

МЕТИЛИРОВАНИЕ MGMT КАК ПРЕДИКТОР ЭФФЕКТИВНОСТИ ТЕМОЗОЛОМИДА ПРИ ЛЕЧЕНИИ АГРЕССИВНЫХ АДЕНОМ ГИПОФИЗА



Халимова Замира Юсуфовна, Азимова Озода Талатовна

Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр эндокринологии имени акад. Ё.Х. Туракулова, Республика Узбекистан, г. Ташкент

MGMT МЕТИЛЛАНИШИ – АГРЕССИВ ГИПОФИЗ АДЕНОМАЛАРИ ДАВОСИДА ТЕМОЗОЛОМИД САМАРАДОРЛИГИНИНГ ПРЕДИКТОРИ СИФАТИДА

Халимова Замира Юсуфовна, Азимова Озода Талатовна

Академик Ё.Х.Туракулов номидаги Республика ихтисослаштирилган эндокринология илмий-амалий тиббиёт маркази, Ўзбекистон Республикаси, Тошкент ш.

MGMT METHYLATION AS A PREDICTOR OF TEMOZOLOMIDE EFFICACY IN THE TREATMENT OF AGGRESSIVE PITUITARY ADENOMAS

Khalimova Zamira Yusufovna, Azimova Ozoda Talatovna

Republican Specialized Scientific-and-Practical Medical Centre of Endocrinology named after academician

Yo.Kh.Turakulov, Republic of Uzbekistan, Tashkent

e-mail: azimova.ozoda26@gmail.com

Резюме. Долзарблик. Гипофиз аденомалари барча ички бош мија ўсмаларининг 10–15% уни ташиқил қилади, улардан 10% и агрессив ҳисобланади. Бундай ўсмалар тез ўсиши, атроф тўқималарга инвазия қилиши ва анъанавий даволаш усулларига чидамлилиги билан тавсифланади. Сўнги йилларда бундай ўсмаларни даволашда алкиловчи кимётерапевтик восита – темозоломид қўлланилишига алоҳида эътибор қаратилмоқда. Мақсад. MGMT метилланишининг агрессив гипофиз аденомалари билан оғриган беморларда темозоломид терапияси самарадорлигига таъсирини ўрганиши. Материаллар ва усуллар. 2021–2024 йилларда махсус марказда даволанган 18 нафар бемор (9 эркак ва 9 аёл, ўртача ёш $48,3 \pm 10,2$ йил) устида проспектив тадқиқот ўтказилди. Даволашдан олдин MGMT метилланиши ҳолати ПЦР усули ёрдамида аниқланиб, беморлар иккита гуруҳга ажратилди: MGMT метилланган ва MGMT метилланмаган. Терапия самарадорлиги МРТ ва клиник кўрсаткичлар асосида баҳоланди. Натижалар. MGMT метилланиши 12 нафар (66,7%) беморда аниқланган, 6 нафар (33,3%) беморда эса метилланиши кузатилмаган. MGMT метилланган беморларнинг 41,7% ида ўсмада регрессия кузатилган, MGMT метилланмаган беморларнинг эса ҳеч бирида регрессия қайд этилмаган. MGMT метилланмаган гуруҳда эса 83,3% беморда касаллик прогрессияси қайд этилган. Ўртача ўсма ҳажмининг камайиши MGMT метилланган гуруҳда 28,4% ни ташиқил этган, MGMT метилланмаган гуруҳда эса ўсма ҳажми 15,8% га ошган. MGMT метилланиши агрессив гипофиз аденомалари билан оғриган беморларда темозоломид терапияси самарадорлигини олдиндан башиорат қилишида муҳим биомаркер ҳисобланади. MGMT статусини даволашдан олдин аниқлаш терапиянинг самарадорлигини ошириши ва ноҳўя таъсирларни камайитиришига ёрдам бериши мумкин.

Калит сўзлар: Агрессив гипофиз аденомалари; Темозоломид; MGMT метилланиши; Даволаш самарадорлигини башиорат қилиши.

Abstract. Relevance. Pituitary adenomas account for 10–15% of all intracranial tumors, with 10% classified as aggressive. These tumors are characterized by rapid growth, invasion into surrounding tissues, and resistance to conventional treatments. Recently, special attention has been given to temozolomide, an alkylating chemotherapeutic agent, as a treatment option for these tumors. Objective. To assess the impact of MGMT methylation on the efficacy of temozolomide therapy in patients with aggressive pituitary adenomas. Materials and Methods. A prospective study was conducted on 18 patients (9 males and 9 females, mean age 48.3 ± 10.2 years) treated at a specialized center between 2021 and 2024. Prior to treatment, MGMT methylation status was determined using PCR, and patients were categorized into two groups: MGMT-methylated and MGMT-unmethylated. Treatment efficacy was assessed using MRI and clinical data. Results. MGMT methylation was detected in 12 (66.7%) patients, while 6 (33.3%) were unmethylated. Tumor regression was observed in 41.7% of patients with MGMT methylation, whereas no regression occurred in the unmethylated group. In contrast, disease progression was documented in 83.3% of patients without MGMT methylation. The average tumor size reduction was 28.4% in the methylated group, while in the unmethylated group, tumor size increased by 15.8%. Adverse

effects were more pronounced in patients without MGMT methylation. Conclusion. MGMT methylation is a significant predictor of temozolomide efficacy in the treatment of aggressive pituitary adenomas. Routine MGMT status assessment before initiating therapy may improve treatment effectiveness and reduce the risk of adverse effects.

Keywords: Aggressive pituitary adenomas; Temozolomide; MGMT methylation; Treatment efficacy prediction.

Введение. Аденомы гипофиза – это гетерогенная группа опухолей, составляющая 10-15% всех внутречерепных новообразований. В большинстве случаев они растут медленно, однако около 10% аденом классифицируются как агрессивные, характеризующиеся быстрым ростом, инвазией в окружающие структуры и резистентностью к традиционному лечению. Лечение агрессивных аденом гипофиза представляет значительную клиническую проблему, поскольку хирургическое удаление и лучевая терапия не всегда обеспечивают стойкий эффект, а высок риск рецидива. В связи с этим необходимы новые терапевтические подходы, среди которых особое внимание уделяется применению темозоломида.

Темозоломид, алкилирующий химиотерапевтический препарат, используется в качестве второй линии терапии при агрессивных и резистентных аденомах гипофиза. Он одобрен для лечения злокачественных опухолей головного мозга, таких как глиобластома, и показывает перспективные результаты у пациентов с агрессивными аденомами гипофиза, особенно при наличии молекулярных предикторов эффективности. Однако ответ на терапию варьирует, что требует поиска биомаркеров, позволяющих прогнозировать клинический исход и индивидуализировать терапию.

Одним из таких биомаркеров является метилирование MGMT (Об-метилгуанин-ДНК-метилтрансферазы). MGMT – это фермент, участвующий в репарации поврежденной ДНК, устраняя алкилирующие повреждения, вызываемые темозоломидом. У пациентов с метилированием промотора MGMT наблюдается сниженная экспрессия фермента, что делает опухолевые клетки более чувствительными к терапии темозоломидом. Напротив, при отсутствии метилирования MGMT эффективность лечения значительно ниже, так как опухоль активнее восстанавливает поврежденную ДНК и демонстрирует повышенную резистентность.

Цель исследования. Изучить влияние метилирования MGMT на клинические исходы лечения агрессивных аденом гипофиза темозоломидом.

Материал и методы исследования. Настоящее исследование представляет собой проспективный анализ клинических данных пациентов с агрессивными аденомами гипофиза, проходивших лечение в Республиканском Специализированном научно-практическом медицинском центре эндокринологии имени академика Ё.Х. Туракулова МЗ РУз. Все пациенты наблюдались в период с 2021 по 2024 годы.

В исследование включены 18 пациентов (9 женщин (50%) и 9 мужчин (50%)), средний возраст $48,3 \pm 10,2$ лет) с диагностированными агрессивными

аденомами гипофиза, характеризующимися быстрым ростом, инвазивным ростом в окружающие структуры и резистентностью к традиционным методам лечения. По морфологическим характеристикам опухоли распределялись следующим образом: соматотропиномы – 6 (33,3%), пролактиномы – 5 (27,8%), кортикотропиномы – 4 (22,2%), тиреотропиномы – 2 (11,1%), нефункциональные аденомы – 1 (5,6%).

Данные о предшествующем лечении показали, что все пациенты ранее получали хирургическое лечение, однако из-за агрессивного течения опухоли и недостаточной эффективности операции у них развивался рецидив. Лучевая терапия была проведена 9 (50%) пациентам, преимущественно тем, у кого отмечался быстрый рост опухоли после хирургического вмешательства. Дополнительная медикаментозная терапия (агонисты дофамина при пролактиномах, аналоги соматостатина при соматотропиномах) назначалась 11 (61,1%) пациентам, но у большинства наблюдалась недостаточная эффективность.

Темозоломид назначался пациентам в рамках последующего лечения, когда другие методы оказались малоэффективными. Для того чтобы прогнозировать потенциальный эффект терапии темозоломидом у пациентов до начала терапии им проводилось определение статуса метилирования гена MGMT с использованием методов полимеразной цепной реакции (ПЦР) (Патоморфологическая лаборатория IPSUM PATHOLOGY). По результатам исследования пациенты были разделены на 2 группы.

В обеих группах применялась терапия по стандартной схеме: дозировка: 150–200 мг/м² внутрь 1 раз в день в течение 5 дней. Интервал между курсами 23 дня (полный 28-дневный цикл). Общая продолжительность 6–12 циклов, в зависимости от эффективности и переносимости.

Для оценки динамики опухолевого процесса проводились контрольные МРТ-исследования гипофиза, позволяющие оценить изменения в размере опухоли и выявить признаки регрессии, стабилизации или прогрессии. Дополнительно фиксировались данные о клиническом состоянии пациентов и выраженности побочных эффектов, что позволяло оценить общую эффективность лечения. Показатели пациентов анализировались с использованием описательной статистики с помощью пакета стандартных программ MS Office 2019.

Результаты. Анализ статуса метилирования MGMT у пациентов с агрессивными аденомами гипофиза показал, что метилирование гена наблюдалось у 12 (66,7%) пациентов, в то время как у 6 (33,3%) пациентов метилирование отсутствовало (табл. 1).

Таблица 1. Результаты оценки метилирования MGMT у пациентов

Результат метилирования MGMT	Количество пациентов	%
Положительный (метилирование есть)	12	66,7%
Отрицательный (метилирования нет)	6	33,3%

Таблица 2. Результаты лечения в зависимости от метилирования MGMT

Группа пациентов	Регрессия опухоли	Стабилизация	Прогрессия
MGMT метилирован (положительный тест, n=12)	5 (41,7%)	5 (41,7%)	2 (16,6%)
MGMT не метилирован (отрицательный тест, n=6)	-	1 (16,7%)	5 (83,3%)

Таблица 3. Результаты лечения в зависимости от метилирования MGMT

Группа пациентов	Среднее снижение размера аденомы (%)	Средний балл выраженности побочных эффектов (0-3)
MGMT метилирование (положительный тест, n=12)	28,4%	1,7
MGMT не метилирование (отрицательный тест, n=6)	+15,8% (увеличение опухоли)	2,9

Оценка клинического ответа на лечение в зависимости от статуса метилирования MGMT показала, что в группе с положительным метилированием регрессия опухоли наблюдалась у 5 (41,7%) пациентов, стабилизация у 5 (41,7%) и прогрессия у 2 (16,6%). В то же время среди пациентов без метилирования MGMT регрессии опухоли не зафиксировано, стабилизация отмечена лишь у 1 (16,7%) пациента, а у 5 (83,3%) случаев наблюдалась прогрессия заболевания (таб. 2).

При анализе изменения размеров опухоли и выраженности побочных эффектов установлено, что в группе с метилированием MGMT наблюдалось среднее снижение размера аденомы на 28,4%, тогда как в группе без метилирования отмечался рост опухоли в среднем на 15,8%. Уровень выраженности побочных эффектов также различался между группами: у пациентов с метилированием MGMT он составлял в среднем 1,7 балла (слабые – умеренные), тогда как у пациентов без метилирования достигал 2,9 балла (выраженные побочные эффекты) (таб. 3).

Обсуждение. В данном исследовании проанализирована роль метилирования MGMT в эффективности терапии темозоломидом у пациентов с агрессивными аденомами гипофиза. Полученные результаты подтвердили, что метилирование MGMT ассоциировано с более высокой эффективностью лечения, тогда как отсутствие метилирования сопровождалось низкой чувствительностью опухоли к химиотерапии и худшими клиническими исходами. В частности, у пациентов с метилированием MGMT частота регрессии опухоли составила 41,7%, а прогрессия наблюдалась лишь у 16,6% случаев. В то же время в группе без метилирования у 83,3% пациентов отмечалась прогрессия заболевания, что подчеркивает значимость данного биомаркера в прогнозировании ответа на лечение.

Наши данные согласуются с результатами предыдущих исследований. В исследовании Losa M. et al. (2016), посвященном лечению агрессивных аденом гипофиза темозоломидом, частота объективного ответа (регрессии или стабилизации) составила 75% у пациентов с метилированием MGMT, тогда как среди пациентов с неметилированным MGMT эффект отмечался только у 25% больных. Похожий результат был получен в работе McCormack et al. (2022), где было показано, что у пациентов с метилированием MGMT средний период безрецидивной выживаемости значительно выше по сравнению с группой без метилирования. Наши данные подтверждают эти выводы, указывая на целесообразность рутинного определения MGMT перед назначением темозоломида.

Несмотря на положительные результаты, важно учитывать ограничения и возможные факторы, влияющие на эффективность лечения. Во-первых, выраженность побочных эффектов в группе с неметилированным MGMT была значительно выше (2,9 балла против 1,7 в группе с метилированием), что может быть связано с приемом препарата. Во-вторых, в нашем исследовании была небольшая выборка пациентов (n=18), что ограничивает статистическую значимость результатов. Однако полученные данные соответствуют мировым тенденциям и подтверждают необходимость дальнейших исследований для уточнения прогностической ценности MGMT в терапии агрессивных аденом гипофиза.

Таким образом, наши результаты показывают, что метилирование MGMT является важным биомаркером, позволяющим прогнозировать эффективность терапии темозоломидом у пациентов с агрессивными аденомами гипофиза. Пациенты с положительным статусом MGMT демонстрируют более высокую частоту ответа на лечение, что согласуется с результатами схожих исследований. В дальнейшем требуется проведение более крупных клинических исследований для подтверждения полученных данных и разработки оптимальных схем терапии в зависимости от статуса MGMT.

Заключение. Настоящее исследование продемонстрировало, что метилирование MGMT является значимым предиктором эффективности терапии темозоломидом у пациентов с агрессивными аденомами гипофиза. Пациенты с положительным статусом MGMT показали более высокий уровень регрессии опухоли и стабилизации заболевания, тогда как отсутствие метилирования ассоциировалось с низкой чувствительностью к химиотерапии и высокой частотой прогрессии.

Литература:

- Burman P., Casar-Borota O., Perez-Rivas L.G., Dekkers O.M. Aggressive Pituitary Tumors and Pituitary Carcinomas: From Pathology to Treatment // *J Clin Endocrinol Metab.* – 2023. – 108 (7). – P. 1585-1601.
- Geer E.B. Medical therapy for refractory pituitary adenomas // *Pituitary.* – 2023. – 26 (3). – P. 303-306.
- Iglesias P., Magallón R., Mitjavila M., Rodríguez Berrocal V., Pian H., Díez J.J. Multimodal therapy in aggressive pituitary tumors // *Endocrinol Diabetes Nutr (Engl Ed).* – 2020. – 67 (7). – P. 469-485.
- Ilie M.D., Jouanneau E., Raverot G. Aggressive Pituitary Adenomas and Carcinomas // *Endocrinol Metab Clin North Am.* – 2020. – 49 (3). – P. 505-515.

5. Losa M., Bogazzi F., Cannavo S., Ceccato F., Curtò L., De Marinis L., Iacovazzo D., Lombardi G., Mantovani G., Mazza E., Minniti G., Nizzoli M., Reni M., Scaroni C. Temozolomide therapy in patients with aggressive pituitary adenomas or carcinomas // J Neurooncol. – 2016. – 126 (3). – P. 519-525.
6. McCormack A. Temozolomide in aggressive pituitary tumours and pituitary carcinomas // Best Pract Res Clin Endocrinol Metab. – 2022. – 36 (6). – P. 101713.
7. Melmed S., Kaiser U.B., Lopes M.B., Bertherat J., Syro L.V., Raverot G., Reincke M., Johannsson G., Beckers A., Fleseriu M., Giustina A., Wass J.A.H., Ho K.K.Y. Clinical Biology of the Pituitary Adenoma // Endocr Rev. – 2022. – T. 43 (6). – P. 1003-1037.
8. Nishioka H. Aggressive pituitary tumors (PitNETs) // Endocr J. – 2023. – 70 (3). – P. 241-248.
9. Petersenn S. Medical Therapy of Aggressive Pituitary Tumors // Exp Clin Endocrinol Diabetes. – 2021. – 129 (3). – P. 186-193.
10. Raverot G., Ilie M.D., Lasolle H., Amodru V., Trouillas J., Castinetti F., Brue T. Aggressive pituitary tumours and pituitary carcinomas // Nat Rev Endocrinol. – 2021. – 17 (11). – P. 671-684.
11. Raverot G., Burman P., McCormack A., Heaney A., Petersenn S., Popovic V., Trouillas J., Dekkers O.M.; European Society of Endocrinology. European Society of Endocrinology Clinical Practice Guidelines for the management of aggressive pituitary tumours and carcinomas // Eur J Endocrinol. – 2018. – 178 (1). – P. 1-24.

**МЕТИЛИРОВАНИЕ MGMT КАК ПРЕДИКТОР
ЭФФЕКТИВНОСТИ ТЕМОЗОЛОМИДА ПРИ
ЛЕЧЕНИИ АГРЕССИВНЫХ АДЕНОМ ГИПОФИЗА**

Халимова З.Ю., Азимова О.Т.

Резюме. Актуальность. Аденомы гипофиза составляют 10-15% внутричерепных опухолей, причем 10% из них являются агрессивными. Они характеризуются быстрым ростом, инвазией в окружающие ткани и резистентностью к традиционному лечению. В последнее время особое внимание уделяется применению темозоломида, алкилирующего химиотерапевтического препарата, для лечения таких опухолей. Цель исследования. Изучить влияние метилирования MGMT на эффективность терапии темозоломидом у пациентов с агрессивными аденомами гипофиза. Материалы и методы. Проведено проспективное исследование 18 пациентов (9 мужчин и 9 женщин, средний возраст $48,3 \pm 10,2$ лет), проходивших лечение в специализированном центре с 2021 по 2024 годы. До начала лечения определялся статус метилирования MGMT методом ПЦР, после чего пациенты были разделены на 2 группы: с положительным и отрицательным метилированием. Оценка эффективности терапии проводилась с помощью МРТ и клинических данных. Результаты. Метилирование MGMT выявлено у 12 (66,7%) пациентов, отсутствие — у 6 (33,3%). В группе с метилированным MGMT регрессия опухоли отмечалась у 41,7% пациентов, а в группе без метилирования — у 0%. В группе без метилирования прогрессия заболевания зафиксирована в 83,3% случаев. Среднее снижение размера аденомы составило 28,4% у пациентов с метилированием и -15,8% (увеличение) в группе без метилирования. Побочные эффекты были более выражены у пациентов без метилирования. Вывод. Метилирование MGMT является значимым предиктором эффективности темозоломида при агрессивных аденомах гипофиза.

Ключевые слова: агрессивные аденомы гипофиза; темозоломид; метилирование MGMT; прогнозирование эффективности лечения.