

ФГБУ «РНХИ
им. проф. А.Л. Поленова»
Минздрава России

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ТЕРАПИЯ ОПУХОЛЕЙ МОЗГА

М.В. Мацко

Ген MGMT является единственным на сегодняшний день предиктивным маркером для опухолей ЦНС. Если он блокируется путем метилирования CpG области его промотора или другими механизмами (подразумевается, что уровень экспрессии гена становится низким), то усиливается воздействие цитотоксических препаратов, и запускается процесс апоптоза. Таким образом, высокий уровень экспрессии гена MGMT в клетках опухоли сопряжен с резистентностью опухоли к терапии темозоломидом и другими алкилирующими препаратами, в то время как низкая активность фермента увеличивает вероятность ответа опухоли на лечение.

Несмотря на появление новых лекарственных препаратов и новых молекулярно-генетических мишеней, проблема терапии опухолей мозга остается весьма актуальной. Первые небольшие исследования по изучению эффективности химиотерапии (ХТ) у больных с опухолями головного мозга начались в конце 70-х годов [20, 24, 66]. В некоторых из них больным назначались препараты нитрозомочевины (CCNU и BCNU) с положительным клиническим эффектом. Результаты этих исследований привели к созданию Brain Tumor Cooperative Group (BTCG) и первому большому многоцентровому исследованию (BTCG 7201), в котором оценивалась возможность совместного использования препаратов нитрозомочевины с лучевой терапией (ЛТ) у больных со злокачественными астроцитомами (n=358) [75]. У пациентов, которые получали ЛТ+BCNU, показатели медианы выживаемости оказались лучше и составили 51 неделю по сравнению с только ЛТ – 36 недель. Химиопрепараты, назначаемые с радиосенсибилизирующей целью, должны отвечать следующим требованиям: отсутствие серьезной токсичности, наличие радиосенсибилизирующего эффекта, независимая активность против опухолевых клеток, отсутствие специфичности к клеточному циклу и возможностью назначать этот препарат после окончания ЛТ с увеличением дозы в монотерапии или в комбинации с другими препаратами. К таким препаратам относятся: цисплатин, гидроксимочевина, иринотекан, топотекан, этопозид, паклитаксел и появившийся в начале 2000-х годов темозоломид [25, 31, 62, 67]. Больным с нейроэпителиальными опухолями с ЛТ чаще назначается темозоломид в суточной дозе 75 мг/м². В 2005 г. R. Stupp с соавторами опубликовали результаты лечения 573 больных с ГБ, где доказали, что выживаемость больных, которые совместно с ЛТ получали темозоломид (75 мг/м², ежедневно), оказалась выше на 2,5 месяца (14,6 мес vs 12,1 мес), по сравнению с пациентами, получавшими только ЛТ (обе группы больных после ЛТ получали 6 циклов темозоломида 200 мг/м², Д 1-5) [69]. После этого исследования Food and Drug Administration (FDA) одобрило применение темозоломида на фоне ЛТ у больных с ГБ. Основным противоопухолевым механизмом темозоломида является метилирование ДНК (присоединение метильной группы цитостатика к ДНК опухоли) и алкилирование гуанина в позиции O⁶ и N⁷, что приводит либо к разрыву нити ДНК, либо к образованию дополнительных сшивок между ними. Такие изменения структуры, в конечном счете, приводят к гибели клетки, если поврежденная ДНК своевременно не репарирована путем синтеза аналогичного нормального фрагмента при участии фермента O⁶-метилгуанин-ДНК метилтрансферазы, за выработку которого отвечает ген MGMT (находится на длинном плече 10 хромосомы – 10q26). Ген MGMT является единственным на сегодняшний день предиктивным маркером для опухолей ЦНС по результатам многих исследований. Если он блокируется путем метилирования CpG области его промотора или другими механизмами (подразумевается, что уровень экспрессии гена становится низким), то усиливается воздействие цитотоксических препаратов, и запускается процесс апоптоза. Таким образом, высокий уровень экспрессии гена MGMT в клетках опухоли сопряжен с резистентностью опухоли к терапии темозоломидом и другими алкилирующими препаратами, в то время как низкая активность фермента увеличивает вероятность ответа опухоли на лечение.

Важность назначения ХТ после ЛТ безоговорочно была доказана в 1993 году, когда Н.А. Fine с соавторами (1993) обобщили 16 рандомизированных исследова-

ний (3000 пациентов) [22]. Применение ХТ приводило к увеличению выживаемости на 23,4 % в первый год и на 52,4 % во второй год.

Глиобластома (G IV)

Основопологающим исследованием, которое на многие годы определило лечебную тактику в 1 линии терапии ГБ, является работа М.Е. Negi с соавторами (2005). После операции 206 больных с известным статусом гена MGMT (в 44,7 % случаях промотор был метилирован) в качестве ХТ получали темозоломид. Наличие в опухоли метилирования промотора гена MGMT, при комплексном лечении ЛТ с темозоломидом + темозоломид в адьювантном режиме) увеличивает медиану выживаемости на 9 месяцев (21,7 мес vs 12,7 мес), а 2-летнюю выживаемость более чем в 3 раза (46 % vs 13,8 %) по сравнению с пациентами, в опухолях которых такого признака не наблюдалось. Обращает на себя внимание еще одна особенность. **Общая выживаемость у больных с отсутствием метилирования промотора при комплексной терапии составила 12,7 мес, а у пациентов, которые получили ЛТ без темозоломида, – 11,8 месяцев. Разница составила 1,1 месяц. По данным этого исследования можно сделать вывод, что у больных с отсутствием метилирования промотора назначение темозоломида является малооправданным.** Зависимость общей выживаемости от наличия метилирования промотора гена MGMT при терапии темозоломидом отражена во многих работах [3, 18, 77]. Схожие результаты получили при терапии BCNU больных с АА и ГБ ($p < 0,001$) [21]. При терапии по схеме: CCNU+темозоломид – общая выживаемость у больных с ГБ при метилировании промотора гена MGMT составила 34,3 мес, а при отсутствии – 12,5 мес ($p = 0,003$), причем результаты лечения оказались лучше при интенсивном режиме – CCNU 110 мг/м² Д 1 + TMZ 150 мг/м² Д 2-6, по сравнению с более мягким – CCNU 100 мг/м² Д 1 + TMZ 100 мг/м² Д 2-6 ($p = 0,012$). Гематологическая токсичность 4 степени чаще отмечалась у пациентов с интенсивной схемой лечения (57 % vs 16 %). Метронуемая ХТ темозоломидом не принесла увеличение показателей выживаемости относительно стандартной схемы приема темозоломида у больных с ГБ [15]. Безрецидивная и общая выживаемость составила 6,6 мес vs 5,0 мес и 17,1 мес vs 15,1 мес соответственно.

Несмотря на появление в нейроонкологической практике темозоломида, новых схем и режимов, выживаемость пациентов с ГБ остается невысокой, за исключением единичных случаев. Поэтому появились исследования, в которых к стандартной терапии стали добавлять другие лекарственные средства, в том числе и таргетные препараты. Некоторую активность в первой линии терапии больных с ГБ продемонстрировал селективный ингибитор интегрин – силенгитид (EMD121974) [68]. Силенгитид назначался пациентам в дозе 500 мг в/в дважды в неделю с обязательным перерывом 72 часа. Начало приема – за неделю до химиолучевой терапии (темозоломид 75 мг/м² ежедневно), затем постоянно (и на фоне

адьювантного приема темозоломида) до прогрессирования заболевания. Безрецидивная и общая выживаемость у больных с наличием метилирования промотора была выше, чем при его отсутствии, – 13,4 мес и 23,2 мес vs 3,4 мес и 13,1 месяцев. Результаты общей выживаемости оказались незначительно лучше (на 1,5 мес), чем при монотерапии темозоломидом по данным М. Negi с соавторами (2005) (21,7 мес). Более эффективной оказалась комбинация темозоломида с ингибитором тирозинкиназы эрлотинибом, который назначался во время химиолучевого лечения (с темозоломидом 75 мг/м² ежедневно), затем постоянно на фоне адьювантного приема темозоломида до прогрессирования заболевания (доза эрлотиниба зависела от приема противосудорожных препаратов и была вдвое выше, если больные получали антиконвульсанты) [55]. При наличии метилирования промотора медиана выживаемости составила 25,5 месяцев, что на 3,8 месяцев больше по сравнению с исследованием М. Negi с соавторами (21,7 мес) [29].

Изучалась эффективность и бевацизумаба в первой линии терапии ГБ. Бевацизумаб назначался во время химиолучевого лечения (темозоломид 75 мг/м² ежедневно), затем постоянно на фоне адьювантного приема темозоломида до прогрессирования заболевания (бевацизумаб 10 мг/кг дважды в неделю + темозоломид 150-200 мг/м², Д1-5, цикл 28 дней) [42]. Безрецидивная выживаемость у больных, которые получали бевацизумаб, оказалась на 5 месяцев выше (13,6 мес), чем у пациентов, которым бевацизумаб не назначался (7,6 мес), а общая выживаемость оказалась чуть ниже (19,6 мес) по сравнению с больными, которые получали только темозоломид (21,1 мес). Что касается зависимости выживаемости от наличия метилирования промотора гена MGMT, то она была 26,7 месяцев – при терапии темозоломидом, и 24,7 месяцев – при терапии темозоломидом и бевацизумабом. Бевацизумаб в первой линии терапии приводит только к увеличению безрецидивного периода, но не общей выживаемости.

При наличии метилирования промотора гена MGMT (или низком уровне экспрессии гена) назначение темозоломида или других препаратов алкильной группы с ожидаемым положительным эффектом является правильным и логичным. А вот что делать при отсутствии метилирования (высоком уровне экспрессии гена), когда предполагаемая эффективность темозоломида низкая? Достаточно нестандартно к терапии больных с ГБ ($n = 30$), анапластической астроцитомой (АА) ($n = 20$) и анапластической олигодендроглиомой (АО) ($n = 5$) подошли S. Tanaka с коллегами (2005, 2008) [70, 71]. Пациентам с низким уровнем экспрессии гена MGMT (ПЦР в режиме реального времени) проводили лечение ACNU, а с высоким уровнем – препаратами платины (цисплатин или карбоплатин). При индивидуальном подходе ответ на терапию у пациентов с ГБ составил 40,9 %, с АА – 60,0 % и с АО – 80,0 %. Медиана выживаемости у 30 больных с ГБ оказалась 21,7 месяцев, а 2-годичная выживаемость – 70,9 %. Интересно следующее: ответ на терапию препаратами

платины (полный и частичный) с высоким уровнем экспрессии гена MGMT у больных с ГБ оказался выше, чем на терапию ACNU при низком уровне экспрессии, и составил 63,6 % и 50,0 % соответственно. Подобный подход к терапии больных со злокачественными глиомами при высоком уровне экспрессии гена MGMT (около 50 % всех случаев) позволяет нам приблизиться к решению серьезного вопроса – какую именно назначать химиотерапию этой категории пациентов. Хорошие результаты были получены при терапии больных с ГБ, у которых отсутствовало метилирование промотора гена MGMT, комбинацией темозоломида и интерферона- β [48]. Медиана выживаемости при такой комбинации оказалась на 4,5 мес выше, чем при монотерапии темозоломидом – 17,2 мес и 12,5 мес соответственно. У больных с метилированием промотора медиана выживаемости при терапии схемой: темозоломид + интерферон- β оказалась невысокой и составила 19,9 мес.

Стандартного подхода к лечению больных с рецидивами злокачественных глиом не существует. Методами лечения при этом являются: повторная хирургия, системная химиотерапия, повторное облучение и паллиативная терапия. Метилирование промотора гена MGMT встречается примерно с такой же частотой, как и при впервые выявленных ГБ, однако прогностическая и предиктивная ценность гена MGMT при рецидиве пока остается спорной. Лечение больных с рецидивом ГБ и АА – вопрос не простой. Есть исследования, в которых обнаружили, что терапия темозоломидом после рецидива привела к увеличению показателей выживаемости только у больных с АА, но не с ГБ, даже с учетом статуса гена MGMT [32, 63]. В исследовании J. Sandones с коллегами (2009) все пациенты после оперативного лечения и ЛТ не получали ХТ в 1-й линии, и темозоломид назначался впервые [63]. Метилирование промотора гена MGMT больше ассоциировалось с длительностью безрецидивного периода и общей выживаемости у больных с АА (36 нед vs 20 нед, $p=0,07$ и $p=0,028$ соответственно), по сравнению с ГБ ($p=0,3$ и $p=0,69$). Что касается исследования D. Ishii с соавторами (2007), то пациенты после операции получали ЛТ и ХТ препаратами нитрозомочевины, и назначение темозоломида во 2-й линии также не привело к улучшению выживаемости у больных с ГБ, даже с метилированием промотора гена MGMT [32]. A. Wick с соавторами (2007), пытаясь получить эффект от терапии темозоломидом у больных с рецидивом ГБ, изменили режим и дозы, но и это не привело к существенному улучшению безрецидивной выживаемости, даже в группе пациентов с метилированием промотора гена MGMT ($p=0,37$), по сравнению с его отсутствием – 27 недель и 19 недель соответственно [78]. Аналогично предыдущему исследованию A.A. Brandes с коллегами (2006), также изменив режим и дозы темозоломида, не смогли получить увеличения безрецидивной выживаемости в зависимости от наличия метилирования промотора гена MGMT (16 нед vs 12 нед) [5]. Ни стандартный, ни альтернативные режимы назначения темозоломида не смогли

увеличить показатели выживаемости у больных с рецидивом ГБ.

Многообещающие результаты были получены при монотерапии силенгитидом (дважды в неделю 500 мг/сут ($n=41$) и 2000 мг/сут ($n=40$)) пациентов с рецидивом ГБ [60]. Уже при суточной дозе силенгитида 500 мг безрецидивная и общая выживаемость составила 7,9 недель и 6,5 месяцев, а при 2000 мг в сутки – 8,1 неделю и 9,9 месяцев (!) при хорошей переносимости (гематологическая токсичность только 1 и 2 степени), что в среднем на 5 месяцев выше исторического контроля.

При рецидиве темозоломид и другие лекарственные средства становятся малоэффективными. Происходит это потому, что любая опухоль, будь то доброкачественная или анапластическая, с каждым рецидивом становится более «злой» не только по grade, но и по молекулярно-генетическим характеристикам. По нашим данным у больных после рецидива изменяются молекулярно-генетические показатели – уровень экспрессии некоторых генов становится более высоким: MGMT, VEGF, PDGFR, TP. Поэтому больным с ГБ при низкой экспрессии гена MGMT темозоломид следует назначать в первую линию терапии.

Анапластические астроцитомы (G III)

Отдельных исследований по эффективности терапии у больных с анапластическими астроцитомами мало, как правило, их объединяют с ГБ под общим термином «злокачественные астроцитомы». В 80-х годах Levin с соавторами было проведено рандомизированное исследование (NCOG 6G61) (Northern California Oncology Group – NCOG) у пациентов со злокачественными астроцитомами ($n=127$; ГБ и анапластической астроцитомой (АА)) на предмет выявления более эффективной схемы лечения: BCNU или PCV [45]. Выживаемость оказалась выше у больных с АА, которые в качестве ХТ получали PCV, по сравнению с BCNU (157,1 нед vs 82,1 нед), при отсутствии различий у пациентов с ГБ. Тогда предположили, что схема PCV имеет очевидное преимущество по сравнению с BCNU по показателям выживаемости именно у больных с АА. И с тех пор схема PCV стала стандартом в терапии этой группы пациентов после ЛТ. Однако, данные более нового исследования относительно ХТ (BCNU vs PCV) пациентов с АА не подтвердили преимущества схемы PCV по сравнению с BCNU [57]. M. J. Van den Bent с соавторами (2006) доложили результаты III фазы рандомизированного исследования по изучению эффективности двух режимов лечения: ЛТ+PCV и только ЛТ у больных с олигодендроглиомой G III и олигоастроцитомой G III [73]. Преимущество в выживаемости при назначении ХТ со статистической достоверностью было выявлено в безрецидивном периоде (23 мес и 13 мес; $p=0,0018$), общая выживаемость была выше у больных, которые получали ХТ почти на 10 месяцев, но без статистической достоверности (40,3 мес и 30,6 мес; $p=0,23$). У пациентов был проведен молекулярно-генетический анализ, и у 25 % была выявлена делеция 1p19q, наличие которой в боль-

шей степени и повлияло на общую выживаемость ($p < 0,001$). Ни метилирование промотора, ни уровень экспрессии гена MGMT в этом исследовании не определялись. Через 3 года были опубликованы результаты III фазы рандомизированного исследования по изучению эффективности схемы ЛТ+PCV и только ЛТ у больных с олигодендроглиомой G III в зависимости от метилирования промотора гена MGMT [74]. Наличие метилирования промотора гена MGMT привело к увеличению безрецидивного периода у больных, которым назначалась ХТ на 31,1 месяц (ЛТ – 17,9 мес; ЛТ+PCV – 49,0 мес), и общей выживаемости (ЛТ – 59,3 мес; ЛТ+PCV – не достигнута). Из чего следует вывод, что схема PCV является эффективной у больных с АО и АОА, в особенности при наличии метилирования промотора гена MGMT и делеции 1p19q.

Что касается влияния гиперметилирования на безрецидивный период и общую выживаемость при АА, то имеющиеся данные противоречивы. Так, T. Kamigyo с коллегами (2004) выявили увеличение безрецидивного периода и общей выживаемости у больных с АА при терапии ACNU, а W. Wick с соавторами (2009) – при терапии темозоломидом и PCV, M. Brel с коллегами (2005) – при терапии BCNU [6, 36, 79]. В других исследованиях сообщается, что MGMT не является предиктивным маркером для АА при терапии производными нитрозомочевины, а только для ГБ [76]. По данным S. Scoccianti с коллегами (2012) и S. E. Combs с соавторами (2008) назначение темозоломида у больных с АА не ассоциировалось с увеличением выживаемости ($p=0,59$) [16, 65]. A.A. Brandes с коллегами (2006) сообщают, что при терапии темозоломидом пациентов с АО и АОА ($n=67$) не наблюдали увеличения безрецидивного периода при наличии метилирования промотора гена MGMT, а общая выживаемость была на 10 мес выше у больных с метилированием промотора по сравнению с его отсутствием (40,9 мес и 30 мес соответственно; $p=0,09$), при этом наблюдалась строгая зависимость показателей выживаемости от наличия делеции 1p19q ($p=0,0005$) [4].

Менингиома

Менингиомы являются одной из наиболее распространенных групп интракраниальных опухолей и составляют 13-30% всех первичных образований головного мозга. Прогноз у больных с атипическими и анапластическими опухолями остается неутешительным, и большинство из них погибают в первые 2 года после операции [46]. Это обусловлено, в первую очередь, высокой частотой рецидивирования опухоли – более чем в 80% наблюдений по данным E. Joseph et al. (2000) [34]. Только хирургическое лечение не обеспечивает адекватный локальный контроль опухоли, поэтому в последнее время все большая роль отводится адьювантным методам воздействия – лучевому лечению и химиотерапии [17].

Часто рецидивирует и доброкачественная менингиома G I, поэтому ей уделяется немалое внимание при продолженном росте. Так, безрецидивный период при терапии гидроксимочевинной после рецидива менингиомы G

I составляет от 4 до 13 месяцев [47; 10]; при терапии темозоломидом – 5 мес [11]; при терапии иринотеканом – 5 мес [12]; интерфероном α – 7 мес [8]. При комбинации иматиниб+гидроксимочевина безрецидивный период после рецидива при менингиоме G I составляет 13,9 мес, а при G II/III – 5,3 мес; что касается общей выживаемости, то она составила 66,0 мес и 20,9 мес соответственно [61]. Доказано, что рекомбинантный интерферон- β ингибирует рост клеточных линий *in vitro* [44]. Более того, в некоторых исследованиях интерферон- α оказался эффективным препаратом в лечении как рецидивирующих менингиом G I [8], так и анапластических – G III, а также больных с неоперабельными менингиомами G III [35].

Атипические (G II) и анапластические (G III) менингиомы – это агрессивные по своему поведению опухоли. Полученные данные небольших серий клинических испытаний показывают, что большинство цитостатических препаратов обладают недостаточной активностью в отношении данной группы опухолей [41]. Анализ эффективности используемой химиотерапии осложняет отсутствие комплексных исследований. U.M. Schrell et al. (1997) доложили об уменьшении объема опухоли у 3 пациентов и безрецидивном периоде в течение 24 месяцев у 2 больных с тотально удаленными злокачественными менингиомами при использовании гидроксимочевины [64]. С другой стороны, H.B. Newton et al. (2004) считают, что эффективность гидроксимочевины невысока, и лишь у некоторых пациентов отмечалась стабилизация болезни [50]. Крайне важную роль в процессе ангиогенеза менингиом играет сосудисто-эндотелиальный фактор роста (VEGF). Установлено, что для менингиомы G III характерно 10-кратное увеличение экспрессии VEGF, по сравнению с доброкачественными менингиомами [14, 43]. Бевацизумаб, как ингибитор неангиогенеза, при многих злокачественных опухолях демонстрирует хорошие результаты. Что касается применения бевацизумаба в лечении больных с менингиомами G II и G III, то это направление является малоизученным, однако по результатам новых исследований бевацизумаб показал умеренную активность против менингиом, с развитием частичного ответа опухоли на терапию в некоторых случаях [27, 58]. В другом исследовании у 15 пациентов с менингиомами G II и G III безрецидивный период при терапии бевацизумабом составил 26 недель при стабилизации процесса, с 6-месячным безрецидивным периодом – 43,8% [49].

Менингиомы – это особая группа новообразований в ЦНС. Так, в некоторых менингиомах присутствуют рецепторы прогестерона, наличие которых, как выяснилось в некоторых исследованиях, является позитивным прогностическим фактором [30]. Тогда же предположили, что прогестерон может играть роль в патогенезе менингиом, и в некоторых исследованиях изучили действие антагониста прогестерона (RU-486) [28]. Однако значимой эффективности не получили, незначительный ответ опухоли на терапию был зарегистрирован у 8 из 29 больных. Терапия антагонистом рецепторов эстрогена тамок-

сифеном также не показала значимой активности в менингиомах и привела к развитию частичного и минимального ответа у трех из 19 больных [26]. Еще одной интересной особенностью этих опухолей является наличие более чем в 90 % случаев экспрессии рецепторов соматостатина (по аналогии с нейроэндокринными опухолями). По данным М.С. Chamberlain с коллегами (2007) у 16 больных с рецидивом менингиомы при терапии сандостатином ЛАР наблюдалось: 4 частичных ответа, 5 стабилизаций и у 7 пациентов – прогрессирование заболевания [9]. Общая выживаемость составила 7,5 месяцев, 6-месячный безрецидивный период – 44 %.

По нашим данным и по результатам М.С. Chamberlain (2004), использование доксорубина (адриабластин, адриамицин) в качестве монотерапии или совместно с другими цитостатиками (циклофосфан, винкристин и др.) показало хорошие результаты при умеренной токсичности [7].

Примитивные нейроэктодермальные опухоли (ПНЭО; PNET) (G IV)

Примитивные нейроэктодермальные супратенториальные опухоли (PNETs) представляют собой группу весьма злокачественных новообразований (G IV), крайне редко встречающихся у взрослых [1, 72] и главным образом характерных для детей младшего возраста [13, 53]. Несмотря на то, что эти опухоли гистологически неотличимы от инфратенториальных медуллобластом, они, как правило, плохо отвечают на специфичную для медуллобластом терапию. Действительно, существующие молекулярно-генетические исследования показывают, что супратенториальные PNET имеют разные генетические профили, отличные от медуллобластом, тем самым указывая на уникальность биологического происхождения супратенториальных PNET. Серьезные исследования по лечению супратенториальных PNET у взрослых отсутствуют, как правило, все ограничивается наблюдениями из практики [40, 51]. Основными препаратами, которые используются в лечении больных с PNETs, являются: CCNU, винкристин, цисплатин, карбоплатин, прокарбазин, этопозид и циклофосфамид [1, 39]. Если больные получали только ЛТ, то выживаемость была низкой и составила по данным разных авторов 4-40 месяцев [2, 23, 52]. При терапии по схеме PCV выживаемость составила от 16 до 108 месяцев [23]. По схеме CCNU+винкристин – от 25 до 66 мес [52, 56].

Имеются также редкие публикации, свидетельствующие об эффективности темозоломида при некоторых супратенториальных PNET и медуллобластомах у взрослых (в этих работах статус гена MGMT не определялся) [19, 54]. Хотелось бы отметить два исследования (оба наблюдения из практики), в которых при терапии темозоломидом удалось добиться полного ответа при наличии как интракраниальных отсеков (мозжечок), так и экстракраниальных метастазов (легкие, твердая мозговая оболочка на уровне L4-L5, C6-C7) [59, 72]. К сожалению, ни метилирование промотора гена MGMT, ни его экспрес-

сия в этой работе не определялись. В связи с редкостью заболевания частоту метилирования промотора или уровень экспрессии гена MGMT определить трудно. По нашим данным низкий уровень экспрессии гена MGMT среди 23 больных с PNETs наблюдался достаточно часто – в 52,2 % (n=12), средний уровень экспрессии – в 21,7 % (n=5) и высокий уровень экспрессии – в 26,1 % (n=6). В публикации А. Yamada с коллегами (2013) у пациентки с леггоменингеальной диссеминацией PNETs после назначения темозоломида (во 2-й линии терапии при метилировании промотора гена MGMT) наблюдался полный ответ опухоли с продолжительностью более 24 месяцев [81].

Анапластическая ганглиоглиома (G III)

Еще более редкая опухоль – анапластическая ганглиоглиома (G III). Выработать единую тактику лечебного подхода при анапластической ганглиоглиоме сложно ввиду ее редкости, сложности постановки диагноза и отсутствия крупных исследований. Имеющиеся результаты эффективности терапии основываются на опубликованных наблюдениях из практики. Так, в исследовании Т. Kavataki с соавторами (2010) говорится об отсутствии эффекта при лечении анапластической ганглиоглиомы после радикального оперативного вмешательства, проведения ЛТ и ХТ (карбоплатин + ACNU + винкристин + интерферон β) [38]. Общая выживаемость от момента постановки диагноза составила всего 6 месяцев. В данном случае злокачественная природа опухоли была отягощена экстремально высоким индексом MIB-1 и экспрессией нестина, что, по мнению авторов, определило торпидное течение заболевания. В исследовании предположили, что высокий индекс MIB-1 может служить индикатором плохого прогноза у больных с ганглиоглиомой, а сверхэкспрессия нестина имеет непосредственное отношение к злокачественной трансформации ганглиоглиомы G I в G III. О том, что индекс MIB-1 является прогностическим признаком, подтвердили и в других исследованиях [33, 80]. В исследовании D-H Kang с соавторами (2007) у пациентки с ганглиоглиомой G III получили полный ответ на ХТ (ACNU+цисплатин) и ЛТ на фоне продолженного роста после оперативного вмешательства [37].

Что касается выявления метилирования промотора или определения уровня экспрессии гена MGMT, у больных с анапластической ганглиоглиомой нам не встретились. В нашем исследовании из 8 случаев низкий уровень экспрессии наблюдался в 37,5 % случаев (n=3), средний – в 50 % (n=4) и высокий – в 12,5 % (n=1). У пациентов прослеживается зависимость длительности безрецидивного периода от химиотерапевтической тактики. Так, при среднем уровне экспрессии гена MGMT и терапии темозоломидом (n=2) безрецидивный период у больных еще не достигнут и составляет более 8 месяцев, а при терапии по схеме ломустин+винкристин медиана времени до прогрессирования составила всего 3 месяца (n=2).

Показатели выживаемости других больных пока не достигнуты.

Стандарты лечения опухолей головного мозга, принятые на сегодняшний день, далеки от идеала и в первую очередь потому, что в них отсутствуют рекомендации по следующим нозологическим единицам: примитивные

нейроэктодермальные опухоли (ПНЭО; PNET); смешанные нейрональные и нейрональноглиальные опухоли; атипические и анапластические менингиомы, которые безоговорочно нуждаются в химиотерапии. Что касается астроцитарных опухолей, то рекомендации по ним являются вполне приемлемыми.

Список литературы

1. *Balafouta M. J., Kouvaris J. R., Miliaddu A. C. et al.* Primitive neuroectodermal tumour in a 60-year-old man: a report and literature review // *Brit. J. Radiol.* – 2003. – Vol. 76. – P. 62-65.
2. *Bellis E. H., Salzman M., Bastian F. O.* Primitive neuroectodermal tumor in a 57-year-old man // *Surg. Neurol.* – 1983. – Vol. 20. – P. 30-35.
3. *Brandes A. A., Franceschi E., Tosoni A. et al.* MGMT promoter methylation status can predict the incidence and outcome of pseudoprogression after concomitant radiochemotherapy in newly diagnosed glioblastoma patients // *J. Clin. Oncol.* – 2008. – Vol. 26. – P. 2192-2197.
4. *Brandes A. A., Tosoni A., Cavallo G. et al.* Correlations between O6-methylguanine DNA methyltransferase promoter methylation status, 1p and 19q deletions, and response to temozolomide in anaplastic and recurrent oligodendroglioma: a prospective GICNO study // *J. Clin. Oncol.* – 2006. – Vol. 24. – P. 4746-4753.
5. *Brandes A. A., Tosoni A., Cavallo G. et al.* Temozolomide 3 weeks on and 1 week off as first-line therapy for recurrent glioblastoma: phase II study from gruppo italiano cooperativo di neuro-oncologia (GICNO) // *Brit. J. Cancer.* – 2006. – Vol. 95. – P. 1155-1160.
6. *Brell M., Tortosa A., Verger E. et al.* Prognostic significance of O6-methylguanine-DNA methyltransferase determined by promoter hypermethylation and immunohistochemical expression in anaplastic gliomas // *Clin. Cancer Res.* – 2005. – Vol. 11. – P. 5167-5174.
7. *Chamberlain M. C.* Intracerebral meningiomas // *Curr Treat Options Neurol.* – 2004. – Vol. 6. – P. 297-305.
8. *Chamberlain M. C., Glantz M. J.* Interferon-alpha for recurrent World Health Organization grade 1 intracranial meningiomas. // *Cancer.* – 2008. – Vol. 113. – P. 2146-2151.
9. *Chamberlain M. C., Glantz M. J., Fadul C. E.* Recurrent meningioma: salvage therapy with long-acting somatostatin analogue. // *Neurology.* – 2007. – Vol. 69. – P. 969-973.
10. *Chamberlain M. C., Johnston S. K.* Hydroxyurea for recurrent surgery and radiation refractory meningioma: a retrospective case series // *J. Neurooncol.* 2011. – Vol. 104(3). – P. 750-771.
11. *Chamberlain M. C., Tsao-Wei D. D., Grosben S.* Temozolomide for treatment-resistant recurrent meningioma // *Neurology.* – 2004. – Vol. 62. – P. 1210-1212.
12. *Chamberlain M. C., Tsao-Wei D. D., Grosben S.* Salvage chemotherapy with CPT-11 for recurrent meningioma // *J. Neurooncol.* – 2006. – Vol. 78. – P. 271-276.
13. *Chintagumpala M., Hassall T., Palmer S. et al.* A pilot study of risk-adapted radiotherapy and chemotherapy in patients with supratentorial PNET // *Neuro Oncol.* – 2009. – Vol. 11(1). – P. 33-40.
14. *Cboy W., Kim W., Nagasawa D. et al.* The molecular genetics and tumor pathogenesis of meningiomas and the future directions of meningioma treatments // *Neurosurg Focus.* – 2011. – Vol. 30. – E6.
15. *Clarke J. L., Iwamoto F. M., Sul J. et al.* Randomized phase II trial of chemoradiotherapy followed by either dose-dense or metronomic temozolomide for newly diagnosed glioblastoma // *J Clin Oncol.* – 2009. – Vol. 27. – P. 3861-3867.
16. *Combs S. E., Edler L., Burkholder I. et al.* Treatment of patients with atypical meningiomas Simpson grade 4 and 5 with a carbon ion boost in combination with postoperative photon radiotherapy: The MARCIE Trial // *Cancer.* – 2010. – Vol. 10. – P. 615-623.
17. *Combs S. E., Nagy M., Edler L. et al.* Comparative evaluation of radiochemotherapy with temozolomide versus standard-of-care postoperative radiation alone in patients with WHO grade III astrocytic tumors // *Radiother Oncol.* – 2008. – Vol. 88(2). – P. 177-182.
18. *Dunn J., Baborie A., Alam F. et al.* Extent of MGMT promoter methylation correlates with outcome in glioblastomas given temozolomide and radiotherapy. // *Br J Cancer.* – Vol. 101. – P. 124-131.
19. *Durando X., Thivat E., Gilliot O. et al.* Temozolomide treatment of an adult with a relapsing medulloblastoma // *Cancer Invest.* – 2007. – Vol. 25. – P. 470-475.
20. *Eagan R. T., Childs D. S., Layton D. D. et al.* Dianhydrogalactitol and radiation therapy: treatment of supratentorial glioma // *JAMA.* – 1979. – Vol. 24. – P. 2046-2050.
21. *Esteller M., Garcia-Foncillas J., Andion E. et al.* Inactivation of the DNA-repair gene MGMT and the clinical response of gliomas to alkylating agents // *N. Engl. J. Med.* – 2000. – Vol. 343. – P. 1350-1354.
22. *Fine, H. A., Dear, K. B. G., Loeffler, J. S., Black, P. M., Canellos G. P.* Meta-analysis of radiation therapy with and without adjuvant chemotherapy for malignant gliomas in adults // *Cancer.* – 1993. – Vol. 71. – P. 2585-2597.

23. Gaffney C. C., Sloane J. P., Bradley N. J., Bloom H. J. G. Primitive neuroectodermal tumors of the cerebrum: pathology and treatment // *J. Neurooncol.* – 1985. – Vol.3. – P. 23-33.
24. Garrett M. J., Hughes H. J., Freeman L. S. A comparison of radiotherapy alone with radiotherapy and CCNU in cerebral glioma // *Clin. Oncol.* – 1978. – Vol.4. – P. 71-76.
25. Glantz M. J., Kim L., Choy H., Akerley W. Concurrent chemotherapy and radiotherapy in patients with brain tumors. // *Oncol.* – 1999. – Vol.13. – P. 78-82.
26. Goodwin J. W., Crowley J., Eyre H. J. et al. A phase II evaluation of tamoxifen in unresectable or refractory meningiomas: a Southwest Oncology Group study // *J. Neurooncol.* – 1993. – Vol.15. – P.75-77.
27. Goutagny S., Raymond E., Sterkers O. et al. Radiographic regression of cranial meningioma in a NF2 patient treated by bevacizumab // *Ann. Oncol.* – 2011. – Vol. 22. – P. 990-991.
28. Grunberg S. M., Weiss M. H., Russell C. A. et al. Long-term administration of mifepristone (RU486): clinical tolerance during extended treatment of meningioma // *Cancer. Invest.* – 2006. – Vol.24. – P. 727-733.
29. Hegi M. E., Dierens A. C., Gorlia T. et al. Mgmt gene silencing and benefit from temozolomide in glioblastoma // *N. Engl. J. med.* – 2005. – Vol. 352. – P. 997-1003.
30. Hsu D. W., Efid J. T., Hedley-Whyte E. T. Progesterone and estrogen receptors in meningiomas: prognostic considerations // *J Neurosurg.* – 1997. – Vol. 86. – P. 113-120.
31. Hvizdos K. M., Goa K. L. Temozolomide // *CNS Drugs.* – 1999. – Vol. 12. – P. 237-243.
32. Ishii D., Natsume A., Wakabayashi T. et al. Efficacy of temozolomide is correlated with 1p loss and methylation of the deoxyribonucleic acid repair gene MGMT in malignant gliomas // *Neurol Med Chir (Tokyo).* – 2007. – Vol. 47. – P. 341-349.
33. Jay V., Squire J., Becker L. E., Humphreys R. Malignant transformation in a ganglioglioma with anaplastic neuronal and astrocytic components: report of a case with flow cytometric and cytogenetic analysis // *Cancer.* – 1994. – Vol. 73. – P. 2862-2868.
34. Joseph E., Sandhyamani S., Rao M. B. et al. Atypical meningioma: a clinicopathological analysis // *Neurol. Ind. Year.* – 2000. – Vol. 48(4). – P. 338-342.
35. Kaba S. E., DeMonte F., Bruner J. M., et al. The treatment of recurrent unresectable and malignant meningiomas with interferon alpha-2B // *Neurosurgery.* – 1997. – Vol. 40. – P. 271-275.
36. Kamiryo T., Tada K., Shiraishi S. et al. Correlation between promoter hypermethylation of the O6-methylguanine-deoxyribonucleic acid methyltransferase gene and prognosis in patients with high-grade astrocytic tumors treated with surgery, radiotherapy, and 1-(4-amino-2-methyl-5-pyrimidinyl)methyl-3-(2-chloroethyl)-3-nitrosourea-based chemotherapy // *Neurosurgery.* – 2004. – Vol. 54(2). – P. 349-357.
37. Kang D-H., Lee C-H., Hwang S-H. et al (2007). Anaplastic Ganglioglioma in a Middle-aged Woman: A Case Report with a Review of the Literature // *Journal of Korean Med Sci.* – 2007. – Vol. 22.(Suppl). – S139-144.
38. Kawataki T., Sato E., Sato T., Kinouchi H. Anaplastic Ganglioglioma With Malignant Features in Both Neuronal and Glial Components – Case Report // *Neurologia medico-chirurgica.* – 2010. – Vol. 50. – No.3. – P. 228-231.
39. Kim D. G., Lee D. Y., Paek S. H. et al. Supratentorial primitive neuroectodermal tumor in adults // *J. Neurooncol.* – 2002. – Vol. 60. – P. 43-52.
40. Krampulz T., Hans V. H., Oppel F. Long-term relapse-free survival with supratentorial primitive neuroectodermal tumor in an adult: a case report // *J. Neurooncol.* – 2006. – Vol. 77(3). – P. 291-294.
41. Kyritsis A. P. Chemotherapy for meningiomas // *J. Neurooncol.* – 1996. – Vol. 29. – P. 269-272.
42. Lai A., Tran A., Nghiemphu P. L. et al. Phase II Study of Bevacizumab Plus Temozolomide During and After Radiation Therapy for Patients With Newly Diagnosed Glioblastoma Multiforme // *J. Clin. Oncol.* – 2011. – Vol. 29. – № 2. – P. 142-148.
43. Lamszus K. Meningioma pathology, genetics, and biology // *J. Neuropathol. Exp. Neurol.* – 2004. – Vol. 63. – P. 275-286.
44. Laurendeau I., Ferrer M., Garrido D. et al. Gene expression profiling of the hedgehog signaling pathway in human meningiomas // *Mol. Med.* – 2010. – Vol.16. – P.262-270.
45. Levin V. A., Silver P., Hammigan J. et al. Superiority of post-radiotherapy adjuvant chemotherapy with CCNU, procarbazine, and vincristine (PCV) over BCNU for anaplastic gliomas: NCOG 6G61 final report // *Int. J. Rad. Oncol. Biol. Phys.* – 1990. – Vol.18. – P. 321-324.
46. Louis D. N. Meningeal tumors / D. N. Louis B. W. Scheithauer H. Budka // *World Health Organization Classification of Tumours. Pathology and Genetics of Tumours of the Nervous System* by P. Kleihues and W. K. Cavenee. – Lyon: IARC, 2000. – P. 175-196.
47. Loven D., Hardoff R., Sever Z. B. et al. Non-resectable slow-growing meningiomas treated by hydroxyurea // *J. Neurooncol.* – 2004. – Vol. 67. – P. 221-226.
48. Motomura K., Natsume A., Kishida Y., Higashi H. et al. Benefits of interferon- β and temozolomide combination therapy for newly diagnosed primary glioblastoma with the unmethylated MGMT promoter: A multicenter study // *Cancer.* – 2011. – Vol. 117(8). – P. 1721-1730.
49. Nayak L., Iwamoto F. M., Rudnick J. D. et al. Atypical and anaplastic meningiomas treated with Bevacizumab // *Journal of Neuro-Oncology.* – 2012. – Vol. 109. Issue 1. – P.187-193.

50. Newton, H. B., Scott S. R., Volpi C. Hydroxyurea chemotherapy for meningiomas: enlarged cohort with extended follow-up // *Brit. J. Neurosurg.* – 2004. – Vol. 18. – P. 495-499.
51. Obba S., Yoshida K., Hirose Y. et al. A supratentorial primitive neuroectodermal tumor in an adult: a case report and review of the literature // *J. Neuro-Oncol.* – 2008. – Vol. 86(2). – P. 217-224.
52. Pickuth D., Leutloff U. Computed tomography and magnetic resonance imaging findings in primitive neuroectodermal tumours in adults // *Brit. J. Radiol.* – 1996. – Vol. 69. – P. 1-5.
53. Pizer B. L., Weston C. L., Robinson K. J. et al. Analysis of patients with supratentorial primitive neuroectodermal tumors entered into the SIOP/UKCCSG PNET 3 study // *Europ. J. Cancer.* – 2006. – Vol. 42. – P. 1120-1128.
54. Poelen J., Bernsen H. J., Prick M. J. Metastatic medulloblastoma in an adult; treatment with temozolomide // *Acta Neurol Belg.* – 2007. – Vol. 107. – P. 51-54.
55. Prados M. D., Chang S. M., Butowski N. et al. Phase II Study of Erlotinib Plus Temozolomide During and After Radiation Therapy in Patients With Newly Diagnosed Glioblastoma Multiforme or Gliosarcoma // *J. Clin. Oncol.* – 2009. – Vol. 27. – №4. – P. 579-584.
56. Prados M. D., Michael S. B. E., Chang S. M. et al. Hyperfractionated craniospinal radiation therapy for primitive neuroectodermal tumors: results of a phase II study // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* – 1999. – Vol. 43. – P. 279-285.
57. Prados M. D., Scott C., Curran W. J. et al. Procarbazine, lomustine, and vincristine (PCV) chemotherapy for anaplastic astrocytoma: A retrospective review of radiation therapy oncology group protocols comparing survival with carmustine or PCV adjuvant chemotherapy // *J. Clin. Oncol.* – 1999. – Vol. 17. – P. 3389-3395.
58. Puchner M. J., Hans V. H., Harati A. et al. // Bevacizumab-induced regression of anaplastic meningioma // *Ann Oncol.* – 2010. – Vol. 21. – P. 2445-2446.
59. Rao R. D., Robins H. I., Mehta M. P. Late recurrence of a primitive neuro-ectodermal tumor // *Oncology.* – 2001. – Vol. 61. – P. 189-191.
60. Reardon D. A., Fink K. L., Mikkelsen T. et al. Randomized Phase II Study of Cilengitide, an Integrin-Targeting Arginine-Glycine-Aspartic Acid Peptide, in Recurrent Glioblastoma Multiforme // *J. Clin. Oncol.* – 2008. – Vol. 26. – P. 5610-5617.
61. Reardon D. A., Norden A. D., Desjardins A. et al. Phase II study of Gleevec(R) plus hydroxyurea (HU) in adults with progressive or recurrent meningioma // *J. Neurooncol.* – 2012. – Vol. 106(2). – P. 409-415.
62. Rowinsky E. K. Novel radiation sensitizers targeting tissue hypoxia // *Oncol.* – 1999. – Vol. 13. – P. 61-70.
63. Sadones J., Michotte A., Veld P. et al. MGMT promoter hypermethylation correlates with a survival benefit from temozolomide in patients with recurrent anaplastic astrocytoma but not glioblastoma // *Europ. J. Cancer.* – 2009. – Vol. 45. – P. 146-153.
64. Schrell U. M., Rittig M. G., Anders M. et al. Hydroxyurea for treatment of unresectable and recurrent meningiomas. Inhibition of primary human meningioma cells in culture and in meningioma transplants by induction of the apoptotic pathway // *J. Neurosurg.* – 1997. – Vol. 86. – P. 845-852.
65. Scoccianti S., Magrini S. M., Ricardi U. et al. Radiotherapy and temozolomide in anaplastic astrocytoma: a retrospective multicenter study by the Central Nervous System Study Group of AIRO (Italian Association of Radiation Oncology) // *Neuro Oncol.* – 2012. – Vol. 14(6). – P. 798-807.
66. Solero C. L., Monfardini S., Brambilla C. et al. Controlled study with BCNU vs. CCNU as adjuvant chemotherapy following surgery plus radiotherapy for glioblastoma multiforme // *Cancer Clin Trials.* – 1979. – Vol. 1979. – P. 43-48.
67. Stupp R., Gander M., Leyvraz S., Newlands E. Current and future developments in the use of temozolomide for the treatment of brain tumours // *Lancet. Oncol.* – 2001. – Vol. 2. – P. 552-560.
68. Stupp R., Hegi M. E., Neyns B. et al. Phase I/IIa Study of Cilengitide and Temozolomide With Concomitant Radiotherapy Followed by Cilengitide and Temozolomide Maintenance Therapy in Patients With Newly Diagnosed Glioblastoma // *J. Clin. Oncol.* – 2010. – Vol. 28. – P. 2712-2718.
69. Stupp R., Mason W. P., van den Bent M. J. et al. Radiotherapy plus concomitant and adjuvant temozolomide for glioblastoma // *N Engl J Med.* – 2005. – Vol. 352. – P. 987-996.
70. Tanaka S., Akimoto J., Kobayashi I. et al. Individual adjuvant therapy for malignant gliomas based on O6-methylguanine-DNA methyltransferase messenger RNA quantitation by real-time reverse-transcription polymerase chain-reaction // *Oncol. Rep.* – 2008. – Vol. 20. – P. 165-171.
71. Tanaka S., Kobayashi I., Utsuki S. et al. Down-regulation of O6-methylguanine-DNA methyltransferase gene expression in gliomas by platinum compounds // *Oncol Rep.* – 2005. – Vol. 14(5). – P. 1275-1280.
72. Terheggen F., Troost D., Majoie C. B. et al. Local recurrence and distant metastasis of supratentorial primitive neuroectodermal tumor in an adult patient successfully treated with intensive induction chemotherapy and maintenance temozolomide // *J. Neurooncol.* – 2007. – Vol. 82(1). – P. 113-116.
73. van den Bent M. J., Carpentier A. F., Brandes A. A. et al. Adjuvant Procarbazine, Lomustine, and Vincristine Improves Progression-Free Survival but Not Overall Survival in Newly Diagnosed Anaplastic Oligodendrogliomas and Oligoastrocytomas: A Randomized European Organisation for Research and Treatment of Cancer Phase III Trial // *J. Clin. Oncol.* – 2006. – Vol. 24. – №18. – P. 2715-2722.

74. *van den Bent M. J., Dubbink H. J., Sanson M. et al.* MGMT Promoter Methylation Is Prognostic but Not Predictive for Outcome to Adjuvant PCV Chemotherapy in Anaplastic Oligodendroglial Tumors: A Report From EORTC Brain Tumor Group Study 26951 // *J. Clin. Oncol.* – 2009. – Vol. 27. – №. 35. – P. 5881-5886.
75. *Walker M. D., Green S. B., Byar D. P. et al.* Randomized comparisons of radiotherapy and nitrosoureas for the treatment of malignant glioma after surgery // *N. Engl. J. Med.* – 1980. – Vol. 303. – P. 1323-1329.
76. *Watanabe T., Katayama Y., Komine C. et al.* O6-methylguanine-DNA methyltransferase methylation and TP53 mutation in malignant astrocytomas and their relationships with clinical course // *Int. J. Cancer.* – 2005. – Vol. 113(4). – P. 581-587.
77. *Weller M., Felsberg J., Hartmann C. et al.* Molecular predictors of progression-free and overall survival in patients with newly diagnosed glioblastoma: A prospective translational study of the German Glioma Network // *J. Clin. Oncol.* – 2009. – Vol. 27. – P. 5743-5750.
78. *Wick A., Felsberg J., Steinbach J. P. et al.* Efficacy and tolerability of temozolomide in an alternating weekly regimen in patients with recurrent glioma // *J. Clin. Oncol.* – 2007. – Vol. 25. – P. 3357-3361.
79. *Wick W., Hartmann C., Engel C. et al.* NOA 04 randomized phase III trial of sequential radiochemotherapy of anaplastic glioma with procarbazine, lomustine, and vincristine or temozolomide // *J. Clin. Oncol.* – 2009. – Vol. 27(35). – P. 5874-5880.
80. *Wolf H. K., Muller M. B., Spanle M. et al.* Ganglioglioma: a detailed histopathological and immunohistochemical analysis of 61 cases // *Acta Neuropathol (Berl.)* – 1994. – Vol. 88. – P.166-173.
81. *Yamada A., Moritake H., Shimonodan H. et al.* Efficacy of temozolomide in a central nervous system relapse of neuroblastoma with O 6 -methylguanine methyltransferase (MGMT) promoter methylation // *J. Pediatr. Hematol. Oncol.* – 2013. – Vol. 35(1). – e38-41.