

© Яковленко Ю.Г., 2019
УДК: 616-006.484.04
DOI 10.21886/2219-8075-2019-10-4-28-35

Глиобластомы: современное состояние проблемы

Ю.Г. Яковленко^{1,2}

¹Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону, Россия

²Областной консультативно-диагностический центр, Ростов-на-Дону, Россия

Представлен краткий литературный обзор современных научных данных о биологии наиболее злокачественных нейроэпителиальных опухолей — глиобластом центральной нервной системы. В статье обсуждаются вопросы эпидемиологии, классификации, молекулярно-генетической и рентгенологической диагностики, а также комплексного лечения данного вида опухолей у взрослых (> 20 лет) пациентов. Подробно освещены генетические и биохимические факторы развития глиобластом, описаны основные прогностические критерии эффективности химиотерапии. В заключительной части статьи представлен обзор основных трендов разработки экспериментальных методов лечения.

Ключевые слова: глиобластома, классификация, генетика, биохимия, лечение.

Для цитирования: Яковленко Ю.Г. Глиобластомы: современное состояние проблемы. *Медицинский вестник Юга России*. 2019;10(4):28-35. DOI 10.21886/2219-8075-2019-10-4-28-35

Контактное лицо: Юрий Георгиевич Яковленко, Yuyakovlenko@gmail.com.

Glioblastoma: the current state of the problem

Y.G. Yakovlenko^{1,2}

¹Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia

²Rostov Regional Advisory and Diagnostic Centre, Rostov-on-Don, Russia

A brief literature review of modern scientific data on the biology of the most malignant neuroepithelial tumors — glioblastomas of the central nervous system is presented. The article discusses the issues of epidemiology, classification, molecular genetic and radiological diagnostics, as well as the complex treatment of this type of tumor in adult (> 20 years old) patients. Genetic and biochemical factors of glioblastoma development are described in detail, the main prognostic criteria for the effectiveness of chemotherapy are presented. The article concludes with an overview of the main trends in the development of experimental treatment methods.

Key words: glioblastoma, classification, genetics, biochemistry, treatment.

For citation: Yakovlenko Y.G. Glioblastoma: the current state of the problem. *Medical Herald of the South of Russia*. 2019;10(4):28-35. (In Russ.) DOI 10.21886/2219-8075-2019-10-4-28-35

Corresponding author: Yury G. Yakovlenko, Yuyakovlenko@gmail.com.

Введение

Глиобластома является наиболее частой первичной злокачественной опухолью головного мозга с преимущественно астроцитарной дифференцировкой и характеризующиеся крайне неблагоприятным прогнозом. Частота встречаемости данной патологии составляет от 3,5 до 5,26 случая на 100 000 населения, ежегодно в США выявляется около 17000 новых случаев [1,2,3,4]. По данным Американского регистра опухолей нервной системы CBTRUS, обобщающим статистику за 2011 – 2015 гг., частота встречаемости глиобластом составляет 14,7 % среди всех опухолей центральной нервной системы (ЦНС) и 47,7 % среди всех

злокачественных опухолей головного мозга. Данные новообразования чаще встречаются у пожилых больных мужского (1,6:1) пола, медиана возраста составляет 65 лет, пик заболеваемости приходится на интервал 75-84 года [1,4,5,6]. Примерно в 5 % случаев злокачественные глиомы возникают у пациентов с редкими наследственными синдромами, такими как нейрофиброматозы 1 и 2 типов и синдром Ли-Фраумени [4].

Несмотря на совершенствование методов диагностики, хирургического и химиолучевого лечения пациентов с глиобластомами, медиана общей выживаемости составляет около 15 мес. (от 12 до 17,1 мес). В большинстве случаев длительной выживаемостью считаются 36 мес. и более, считая от первого хирургического

лечения. Количество больных с глиобластомой, переживших 3 года, составляет не более 15 % (от 2,2 до 21 %), а 5 лет — до 5 % пациентов. После внедрения в клиническую практику темозоломида общую двухлетнюю выживаемость удалось повысить в 2,5 раза — с 11 до 27 % [1,2,4,6,7].

Вопросы классификации

В нейроонкологии принято классифицировать опухоли по Grade. Градация основана на выявлении в микроскопической картине морфологического препарата одного из следующих признаков: ядерный атипизм, митозы, пролиферация эндотелия сосудов, некрозы. Для Grade I не характерно ни одного из указанных признаков, при Grade II выявляется атипизм ядер, но могут визуализироваться единичные митозы, Grade III характеризуется наличием митотических фигур, а Grade IV — выраженной пролиферацией эндотелия сосудов и наличием некрозов [8,9]. Глиобластомы являются опухолями grade IV.

В классификации опухолей ЦНС WHO 2016 включены метилирование MGMT (метилгуанин-ДНК-метилтрансфераза) и мутации в генах IDH1/IDH2 (ген изоцитратдегидрогеназы) [2]. Глиобластома классифицируется в трех вариантах: 1) глиобластома IDH-wt (ген дикого типа), составляющая около 90 % от всех впервые выявленных глиобластом («первичная глиобластома») и встречающаяся в возрасте от 55 лет и более; 2) глиобластома IDH-mut (ген мутированного типа), встречающаяся в 10 % всех случаев впервые выявленных глиобластом («вторичная глиобластома») и выявляющаяся в более молодом возрасте у пациентов с менее агрессивными астроцитомами WHO Grade II—III; 3) глиобластома NOS (not otherwise specified), т.е. случаи, когда исследования мутаций генов IDH1 и IDH2 не проводились [8,9]. Мутация гена IDH может встречаться в первичных глиобластомах [2].

Помимо гигантоклеточной глиобластомы и глиосаркомы, в IDH-wt глиобластомах добавлен новый вариант — «эпителиоидная глиобластома», встречающаяся преимущественно у детей и молодых взрослых. Опухоль чаще локализуется в конвекситальных отделах больших полушарий и в диэнцефальной области. В половине случаев в этой опухоли выявляется мутация BRAF V600E (мутация V600E в гене BRAF) [8,9].

Генетика и биохимия

Гены IDH1 (кодон 132) и IDH2 (кодон 172) — это гены, кодирующие фермент изоцитратдегидрогеназу, который участвует в метаболическом цикле Кребса. Данный фермент катализирует окислительное декарбоксилирование изоцитрата до α -кетоглутарата с образованием NADPH, необходимого для регенерации восстановленного глутатиона, основного клеточного антиоксиданта. Немутированный тип белка IDH1 локализуется в цитоплазме, пероксисомах и эндоплазматиче-

ческой сети, а IDH2 — только в митохондриях [2,8].

Мутации гена IDH1 являются гетерозиготными. В результате замены аминокислоты аргинина в позиции 132 на гистидин возникает замена пары оснований гуанина на аденин [2,10]. Полномка гена IDH1 приводит к нарушению окислительного декарбоксилирования изоцитрата ферментом IDH1. В итоге α -кетоглутарат восстанавливается до 2-гидроксиглутарата с потреблением NADPH и образованием NADP⁺. Уровень 2-гидроксиглутарата в клетках с мутированным IDH1 значительно выше, чем в клетках с немутированным геном IDH1. В связи с этим 2-гидроксиглутарат называют «онкометаболитом». Механизм участия 2-гидроксиглутарата в процессах онкогенеза изучен недостаточно [2,8,10].

По некоторым данным, 2-гидроксиглутарат ингибирует активность α -кетоглутарат-зависимых диоксигеназ, необходимых для процессов деметилирования гистонов. Следовательно, мутация гена IDH1, провоцируя оксидантный стресс, способствует генетическим перестройкам и может являться причиной развития глиальных опухолей. С другой стороны, клетки IDH1-mut, становятся более восприимчивыми к противоопухолевой терапии, в основе которой лежит образование активных форм кислорода [11].

Ген MGMT локализован в хромосоме 10q26 и кодирует фермент репарации ДНК, удаляющий мутагенный алкилированный O⁶-метилгуанин и восстанавливающий остатки гуанина до их нативного состояния [12,13]. Метилирование гена происходит с потерей экспрессии MGMT часто (от 45 до 75 %) присутствует в глиобластомах и делает алкилирующий агент (например, темозоломид) более эффективным, в связи с отсутствием способности ДНК к репарации алкилированных гуаниновых оснований [14].

В ряде исследований показано, что в IDH1/2-мутантных глиобластомах, в отличие от глиом II и III степени злокачественности, реже встречается гиперметилированный статус гена MGMT, что делает такие опухоли менее чувствительными к действию алкилирующих химиопрепаратов, таких как темозоломид [11].

Мутация гена TERT (telomerase reverse transcriptase) не имеет самостоятельного прогностического значения, но в сочетании с наличием или отсутствием мутации IDH-1 выявлены следующие варианты:

1. Сочетание TERT-mut/IDH1 mut характеризуется наилучшим прогнозом (олигодендроглиальные опухоли);
2. TERT-mut/IDH1 wt характеризуется наихудшим прогнозом (первичная глиобластома);
3. TERT-wt/IDH1 mut характеризуется высокими показателями выживаемости (диффузные астроцитомы Grade II—III);
4. TERT-wt/IDH1 wt характеризуется относительно благоприятным прогнозом (астроцитомы) [8,15].

Ген ATRX расположен на хромосоме 10 (10q13) и кодирует белок, участвующий в метилировании ДНК, регулируя экспрессию ряда других генов. Наличие мутации ATRX в глиобластоме может обусловить

микросателлитную нестабильность состоянием ДНК с высокой способностью к дальнейшим мутациям и устойчивостью к алкилирующим агентам. Потеря гена ATRX в диффузных астроцитомах ассоциируется с более благоприятным прогнозом.

Молекулярные основы развития злокачественных глиальных опухолей можно охарактеризовать тремя путями:

1. Дисрегуляция сигнального пути, реализуемого посредством факторов роста, в основе которой лежит амплификация и мутация рецепторов тирозинкиназы. Рецепторы тирозинкиназы — это гетерогенная группа мембранных белков, взаимодействующих с фактором роста эпителия (EGF), фактором роста эндотелия сосудов (VEGF), фактор роста тромбоцитов (PDGF). Также рецепторы тирозинкиназы могут взаимодействовать с цитокинами, гормонами и другими сигнальными системами.
2. Активация внутриклеточного сигнального пути фосфотидилинозитол-3-ОН-киназы (PI3K)/АКТ/mTOR, при определенных условиях обеспечивающего выживаемость клетки.
3. Инактивация белка Р 53 и путей супрессии ретинобластомы [16].

Первичной глиобластомой (большинство глиобластом) называют впервые выявленную опухоль без каких-либо клинических и рентгенологических доказательств предшествовавшей глиальной опухоли меньшей степени злокачественности. В большинстве случаев опухоль возникает у пациентов со средним возрастом 55 лет, при этом анамнез заболевания составляет около 3 месяцев. Первичные глиобластомы характеризуются амплификацией (40 %) и/или избыточной экспрессией (60 %), мутацией PTEN (phosphatase and tensin homologue) в 30 % случаев, делецией гена p16INK4a, регулирующего нормальный клеточный цикл (30 – 40 %), амплификацией (< 10 %) и/или избыточной экспрессией (50 %) MDM2 (ингибитор белка P53) и потерей гетерозиготности в хромосоме 10 [17].

Вторичная глиобластома развивается на фоне предшествующей глиальной опухоли меньшей степени злокачественности (астроцитомы WHO grade II или III). Средний возраст пациентов составляет около 40 лет. Данный вид опухолей характеризуется мутацией белка P53 (60 %), чаще (90 %) встречающейся в предшествующих менее злокачественных опухолях. Также характерна потеря аллелей в хромосомах 19q и 10q. Метилированный статус MGMT чаще встречается при вторичных глиобластомах, чем при первичных [18,19]. По данным секвенирования 200 глиобластом показано, что мутации генов IDH1 и IDH2 выявлены в 5 % случаев при первичных и около 60 – 90 % при вторичных опухолях [15,20].

Рентгенологическая диагностика

Глиобластомы гипоинтенсивны при спиральной компьютерной томографии (СКТ) и гиперинтенсивны

в режиме T2 при магнитно-резонансной томографии (МРТ). Опухоль окружена инфильтративным отеком, распространяющимся на белое и серое вещество головного мозга, и характеризуется значительным объемным воздействием. На момент диагностики, как правило, выявляется смещение срединных структур и компрессия бокового желудочка. При контрастном усилении на МРТ можно увидеть кольцевидную тень, представляющую собой клетки опухоли, в центре кольца чаще находится зона некроза, реже — киста. В режиме МРТ T2* можно увидеть выпадение сигнала от продуктов крови, хотя выявление гематомы в ткани опухоли является довольно редким явлением. Солидные части опухоли характеризуются низкой диффузией с уменьшенными значениями ADC (индекс коэффициента диффузии), в то время как некротические области демонстрируют высокий сигнал на диффузии. При МР-спектроскопии отмечается повышение пика холина, уменьшение NAA (N-ацетил-аспартат) и увеличение пика лактат/липиды. При исследовании перфузии отмечается значительное увеличение относительных значений объема крови в солидных частях опухоли по сравнению с паренхимой головного мозга. В 10 % случаев глиобластомы представлены множественными очагами при нейровизуализации [21, 22]. Известно, что клетки глиобластомы могут распространяться за пределы накапливающей контраст части опухоли примерно на 15 мм [14].

Дифференциальную диагностику глиобластом проводят с абсцессом характеризующимся снижением индекса коэффициента диффузии, а также метастатическими поражениями, обычно локализующимися на границе серого и белого вещества и сопровождающимися более выраженным перифокальным отеком [22].

Диффузионно-тензорная томография (трактография) позволяет оценить топографическое соотношение опухоли и основных проводящих путей, что является важным для хирургического планирования и позволяет дифференцировать послеоперационное васкулярное повреждение и резидуальную опухоль [23,24].

Для определения распространенности опухолевого процесса, планирования лучевой терапии и дифференциальной диагностики продолженного роста и постлучевого некроза используются следующие методы нейровизуализации: позитронно-эмиссионная томография с аминокислотами (¹C-метионином, ¹⁸F-фторэтилтирозином, ¹⁸F-холином, ¹⁸F-допамином), однофотонная эмиссионная компьютерная томография, СКТ-перфузия, МРТ-ASL-перфузия и МР-спектроскопия [1,2].

Лечение

«Золотым стандартом» в первой линии лечения пациентов с глиобластомами является максимально возможное удаление опухоли с последующим проведением комбинированной химиолучевой терапии с темозоломидом и последующей адъювантной химиотерапией темозоломидом в течение года. При таком подходе в те-

чение первого года у трети пациентов не выявляется прогрессия опухоли [25].

В работе Brown T.J. et al. (2016) опубликованы результаты мета-анализа 41117 пациентов с глиобlastомами и доказана прямая корреляция между радикальностью удаления опухолей и улучшением показателей выживаемости. При максимально радикальной резекции опухоли 1-летняя выживаемость повышается на 61 %, а 2-летняя — на 19 %, по сравнению с частичным удалением или биопсией. Подобная тенденция сохраняется и в отношении 1-летней безрецидивной выживаемости (51 %) [26]. Кроме того, частичное удаление опухоли может повлечь за собой послеоперационное кровоизлияние и сохранение перифокального отека с риском развития дислокации [14].

При хирургическом лечении используются микрохирургическая техника, операционный микроскоп, электрофизиологический мониторинг, оптическая и метаболическая навигация. Суть метаболической навигации заключается в предоперационном введении препарата 5-аминолевулиновой кислоты (20 мг/кг), которая метаболизируется во флуоресцирующие в ультрафиолетовом спектре порфирины, активно накапливающиеся в опухолевых клетках. Такая методика позволяет увеличить вероятность максимально радикальной резекции опухолевой ткани с 36 до 65 % ($P < 0,0001$) с уменьшением вероятности прогрессии глиобlastомы в течение 6 месяцев после хирургического лечения с 41 до 21,1 % ($p < 0,0003$) [27].

В неоперабельных случаях (высокий риск развития грубого неврологического дефицита, соматические противопоказания к общей анестезии) для гистологической верификации диагноза можно выполнить стереотаксическую биопсию, однако риск ложноотрицательного результата в силу разных причин составляет 25% [14].

Лучевая терапия проводится на область опухоли (захватывая 2 – 3 см вокруг нее) до суммарной дозы 60 Гр при разовой дозе 2 Гр, на фоне приема темодала (в дозе 75 мг/м²). Через 28 дней после завершения данного этапа начинается проведение химиотерапии темодалом в разовой дозе 200 мг/м² (в течение 5 дней, затем 23 дня перерыв). Данный режим впервые описан R. Stupp et al. (2005), которые показали, что добавление в схему лечения темодала в указанном режиме увеличивает медиану времени до прогрессирования с 5 до 6,9 мес., а общую выживаемость — с 12,1 до 14,6 мес., в сравнении с группой пациентов, получавших только лучевую терапию. По данным исследования M. Gilbert et al. (2013), медиана времени до прогрессирования опухоли при применении этого режима составила 8,8 мес., а общая выживаемость — 18,9 мес. [25, 28].

Продолжительность жизни пациентов с неоперабельными глиобlastомами составляет около 3 мес. при проведении исключительно симптоматической терапии и 6 – 7 мес. при проведении лучевой терапии. При распространенной диффузной глиобlastоме в качестве основного вида лечения может быть рекомендована химиотерапия в режимах: темозоломид+дисплатин и

темозоломид+карбоплатин [25].

Терапия второй линии включает лечение антиангиогенными соединениями, такими как бевацизумаб, представляющий собой антитела эндотелиального фактора роста (анти-VEGF), а также повторное облучение или хирургическое вмешательство. Бевацизумаб одобрен для использования в США и России в 2009 г. Согласно современным данным, целесообразно использование препарата в качестве второй линии терапии прогрессирующих глиобlastом. Бевацизумаб вводится в дозе 10 мг/кг каждые 2 недели до появления явных признаков дальнейшего прогрессирования заболевания. По данным литературы, на фоне лечения этим препаратом 6-месячная безрецидивная выживаемость составляет 36 %, а медиана общей выживаемости — 9,3 мес. [4,14,29]. Время до возникновения рецидива увеличивается с 6,2 до 10,6 мес. [1].

Роль бевацизумаба в первичном и вторичном лечении глиобlastом в настоящее время исследуется как отдельно, так и в сочетании с однофракционной адьювантной радиохирургией или повторной радиотерапией. Повторное облучение дозами от 30 до 42 Гр (кумулятивные дозы >100 Гр) может продлить безрецидивную выживаемость у половины пациентов. Очевидной проблемой повторной лучевой терапии является риск развития радиационного некроза [4].

Иринотекан является ингибитором топоизомеразы I и обладает некоторой активностью у пациентов с рецидивирующими глиобlastомами, при этом вероятность ответа на лечение составляет до 17 %. Предварительные данные о результатах лечения пациентов со злокачественными глиомами комбинацией бевацизумаба и иринотекана продемонстрировали наличие ответа в 43 % случаев [30].

Оценка эффективности лечения

С 2010 г. для оценки эффективности лечения используются критерии RANO (Response Assessment in NeuroOncology) [31]. В критериях RANO оценивается динамика размеров опухоли по МРТ в режиме T1 с контрастным усилением и зоны гиперинтенсивного сигнала в режимах T2 и FLAIR, также учитывается неврологический статус и использование дексаметазона [25].

Псевдопрогрессией называют подострые изменения, развивающиеся в течение 12 нед. после лучевой терапии, рентгенологически выражающиеся в увеличении контрастируемых очагов более чем на 25 %. Частота псевдопрогрессии составляет в среднем 20–30 %. Несмотря на МР-признаки прогрессирования болезни, у части таких пациентов в последующем наблюдается спонтанный регресс как клинических симптомов, так и контрастируемых очагов на МРТ. Показано, что развитие псевдопрогрессии коррелирует с метилированным геном MGMT в опухоли [25].

Химиолучевую терапию рекомендовано проводить через 3 – 6 недель после операции [23]. В работе С.В. Золотовой и соавт. показано статистически значимое

($p=0,0008$) влияние длительности интервала между хирургическим вмешательством и началом химиолучевой терапии на общую выживаемость (ОВ). Медиана ОВ при позднем начале облучения (> 1 мес.) составила 13,2 мес., а при раннем начала облучения (< 1 мес) — 25,6 мес. [1].

Прогноз

В международном исследовании RTOG 0525, проводимом с 2007 по 2011 гг., выполнен анализ 833 случаев (2 группы) пациентов с первичными полушарными глиобластомами. В одной группе пациенты получали химиолучевую терапию с темозоломидом в стандартной дозировке 150 – 200 мг/м² с 1-го по 5-й день 28-го дневного цикла, в другой — в дозе 75 – 100 мг/м² с 1-го по 21-й день. Общая выживаемость составила 16,6 и 14,9 мес. соответственно [1].

На сегодняшний день известно, что показатели ОВ пациенты с глиобластомами IDH-mut в 2 раза превышают таковые у пациентов с вариантом IDH-wt и составляют 31 мес [8]. Наличие олигодендроглиального компонента в структуре глиобластомы является предиктором благоприятного прогноза [2].

У пациентов с метилированным геном MGMT медиана ОВ составляет 18,2 мес., а двухлетняя выживаемость — 34,1 %, напротив, при отсутствии метилирования медиана ОВ равна 12,2 мес., а 2-летняя выживаемость — 7,8 %. При наличии неметилированного статуса MGMT разницы в показателях выживаемости между пациентами, получающими химиолучевую терапию и только лучевую терапию не выявлено [14].

В литературе встречаются отдельные наблюдения длительной выживаемости больных с глиобластомами. F. Puzilli et al. (1998) описали случай пациента, прожившего более 11 лет после комплексного лечения глиобластомы височно-затылочной области [32]. В 2009 г. опубликовано наблюдение 30-летнего пациента, прожившего более 6 лет после удаления глиобластомы. После нескольких (более 6) циклов химиотерапии темозоломидом была достигнута стойкая ремиссия [2].

Экспериментальные технологии

Наряду с общепринятыми методиками, имеющими высокий уровень доказательности, активно развиваются экспериментальные методики, такие как таргетное воздействие на стволовые опухолевые клетки, иммунотерапия, использование онколитических вирусов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Золотова С.В., Хохлова Е.В., Беляшова А.С., Николаева А.А., Старовойтов Д.В. и др. Исследование метаболических особенностей первичных глиобластом методом ОФЭКТ-КТ с Tc-MIBI с оценкой их влияния на прогноз заболевания. // *Вопросы нейрохирургии им. Н.Н. Бурденко*. - 2019. - Т. 83. 2. - С. 17-26. doi: 10.17116/neiro20198302117

Sundar S. J. et al. (2014) важную роль в повышении эффективности химиотерапии глиобластом отводят таргетному воздействию на стволовые опухолевые клетки, так как с активностью именно данного типа клеток связывают выработку механизмов резистентности [7].

Иммунотерапия глиобластом делится на пассивную и активную. Пассивная представляет собой стимуляцию иммунной системы цитокинами, а также лечение стимулированными иммунными эффекторными клетками (натуральные киллеры, цитотоксические Т-лимфоциты). Активная иммунотерапия предполагает антигенную стимуляцию собственной иммунной системы. Она включает пептидную и клеточную технологии. В первом случае пептиды вводят в виде вакцины, вызывающей иммунную активацию (вирус-ассоциированные антигены, мутированные онкогенные белки и т.д.). Во втором – используются антигенпредставляющие клетки, способствующие формированию иммунного ответа на антигены опухоли [33].

Отдельный интерес представляет использование онколитических вирусов (модифицированный вирус простого герпеса), способных избирательно атаковать опухолевые клетки. Данная технология ограничена интенсивностью иммунного ответа на внедрение самого вируса, что требует одновременного применения цитостатиков [34].

Заключение

Несмотря на современные достижения в изучении биологии глиобластом, проблема остается крайне актуальной. В условиях развития микрохирургической техники становится возможным удаление опухолей с сохранением нормального качества жизни пациентов. В свою очередь, радикальность удаления улучшает время общей и безрецидивной выживаемости.

Совершенствуются методики лучевой и химиотерапии, что находит положительное отражение в нейроонкологической статистике. Многообещающими являются экспериментальные технологии, основанные на таргетных генетических и иммунологических механизмах.

Показатели выживаемости пациентов улучшаются непропорционально накопленному научному опыту. В связи с этим становится очевидным, что необходимо дальнейшее совершенствование подходов к лечению, а может быть, и пересмотр некоторых позиций.

REFERENCES

1. Zolotova SV, Khokhlova EV, Belyashova AS, Nikolaeva AA, Starovoytov DV, et al. Investigation of the metabolic features of primary glioblastomas by Tc-MIBI SPECT/CT and evaluation of their effect on disease prognosis. *Zh Vopr Neurokhir Im N N Burdenko*. 2019;83(2):17-26. (In Russ.) doi: 10.17116/neiro20198302117
2. Goryaynov SA, Goldberg MF, Golanov AV, Zolotova SV, Shishkina LV, et al. The phenomenon of long-term survival

2. Горайнов С.А., Гольдберг М.Ф., Голанов А.В., Золотова С.В., Шишкина Л.В. и др. Феномен длительной выживаемости пациентов с глиобластомами. Часть I: Роль клинико-демографических факторов и мутации IDH1 (R 132 H). // *Вопросы нейрохирургии им. Н.Н. Бурденко*. - 2017. - Т. 81. № 3. - С. 5-16. doi: 10.17116/neiro20178135-16
3. Omuro A., DeAngelis L.M. Glioblastoma and other malignant gliomas: a clinical review. // *JAMA*. - 2013. - V.310(17). - P.1842-50. doi: 10.1001/jama.2013.280319.
4. Harbaugh R., Shaffrey C.I., Couldwell W.T., Berger M.S. eds. *Neurosurgery knowledge update: a comprehensive review 1st Edition*. - New York: Thieme; 2015.
5. Ostrom Q.T., Gittleman H., Truitt G., Boscia A., Kruchko C., Barnholtz-Sloan J.S. CBTRUS Statistical report: primary brain and other central nervous system tumors diagnosed in the United States in 2011-2015. // *Neuro Oncol*. - 2018. - V.20(suppl_4). - P.iv1-iv86. doi: 10.1093/neuonc/ny131
6. Ostrom Q.T., Bauchet L., Davis F.G., Deltour I., Fisher J.L., et al. The epidemiology of glioma in adults: a “state of the science” review. // *Neuro-Oncology*. - 2014. - V.16(7). - P. 896–913. doi: 10.1093/neuonc/nou087
7. Sundar S.J., Hsieh J.K., Manjila S. Lathia J.D., Sloan A. The role of cancer stem cells in glioblastoma. // *Neurosurg Focus*. - 2014. - V.37(6). - P.E6. doi: 10.3171/2014.9.FOCUS14494
8. Кобяков Г.Л., Абсалюмова О.В., Поддубский А.А., Лодыгина К.С., Кобякова Е.А. Классификация ВОЗ первичных опухолей центральной нервной системы 2016 г.: взгляд клинициста. // *Вопросы нейрохирургии им. Н.Н. Бурденко*. - 2018. - Т. 82. № 3. - С. 88-96. doi: 10.17116/neiro201882388
9. Banan R., Hartmann C. The new WHO 2016 classification of brain tumors—what neurosurgeons need to know. // *Acta Neurochir*. - 2017. - V.159. - P.403-418. doi: 10.1007/s00701-016-3062-3
10. Agnihotri S., Aldape K.D., Zadeh G. Isocitrate dehydrogenase status and molecular subclasses of glioma and glioblastoma. // *Neurosurg Focus*. - 2014. - V.37(6). - P.E13. doi: 10.3171/2014.9.FOCUS14505.
11. Christensen B.C., Smith A.A., Zheng S., Koestler D.C., Houseman E.A., et al. DNA methylation, isocitrate dehydrogenase mutation, and survival in glioma. // *J Natl Cancer Inst*. - 2011. - V.103(2). - P.143-53. doi: 10.1093/jnci/djq497
12. Margison G.P., Kleihues P. Chemical carcinogenesis in the nervous system. Preferential accumulation of O6-methylguanine in rat-brain deoxyribonucleic acid during repetitive administration of N-methyl- N-nitrosourea. // *Biochem J*. - 1975. - V.148. - P.521–525. doi: 10.1042%2Fbj1480521
13. Goth R., Rajewsky M.F. Persistence of O6-ethylguanine in rat-brain DNA: correlation with nervous system-specific carcinogenesis by ethylnitrosourea. // *Proc Natl Acad Sci U S A*. - 1974. - V.71. - P.639–643.
14. Greenberg M.S. *Handbook of neurosurgery. Eighth Edition*. - New York: Thieme; 2016.
15. Yan H., Parsons D.W., Jin G., McLendon R., Rasheed B.A., et al. IDH1 and IDH2 mutations in gliomas. // *N Engl J Med*. - 2009. - V. 360(8). - P.765-773. doi: 10.1056/NEJMoa0808710.
16. Furnari F.B., Fenton T., Bachoo R.M., Mukasa A., Stommel J.M., et al. Malignant astrocytic glioma: genetics, biology, and paths to treatment. // *Genes Dev*. - 2007. - V.21. - P.2683–2710. doi: 10.1101/gad.1596707
17. Ohgaki H., Kleihues P. The definition of primary and secondary glioblastoma. // *Clin Cancer Res*. - 2013. - V.19. - P.764–772. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-12-3002
18. Bello M.J., Alonso M.E., Aminoso C., Anselmo N.P., Arjona D., et al. Hypermethylation of the DNA repair gene MGMT: association with TP53 G:C to A:T transitions in a series of 469 nervous system tumors. // *Mutat Res*. 2004;554:23–32. doi: 10.1016/j.mrfmmm.2004.02.011
19. Nakamura M., Watanabe T., Yonekawa Y., Kleihues P., Ohgaki H. Promoter-methylation of the DNA repair gene MGMT in glioblastoma patients. Part I: the role of clinical and demographic factors and an IDH1 mutation (R 132 H). // *Zh Vopr Neurokhir Im N N Burdenko*. 2017;81(3):5-16. (in Russ.) doi: 10.17116/neiro20178135-16
3. Omuro A, DeAngelis LM. Glioblastoma and other malignant gliomas: a clinical review. *JAMA*. 2013;310(17):1842-50. doi: 10.1001/jama.2013.280319.
4. Harbaugh R, Shaffrey CI, Couldwell WT, Berger MS eds. *Neurosurgery knowledge update: a comprehensive review 1st Edition*. New York: Thieme; 2015.
5. Ostrom QT, Gittleman H, Truitt G, Boscia A, Kruchko C, Barnholtz-Sloan JS. CBTRUS Statistical report: primary brain and other central nervous system tumors diagnosed in the United States in 2011-2015. *Neuro Oncol*. 2018;20(suppl_4):iv1-iv86. doi: 10.1093/neuonc/ny131
6. Ostrom QT, Bauchet L, Davis FG, Deltour I, Fisher JL, et al. The epidemiology of glioma in adults: a “state of the science” review. *Neuro-Oncology*. 2014;16(7), 896–913. doi: 10.1093/neuonc/nou087
7. Sundar SJ, Hsieh JK, Manjila S, Lathia JD, Sloan A. The role of cancer stem cells in glioblastoma. *Neurosurg Focus*. 2014;37(6):E6. doi: 10.3171/2014.9.FOCUS14494
8. Kobaykov GL, Absalyamova OV, Poddubskiy AA, Lodygina KS, Kobaykova EA. The 2016 WHO classification of primary tumors of the central nervous system: a clinician’s opinion. *Zh Vopr Neurokhir Im N N Burdenko*. 2018;82(3):88-96. (In Russ.) doi: 10.17116/neiro201882388
9. Banan R, Hartmann C. The new WHO 2016 classification of brain tumors—what neurosurgeons need to know. *Acta Neurochir* 2017;159:403-418. doi: 10.1007/s00701-016-3062-3
10. Agnihotri S, Aldape KD, Zadeh G. Isocitrate dehydrogenase status and molecular subclasses of glioma and glioblastoma. *Neurosurg Focus*. 2014;37(6):E13. doi: 10.3171/2014.9.FOCUS14505.
11. Christensen BC, Smith AA, Zheng S, Koestler DC, Houseman EA, et al. DNA methylation, isocitrate dehydrogenase mutation, and survival in glioma. *J Natl Cancer Inst*. 2011;103(2):143-53. doi: 10.1093/jnci/djq497 /
12. Margison GP, Kleihues P. Chemical carcinogenesis in the nervous system. Preferential accumulation of O6-methylguanine in rat-brain deoxyribonucleic acid during repetitive administration of N-methyl- N-nitrosourea. *Biochem J*. 1975;148:521–525. doi: 10.1042%2Fbj1480521
13. Goth R, Rajewsky MF. Persistence of O6-ethylguanine in rat-brain DNA: correlation with nervous system-specific carcinogenesis by ethylnitrosourea. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1974;71:639–643.
14. Greenberg MS. *Handbook of neurosurgery. Eighth Edition*. New York: Thieme; 2016.
15. Yan H, Parsons DW, Jin G, McLendon R, Rasheed BA, et al. IDH1 and IDH2 mutations in gliomas. *N Engl J Med*. 2009;360(8):765-773. doi: 10.1056/NEJMoa0808710.
16. Furnari FB, Fenton T, Bachoo RM, Mukasa A, Stommel JM, et al. Malignant astrocytic glioma: genetics, biology, and paths to treatment. *Genes Dev*. 2007;21:2683–2710. doi: 10.1101/gad.1596707
17. Ohgaki H, Kleihues P. The definition of primary and secondary glioblastoma. *Clin Cancer Res*. 2013;19:764–772. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-12-3002
18. Bello MJ, Alonso ME, Aminoso C, Anselmo NP, Arjona D, et al. Hypermethylation of the DNA repair gene MGMT: association with TP53 G:C to A:T transitions in a series of 469 nervous system tumors. *Mutat Res*. 2004;554:23–32. doi: 10.1016/j.mrfmmm.2004.02.011
19. Nakamura M, Watanabe T, Yonekawa Y, Kleihues P, Ohgaki H. Promoter-methylation of the DNA repair gene MGMT

- 469 nervous system tumors. // *Mutat Res.* – 2004. – V.554. – P.23–32. doi: 10.1016/j.mrfmmm.2004.02.011
19. Nakamura M., Watanabe T., Yonekawa Y., Kleihues P., Ohgaki H. Promoter-methylation of the DNA repair gene MGMT in astrocytomas is frequently associated with G:C→A:T mutations of the TP53 tumor suppressor gene. // *Carcinogenesis.* – 2001. – V.22. – P.1715–1719. doi: 10.1093/carcin/22.10.1715
20. Parsons D.W., Jones S., Zhang X., Lin J.C., Leary R.J., et al. An integrated genomic analysis of human glioblastoma multiforme. // *Science.* – 2008. – V.321. – P.1807–1812. doi: 10.1126/science.1164382
21. Румболт З., Кастильо М., Хуанг Б., Росси А. *КТ- и МРТ-визуализация головного мозга.* – Москва, “Медпресс-информ”, 2016.
22. Зартор К., Хэннэлл С., Кресс Б. *Лучевая диагностика: Головной мозг;* пер. с англ. – М.: МЕДпресс-информ, 2013.
23. Shukla G., Alexander G.S., Bakas S., Nikam R., Talekar K., et al. Advanced magnetic resonance imaging in glioblastoma: a review. // *Chin Clin Oncol.* – 2017. – V.6(4). – P.40. doi: 10.21037/cco.2017.06.28
24. Lee S.K. Diffusion tensor and perfusion imaging of brain tumors in high-field MR imaging. // *Neuroimaging Clin N Am.* – 2012. – V.22. – P.123–34, ix. doi: 10.1016/j.nic.2012.02.001.
25. Абсаямова О.В., Кобяков Г.Л., Рыжова М.В., Поддубский А.А., Иноземцева М.В., Лодыгина К.С. Результаты применения современных режимов химиотерапии первой линии в комплексном лечении пациентов с глиобластомой. // *Вопросы нейрохирургии им. Н.Н. Бурденко.* – 2016. – Т. 80. № 6. – С. 5–14. doi: 10.17116/neiro20168065-14
26. Brown T.J., Brennan M.C., Li M., Church E.W., Brandmeir N.J., et al. Association of the extent of resection with survival in glioblastoma: A systematic review and meta-analysis. // *JAMA Oncol.* – 2016. – V.2. – P. 1460–9. doi: 10.1001/jamaoncol.2016.1373
27. Stummer W., Pichlmeier U., Meinel T., Wiestler O.D., Zanella F., Reulen H.J., et al. Fluorescence-guided surgery with 5-aminolevulinic acid for resection of malignant glioma: a randomised controlled multicentre phase III trial. // *Lancet Oncol.* – 2006. – V.7. – P.392–401. doi: 10.1016/S1470-2045(06)70665-9
28. Stupp R., Mason W.P., Van den Bent M.J., Weller M., Fisher B., et al. Radiotherapy plus concomitant and adjuvant temozolomide for glioblastoma. // *N Engl J Med.* – 2005. – V.352. – P.987–996. doi: 10.1056/NEJMoa043330
29. Mesti T., Moltara M.E., Boc M., Rebersek M., Ocvirk J. Bevacizumab and irinotecan in recurrent malignant glioma, a single institution experience. // *Radiol Oncol.* – 2015. – V. 49(1). – P.80–85. doi: 10.2478/raon-2014-0021
30. Vredenburgh J.J., Desjardins A., Herndon J.E., Marcello J., Reardon D.A., et al. Bevacizumab plus irinotecan in recurrent glioblastoma multiforme. // *Journal of Clinical Oncology.* – 2007. – V.25, no. 30. – P.4722–4729. doi: 10.1200/JCO.2007.12.2440
31. Linhares P., Carvalho B., Figueiredo R., Reis R., Vaz R. Early pseudoprogression following chemoradiotherapy in glioblastoma patients: The Value of RANO Evaluation. // *Journal of Oncology.* – 2013. – V.2013. – P.1–9. doi: 10.1155/2013/690585
32. Puzzilli F., Ruggeri A., Mastronardi L., Di Stefano D., Lunardi P. Long-Term Survival in Cerebral Glioblastoma. Case Report and Critical Review of the Literature. // *Tumori Journal.* – 1998. – V.84, is.1. – P. 69–74. doi: 10.1177%2F030089169808400115
33. Thomas A.A., Ernstoff M.S., Fadul C.E. Immunotherapy for the treatment of glioblastoma. // *Cancer J.* – 2012. – V.18(1). – P.59–68. doi: 10.1097/PPO.0b013e3182431a73
- in astrocytomas is frequently associated with G:C→A:T mutations of the TP53 tumor suppressor gene. *Carcinogenesis.* 2001;22:1715–1719. doi: 10.1093/carcin/22.10.1715
20. Parsons DW, Jones S, Zhang X., Lin JC, Leary RJ, et al. An integrated genomic analysis of human glioblastoma multiforme. *Science.* 2008;321:1807–1812. doi: 10.1126/science.1164382
21. Rumboldt Z, Castillo M, Huang B, Rossi A. *Brain imaging with MRI and CT. An image pattern approach.* Cambridge university press; 2012.
22. Sartor K., Haehnel S., Kress B. *Direct diagnosis in radiology: Brain imaging.* Stuttgart: Thieme; 2008.
23. Shukla G, Alexander GS, Bakas S, Nikam R, Talekar K, et al. Advanced magnetic resonance imaging in glioblastoma: a review. *Chin Clin Oncol.* 2017;6(4):40. doi: 10.21037/cco.2017.06.28
24. Lee SK. Diffusion tensor and perfusion imaging of brain tumors in high-field MR imaging. *Neuroimaging Clin N Am.* 2012;22:123–34, ix. doi: 10.1016/j.nic.2012.02.001.
25. Absalyamova OV, Kobayakov GI, Ryzhova MV, Poddubskiy AA, Inozemtseva MV, Lodygina KS. Outcomes of application of modern first-line chemotherapy regimens in complex treatment of glioblastoma patients. *Zh Vopr Neurokhir Im N N Burdenko.* 2019;83(2):17–26. doi: 10.17116/neiro20168065-14
26. Brown TJ, Brennan MC, Li M, Church EW, Brandmeir NJ, et al. Association of the extent of resection with survival in glioblastoma: A systematic review and meta-analysis. *JAMA Oncol.* – 2016. – V.2. – P.1460–9. doi: 10.1001/jamaoncol.2016.1373
27. Stummer W, Pichlmeier U, Meinel T, Wiestler OD, Zanella F, Reulen HJ, et al. Fluorescence-guided surgery with 5-aminolevulinic acid for resection of malignant glioma: a randomised controlled multicentre phase III trial. *Lancet Oncol.* 2006;7:392–401. doi: 10.1016/S1470-2045(06)70665-9
28. Stupp R, Mason WP, Van den Bent MJ, Weller M, Fisher B, et al. Radiotherapy plus concomitant and adjuvant temozolomide for glioblastoma. *N Engl J Med.* 2005;352:987–996. doi: 10.1056/NEJMoa043330
29. Mesti T, Moltara ME, Boc M, Rebersek M, Ocvirk J. Bevacizumab and irinotecan in recurrent malignant glioma, a single institution experience. *Radiol Oncol.* 2015;49(1):80–85. doi: 10.2478/raon-2014-0021
30. Vredenburgh JJ, Desjardins A, Herndon JE, Marcello J, Reardon DA, et al. Bevacizumab plus irinotecan in recurrent glioblastoma multiforme. *Journal of Clinical Oncology.* 2007;25(30):4722–4729. doi: 10.1200/JCO.2007.12.2440
31. Linhares P, Carvalho B, Figueiredo R, Reis R, Vaz R. Early pseudoprogression following chemoradiotherapy in glioblastoma patients: The Value of RANO Evaluation. *Journal of Oncology.* 2013;2013:1–9. doi: 10.1155/2013/690585
32. Puzzilli F, Ruggeri A, Mastronardi L, Di Stefano D, Lunardi P. Long-Term Survival in Cerebral Glioblastoma. Case Report and Critical Review of the Literature. *Tumori Journal.* 1998;84(1):69–74. doi: 10.1177%2F030089169808400115
33. Thomas AA, Ernstoff MS, Fadul CE. Immunotherapy for the treatment of glioblastoma. *Cancer J.* 2012;18(1):59–68. doi: 10.1097/PPO.0b013e3182431a73
34. Zhang W, Fulci G, Wakimoto H, Cheema TA, Buhrman JS, et al. Combination of oncolytic herpes simplex viruses armed with angiostatin and IL-12 enhances antitumor efficacy in human glioblastoma models. *Neoplasia.* 2013;15(6):591–599. doi: 10.1593%2Fneo.13158

34. Zhang W., Fulci G., Wakimoto H., Cheema T.A., Buhrman J.S., et al. Combination of oncolytic herpes simplex viruses armed with angiostatin and IL-12 enhances antitumor efficacy in human glioblastoma models. // *Neoplasia*. - 2013. - V.15(6). - P.591-599. doi: 10.1593%2Fneo.13158

Информация об авторе

Яковленко Юрий Георгиевич, к.м.н., врач-нейрохирург отделения нейрохирургического Клиники, ассистент кафедры нервных болезней и нейрохирургии, Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону, Россия; врач-нейрохирург, Областной консультативно-диагностический центр, Ростов-на-Дону, Россия. E-mail: Yuyakovlenko@gmail.com.

Получено / Received: 11.11.2019

Принято к печати / Accepted: 21.11.2019

Information about the author

Yury G. Yakovlenko, Cand. Sci. (Med.), Neurosurgeon in Department of Neurosurgery, Clinic; Assistant of the Department of Neurology and Neurosurgery, Faculty of General Medicine, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia; neurosurgeon, Rostov Regional Advisory and Diagnostic Centre, Rostov-on-Don, Russia. E-mail: Yuyakovlenko@gmail.com.