C. Resnick, A.J. Sieved // Neuro Oncol. – 2010. – Vol. 12. - №7. – P. 621-30.

41. Schindler G. Analysis of BRAF V600E mutation in 1,320 nervous system tumors reveals high mutation frequencies in pleomorphic xanthoastrocytoma, ganglioglioma and extra-cerebellar pilocytic astrocytoma / G. Schindler, D. Capper, J. Meyer, W. Janzarik, H. Omran, C. Herold-Mende // Acta Neuropathol. – 2011. – Vol. 121. -№3. – P. 397-405.

42. Liu B. Clinicopathological, Radiological, and Genetic Analyses of Cerebellar Gangliogliomas with Long-Term Survival / B. Liu, Y. Arakawa, D. Murata // *World Neurosurgery*. – 2016. – Vol. 94. – P. 521–528.
43. von Deimling A. Comprehensive allelotype and genetic analysis of 466 human nervous system tumors / A. von Deimling, R. Fimmers, M.C. Schmidt, B. Bender, F. Fassbender, J. Nagel // *J Neuropathol Exp Neurol*. – 2000. – Vol. 59. – №6. – P. 544-58.
44. Southwell D.G. Long-term seizure control outcomes after resection of gangliogliomas / D.G. Southwell, P.A. Garcia, M.S. Berger, N.M. Barbaro, E.F. Chang // *Neurosurgery*. – 2012. – Vol. 70. - №6. – P. 1406–1413.
45. <https://www.uptodate.com/contents/uncommon-brain-tumors/contributors>
46. Zaky W. Ganglioglioma in children and young adults: single institution experience and review of the literature / W. Zaky, S.S Patil, M. Park // *J Neurooncol*. – 2018. – Vol. 139. – P. 739-747.
47. Mehta M.P. Neuro-oncology: gangliogliomas—what is the appropriate management strategy? / M.P. Mehta // *Nat Rev Neurol*. – 2010. – Vol. 6. - №4. – P. 190–191.
48. Tarnaris A. Ganglioglioma with anaplastic recurrence of the neuronal element following radiotherapy / A. Tarnaris, C. O'Brien, R. M. Redfern // *Clinical Neurology and Neurosurgery*. – 2006. – Vol. 108. - №8. – P. 761-767.
49. Stupp R. Radiotherapy plus concomitant and adjuvant temozolomide for glioblastoma / R. Stupp, W.P. Mason, M.J. van den Bent // *N Engl J Med*. – 2005. – Vol. 352. - №10. – P. 987–996.
50. Stupp R. Effects of radiotherapy with concomitant and adjuvant temozolomide versus radiotherapy alone on survival in glioblastoma in a randomized phase III study: 5-Year analysis of the EORTC-NCIC trial / R. Stupp, M. E. Hegi, W. P. Mason // *Lancet Oncology*. – 2009. – Vol. 10. – № 5. – P. 459–466.

51. Beland B. Unprecedented response to combination BRAF and MEK inhibitors in adult anaplastic ganglioglioma / B. Beland, R.Y. Tsang, G. J. Sutherland // Neurooncol. – 2018. – Vol. 137. – №3. – P. 667.



Санкт-Петербургский
государственный
университет
www.spbu.ru



**XXIV Международная медико-биологическая
конференция молодых исследователей
«Фундаментальная наука и клиническая
медицина – человек и его здоровье»**

МАТЕРИАЛЫ НАУЧНОЙ КОНФЕРЕНЦИИ

24 апреля 2021 года

Санкт-Петербургский государственный университет

САНКТ-ПЕТЕРБУРГ
2021

КЛИНИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИХ ОСОБЕННОСТЕЙ АНАПЛАСТИЧЕСКИХ ГАНГЛИОГЛИОМ СУПРАТЕНТОРИАЛЬНОЙ ЛОКАЛИЗАЦИИ У ВЗРОСЛЫХ

*Арсланова П.Р., студ.1, Бакшеева А.О., м.н.с.2,
Скляр С.С., врач3, Морозова А.С., студ.1*

¹Санкт-Петербургский государственный университет,

²Детский городской многопрофильный клинический центр высоких медицинских технологий им. К.А. Раухфуса,

³Российский научно-исследовательский институт нейрохирургии им. А.Л. Поленова,

Санкт-Петербург, Россия

Научный руководитель: Мацко М.В., д.м.н., с.н.с.

Введение. Основной тенденцией современной клинической онкологии является поиск молекулярно-генетических прогностических и предиктивных факторов, наличие или отсутствие которых может существенно влиять на тактику лечения онкологического заболевания и показатели выживаемости. Для анапластических ганглиоглиом GIII (АГГ) — нейронально-глиальных опухолей высокой степени злокачественности — такие предикторы не выявлены в связи с редкой встречаемостью данных опухолей (0,02 случая на 1 миллион в год). В то же время АГГ характеризуются высокой частотой рецидивирования и низкими показателями выживаемости (пятилетняя выживаемость 24,9%). Всё это делает вопрос поиска молекулярно-генетических биомаркеров опухолей данной нозологии чрезвычайно актуальным.

Цель работы. Определить молекулярно-генетические особенности анапластических ганглиоглиом супратенториальной локализации у взрослых и их прогностическую и предиктивную роль.

Материалы и методы. Работа выполнена на основе проспективного анализа данных 25 пациентов старше 18 лет с АГГ GIII (n=25) супратенториальной локализации. Всем пациентам было проведено оперативное вмешательство с разным объёмом циторедукции и

ОНКОЛОГИЯ, ОНКОГЕМАТОЛОГИЯ И ИХ БИОМЕДИЦИНСКИЕ ОСНОВЫ

последующей гистологической верификацией диагноза. Всем больным выполнялись ИГХ-исследование (Ki-67, GFAP, NSE и Syn) и молекулярно-генетический анализ на мутации в генах IDH1 и IDH2 (экзон 4) и уровень экспрессии мРНК генов β III-тубулина, TOP2A, ERCC1, MGMT, PDGFR- α , C-kit, VEGF, TP с помощью ПЦР в режиме реального времени. Далее оценивалось влияние мутаций в генах IDH1/2 и экспрессии мРНК вышеперечисленных генов на безрецидивную (БРВ) и общую выживаемости (ОВ).

Результаты. Частота мутаций в генах IDH1/2 у пациентов с АГГ составила 38%. Статистически значимое влияние на БРВ и ОВ из всех вышеописанных молекулярно-генетических маркеров оказали лишь мутации в гене IDH1 (R132H и R132S). В группе больных, у которых отсутствовали мутации в гене IDH1, медиана БРВ составила 44 недели, а медиана ОВ — 142 недели, при их наличии — 156 недель ($p=0,00061$) и 271 неделя ($p=0,0085$) соответственно.

Выводы. Мутации в гене IDH1 (R132H и R132S) — важный прогностический маркер для АГГ. Наличие данных аббераций достоверно повышает БРВ в 3 раза и ОВ в 2 раза, поэтому считаем крайне важным определение мутаций IDH1 в данной нозологии опухолей.

Выражаем благодарность М.В. Мацко (д.м.н., ст. науч. сотрудник), Д.Е. Мацко (д.м.н., проф), Е.Н. Имянитову (член. корр РАН, д.м.н., проф), А.Ю. Улитину (д.м.н.), А.Г. Иевлевой (к.м.н., ст. науч. сотр).