

КЛИНИЧЕСКИЕ И МОЛЕКУЛЯРНО-БИОЛОГИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ ПРОГНОЗА У ПАЦИЕНТОВ СО ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫМИ ГЛИОМАМИ ГОЛОВНОГО МОЗГА

Ефименко Н. Н.

Республиканский научно-практический центр онкологии и медицинской радиологии
им. Н. Н. Александрова, а/г Лесной, Беларусь

Введение. Представлены данные анализа трехлетней кумулятивной выживаемости пациентов со злокачественными глиомами головного мозга в зависимости от мутационного статуса гена IDH1, степени злокачественности опухоли, возраста пациента.

Цель. Изучение кумулятивной выживаемости пациентов со злокачественными глиомами головного мозга в зависимости от мутационного статуса гена IDH1, степени злокачественности опухоли (Grade), возраста пациента для прогнозирования течения данного заболевания.

Материал и методы. Скорректированную трехлетнюю выживаемость 95 пациентов со злокачественными глиомами головного мозга, получавших лечение в РНПЦ ОМР им. Н. Н. Александрова в 2009-2016 гг., определяли с помощью оценки Каплан-Майера с расчетом ошибки среднего (Se). Выживаемость в зависимости от возраста оценивали методом однофакторной регрессии пропорциональных рисков Кокса. Данные обрабатывали в статистическом пакете R, версия 3.4.2 с использованием библиотеки survival.

Результаты. По данным проведенного анализа, факторами благоприятного прогноза у пациентов со злокачественными глиомами головного мозга являются: возраст пациента до 45 лет, низкая степень злокачественности опухоли (Grade II), наличие мутации в гене IDH1.

Выводы. Факторами, влияющими на выживаемость пациентов со злокачественными глиомами головного мозга, являются: степень злокачественности опухоли (Grade), мутационный статус гена IDH1, возраст пациента.

Ключевые слова: злокачественные глиомы, головной мозг, степень злокачественности опухоли, ген IDH1, возраст пациента, прогноз.

Для цитирования: Ефименко, Н. Н. Клинические и молекулярно-биологические факторы прогноза у пациентов со злокачественными глиомами головного мозга / Н. Н. Ефименко // Журнал Гродненского государственного медицинского университета. 2019. Т. 17, № 6. С. 703-706. <http://dx.doi.org/10.25298/2221-8785-2019-17-6-703-706>

Введение

Злокачественные глиомы головного мозга у взрослых – наиболее распространенные первичные опухоли головного мозга и включают разные гистологические типы [1-5]. За последнее десятилетие понимание глиомогенеза значительно расширилось. Успехи в молекулярной биологии позволили установить ряд маркеров, которые могут улучшить прогноз течения заболевания данных опухолей. В настоящее время проводятся многочисленные исследования по изучению профиля молекулярно-генетических нарушений при злокачественных глиомах головного мозга для выяснения глиомогенеза, диагностики, уточнения прогноза и выбора тактики лечения при данной патологии. В частности, одно из наиболее активно развивающихся направлений – изучение мутационного статуса генов IDH1/2. Однако их роль и значение в рассматриваемом вопросе не всегда однозначны [6-13]. С учетом изучения доступных в литературе данных о роли мутационного статуса генов IDH1 и IDH2, возраста пациента, степени злокачественности опухоли в прогнозировании течения глиальных опухолей незначительное число имеющихся публикаций стало основанием для изучения прогностического значения названных выше клинических и молекулярно-биологиче-

ских факторов при злокачественных глиомах головного мозга.

Цель исследования – изучение кумулятивной выживаемости пациентов со злокачественными глиомами головного мозга в зависимости от мутационного статуса гена IDH1, степени злокачественности опухоли (Grade), возраста пациента для прогнозирования течения данного заболевания.

Материал и методы

Изучение прогностической роли возраста осуществлялось у 95 пациентов со злокачественными глиомами головного мозга, получавшими лечение в РНПЦ ОМР им. Н. Н. Александрова в 2009-2016 гг., мутационного статуса гена IDH1 и степени злокачественности опухоли – по результатам морфологического и молекулярно-генетического исследования образцов их опухолевой ткани, заключенной в парафиновые блоки. Диагноз глиобластома (Grade IV) был у 40%; анапластическая астроцитома (Grade III) – у 17,9%; диффузная астроцитома – у 14,7%; олигодендроглиома – у 5,2%; анапластическая олигодендроглиома – у 1,5%; фибриллярная астроцитома – у 4,2%; гемистоцитарная астроцитома – у 3,2%; протоплазматическая астроцитома – у 5,3%; плеоморфная ксантроастроцитома – у 2,1%; олигоастроцитома – у 5,3%; ана-

пластическая астроцитома – у 1,1% пациентов. Скорректированную трехлетнюю выживаемость определяли с помощью оценки Каплан-Майера с расчетом ошибки среднего (Se). Выживаемость в зависимости от возраста оценивали методом однофакторной регрессии пропорциональных рисков Кокса. Данные обрабатывали в статистическом пакете R, версия 3.4.2 с использованием библиотеки survival [14].

Результаты и обсуждение

В настоящем исследовании мутации в гене IDH1 выявлены в 36 образцах опухолевой ткани: при Grade II – в 25 (65,8%), при Grade III – в 10 (52,6%), при Grade IV – в 1 (2,6%) образце.

На основании полученных данных отсутствие мутаций в гене IDH1 статистически значимо связано со степенью злокачественности опухоли ($p < 0,001$), что подтверждено статистически значимыми парными различиями с поправкой Хольма на множественные сравнения ($p < 0,05$) между Grade IV и Grade III, Grade IV и Grade II.

Процентное распределение образцов опухолевой ткани без мутаций в гене IDH1 в зависимости от степени злокачественности опухоли представлено на рисунке 1.

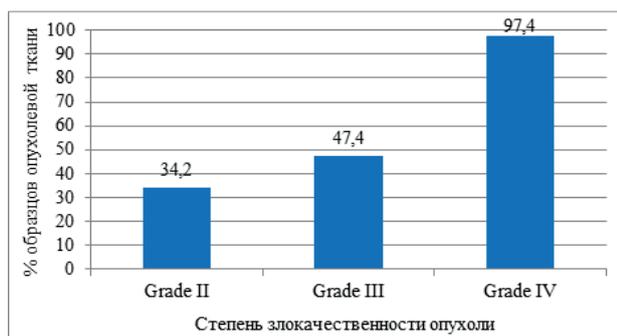


Рисунок 1. – Процентное распределение образцов опухолевой ткани без мутаций в гене IDH1 в зависимости от степени злокачественности опухоли

Figure 1. – The percentage distribution of tumor tissue samples without mutations in the IDH1 gene, depending on the degree of tumor malignancy

Дальнейший анализ показал, что наибольшая доля пациентов с высокозлокачественными (Grade IV) опухолями были в возрасте старше 45 лет ($p < 0,001$). Выявлены статистически значимые парные различия с поправкой на множественные сравнения (критерий Тьюки, $p < 0,05$) между Grade IV и Grade III, Grade IV и Grade II.

Таким образом, анализ по возрасту показателя показал более ранний возраст заболевания (до 45 лет) в группах пациентов с опухолями Grade II-III и его увеличение при высокозлокачественных (Grade IV) новообразованиях ($p < 0,001$). Распределение пациентов в зависимости от среднего возраста и степени злокачественности опухоли представлено на рисунке 2.

По данным многофакторного анализа, степень злокачественности опухоли (Grade), мутационный статус гена IDH1, возраст пациента оказывают влияние на показатель трехлетней

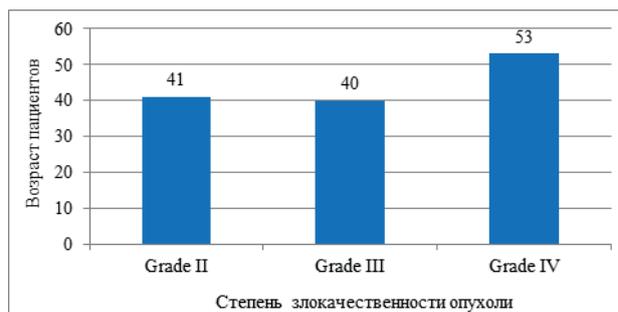


Рисунок 2. – Распределение пациентов в зависимости от среднего возраста и степени злокачественности опухоли

Figure 2. – Distribution of patients depending on the average age and degree of tumor malignancy

скорректированной выживаемости пациентов со злокачественными глиомами головного мозга.

Проведенный анализ показал, что в исследуемой группе пациентов с наличием мутаций в гене IDH1 93,7±4,2% пережили трехлетний период. В случае отсутствия генных нарушений данный показатель составил 43,6±7,1% ($p < 0,001$), что свидетельствует о более благоприятном прогнозе в случае мутантного статуса гена IDH1 (рис. 3).

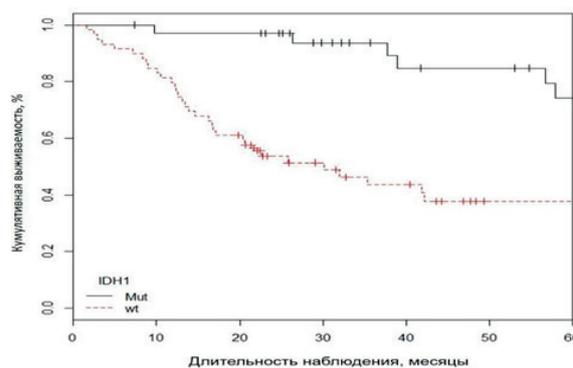


Рисунок 3. – Скорректированная выживаемость пациентов со злокачественными глиомами головного мозга в зависимости от мутационного статуса гена IDH1

Figure 3. – Adjusted survival of patients with malignant gliomas of the brain depending on the mutational status of the IDH1 gene

По полученным данным установлено, что при наличии мутации в гене IDH1 в подгруппе пациентов в возрасте до 45 лет отмечены более высокие показатели трехлетней скорректированной выживаемости (85,5±6,4%) в сравнении с возрастной категорией старше 45 лет, в которой данный показатель составил 41,9±8,2% ($p < 0,001$) (рис. 4).

Проведенный анализ показал, что у пациентов с наличием генной альтерации IDH1 в группе со степенью злокачественности Grade II трехлетняя скорректированная выживаемость составила 89,8±5,1%, в группе с Grade III – 66,9±11,4%, а при высокозлокачественных опухолях (Grade IV) – 30,8±9,3% ($p < 0,001$). Полученные данные свидетельствуют о более бла-

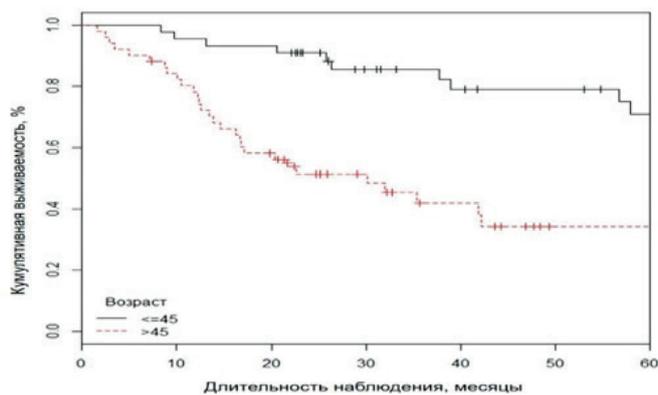


Рисунок 4. – Скорректированная выживаемость пациентов со злокачественными глиомами головного мозга в зависимости от возраста при IDH1-mut

Figure 4. – Adjusted survival of patients with malignant brain gliomas depending on age with IDH1-mut

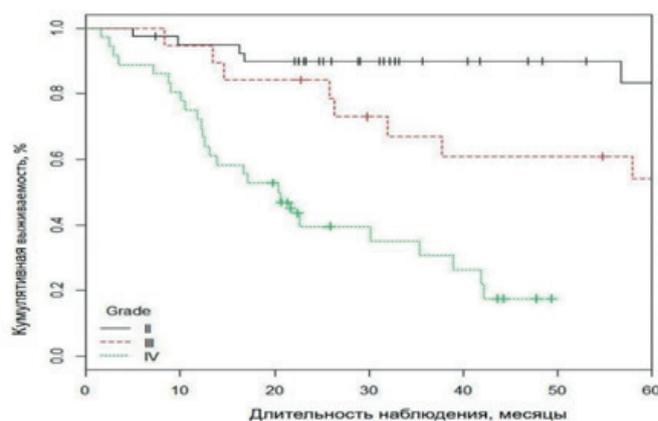


Рисунок 5. – Скорректированная выживаемость пациентов со злокачественными глиомами головного мозга и IDH1-mut в зависимости от степени злокачественности опухоли

Figure 5. – Adjusted survival of patients with malignant gliomas of the brain and IDH1-mut depending on the degree of malignancy of the tumor

Литература

1. The epidemiology of glioma in adults: a “state of the science” review / Q. T. Ostrom [et al.] // *Neuro-oncol.* – 2014. – Vol. 16, № 7. – P. 896-913. – doi: 10.1093/neuonc/nou087.
2. Epidemiology of Intracranial Gliomas / Q. T. Ostrom [et al.] // *Prog. Neurol. Surg.* – 2018. – Vol. 30. – P. 1-11. – doi: 10.1159/000464374.
3. International classification of diseases for oncology: ICD-O / ed.: A. G. Fritz [et al.]. – 3th ed. – Geneva : World Health Organization, 2013. – 240 p.
4. Brada, M. Pathology and genetics of tumours of the nervous system / M. Brada // *Br. J. Cancer.* – 2001. – Vol. 84, № 1. – P. 148-158. – doi: 10.1054/bjoc.2000.1562.
5. IDH1 and IDH2 mutations are prognostic but not predictive for outcome in anaplastic oligodendroglial tumors: a report of the European Organization for Research and Treatment of Cancer Brain Tumor Group / M. J. van den Bent [et al.] // *Clin. Cancer Res.* – 2010. – Vol. 16, № 5. – P. 1597-1604. – doi: 10.1158/1078-0432.CCR-09-2902.
6. Diagnostic use of IDH1/2 mutation analysis in routine clinical testing of formalin-fixed, paraffin-embedded glioma tissues / C. Horbinski [et al.] // *J. Neuropathol. Exp. Neurol.* – 2009. – Vol. 68, № 12. – P. 1319-1325. – doi: 10.1097/NEN.0b013e3181c391be.
7. Saeed, M. S. IDH1 mutation in gliomas in Mosul City - Iraq / M. S. Saeed // *Open Access Maced. J. Med. Sci.* – 2015. – Vol. 3, № 2. – P. 250-255. – doi: 10.3889/oam-jms.2015.041.
8. Molecular classification of diffuse cerebral WHO grade II/III gliomas using genome- and transcriptome-wide profiling improves stratification of prognostically distinct patient groups / M. Weller [et al.] // *Acta Neuropathol.* – 2015. – Vol. 129, iss. 5. – P. 679-693. – doi: 10.1007/s00401-015-1409-0.
9. Прогностическое значение мутационного статуса генов IDH1 и TERT в глиальных опухолях головного мозга / А. М. Пашкевич [и др.] // *Вестник Витебского государственного медицинского университета.* –

гоприятном прогнозе течения заболевания у пациентов со злокачественными глиомами головного мозга, отнесенными к низкой степени злокачественности (Grade II), в сравнении с опухолями средней (Grade III) и высокой (Grade IV) степеней злокачественности (рис. 5).

Таким образом, в результате проведенного исследования установлено, что факторами, влияющими на показатель трехлетней скорректированной выживаемости пациентов со злокачественными глиомами головного мозга, являются степень злокачественности опухоли (Grade), мутационный статус гена IDH1, возраст пациента.

Выводы

1. Факторы благоприятного прогноза у пациентов со злокачественными глиомами головного мозга: низкая степень злокачественности опухоли (Grade II): трехлетняя кумулятивная выживаемость пациентов в группах с Grade II составила $89,8 \pm 5,1\%$, с Grade III – $66,9 \pm 11,4\%$, с Grade IV – $30,8 \pm 9,3\%$ ($p < 0,001$); наличие мутации в гене IDH1: трехлетняя кумулятивная выживаемость при IDH1-mut составила $93,7 \pm 4,2\%$ в сравнении с $43,6 \pm 7,1\%$ при IDH1-wt ($p < 0,001$); возраст пациента до 45 лет: трехлетняя кумулятивная выживаемость пациентов в возрасте до 45 лет составила $85,5 \pm 6,4\%$ в сравнении с $41,9 \pm 8,2\%$ в возрасте старше 45 лет ($p < 0,001$).

2. При прогнозировании течения злокачественных глиом головного мозга необходимо учитывать не только известные ранее факторы прогноза заболевания (индекс Карновского, объем удаленной опухоли и др.), но и молекулярно-биологические особенности опухолей, возраст пациента.

2018. – Т. 17, № 5. – С. 94-101. – doi: 10.22263/2312-4156.2018.5.94.
10. Survival analysis [Electronic resource]. – Mode of access: <https://github.com/therneau/survival>. – Date of access: 05.12.2019.
- References**
- Ostrom QT, Bauchet L, Davis FG, Deltour I, Fisher JL, Langer CE, Pekmezci M, Schwartzbaum JA, Turner MC, Walsh KM, Wrensch MR, Barnholtz-Sloan JS. The epidemiology of glioma in adults: a “state of the science” review. *Neuro-oncol.* 2014;16(7):896-913. doi: 10.1093/neuonc/nou087.
 - Ostrom QT, Gittleman H, Stetson L, Virk S, Barnholtz-Sloan JS. Epidemiology of Intracranial Gliomas. *Prog. Neurol. Surg.* 2018;30:1-11. doi: 10.1159/000464374.
 - Fritz A, Percy C, Jack A, Shanmugaratnam K, Sobin L, Parkin DM, Whelan S, editors. International classification of diseases for oncology: ICD-O. 3 th ed. Geneva: World Health Organization; 2013. 240 p.
 - Brada M. Pathology and genetics of tumours of the nervous system. *Br. J. Cancer.* 2001;84(1):148-158. doi: 10.1054/bjoc.2000.1562.
 - van den Bent MJ, Dubbink HJ, Marie Y, Brandes AA, Taphoorn MJ, Wesseling P, Frenay M, Tijssen CC, Lacombe D, Idbaih A, van Marion R, Kros JM, Dinjens WN, Gorlia T, Sanson M. IDH1 and IDH2 mutations are prognostic but not predictive for outcome in anaplastic oligodendroglial tumors: a report of the European Organization for Research and Treatment of Cancer Brain Tumor Group. *Clin. Cancer Res.* 2010;16(5):1597-1604. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-09-2902.
 - Horbinski C, Kofler J, Kelly LM, Murdoch GH, Nikiforova MN. Diagnostic use of IDH1/2 mutation analysis in routine clinical testing of formalin-fixed, paraffin-embedded glioma tissues. *J. Neuropathol. Exp. Neurol.* 2009;68(12):1319-1325. doi: 10.1097/NEN.0b013e3181c391be.
 - Saeed MS. IDH1 mutation in gliomas in Mosul City - Iraq. *Open Access Maced. J. Med. Sci.* 2015;3(2):250-255. doi: 10.3889/oamjms.2015.041.
 - Weller M, Weber RG, Willscher E, Riehermer V, Hentschel B, Kreuz M, Felsberg J, Beyer U, Löffler-Wirth H, Kaulich K, Steinbach JP, Hartmann C, Gramatzki D, Schramm J, Westphal M, Schackert G, Simon M, Martens T, Boström J, Hagel C, Sabel M, Krex D, Tonn JC, Wick W, Noell S, et al. Molecular classification of diffuse cerebral WHO grade II/III gliomas using genome- and transcriptome-wide profiling improves stratification of prognostically distinct patient groups. *Acta Neuropathol.* 2015;129(5):679-693. doi: 10.1007/s00401-015-1409-0.
 - Pashkevich AM, Smirnov SY, Davydov DA, Antonenkova NN. The prognostic value of IDH1 and TERT genes mutation status in glial brain tumors. *Vestnik Vitebskogo gosudarstvennogo medicinskogo universiteta.* 2018;17(5):94-101. doi: 10.22263/2312-4156.2018.5.94.
 - Survival analysis [Internet]. Available from: <https://github.com/therneau/survival>.

CLINICAL AND MOLECULAR BIOLOGICAL PROGNOSTIC FACTORS IN PATIENTS WITH MALIGNANT BRAIN GLIOMAS

Yefimenko N. N.

N. N. Alexandrov National Cancer Centre of Belarus, Lesnoy, Belarus

Background. The analytic findings concerning 3-year cumulative survival of patients with malignant brain gliomas are presented, depending on IDH1 gene mutation status, tumor grade (Grade II) and patient's age.

Purpose. To study cumulative survival of patients with malignant brain gliomas depending on IDH1 gene mutation status, tumor grade (Grade II) and patient's age for prediction of the disease course.

Material and methods. The disease specific 3-year cumulative survival of 95 patients with malignant brain glioma treated at N.N. Alexandrov National cancer Centre in 2009–2014 was evaluated with the Kaplan-Meier method calculating standard error (Se). The age-related survival was assessed using univariate Cox proportional hazards regression. The data were processed in statistical R package, version 3.4.2 using Survival Library.

Results: According to the analytic findings, the favourable prognostic factors in patients with malignant brain glioma are patient's age younger than 45 years, low tumor grade (Grade II) and the presence of mutation in IDH1 gene.

Conclusions. The factors influencing the survival of patients with malignant brain gliomas are the tumor grade (Grade), the mutational status of IDH1 gene, the patient's age.

Keywords: malignant gliomas, brain, tumor grade, IDH1 gene, patient's age, prognosis.

For citation: Yefimenko NN. Clinical and molecular biological prognostic factors in patients with malignant brain gliomas. *Journal of the Grodno State Medical University.* 2019;17(6):703-706. <http://dx.doi.org/10.25298/2221-8785-2019-17-6-703-706>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.
Financing. The study was performed without external funding.

Соответствие принципам этики. Исследование одобрено локальным этическим комитетом.
Conformity with the principles of ethics. The study was approved by the local ethics committee.

Об авторах / About the authors

Ефименко Наталья Николаевна / Yefimenko Natalia, e-mail: n.antonenkova@omr.by

Поступила / Received: 06.11.2019

Принята к публикации / Accepted for publication: 25.11.2019