

КЛІНІЧНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ

Результат лікування пацієнтів з рецидивуючою мультиформною гліобластою: ретроспективний аналіз, який охоплює більше осередків

Myra E. Van Linde¹ • Cyrillo G. Brahm^{1,2} • Philip C. de Witt Hamer³ • Jaap C. Reijneveld⁴ • Anna M.E. Bruynzeel⁵ • W. Peter Vandertop³ • Peter M. van den Ven⁶ • Michiel Wagemakers⁷ • Hiske L. van der Weide⁸ • Roelien H. Enting⁹ • Annemiek M. E. Walenkamp² • Henk M. W. Verheul¹

Отримано: 9 січня 2017 / Прийнято: 13 липня 2017 / Опубліковано онлайн: 20 липня 2017
© Автор(и) 2017. Дана стаття є публікацією у відкритому доступі

Анотація Мультиформна гліобластома (glioblastoma multiforme – GBM) зазвичай рецидивує з поганим прогнозом. Ми оцінили ефективність стандартних стратегій лікування для пацієнтів з рецидивуючою мультиформною гліобластою (recurrent GBM - rGBM). Ретроспективно оцінено 299 пацієнтів з rGBM з двох осередків у Голландії після терапії першої лінії, яким було поставлено діагноз у проміжку між 2005 та 2014 роком. Окреслено чотири різні стратегії лікування: загальносистемна терапія (systemic - SYST), повторне опромінення (re-irradiation - RT), повторна резекція, після якої проводиться ад'ювантна терапія (SURG) та найкраща підтримувальна терапія (best supportive care - BSC). Медіана часу загальної виживаності OS для усіх пацієнтів склала 6,5 місяця, а медіана часу виживаності без прогресування (за виключенням пацієнтів, які отримують найкращу підтримувальну терапію BSC) склала 5,5 місяці. Старший вік, багатоголищеві зміни і використання стероїдів були у значній мірі пов'язані з коротшим часом виживаності. Після коригування з огляду на загрозливі чинники пацієнти, які піддавалися загальносистемному лікуванню SYST (34,8%) і терапії SURG (18,7%) мали значно довший період виживаності ніж пацієнти, які отримували найкращу підтримувальну терапію BSC (39,5%), відповідно 7,3 і 11,00 порівняно з 3,1 місяця [HR 0,46 ($p<0,001$) і 0,36 ($p<0,001$)]. Медіана часу виживаності для пацієнтів, які отримують терапію RT (7,0%) склала 9,2 місяця, проте вона значно не відрізнялася від пацієнтів, які отримують терапію BSC ($p=0,068$). Пацієнти, які отримують терапію SURG у порівнянні з SYST мали довший час виживаності без прогресування PFS (відповідно 9,0 у порівнянні з 4,3 місяця; $p<0,001$), однак не виявлено різниці у часі загальної виживаності OS. Після коригувань з врахуванням загрозливих чинників, пацієнти з rGBM обрані для лікування з використанням SURG або SYST проживали значно довше ніж пацієнти, яких обрано для терапії BSC на основі клінічних параметрів. Вартість повторної операції у порівнянні зі стратегіями загальносистемного лікування вимагає подальшого дослідження.

Ключові слова Рецидивуюча мультиформна гліобластома • Стратегії терапії • Ефективність терапії • Виживаність

Myra E. van Linde, Cyrillo G. Brahm внесли однаковий вклад у цю працю.

Додаткові матеріали в електронному вигляді Онлайн-версія даної статті (doi: 10.1007/s11060-017-2564-z) містить додаткові матеріали, які є доступними для авторизованих користувачів.

Вступ

Мультиформна гліобластома (GBM) - це найбільш агресивна первісна пухлина мозку, що найчас у дорослих. Стандартне лікування для пацієнтів з вперше діагностованою гліобластою GBM охоплює максимальну хірургічну резекцію, після якої здійснюється післяопераційне опромінення з супутньою і допоміжною терапією з використанням темозоломідом [1]. Попри це лікування, рецидив є фактично неunikним і прогноз залишається поганим з медіаною часу, яка дорівнює 12-15 місяців [2]. Під час рецесії, опції лікування обмежуються незначними діями. У зв'язку з цим, не існує загальноприйнятого стандарту дій щодо рецидиву гліобластоми (rGBM).

У випадку рецидиву, зазвичай пропонується загальносистемне лікування, серед якого найчастіше використовуються похідні нітрозосечовини (напр. ломустин). Однак ефективність терапії, що спирається на похідні нітрозосечовини є обмеженою, беручи до уваги коефіцієнт виживаності без прогресування на рівні 6 місяців у 19% та коефіцієнт об'єктивної відповіді на лікування до 10% [3]. На жаль бевацизумаб не покращує часу загальної виживаності як у вперше діагностованих, так і в ситуації рецидивуючої гліобластоми rGBM [4-9]. Повторне використання темозоломідом досліджене у багатьох клінічних вибірках з різними графіками із змішаними результатами [10-12]. Однак останні результати свідчать, що пацієнти з рецидивуючою пухлиною метильованою промотором метилтрансферазою DNA O⁶-methylguanine (MGMT) можуть застосувати повторний прийом темозоломідом [13].

Деякі пацієнти з rGBM піддаються повторному опроміненню, що може забезпечити локальний контроль за хворобою у певної частини пацієнтів [14-18]. Однак такий підхід не завжди є можливим через загрози пов'язані з акумульованою нейротоксичністю.

Під час рецидиву лише невелика кількість пацієнтів з добре локалізованими пухлинами проходить відбір для повторної резекції. Попри те, що в кількох дослідженнях вказуються позитивні ефекти, зумовлені резекцією вперше діагностованої гліобластоми, користі пов'язані із повторною резекцією залишаються невизначеними [19, 20]. Хоча порівняльні рандомізовані дослідження відсутні, останні звіти свідчать про потенційну користь повторної резекції за прийнятного показника ускладнень [21-23].

Оскільки жодна з терапій спрямованих на пухлину, не є більш корисною ніж інші, лікування опирається на рішення, яким надають перевагу у конкретному осередку та на індивідуальну характеристику пацієнтів, таку як вік, стан можливостей, розташування пухлини, час до рецесії та застосування кортикостероїду [24, 25]. Метою даного ретроспективного аналізу є оцінка сучасних стратегій лікування пацієнтів з rGBM, аби отримати краще бачення їх потенційної користі та оптимізувати підхід.

Матеріали та методи

Вибір пацієнтів і збір даних

Дане дослідження затверджене незалежною біоетичною комісією в Медичному осередку Університету VU в Амстердамі (VUMC). Дозвіл на використання анонімних даних пацієнтів видано незалежними дослідницькими відділами VUMC і Осередку Медичного університету в Гронінгені (UMCG).

Ми ретроспективно зібрали клінічні дані пацієнтів, які лікувалися у VUMC і UMCG, двох спеціалізованих медичних осередках лікування пухлин мозку у Голландії. Дослідження охопило пацієнтів у віці 18 років і старших з rGBM після лікування першої лінії з січня 2005. до грудня 2014. Щоб дослідити користі пов'язані з повторною резекцією під час рецидиву, у початковій презентації враховано лише пацієнтів з резекцією. Крім того, пацієнти повинні мати щонайменше завершену хіміотерапію після резекції першої лінії. Критерії виключення становлять пацієнти з гліобластомами з низьким рівнем злоякісності або анапластичними гліомами, вторинними гліомами, метастазами у мозок або іншими змінами у мозку. Виключено також пацієнтів з недостатніми задокументованими даними або з невідповідним лікарським контролем.

Пацієнти, що відповідали вимогам, були погруповані відповідно до свого лікування: загальносистемна терапія (SYST), хірургічна резекція, після якої здійснюється загальносистемна терапія і/або повторне опромінення (SURG), повторне опромінення (RT) і найкраща підтримувальна терапія (BSC). Процес ідентифікації і кваліфікації проілюстровано на Рис. 1.

Результати

Час загальної виживаності (overall survival – OS) визначено як час від об'єктивного рецидиву пухлини до смерті або визнаний усіченим після закінчення лікарського контролю. Час виживаності без прогресування (PFS) визначається як час від об'єктивного рецидиву пухлини або радіологічного доказу прогресування, смерті, або визнаний усіченим після закінчення лікарського контролю.

Клінічні змінні

Вибір терапії враховано у наших аналітичних дослідженнях з метою визначення його зв'язку з часом виживаності. Вік, стать, розповсюдження пухлини, обсяг початкової резекції змін з контрастним підсиленням, фізичний стан згідно шкали Карновського і шкали ECOG, застосування кортикостероїдів і час до рецидиву, визначений як час з дати операції під час діагностування до дати об'єктивного рецидиву пухлини, також було враховано у даних аналітичних дослідженнях з метою визначення їх зв'язку з часом виживаності і коригування з огляду на можливий загрозливий ефект. У нашому аналізі також досліджено можливий вплив інтеракції між цими змінними клінічними даними на вибір терапії. Осередки терапії в аналітичних дослідженнях взято за основу.

Статистичний аналіз

Різниці між групами терапії оцінено з використанням загального тесту відповідності хі-квадрат для категоричних даних, тесту Краскала-Уолліса ANOVA для порядкових і безперервних даних, а також тесту log-rank для усічених даних типу “час-до-події”. Тести post hoc з поправкою Бонферрі здійснено, щоб оцінити різниці при порівнянні пар між групами терапії у випадку істотного загального впливу серед груп терапії. Метод Каплана-Мейєра використано для обрахунку медіани часу виживаності OS і PFS та накреслення кривих часу виживаності. Модель пропорційної небезпеки Кокса використано в якості однофакторного аналізу для визначення істотних різниць між групами терапії, після чого проведено багатофакторний аналіз регресії Кокса з метою здійснення коригування з огляду на загрозливі чинники і можливі впливи інтеракцій. Крім того, коефіцієнти ризику (hazard ratio – HR) для груп терапії і клінічних змінних обраховано і представлено з інтервалами довіри 95%. Осередки терапії в аналізі регресії Кокса взято за основу. У всіх аналітичних статистичних дослідженнях використано програму IBM SPSS Statistics, версія 22.



Рис. 1 Схема послідовного відбору

Результати

Пацієнти

Загалом 681 пацієнтів з GBM початково ідентифіковано в обох осередках. Після перегляду записів в наших аналітичних дослідженнях взято до уваги 299 відібраних пацієнтів. Основними причинами вилучення були недостатньо задокументовані дані (21,0%), відсутність резекції у початковій презентації (13,5%) або відсутність задокументованого рецидиву (9,7%).

Характеристики пацієнтів підсумовано у Таблиці 1. Усі пацієнти завершили хіміотерапію під час лікування першої лінії. Групи терапії значно відрізнялися з огляду на вік пацієнтів, з середнім віком 62 роки для пацієнтів у групі BSC, порівняно з віком 56 років у групі SURG і 59 років у групах SYST і RT (всього $p = 0,041$). Однак тести post hoc з поправкою Бонферрі не показали конкретних пар груп терапії, які б значно відрізнялися. Відсоток чоловіків істотно не відрізнявся між групами терапії ($p=0,106$). Коефіцієнт повних початкових резекцій з контрастним підсиленням був значно вищий у групі SURG порівняно з групою BSC (post hoc $p < 0,001$). Час до рецидиву значно відрізнявся між групами терапії (всього $p < 0,001$). Тест post hoc продемонстрував значно коротший час до рецидиву для пацієнтів у групі BSC, медіана 263 дні, у порівнянні з 376 днями в групі SYST, 474 днями у групі SURG і 554 днями у групі RT (post hoc $p < 0,001$). Фізичний стан ECOG і KPS значно відрізнявся серед груп терапії (всього $p < 0,001$). Аналіз post hoc продемонстрував гірші показники фізичного стану в групах BSC порівняно зі всіма іншими групами терапії (post hoc $p < 0,001$). Показники фізичного стану серед груп SYST, SURG і RT суттєво не відрізнялися. Крім того, кортикостероїди частіше застосовувалися у групі BSC у порівнянні з іншими групами (post hoc $p \leq 0,001$). Більше того, пацієнти в групі SURG застосовували кортикостероїди рідше порівняно з пацієнтами в групі SYST (post hoc $p = 0,003$). Середнє дозування кортикостероїду в групі SYST, 4 мг/день, було значно меншим ніж середнє дозування в групі BSC (6 мг/день; post hoc $p = 0,003$). Протиепілептичні препарати також застосовувалися у подібній мірі серед усіх груп терапії (всього $p = 0,445$).

Результати лікування для усіх пацієнтів

На Рис. 2 представлено криві часу виживаності для OS (A) і PFS (B) для різних груп терапії. Оскільки дані лікарського контролю (наприклад, радіологічна оцінка) для пацієнтів з найкращою підтримувальною терапією були недоступні, їх було виключено з нашого аналізу PFS. PSF і OS значно відрізнялися для груп терапії після стратифікації для обох осередків лікування (тест log rank; $p < 0,001$).

Після закінчення нашого контролю, 7 пацієнтів (6,7%) у групі SYST, 10 пацієнтів (17,9%) у групі SURG, 2 пацієнти (9,5%) в групі RT і 3 пацієнтів (2,5%) у групі BSC далі залишалися живими. Медіана часу загальної виживаності OS у групі BSC склала 3,1 місяці (95% CI 2,6-3,5 місяця) у порівнянні з 7,3 місяця (95% CI 6,0-8,5 місяця) в групі SYST, 11,0 місяців (95% CI 8,2-13,8 місяця) у групі SURG і 9,2 місяця (95% CI 6,6-11,8) в групі RT.

У Таблиці 2 коефіцієнти ризику (hazard ratio - HR) смерті описано для нашого аналізу OS з використанням однофакторної і багатфакторної моделі пропорційного ризику Кокса із стратифікацією для осередку лікування. У нашому однофакторному аналізі час загальної виживаності значно відрізнявся між групами лікування (всього $p < 0,001$), з довшим часом OS у групі SYST, SURG і RT порівняно з групою BSC (post hoc $p < 0,001$ для усіх груп). Крім того, усі однофакторні аналітичні дослідження віку, статі, розповсюдження пухлини, обсягу початкової резекції, фізичного стану, часу до рецидиву і застосування стероїдів, продемонстрували значні взаємозв'язки з часом загальної виживаності (відповідно $p=0,029$, $p=0,001$, $p=0,002$, $p=0,017$, $p < 0,001$, $p < 0,001$ і $p < 0,001$). У зв'язку з цим, дані клінічні змінні було враховано у нашій

багатофакторній моделі Кокса як козмінні з метою здійснення коригування з огляду на можливий загрозливий ефект. Однофакторний аналіз локалізації пухлини (наприклад, лобові, тім'яні, скроневі або потиличні зміни) показав відсутність значної кореляції з часом виживаності, і у зв'язку з цим був виключений з нашого багатофакторного аналізу ($p=0,100$). Після коригування із врахуванням загрозливих чинників, пацієнти у групі SYST і групі SURG і далі мали значно продовжений час виживаності у порівнянні з групою BSC зі скоригованими коефіцієнтами ризику 0,46 (відповідно 95% CI 0,33-0,66; $p<0,001$) і 0,36 (95% CI 0,23-0,58; $p<0,001$). Користь стосовно часу виживаності для групи повторного опромінення у порівнянні з BSC неістотно відрізнялася після коригування з огляду на загрозливі чинники ($HR = 0,60$; 95% CI 0,34-1,04; $p=0,068$). Крім даних визначень, не було значної різниці в часі виживаності між групою SURG і SYST ($p=0,241$). Жодна з наших клінічних змінних на впливала на інтеракції з вибором терапії та час виживаності.

На основі 175 пацієнтів з груп SYST, SURG і RT взятих до уваги в наших аналітичних дослідженнях PFS, 1 пацієнт (1,0%) в групі SYST, 6 пацієнтів (10,7%) в групі SURG і 1 пацієнт (4,8%) в групі RT не мали доказів щодо прогресування після закінчення нашого контролю. Для 12 з 167 пацієнтів, які продемонстрували прогресування (7,2%), дату прогресування було визначено як дату смерті. Медіана PFS для пацієнтів у групі SYST склала 4,3 місяці (95% CI 3,0-5,6 місяця) у порівнянні з 9,0 місяцями (95% CI 6,8-11,3 місяця) в групі SURG і 7,7 місяця (95% CI 1,8-13,5 місяця) в групі RT.

Таблиця 1 Демографічна і клінічна характеристика усіх пацієнтів

Чинник	Уся популяція у дослідженні (n=299)				Значення Р
	Загальносистемна терапія (n=104)	Повторне хірургічне втручання (n=56)	Повторне опромінення (n=21)	Найкраща підтримувальна терапія (n=118)	
Вік (роки)					0,041
Середній	56	55	57	60	
Медіана	59	56	59	62	
Проміжок	19-77	26-74	26-71	21-85	
Вік (кількість)					0,511
≤ 50	26 (25,0%)	18 (32,1%)	5 (23,8%)	23 (19,5%)	
51-65	55 (52,9%)	27 (48,2%)	10 (47,6%)	59 (50,0%)	
> 65	23 (22,1%)	11 (19,6%)	6 (28,6%)	36 (30,5%)	
Стать (кількість)					0,106
Чоловіки	71 (68,3%)	43 (76,8%)	10 (47,6%)	78 (66,1%)	
Жінки	33 (31,7%)	13 (23,2%)	11 (52,4%)	40 (33,9%)	
Локалізація пухлини (кількість)					0,182
Лобова частка	28 (26,9%)	21 (37,5%)	6 (28,6%)	39 (33,1%)	
Тім'яна частка	17 (16,3%)	5 (8,9%)	4 (19,0%)	12 (10,2%)	
Потилична частка	6 (5,8%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	3 (2,5%)	
Скронева частка	22 (21,2%)	16 (28,6%)	7 (33,3%)	25 (21,2%)	
Більше часток	30 (28,8%)	13 (23,2%)	2 (9,5%)	34 (28,8%)	
Інше	1 (1,0%)	1 (1,8%)	2 (9,5%)	5 (4,2%)	
Розповсюдження пухлини (кількість)					0,257
Одна частка	74 (71,2%)	43 (76,8%)	19 (90,5%)	84 (71,2%)	
Більше часток	30 (28,8%)	13 (23,2%)	2 (9,5%)	34 (28,8%)	
Обсяг початкової					0,004

резекції (кількість)					
Повна	27 (26,0%)	23 (41,1%)	4 (19,0%)	20 (16,9%)	
Неповна	67 (64,4%)	26 (46,4%)	15 (71,4%)	93 (78,8%)	
Невідомий	10 (9,6%)	7 (12,5%)	2 (9,5%)	5 (4,2%)	
Підтримувальні цикли з використанням темозоломідуг (кількість)					<0,001
Середня	6	5	5	4	
Медіана	6	6	6	5	
Проміжок	1-6	0-12	0-6	0-12	
Фізичний стан за Карновським					<0,001
100-90	42 (40,4%)	25 (44,6%)	7 (33,3%)	4 (3,4%)	
80-70	49 (47,1%)	29 (51,8%)	10 (47,6%)	37 (31,4%)	
60-50	11 (10,6%)	2 (3,6%)	4 (19,6%)	39 (33,1%)	
40-30	2 (1,9%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	38 (32,2%)	
Фізичний стан ECOG (кількість)					<0,001
0	39 (37,5%)	20 (35,7%)	6 (28,6%)	3 (2,5%)	
1	53 (51,0%)	30 (53,6%)	11 (52,4%)	35 (29,7%)	
2	9 (8,7%)	6 (10,7%)	4 (19,0%)	37 (31,4%)	
3	3 (2,9%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	43 (36,4%)	
Час до рецидиву (дні)					<0,001
Середній	459	595	598	323	
Медіана	376	474	554	263	
Проміжок	113-2097	71-1540	259-1733	59-1453	
Застосування стероїдів (кількість)					<0,001
Так	61 (58,7%)	18 (32,1%)	11 (52,4%)	94 (79,7%)	
Ні	42 (40,4%)	35 (62,5%)	10 (47,6%)	17 (14,4%)	
Невідомо	1 (1,0%)	3 (5,4%)	0 (0,0%)	7 (5,9%)	
Денна доза стероїдів (мг)					0,018
Середня	5	6	5	6	
Медіана	4	6	5	6	
Проміжок	1-12	0-12	1-16	1-20	
Застосування протиепілептичних препаратів (кількість)					0,445
Так	58 (55,8%)	34 (60,7%)	11 (52,4%)	73 (61,9%)	
Ні	46 (44,2%)	20 (35,7%)	9 (42,9%)	43 (36,4%)	
Невідомо	0 (0,0%)	2 (3,6%)	1 (4,8%)	2 (1,7%)	
Обсяг другої резекції (кількість)					
Повна	-	16 (28,6%)	-	-	
Неповна	-	40 (71,4%)	-	-	
Загальносистемна					0,032

терапія при рецидиві (кількість)					
Ломустин	42 (40,4%)	18 (39,1%)	-	-	
Ломустин + бевацизумаб	13 (12,5%)	0 (0,0%)	-	-	
Темозоломід	14 (13,5%)	13 (28,3%)	-	-	
Бевацизумаб	9 (8,7%)	1 (2,2%)	-	-	
PCV	11 (10,6%)	5 (10,9%)	-	-	
інше	15 (14,4%)	9 (19,6%)			

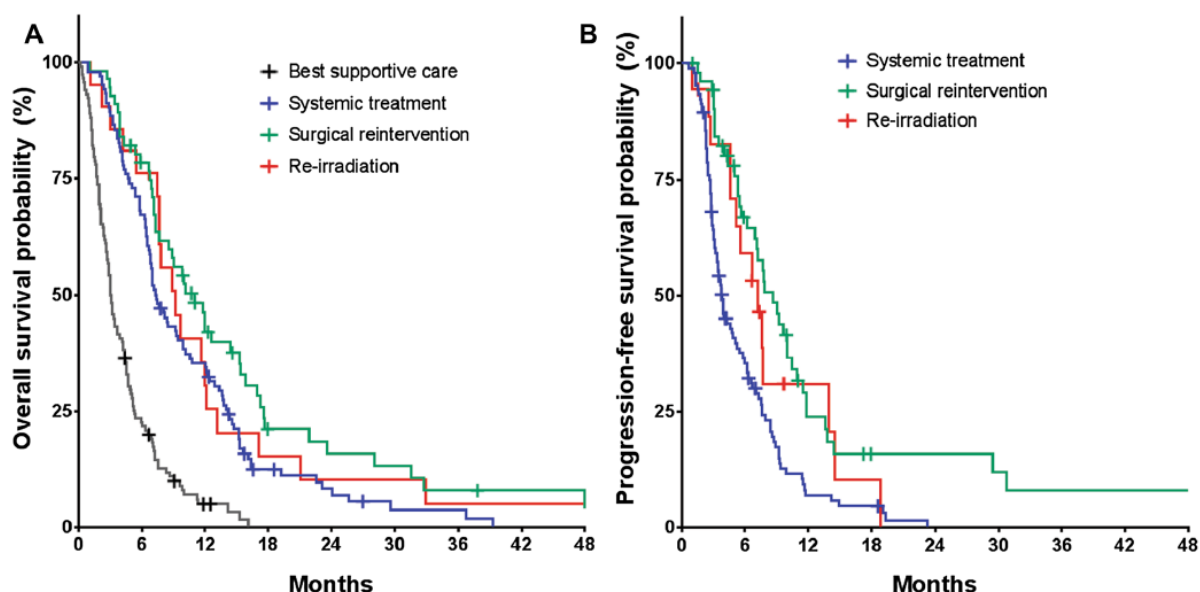


Рис. 2 Криві Каплана-Мейєра часу загальної виживаності **a** і виживаності без прогресування **b** для усіх пацієнтів

Onuc:

Best supportive care – Найкраща підтримувальна терапія

Systemic treatment – Загальносистемна терапія

Surgical reintervention – Повторне хірургічне втручання

Re-irradiation – Повторне опромінення

Overall survival probability – Ймовірність загальної виживаності

Progression-free survival probability – Ймовірність виживаності без прогресування

Значну різницю у часі виживаності без прогресування зауважено між групами терапії (всього $p < 0,001$); дивися допоміжну Таблицю S1). Пацієнти у групі SURG мали продовжений час виживаності без прогресування порівняно з пацієнтами, які отримують повторне опромінення (відповідно post hoc $p < 0,001$ і $p = 0,176$). Різниця у порівнянні з SYST залишилася значною після коригування з огляду на загрозові чинники із скоригованим коефіцієнтом ризику HR, що дорівнює 0,37 (95% CI 0,23-0,59; $p < 0,001$). Однак час PFS не відрізнявся між групами SYST і RT ($p = 0,390$).

Таблиця 2 Модель пропорційної небезпеки Кокса для часу загальної виживаності після коригування з огляду на загрозливі чинники

Чинник	Вибірка охоплена дослідженням (n=299) Кількість подій (випадків)/ кількість пацієнтів			HR (95% CI)	Значення P
Однофакторний аналіз					
Групи терапії					<0,001
Найкраща підтримувальна терапія	113/118			1	
Загальносистемна терапія	97/104			0,31 (0,23-0,42)	
Повторне хірургічне втручання	46/56			0,20 (0,13-0,29)	
Повторне опромінення	19/21			0,28 (0,17-0,46)	
Багатофакторний аналіз					
Групи терапії					<0,001
Найкраща підтримувальна терапія	113/118			1	
Загальносистемна терапія	97/104			0,46 (0,33-0,66)	
Повторне хірургічне втручання	46/56			0,36 (0,23-0,58)	
Повторне опромінення	19/21			0,60 (0,34-1,04)	
Вік	-			1,01 (1,00-1,02)	0,019
Стать					0,002
Чоловіки	192/202			1	
Жінки	83/97			0,64 (0,49-0,85)	
Розповсюдження пухлини					0,002
Одна частка	201/220			1	
Більше часток	74/79			1,57 (1,18-2,10)	
Обсяг початкової резекції					0,878
Неповна	185/201			1	
Повна	67/74			1,98 (0,73-1,32)	
Інтервал без рецидиву (дні)	-			0,999 (0,999-1,0)	0,048
Шкала фізичного стану ECOG					0,124
0	57/68			1	
1	119/129			1,24 (0,86-1,81)	
2	55/56			1,61 (1,01-2,58)	
3	44/46			1,83 (1,06-3,16)	
Застосування стероїдів					0,001
Ні	87/104			1	
Так	179/184			1,85 (1,33-2,59)	

Результати щодо конкретного осередку

У Таблиці 3 підсумовано дані пацієнтів відповідно до даних груп терапії та результатів, які стосуються часу виживаності відповідно до осередку терапії. В VUMC значно більше пацієнтів, яким було здійснено повторну резекцію до ад'ювантної терапії (25,7 порівняно з 8,9%; $p<0,001$), а в UMCG значно більше пацієнтів, які пройшли повторне опромінення (14,5 порівняно з 1,7%; $p<0,001$). Медіана часу загальної виживаності OS була схожою для двох осередків, 5,8 місяця (95%

CI 4,6-7,0 місяця) у порівнянні з 7,1 місяця (95% CI 6,5-7,7 місяця) відповідно у VUMC і UMCG ($p=0,398$; дивитися додатковий Рисунок S1). Медіана часу виживаності без прогресування PFS в VUMC склала 5,5 місяця (95% CI 3,9-7,0) у порівнянні з 6,2 місяця (95% CI 4,5-7,9) в UMCG.

Аналіз підгруп: пацієнти отримували післяопераційну хіміорадіотерапію та ад'ювантну терапію з використанням темозоломід

Аналітичні дослідження підгруп, які здійснювалися у пацієнтів, що завершили хіміорадіотерапію і щонайменше шість допоміжних циклів з використанням темозоломід після максимальної хірургічної резекції (так званий протокол Ступпа). Результати щодо часу виживаності були практично порівняльні для даної однорідної підгрупи 199 пацієнтів (дивись додатковий Рисунок S2A і 2B; Додаткові таблиці S2 і S3). Проте важливим визначенням стало те, що пацієнти, які виконали протокол Ступпа в групі RT мали продовжений час виживаності порівняно з групою BSC, навіть після коригування з огляду на загрозливі чинники. Не виявлено статистичної різниці з групами терапії SYST, SURG і RT.

Таблиця 3 Результати щодо конкретних осередків

Чинник	Загальна вибірка у дослідженні (n=299)		
	Медичний осередок VU	Осередок Groningen Медичного університету	Обидва осередки
Пропорція пацієнтів (кількість)	175/299 (58,5%)	124/299 (41,5%)	299/299 (100%)
Групи терапії (кількість)			
Найкраща підтримувальна терапія	66 (37,7%)	52 (41,9%)	118 (39,5%)
Загальносистемна терапія	61 (34,9%)	43 (34,7%)	104 (34,8%)
Повторне хірургічне втручання	45 (25,7%)	11 (8,9%)	56 (18,7%)
Повторне опромінення	3 (1,7%)	18 (14,5%)	21 (7,0%)
Медіана OS для усіх пацієнтів (95% CI)	5,8 місяця [4,6-7,0 місяця]	7,1 місяця [6,5-7,7 місяця]	6,5 місяця [5,7-7,4 місяця]
Медіана OS, за виключенням найкращої підтримувальної терапії (95% CI)	7,7 місяця [6,0-9,3 місяця]	10,0 [6,8-13,2 місяця]	8,5 місяця [6,9-10,1 місяця]
Медіана PFS, за виключенням найкращої підтримувальної терапії (95% CI)	5,5 місяця [3,9-7,0 місяця]	6,2 місяця [4,5-7,9 місяця]	5,5 місяця [4,4-6,5 місяця]

Дискусія

У даному ретроспективному аналізі сучасних терапій другої лінії, які застосовуються, представляємо глибше розуміння клінічних результатів пацієнтів з rGBM. Час загальної виживаності OS серед різних стратегій лікування (так звана загальносистемна терапія, повторне опромінення або повторне хірургічне втручання) істотно не відрізнялися. Як і очікувалося, на основі інших аналітичних досліджень, старший вік, розповсюдження пухлини, що охоплює більше часток, і застосування стероїдів у значній мірі пов'язані із коротшим часом виживаності. На додаток, пацієнти із rGBM, які проходили терапію SYST і SURG мало значно довший час виживаності порівняно з пацієнтами, які отримували терапію BSC. Переваги, пов'язані з виживаністю у групі RT у порівнянні з групою BSC значно не відрізнялися від пацієнтів, які піддавалася терапії BSC, що може бути зумовлене малою величиною групи. Однак аналіз підгруп пацієнтів, які використовували

протокол Ступпа продемонструвала корисні результати щодо часу виживаності для пацієнтів RT у порівнянні з групою BSC. Не виявлено жодних корисних переваг у групі SURG пов'язаних з часом виживаності у порівнянні з групою SYST, але пацієнти, які проходили терапію SURG у порівнянні з SYST мали продовжений час PFS. Дані висновки відповідають результатам попередніх досліджень, в яких результати лікування порівнюються з найкращою підтримувальною терапією [25, 26].

Наші результати порушують деякі важливі питання щодо подальших досліджень. По-перше, чи слід здійснювати повторну резекцію чи ні до проведення ад'ювантної терапії такої як загальносистемна терапія чи повторне опромінення, вимагає подальшої оцінки у перспективі з метою кращого окреслення справжньої користі. У кількох інших ретроспективних дослідженнях відмічено продовжений час виживаності пацієнтів з rGBM після другої операції [21-23, 27, 28] або відсутність позитивних ефектів у частині часу виживаності після повторної резекції у випадку пухлини [25, 29, 30]. У нашому аналітичному дослідженні, продовжений час PFS спостерігається у пацієнтів в групі SURG порівняно з пацієнтами в групі SYST (9,0 у порівнянні з 4,3 місяців). Незалежно від цього, не помічено жодної статистичної різниці у часі загальної виживаності OS в пацієнтів, що піддалися повторній резекції перед ад'ювантною терапією порівняно з пацієнтами, що отримали лише загальносистемну терапію. У зв'язку з цим, надзвичайно цікавим видається детальне визначення у потенційній вибірці ступеню, до якого можна збільшити час виживаності за допомогою повторної резекції, і як би це вплинуло на якість життя (quality of life – QoL) пацієнтів з rGBM. Поки не стануть доступними значно кращі опції терапії, дані щодо якості життя мають ключове значення у спільному прийнятті рішення для пацієнтів з таким несприятливим діагнозом.

На даний момент немає жодної стандартної терапії для пацієнтів з rGBM. У зв'язку з відсутністю загальноприйнятого стандарту, існують національні та міжнародні різниці у підходах до терапії серед різних лікувальних осередків. У наших дослідженнях ми порівняли результати різних стратегій терапії, що застосовувалися у двох осередках медичних університетів, обидва з яких спеціалізуються у мультидисциплінарному лікуванні пухлин мозку. Окрім деяких різниць у стратегіях терапії залежно від конкретних експертів (SURG порівняно з RT), наше аналітичне дослідження не продемонструвало значної різниці у часі виживаності пацієнтів жодного з цих осередків.

Це одне з небагатьох здійснених протягом останнього часу ретроспективних аналітичних досліджень, у якому багатофакторну стратегію використано для визначення результатів терапії різних процедур лікування для великої групи пацієнтів з рецидивуючою гліомою. Однак у цій невеликій кількості ретроспективних досліджень не здійснювалося порівняння результатів різних рятувальних терапій з найкращою підтримувальною терапією [31, 32]. Більше того, в цих дослідженнях загальносистемна терапія другої лінії переважно або повністю охоплювала повторне застосування темозоломіду, в той час, коли більшість пацієнтів у нашому аналізі (48,7%) отримувало похідні нітрозосечовини, найбільш поширені хіміотерапевтичні засоби другої лінії для rGBM.

Важливим обмеженням аналізу результатів терапії пацієнтів з rGBM є те, що характеристики пацієнтів зазвичай не розкладаються рівномірно на групи терапії. Це є неунікним і виникає в основному через те, що такі змінні як вік, фізичний стан і розповсюдження пухлини впливають на прийняття рішень щодо терапії у клінічній практиці. У зв'язку з цим, пацієнти, які піддаються хірургічній резекції мають зазвичай кращий фізичний стан і рідше використовують кортикостероїди. У нашому багатофакторному аналізі наскільки це можливо здійснено коригування відповідних клінічних змінних з огляду на загрозливі чинники. Однак певний рівень упередженості вибору є неунікним, а у зв'язку з цим наші результати слід інтерпретувати з деякою обережністю. Іншим обмеженням є те, що не було оцінено дані, які стосуються молекулярної характеристики,

такі як стан метилювання MGMT. На жаль, статус промотора MGMT через його мінімальну вагу під час прийняття клінічних рішень у цій групі пацієнтів у Голландії рутинно не тестується. Стан метилювання MGMT може передбачати реакцію на лужні агенти і може мати більше прогностичне значення ніж фізичний стан або інша характеристика пухлини [13, 33, 34].

У попередніх звітах враховувалися пацієнти з різним ступенем гліоми, такими як анапластична гліома (3 ступеню згідно WHO) або гліоми відмінні від гліоми вищого ступеню з низьким ступенем злоякісності (вторинна гліома). З приводу частого виникнення корисних мутацій, таких як мутації генів ізоцитарної дегідрогенази 1/2 (IDH1/2), прогноз і час виживаності для таких пацієнтів є трохи кращими ніж для пацієнтів з гліомою *de novo* (первинною) [35-37]. Аби запобігти впливу гетерогенності на аналіз, усі інші види гліоми було виключено. Це могло б пояснити дещо інші дані щодо виживаності у порівнянні з іншими дослідженнями, які займаються усіма діагнозами rGBM [29, 38].

Підсумовуючи, проведено ретроспективний багатофакторний аналіз, що дає оцінку результатом лікування пацієнтів з рецидивом гліобластоми rGBM, які проходили лікування у двох осередках медичних університетів, спеціалізацією яких протягом майже 10 років є лікування пухлин мозку. Після коригування з врахуванням загрозливих факторів, таких як старший вік, багатоголищевої зміни і застосування стероїдів, пацієнти з rGBM відібрані для лікування з використанням SURG або SYST проживали значно довше ніж пацієнти, яких було відібрано для терапії BSC на основі клінічних параметрів. Додаткова цінність конкретних терапій, таких як сама повторна резекція, загальносистемна терапія чи повторне опромінення, залишається невизначеною. Справжня вартість повторної операції у порівнянні із загальносистемною терапією, а також те, як вона впливає на якість життя, вимагають подальшої діагностики у майбутніх рандомізованих дослідженнях з метою визначення у якій мірі повторна резекція може збільшити час виживаності. Крім того, незначна користь від терапії другої лінії для пацієнтів з rGBM чітко вказує на негайну потребу в інноваційних стратегіях лікування, які мають значний вплив на якість життя і час виживаності.

Подяки. HV є членом консультативної комісії Erbitux (Merck). HV також отримав винагороду від Boehringer Ingelheim і Roche за роботу у сфері консультації/дорадчих послуг. HV отримав кошти на дослідження (крім даної роботи) від Amgen, Vitromics Healthcare, Immunovo BV, Roche, Novartis. Решту авторів підтверджують, що їм нема чого розголошувати. AW отримав грант від Dutch Cancer Society (RUG 2011-5265) під час проведення даного дослідження і AW отримав фінансування на дослідження (крім даної роботи) від фірми Novartis і Ipsen.

Відкритий доступ Дана стаття розповсюджується відповідно до умов міжнародної ліцензії Creative Commons Attribution 4.0 (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>), яка дозволяє її необмежене використання, розповсюдження і дублювання за допомогою будь-яких ЗМІ за умови, якщо буде вказано оригінального автора (авторів) та джерело, слід надати посилання на ліцензію Creative Commons і вказати чи були внесені зміни.