

**Оригінальна стаття = Original article = Оригинальная статья**DOI: <https://doi.org/10.25305/unj.114112>**Прогностичні фактори виживання пацієнтів з гліобlastомами півкуль великого мозку**Сірко А.Г.<sup>1,2</sup>, Романуха Д.М.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Кафедра нервових хвороб та нейрохірургії ФПО, Дніпропетровська медична академія МОЗ України, Дніпро, Україна

<sup>2</sup> Відділення церебральної нейрохірургії № 2, Дніпропетровська обласна клінічна лікарня ім. І.І. Мечникова, Дніпро, Україна

Надійшла до редакції 22.05.2017.  
Прийнята до публікації 27.10.2017.

**Адреса для листування:**

Сірко Андрій Григорович,  
Відділення церебральної нейрохірургії №2, Дніпропетровська обласна клінічна лікарня ім. І.І. Мечникова, Соборна пл., 14, Дніпро, Україна, 49005, e-mail: [neurosirko75@gmail.com](mailto:neurosirko75@gmail.com)

**Мета:** визначити основні прогностичні фактори виживання пацієнтів з гліобlastомами (ГБ) півкуль великого мозку (ПВМ).

**Матеріали і методи.** Проведене проспективне дослідження результатів лікування 77 хворих з приводу ГБ ПВМ в Дніпропетровській обласній клінічній лікарні ім. І.І. Мечникова в період з 2009 по 2014 р. Залежно об'єму видаленого новоутворення виділені 4 типи: Gross-total resection (GTR), Near-total resection (NTR), Sub-total resection (STR), Partial resection (PR).

**Результати.** Жінок було 47, чоловіків – 30. Вік хворих від 21 до 72 років, у середньому (51,9±12,6) року. GTR здійснене у 20 хворих, NTR – у 32, STR – у 13, PR – у 12. Таким чином, операції підвищеної радикальності (GTR і NTR) виконані у 52 (67,5%) хворих.

Медіана виживання в загальній групі хворих становила 353,5 дня (11,6 міс). Найкращими були результати лікування пацієнтів молодого віку, медіана виживання хворих з ГБ віком від 21 до 40 років становила 21,3 міс. Застосування ад'ювантної терапії сприяло вірогідному збільшенню тривалості життя хворих. Медіана виживання після видалення ГБ з подальшою променевою терапією (ПТ) становила 16,1 міс, при проведенні комбінованого лікування – 18,2 міс. При видаленні ГБ, що не поширювалися у функціонально важливі та глибокі ділянки головного мозку, слід намагатися виконати GTR, що забезпечує тривале виживання. Медіана виживання хворих після GTR становила 22,3 міс.

**Висновки.** Загальна тривалість життя хворих, оперованих з приводу ГБ, залежала від віку хворих ( $p=0,004$ ), об'єму видалення пухлини ( $p=0,00001$ ), наявності та характеру ад'ювантної терапії ( $p=0,00002$ ).

**Ключові слова:** гліобlastома; півкулі великого мозку; хірургічне лікування; супратотальна резекція; ад'ювантна терапія; показники виживання за Капланом-Мейером.

Український нейрохірургічний журнал. 2017;(4):31-7.

**Predictors of survival in patients with glioblastomas of the cerebral hemispheres**Andriy G. Sirko<sup>1,2</sup>, Dmytro M. Romanukha<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Neurology and Neurosurgery Department, Postgraduate Education Division, Dnipropetrovsk Medical Academy, Dnipro, Ukraine

<sup>2</sup> Cerebral Neurosurgery Department N2, Mechnikov Dnipropetrovsk Regional Clinical Hospital, Dnipro, Ukraine

Received, May 22, 2017.  
Accepted, October 27, 2017.

**Address for correspondence:**

Andriy G. Sirko, Cerebral Neurosurgery Department N2, Mechnikov Dnipropetrovsk Regional Clinical Hospital, 14 Soborna Square, Dnipro, Ukraine, 49005, e-mail: [neurosirko75@gmail.com](mailto:neurosirko75@gmail.com)

**Objective:** to determine the main prognostic factors of the survival of patients with glioblastomas (GLB) of the cerebral hemispheres.

**Materials and methods.** A prospective study of treatment outcomes of patients with GLB examined and treated in Mechnikov Dnipropetrovsk Regional Clinical Hospital from 2009 to 2014 inclusive. The studies were consecutively included 77 patients with GLB operated by the first treater. There were distinguished 4 types of neoplasm removal by the removed tumor volume: gross-total resection (GTR); near-total resection (NTR); sub-total resection (STR); partial resection (PR).

**Results.** There were 47 women and 30 men of the 77 patients with GLB aged from 21 to 72 years; average age was 51.9 ± 12.6 years. The cases were distributed by the tumor volume removed as follows: GTR – 20, NTR – 32, STR – 13, PR – 12 cases. Thus, advanced radical surgery (GTR + NTR) was performed in 52 (67.5%) cases.

Median survival in the total group of patients ( $n=77$ ) was 353.5 days (11.6 months). The best results were achieved mostly in the young patients. The median survival of patients with GLB aged 21-40 years was 21.3 months. The use of adjuvant therapy leads to significant increase in life expectancy of patients. The median survival rate for GLB removal followed by radiotherapy was 16.1 months, and for combined treatment – 18.2 months. When removing GLB, which does not spread to functionally important and deep parts of the brain, one should try to perform GTR, which ensures long-term survival. The median survival of patients after GTR was 22.3 months.

**Conclusions.** The main statistically significant prognostic factors of survival of patients revealed were patients' age ( $p=0.004$ ), the tumor volume removed ( $p=0.00001$ ), the presence and character of adjuvant therapy ( $p=0.00002$ ).

**Key words:** glioblastoma; cerebral hemispheres; surgery; gross-total resection; adjuvant therapy; survival Kaplan-Meier.

Ukrainian Neurosurgical Journal. 2017;(4):31-7.

## Прогностические факторы выживания пациентов с глиобластомами полушарий большого мозга

Сирко А.Г.<sup>1,2</sup>, Романуха Д.Н.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Кафедра нервных болезней и нейрохирургии ФПО, Днепропетровская медицинская академия МЗ Украины, Днепр, Украина

<sup>2</sup> Отделение церебральной нейрохирургии № 2, Днепропетровская областная клиническая больница им. И.И. Мечникова, Днепр, Украина

Поступила в редакцию 22.05.2017.

Принята к публикации 27.10.2017.

### Адрес для переписки:

Сирко Андрей Григорьевич,  
Отделение церебральной  
нейрохирургии №2,  
Днепропетровская областная  
клиническая больница им. И.И.  
Мечникова, Соборная пл., 14,  
Днепр, Украина, 49005, e-mail:  
neurosirko75@gmail.com

**Цель:** определить основные прогностические факторы выживания больных с глиобластомами (ГБ) полушарий большого мозга.

**Материалы и методы.** Проведено проспективное исследование результатов лечения 77 больных с ГБ в Днепропетровской областной клинической больнице им. И.И. Мечникова в период с 2009 по 2014 г. В зависимости от объема удаленного новообразования различали 4 типа: Gross-total resection (GTR), Near-total resection, (NTR) Sub-total resection, (STR) Partial resection (PR).

**Результаты.** Женщин было 47, мужчин – 30. Возраст больных от 21 года до 72 лет, в среднем (51,9 ± 12,6) года. GTR осуществлена у 20 больных, NTR – у 32, STR – у 13, PR – у 12. Таким образом, операции высокой радикальности (GTR и NTR) выполнены у 52 (67,5%) больных.

Медиана выживаемости в общей группе больных составила 353,5 дня (11,6 мес). Наилучшие результаты лечения отмечены у больных молодого возраста, медиана выживаемости больных с ГБ в возрасте от 21 года до 40 лет составила 21,3 мес. Применение адъювантной терапии способствовало к достоверному увеличению продолжительности жизни больных. Медиана выживаемости при удалении ГБ с последующей лучевой терапией составила 16,1 мес, при проведении комбинированного лечения – 18,2 мес. При удалении ГБ, не распространяющихся в функционально важные и глубинные участки головного мозга, следует пытаться выполнить GTR, что обеспечивает длительное выживание. Медиана выживаемости больных после GTR составила 22,3 мес.

**Выводы.** Общая продолжительность жизни больных, оперированных по поводу ГБ, зависела от: возраста больных ( $p=0,004$ ), объема удаления опухоли ( $p=0,00001$ ), наличия и характера адъювантной терапии ( $p=0,00002$ ).

**Ключевые слова:** глиобластома; полушария большого мозга; хирургическое лечение; супратотальная резекция; адъювантная терапия; выживаемость по Каплану-Мейеру.

Украинский нейрохирургический журнал. 2017;(4):31-7.

**Вступ.** Найбільш поширеними первинними новоутвореннями центральної нервової системи є гліальні пухлини, їх частка в загальній структурі первинних пухлин головного мозку становить 50-65% [1, 2]. В структурі гліальних пухлин ГБ IV ступеня анаплазії (ст. ан.) становить 50%, анапластична астроцитом (III ст. ан.) – 40%, гліоми I-II ст. ан. – 10% [3]. Тобто, злоякісні гліоми (III-IV ст. ан.) становлять 90% усіх захворювань.

За даними світової літератури, тривалість життя хворих після видалення ГБ з ад'ювантною ПТ та хіміотерапією становить від 13,2 до 16,8 міс, у середньому 14,6 міс, без лікування – 4,5 міс. Отже, за адекватного комплексного лікування показники виживання збільшуються, лише, на 10 міс. Таким чином, в останні 25 років середня тривалість життя хворих з ГБ збільшилась лише на 3,3 міс (з 11,3 до 14,6 міс) [4].

В Україні дуже мало публікацій, присвячених статистично обґрунтованому, висвітленню показників виживання пацієнтів з ГБ, зокрема, залежно від того чи іншого фактору, хірургічного лікування, ад'ювантної терапії. За даними канцер-реєстру України 2014 р, загальна кількість хворих з злоякісними новоутвореннями головного мозку становила – 1878, померлих – 1423, 49,3% пацієнтів з вперше виявленими

злоякісними новоутвореннями головного мозку не прожили одного року [5].

В.Д. Розуменко та О.А. Яворський представили результати аналізу показників виживання хворих похилого віку з гліальними пухлинами II-IV ст. ан. ПВМ [6]. Після GTR тривалість життя становила у середньому (30,2±3,3) міс, після STR – (24,2±2,4) міс, після PR – (12,2±1,3) міс. Автори встановили, що тривалість виживання пацієнтів збільшувалася з віком ( $r=0,69$ ,  $p<0,05$ ), при цьому функція виживання мала лінійний характер.

О.Я. Главацький та О.І. Бутрим проаналізували результати лікування та тривалість виживання хворих з гліомами II-IV ст. ан. головного мозку [7]. Після GTR ГБ тривалість життя пацієнтів становила у середньому (20,4±2,05) міс, після STR – (13,0±1,59) міс, після RK – (14,9±4,06) міс. Автори довели, що показники виживання оперованих хворих молодого, середнього та похилого віку достовірно різнилися ( $p=0,00141$ ), у хворих похилого віку вони значно гірші.

**Мета:** визначити основні прогностичні фактори виживання пацієнтів з ГБ ПВМ.

**Матеріали і методи.** Проведене проспективне дослідження результатів лікування 77 хворих, яких з приводу ГБ ПВМ лікували в Дніпропетровській

обласній клінічній лікарні ім. І.І. Мечникова в період з 2009 по 2014 р.

Всім пацієнтам здійснене видалення ГБ ПВМ. Діагноз ГБ верифікований за результатами морфологічного дослідження операційного матеріалу. Локалізацію процесу в головному мозку визначали за даними нейровізуалізації (КТ та МРТ з внутрішньовенним підсиленням).

Всім хворим у першу добу після операції проводили КТ головного мозку з метою виключення геморагічних ускладнень, оцінки вираженості набряку мозку та динаміки дислокаційного синдрому. Повноту видалення пухлини визначали за даними МРТ головного мозку з внутрішньовенним підсиленням через 4 тиж. після операції. КТ проводили на томографі GE Hi Speed CT/e Dual 2-зрізовий, МРТ – на магнітному томографі Toshiba 1,5 T Vantage XGV 8-Channel MRI.

Залежно від об'єму видаленого новоутворення виділяли 4 типи [8, 9]: GTR, NTR, STR, PR.

GTR (супратотальна резекція) передбачала візуально повне видалення новоутворення під час операції в межах незмінених тканин мозку. За даними контрольної МРТ будь-яке накопичення контрастної речовини відсутнє.

NTR (тотальна резекція) – контрольоване видалення всього об'єму пухлини, проте, за даними МРТ з контрастуванням відзначали тонку «оправу» підвищеної щільності тільки в стінках порожнини, без утворення вузлів пухлини.

STR (субтотальна резекція) передбачала контрольоване видалення 99% об'єму пухлини. При МРТ відзначали залишкове вузлове підвищення щільності.

PR, або часткова (парціальна) резекція – це видалення 50-99% початкового об'єму пухлини.

Об'єм пухлини визначали за даними МРТ головного мозку з використанням волюметричних програм дослідження.

З метою забезпечення найбільш повного видалення пухлини (GTR) застосовували навігаційне супроводження операції. При використанні системи нейронавігації проводили сканування на комп'ютерному/магніторезонансному томографі за розробленою нами методикою, що дозволяло одночасно візуалізувати як межі пухлини, так і судинну систему мозку. Отримані дані у форматі DICOM записували на CD (DVD) диск у форматі DICOM і переносили на навігаційну станцію StealthStation TREON Plus® (компанії Medtronic) з подальшим обчисленням координат. При цьому до об'єму резекції включали зону зміненої щільності (гіпер- чи гетероденсивна зміна за даними КТ/МРТ з внутрішньовенним підсиленням) + 1 см перифокальної зони.

Пухлину видаляли з використанням операційного мікроскопа OPMI VARIO S88 фірми Carl Zeiss (Німеччина) та мікрохірургічних інструментів фірм Aescular, Medicon, Rhoton.

З метою максимального забезпечення принципів абластики пухлину видаляли по попередньо визначеній межі (за попередніми розрахунками на моніторі навігаційної станції). Під час видалення пухлини намагалися уникнути потрапляння хірургічних інструментів до основного вузла пухлини.

Аналіз тривалості життя (з моменту виконання первинного хірургічного втручання), 1-, 2-, 3- річ-

ного виживання здійснювали за методами медичної статистики. Для описання показників виживання використовували прийнятий в загальній онкології та нейроонкології показник – медіану виживання.

Для аналізу даних катамнезу (тривалість життя, рецидиви, проведене лікування, ускладнення) використовували 4 методи збирання даних. Основний з них – аналіз даних з бази даних обласного онкоцеррегістру (частина Національного онкоцеррегістру). Отримані дані доповнювали результатами диспансерного огляду хворих (через кожні 3 міс – протягом перших 2 років, далі – 1 раз на 6 міс), телефонного опитування та листування.

ПТ та хіміотерапію оперованим хворим проводили в нейрохірургічному відділенні. ПТ розпочинали через 1 міс з моменту операції, після контрольної МРТ з внутрішньовенним підсиленням та обчислення координат мішеней. ПТ проводили на лінійному прискорювачі Elekta Synergy®, що працює за принципом IMRT (моделювання за інтенсивністю ПТ) та IGRT (захист від опромінення інтактних тканин при постійному контролі точності подачі дози). Сумарна доза опромінення становила від 54 до 60 Гр (2,0 Гр за 1 сеанс). Монохіміотерапію (МХТ) проводили з використанням препарату Темозоламід®. Застосовували конкурентну хіміотерапію (паралельно з ПТ) за схемою 75 мг/м<sup>2</sup> 45 днів. В подальшому – 6 курсів ад'ювантної хіміотерапії. Перший курс – 5 днів по 150 мг/м<sup>2</sup>, перерва 23 дні; другий та подальші 3-6 курсів – за схемою 5 днів по 200 мг/м<sup>2</sup> з перервою після кожного курсу 23 дні.

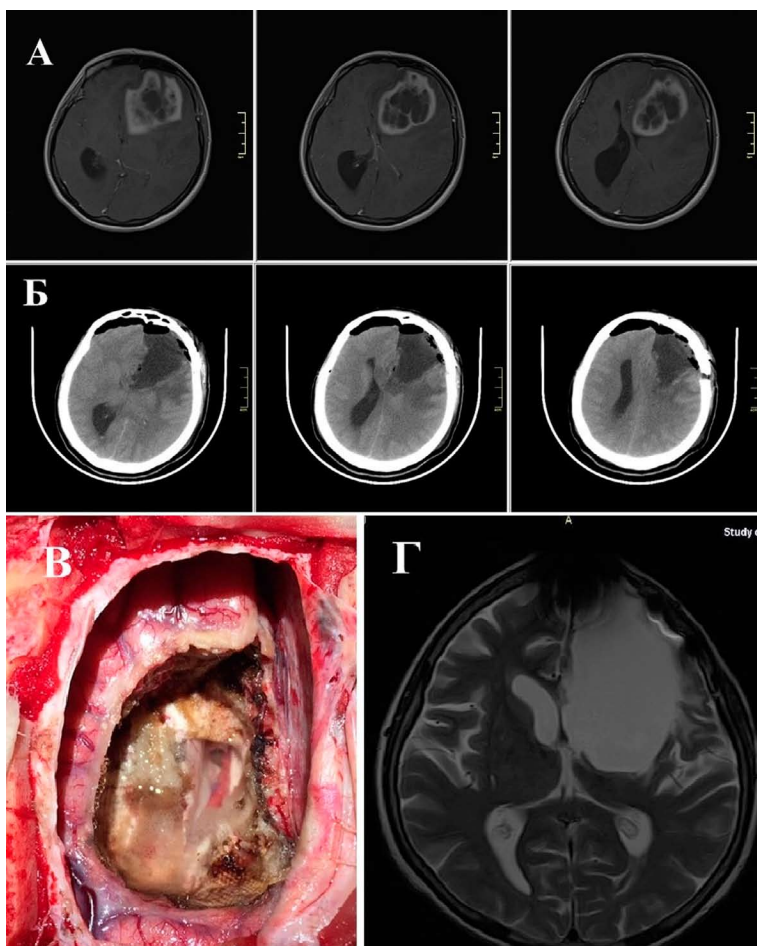
Функціональний статус пацієнтів оцінювали за загальноприйнятим показником – індексом Карновські (ІК), після госпіталізації хворих (до операції) і перед виписуванням (після операції).

**Статистична обробка результатів дослідження** проведена за параметричними і непараметричними методами з використанням ліцензійної програми STATISTICA 10.0 (StatSoft Inc., США). Аналіз показників загального виживання виконували з використанням методу Каплана-Мейера. Вплив одного фактору в період до настання смерті вивчали шляхом зіставлення двох груп хворих чи більше з використанням критерію Гехана-Вілкоксона; аналіз впливу кількох факторів – з використанням регресійної моделі Кокса.

**Обмеження проведеного дослідження:** МРТ з внутрішньовенним підсиленням проводили не через 24-48 год після операції, як рекомендовано в протоколах лікування, а через 4 тиж. Ми розуміємо, що за цей період можливий певний ріст пухлини, і деякі хворі за даними ранньої інтра- та періопераційної МРТ потрапили б в групи GTR NTR, в нашому дослідженні вони потрапили до груп STR/PR.

**Результати та їх обговорення.** У дослідження включені 77 хворих з ГБ, з них 47 жінок та 30 чоловіків. Вік хворих від 21 до 72 років, у середньому (51,9±12,6) року. Функціональний статус за ІК до операції становив від 50 до 80 балів, у середньому (67,4±6,9) бала; після операції – від 60 до 90 балів, у середньому (78,4±8,3) бала.

GTR здійснена у 20 хворих, NTR – у 32, STR – у 13, PR – у 12 (рис. 1). Таким чином, операції підвищеної радикальності (GTR і NTR) виконані у 52 (67,5%) хворих.



**Рис. 1.** Клінічне спостереження GTR у пацієнта з приводу ГБ лобово-кальозної локалізації домінантної ПВМ. А – МРТ з внутрішньовенним підсиленням до операції; Б – КТ у 1-шу добу після операції; В – інтраопераційне фото GTR, внизу видний отвір Монро, судинне сплетіння бічним шлуночка; Г – МРТ через 12 міс після операції.

Хірургічне втручання (без подальшої ад'ювантної терапії) виконане у 7 (9,1%) хворих, операція + ПТ – 52 (67,5%), комбіноване лікування ГБ (операція + ПТ + МХТ з використанням темозоламід) – у 18 (23,4%) хворих. Повторно з приводу продовженого росту пухлини оперовані 7 хворих. За переважним розташуванням основної маси пухлини в одній частці мозку хворі розподілені так: лобова частина – у 35, скронева – у 24, тім'яна – у 12, потилична – у 6. У 38 хворих пухлина розташована переважно у правій ПВМ, у 39 – в лівій.

Медіана виживання в загальній групі хворих становила 353,5 днів (11,6 міс). Загальна тривалість життя оперованих хворих з ГБ залежала від їх віку ( $p=0,004$ ), об'єму видалення пухлини ( $p=0,00001$ ), наявності та характеру ад'ювантної терапії ( $p=0,00002$ ). Не встановлено статистично значущої різниці показників виживання хворих залежно від: статі ( $p=0,68$ ), локалізації в лівій чи правій ПВМ ( $p=0,46$ ), частки ( $p=0,39$ ), повторної операції ( $p=0,08$ ), ІК до ( $p=0,68$ ) та після ( $p=0,07$ ) операції.

Медіана виживання хворих віком від 21 до 40 років становила 648 днів (21,3 міс), від 41 до 60 років – 317

днів (10,4 міс), старше 60 років – 343 дні (11,3 міс) (**рис. 2**).

Медіана виживання після тільки хірургічного лікування становила 145,3 днів (4,8 міс), після операції та ПТ – 425,9 днів (16,1 міс), після комбінованого лікування – 554,7 днів (18,2 міс) (**рис. 3**).

Медіана виживання при проведенні GTR становила 679 днів (22,3 міс), NTR – 366 днів (12 міс), STR – 207 днів (6,8 міс), PR – 176 днів (5,8 міс) (**рис. 4**).

Медіана виживання хворих, яким проведена одна операція, становила 334 дні (11 міс), після повторної операції – 522 дні (17,2 міс). Незважаючи на розбіжності показників виживання, вони не були статистично значущими можливо, через малу кількість спостережень ( $n=7$ ) в групі повторних операцій, та різне співвідношення кількості цензурованих і не цензурованих спостережень.

Аналіз одночасного впливу кількох факторів (вік, повнота видалення пухлини, проведення ад'ювантної терапії) на момент до настання смерті, проведений з використанням регресійної моделі Кокса.

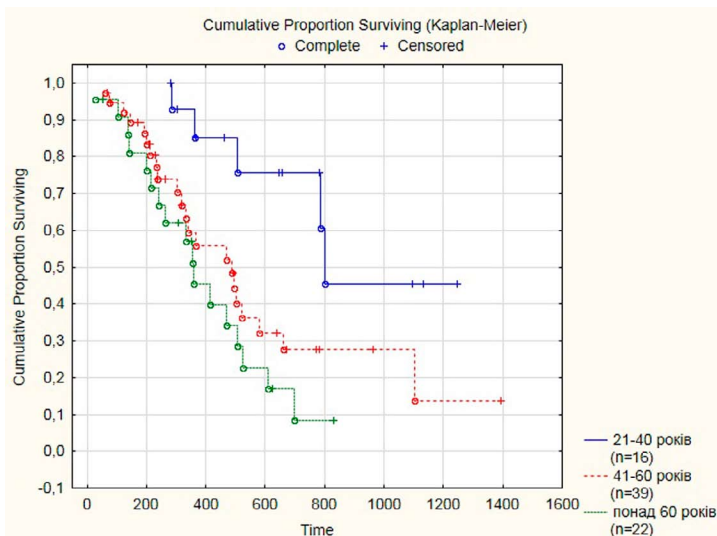
Статистично значущими змінними в моделі виявилися лише дві: характер ад'ювантної терапії ( $\beta = -1,185$ , Standard Error = 0,316,  $p=0,00018$ ) та повнота видалення пухлини ( $\beta = -0,866$ , Standard Error = 0,178,  $p=0,000001$ ). За одночасного аналізу впливу трьох факторів на показники виживання, які при окремому аналізі справляли вплив, встановлено, що вік не був значущою змінною ( $\beta = 0,017$ , Standard Error = 0,0156,  $p=0,268$ ).

За результатами дослідження, основними прогностичними факторами виживання пацієнтів з ГБ ПВМ виявилися: вік пацієнта, ступінь резекції, наявність та характер ад'ювантної терапії.

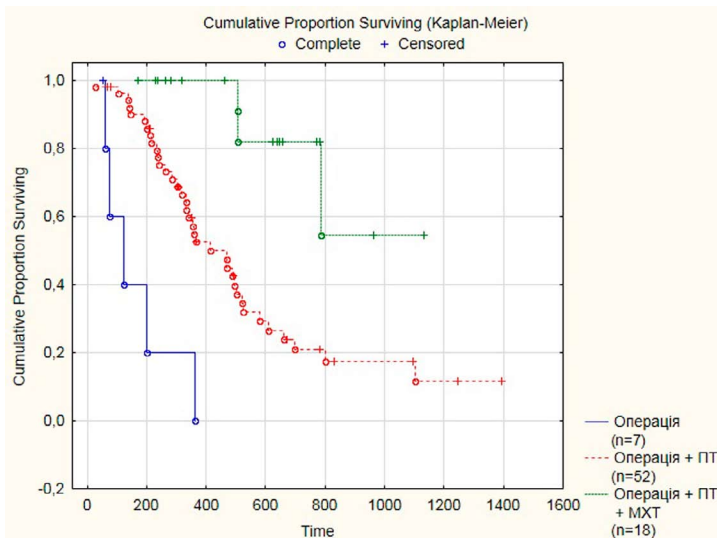
Найкращі результати лікування відзначені у пацієнтів молодого віку, медіана виживання хворих з ГБ віком від 21 до 40 років становила 21,3 міс. Застосування ад'ювантної терапії сприяло вірогідному збільшенню тривалості життя хворих. Медіана виживання після видалення ГБ з подальшою ПТ становила 16,1 міс, після комбінованого лікування – 18,2 міс, що вірогідно більше, ніж після тільки хірургічного втручання – 4,8 міс ( $p=0,00002$ ). При видаленні ГБ, що не поширюються на функціонально-важливі та глибинні ділянки головного мозку, слід намагатися виконати GTR, це забезпечує тривале виживання пацієнтів. Медіана виживання хворих після GTR становила 22,3 міс. Застосування інтраопераційної навігації полегшує визначення меж безпечної резекції пухлини та перифокальної зони головного мозку при виконанні GTR.

Отримані результати співпадають з даними більшості подібних досліджень. Y. Ilker і співавтори [10] здійснили детальний огляд літератури (проаналі-

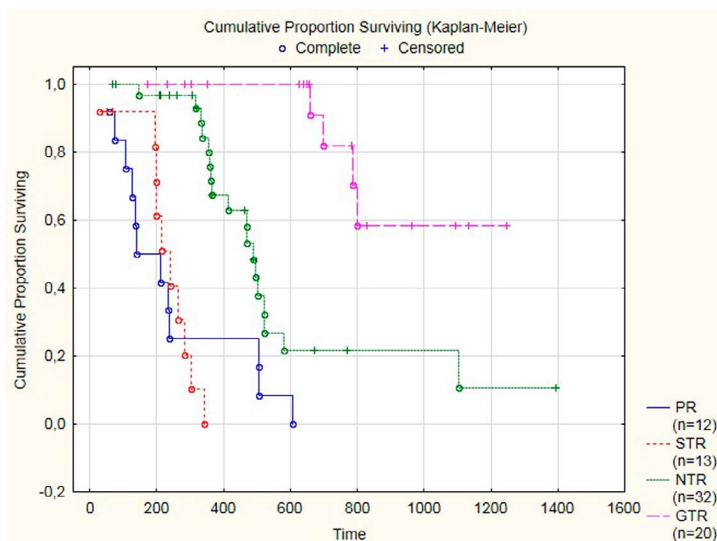




**Рис. 2.** Показники виживання за Капланом-Мейером: вік хворих та тривалість виживання ( $n=77$ ;  $p=0,004$ ).



**Рис. 3.** Показники виживання за Капланом-Мейером: ад'ювантна терапія та тривалість виживання ( $n=77$ ;  $p=0,00002$ ).



**Рис. 4.** Показники виживання за Капланом-Мейером: повнота видалення пухлини та тривалість виживання ( $n=77$ ;  $p=0,00001$ ).

зовані понад 120 англомовних джерел), присвяченої резекції злоякісних гліом. Встановлено, що вік обернено пропорційний показникам загального виживання: хворі віком 40–44 років мали явну перевагу порівняно з пацієнтами з близькими показниками за ІК віком 45–65 років, найгірший прогноз відзначений у літніх пацієнтів (старше 65 років) [11].

Для визначення меж поширення пухлини у головному мозку та доопераційного планування об'єму резекції автори рекомендують застосовувати різні діагностичні методи: артеріальне спін-маркування, дифузійно-тензорну томографію, дифузійно-зважену візуалізацію, дифузійну МРТ для оцінки перфузії та проникності, магніторезонансну спектроскопію, методи візуалізації метаболічних процесів [10].

Автори наводять результати трьох клінічних досліджень, в яких застосована інтраопераційна візуалізація для забезпечення безперервного моніторингу об'єму пухлини. Доведено, що резекція понад 98% об'єму пухлини, або тотальна резекція завжди сприятлива, якщо вона можлива, в той час як біопсія вважають найгіршим варіантом лікування. В інших дослідженнях, статистично значуще покращення показників виживання досягнуто при резекції 78% ( $p<0.0001$ ) і 89% ( $p=0,04$ ) об'єму пухлини.

Також відзначено, що операції з застосуванням флуоресцентної мікроскопії (5-амінолевуленової кислоти) та інтраопераційної МРТ забезпечують найбільші показники виживання пацієнтів [12, 13].

Проте, показники виживання хворих залежать і від деяких інших факторів, які ми не аналізували.

**1.** Початковий об'єм пухлини. Результати багатьох досліджень свідчать про позитивний зв'язок між початковим об'ємом пухлини і загальним прогнозом, частотою рецидивів ГБ [14].

**2.** Наявність супутніх захворювань, зокрема, цукрового діабету, артеріальної гіпертензії, ниркової недостатності тощо [15].

**3.** Мультифокальне ураження ПВМ. Прогноз за наявності багатоголищевої гліоми неоднозначний, оскільки нерідко можливе видалення лише однієї з сателітних пухлин, за такого часткового видалення показники виживання менші. Резекція всіх сателітних пухлин, навіть якщо для GTR потрібно кілька повторних операцій, забезпечує прогноз, порівняний з таким у пацієнтів, яким здійснено GTR солітарної пухлини [16].

**4.** Наявність центральної некротизованої ділянки. Порівняно з пацієнтами з подібними новоутвореннями, у пацієнтів з ГБ без центральної некротичної зони прогноз виживання набагато кращий. Встановлено

пряму кореляцію між наявністю центральної некротичної зони в ГБ та гіршим прогнозом [17].

**5. Інтраопераційні фактори:** 1 – wake-up анестезія; 2 – картування кори великого мозку; 3 – застосування флуоресцентної мікроскопії; 4 – застосування інтраопераційних УЗД, КТ та МРТ. Впровадження новітніх технологій дозволяє збільшити об'єм резекції пухлин, навіть у функціонально важливих ділянках головного мозку, а відповідно, збільшити показники виживання хворих при збереженні статусу за ШК [18]. У нашому дослідженні застосована система нейронавігації.

**6. Генетичні маркери з прогностичною цінністю.** За даними геномних досліджень виявлені центральні «канонічні» онкогенні шляхи, що дозволяє стратифікувати пацієнтів на підгрупи. З первинними ГБ стійко асоціюються кілька молекулярних аномалій [19].

До цих прогностичних факторів належать:

**а.** Ампліфікація гена рецептора епідермального фактору росту (EGFR) та мутація пухлинного білка TP53 асоціюються з низькими показниками виживання пацієнтів [20].

**б.** Коделеція 1p19q має зв'язок зі сприятливим прогнозом і позитивною відповіддю на ПТ/хіміотерапію [21].

**с.** Статус метилювання промотору MGMT, адже, у пацієнтів з ГБ метилювання промотору MGMT є предиктором сприятливої відповіді на темозоломід [22].

**д.** Наявність мутації IDH1 можна використати для розпізнавання первинних і вторинних ГБ, похідних від гліом II та III ст. ан. На даний момент, остаточно не встановлено, наскільки ця мутація впливає на прогноз [23, 24].

Подальший поглиблений аналіз матеріалів, зібраних під час проспективного обсерваційного дослідження, дозволить проаналізувати фактори, не вивчені в даній роботі (фактори 1-4). Планується впровадження зазначених новітніх технологій та методик (фактори 5, 6), що дозволить поліпшити результати лікування та тривалість виживання пацієнтів з ГБ.

Підсумовуючи, слід зауважити, що хірургічна нейроонкологія має шукати оптимальний баланс між перевагами максимальної резекції та ризиком, пов'язаним з погіршенням статусу за ШК після операції, неврологічним дефіцитом, адже, вони можуть бути таким самими несприятливими для якості життя і загального виживання, як і неповна резекція, внаслідок виникнення крововиливів в невидалені ділянки пухлини та прогресування набряку головного мозку. Компроміс між максимально можливим видаленням пухлини та попередженням функціональних розладів – основне завдання нейрохірурга на сучасному етапі розвитку нейрохірургії [1, 10]. Особливо складно прийняти рішення щодо оптимальної схеми лікування хворих за наявності несприятливих доопераційних прогностичних факторів, зокрема, локалізації пухлини у функціонально важливих ділянках головного мозку, літнього віку хворих.

Локалізація ГБ у функціонально важливих ділянках головного мозку, що виключає можливість виконання операцій підвищеної радикальності, потребує застосування інших методів лікування (інтерстиціальної брахітерапії, локальної хіміотерапії, лазерної термодеструкції тощо). Не вирішене питання щодо

лікування ГБ у хворих похилого віку, оскільки віковий фактор сам по собі несприятливий прогностичний чинник, крім того, застосування агресивної хіміотерапії обмежене у таких хворих через значну частоту виникнення системних ускладнень [11, 15].

Визначення прогностичних факторів виживання пацієнтів з ГБ ПВМ важливе з кількох причин. По-перше, знання модифікованих прогностичних факторів виживання (об'єм резекції, наявність та характер ад'ювантної терапії тощо) дозволяють провести відповідне лікування та досягти максимальної тривалості життя у кожного хворого. По-друге, вивчення основних прогностичних факторів виживання дозволить більш точно стратифікувати хворих на прогностичні групи для порівняння результатів лікування при вивченні ефективності нових методик чи лікарських засобів.

**Висновки.** 1. Показники виживання пацієнтів з ГБ ПВМ залежать від основних передопераційних (вік, функціональний статус пацієнта за ІК, наявність супутніх захворювань, локалізація пухлини відносно функціонально важливих зон головного мозку, початковий об'єм пухлини, генетичні маркери, наявність мультифокальних вогнищ та центральної некротичної зони) та післяопераційних (ступінь резекції пухлини, наявність ад'ювантної терапії) прогностичних факторів.

2. Оптимізація хірургічної резекції ГБ ПВМ досягається шляхом поєднання передопераційних (КТ, МРТ з внутрішньовенним підсиленням, МР-спектроскопія, дифузійно-тензорна томографія, ПЕТ, ОФЕКТ тощо) та інтраопераційних (wake-up анестезія, картування кори великого мозку, застосування флуоресцентної мікроскопії, системи нейронавігації, інтраопераційного УЗД, КТ та МРТ, мультимодальної навігації) заходів.

3. Вибір оптимальної схеми лікування пацієнтів з приводу ГБ ПВМ потребує подальшого вивчення з огляду на всі відомі прогностичні фактори. Необхідна розробка нових методик та вдосконалення існуючих підходів, що особливо важливо у пацієнтів за наявності несприятливих доопераційних прогностичних факторів.

## References

- Chomolyak Yu, Smolanka V, Studenyak T [Outlook for the treatment and prognosis of high-grade brain gliomas]. Ukrainian Neurosurgical Journal. 2013;(3):4-9. Ukrainian. Available from: <http://theunj.org/article/view/54140>.
- Louis DN, Perry A, Reifenberger G, von Deimling A, Figarella-Branger D, Cavenee WK, Ohgaki H, Wiestler OD, Kleihues P, Ellison DW. The 2016 World Health Organization Classification of Tumors of the Central Nervous System: a summary. Acta Neuropathol. 2016 Jun;131(6):803-20. doi: 10.1007/s00401-016-1545-1. Epub 2016 May 9. Review. PubMed PMID: 27157931.
- Smolin AV, Belyashev AH, Kobayakov GL, Sharabura TM, Mufazalov FF, Kanischeva NV, Bumagina VO. [First results of the Russian multicenter epidemiology project on the malignant gliomas]. Journal of modern oncology. 2014;16(2):50-55. Russian. <https://elibrary.ru/item.asp?id=21743855>.
- Stupp R, Mason WP, van den Bent MJ, Weller M, Fisher B, Taphoorn MJ, Belanger K, Brandes AA, Marosi C, Bogdahn U, Curschmann J, Janzer RC, Ludwin SK, Gorlia T, Allgeier A, Lacombe D, Cairncross JG, Eisenhauer E, Mirimanoff RO; European Organisation for Research and Treatment of Cancer Brain Tumor and Radiotherapy Groups; National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. Radiotherapy plus concomitant and adjuvant temozolomide for glioblastoma.

- doi: 10.1056/NEJMoa043330. N Engl J Med. 2005 Mar 10;352(10):987-96. PubMed PMID: 15758009.
5. Fedorenko ZP, Michailovich YuYu, Goulak LO, Gorokh YeL, Ryzhov AYU, Soumkin OV, Koutsenko LB. Cancer in Ukraine, 2014-2015. Incidence, mortality, activities of oncological service. Kolesnik OO, editor. [Internet]. Bulletin of National Cancer Registry of Ukraine. 2016;17. [cited 2017 April 12]. Available from: [http://www.ncru.inf.ua/publications/BULL\\_17/index\\_e.htm](http://www.ncru.inf.ua/publications/BULL_17/index_e.htm).
  6. Rozumenko VD, Yavorski AA [Dynamics of the Survival of Elderly Patients with Glial Tumors of the Brain Hemispheres]. Ukrayinskyy zhurnal maloinvazyvnoyi ta endoskopichnoyi khirurgiyi. 2014;18(4):13-15. Ukrainian. Available from: [http://nbuv.gov.ua/UJRN/Ujmekh\\_2014\\_18\\_4\\_5](http://nbuv.gov.ua/UJRN/Ujmekh_2014_18_4_5).
  7. Glavatsky O, Butrym O. [Effect of a surgical component to the results of radiotherapy and chemotherapy of gliomas of the brain]. Ukrayinskyy medychnyy almanakh. 2011;14(3):56-57. Ukrainian. Available from: [http://nbuv.gov.ua/UJRN/Una\\_2011\\_14\\_3\\_20](http://nbuv.gov.ua/UJRN/Una_2011_14_3_20).
  8. Chambless LB, Parker SL, Hassam-Malani L, McGirt MG, Thompson RC. Gross-total resection is associated with a survival benefit in glioblastoma multiforme. Neuro Oncol. 2011;13(3):154-63. doi: 10.1093/neuonc/nor164.
  9. Esquenazi Y, Friedman E, Liu Z, Zhu JJ, Hsu S, Tandon N. The Survival Advantage of "Supratotal" Resection of Glioblastoma Using Selective Cortical Mapping and the Subpial Technique. Neurosurgery. 2017 Aug 1;81(2):275-288. doi: 10.1093/neuros/nyw174. PubMed PMID: 28368547.
  10. Eyüpoglu IY, Buchfelder M, Savaskan NE. Surgical resection of malignant gliomas-role in optimizing patient outcome. Nat Rev Neurol. 2013 Mar;9(3):141-51. doi: 10.1038/nrneurol.2012.279. Epub 2013 Jan 29. Review. PubMed PMID: 23358480.
  11. Ewelt C, Goeppert M, Rapp M, Steiger HJ, Stummer W, Sabel M. Glioblastoma multiforme of the elderly: the prognostic effect of resection on survival. J Neurooncol. 2011 Jul;103(3):611-8. doi: 10.1007/s11060-010-0429-9. Epub 2010 Oct 16. PubMed PMID: 20953662.
  12. Senft C, Bink A, Franz K, Vatter H, Gasser T, Seifert V. Intraoperative MRI guidance and extent of resection in glioma surgery: a randomised, controlled trial. Lancet Oncol. 2011 Oct;12(11):997-1003. doi: 10.1016/S1470-2045(11)70196-6. Epub 2011 Aug 23. PubMed PMID: 21868284.
  13. Hervey-Jumper SL, Berger MS. Role of surgical resection in low- and high-grade gliomas. Curr Treat Options Neurol. 2014 Apr;16(4):284. doi: 10.1007/s11940-014-0284-7. PubMed PMID: 24595756.
  14. Ellingson BM, Harris RJ, Woodworth DC, Leu K, Zaw O, Mason WP, Sahebjam S, Abrey LE, Aftab DT, Schwab GM, Hessel C, Lai A, Nghiemphu PL, Pope WB, Wen PY, Cloughesy TF. Baseline pretreatment contrast enhancing tumor volume including central necrosis is a prognostic factor in recurrent glioblastoma: evidence from single and multicenter trials. Neuro Oncol. 2017 Jan;19(1):89-98. doi: 10.1093/neuonc/now187. Epub 2016 Aug 31. PubMed PMID: 27580889; PubMed Central PMCID: PMC5193027.
  15. Socha J, Kepka L, Ghosh S, Roa W, Kumar N, Sinaika V, Matiello J, Lomidze D, de Castro DG, Hentati D, Fidarova E. Outcome of treatment of recurrent glioblastoma multiforme in elderly and/or frail patients. J Neurooncol. 2016 Feb;126(3):493-8. doi: 10.1007/s11060-015-1987-7. Epub 2015 Nov 5. PubMed PMID: 26542030.
  16. Patil CG, Yi A, Elramisy A, Hu J, Mukherjee D, Irvin DK, Yu JS, Bannykh SI, Black KL, Nuño M. Prognosis of patients with multifocal glioblastoma: a case-control study. J Neurosurg. 2012 Oct;117(4):705-11. doi: 10.3171/2012.7.JNS12147. Epub 2012 Aug 24. PubMed PMID: 22920963.
  17. Patel V, Hathout L. Image-driven modeling of the proliferation and necrosis of glioblastoma multiforme. Theor Biol Med Model. 2017 May 2;14(1):10. doi: 10.1186/s12976-017-0056-7. PubMed PMID: 28464925; PubMed Central PMCID: PMC5414170.
  18. Rozumenko V, Rozumenko A. Intraoperative fluorescence. The view at the surgery of gliomas in the light of innovative technologies. Ukrainian Neurosurgical Journal. 2016;(1):25-30. Ukrainian. doi: 10.25305/unj.61881.
  19. Zozulya YuP, Glavatsky OYa, Vasylyeva IH, Chopyk NH. [Modern aspects of chemotherapy of glial brain tumors]. Zhurnal NAMN Ukrayiny. 2015;(2):158-169. Ukrainian. Available from: [http://nbuv.gov.ua/UJRN/jnamnu\\_2015\\_21\\_2\\_4](http://nbuv.gov.ua/UJRN/jnamnu_2015_21_2_4).
  20. Keller S, Schmidt MHH. EGFR and EGFRvIII Promote Angiogenesis and Cell Invasion in Glioblastoma: Combination Therapies for an Effective Treatment. Int J Mol Sci. 2017 Jun 18;18(6). pii: E1295. doi: 10.3390/ijms18061295. Review. PubMed PMID: 28629170; PubMed Central PMCID: PMC5486116.
  21. Qin JJ, Liu ZX, Wang JM, Du J, Xu L, Zeng C, Han W, Li ZD, Xie J, Li GL. Prognostic factors influencing clinical outcomes of malignant glioblastoma multiforme: clinical, immunophenotypic, and fluorescence in situ hybridization findings for 1p19q in 816 chinese cases. Asian Pac J Cancer Prev. 2015;16(3):971-7. doi: 10.7314/apjcp.2015.16.3.971. PubMed PMID: 25735391.
  22. Brandes AA, Franceschi E, Paccapelo A, Tallini G, De Biase D, Ghimenton C, Danieli D, Zunarelli E, Lanza G, Silini EM, Sturiale C, Volpin L, Servadei F, Talacchi A, Fioravanti A, Pia Foscini M, Bartolini S, Pession A, Ermani M. Role of MGMT Methylation Status at Time of Diagnosis and Recurrence for Patients with Glioblastoma: Clinical Implications. Oncologist. 2017 Apr;22(4):432-437. doi: 10.1634/theoncologist.2016-0254. Epub 2017 Mar 8. PubMed PMID: 28275120; PubMed Central PMCID: PMC5388380.
  23. Calvert AE, Chalastanis A, Wu Y, Hurley LA, Kouri FM, Bi Y, Kachman M, May JL, Bartom E, Hua Y, Mishra RK, Schiltz GE, Dubrovskiy O, Mazar AP, Peter ME, Zheng H, James CD, Burant CF, Chandel NS, Davuluri RV, Horbinski C, Stegh AH. Cancer-Associated IDH1 Promotes Growth and Resistance to Targeted Therapies in the Absence of Mutation. Cell Rep. 2017 May 30;19(9):1858-1873. doi: 10.1016/j.celrep.2017.05.014. PubMed PMID: 28564604; PubMed Central PMCID: PMC5564207.
  24. Dzyak LA, Zorin NA, Sirko AG, Shpohnka VI, Kozinskiy AV. [Molecular biomarkers for prognosis and optimal treatment strategy of glioblastomas]. Ukrainian Neurosurgical Journal. 2009; (4): 4-7. Russian. <http://theunj.org/article/view/107987>.