

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ АВТОНОМНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
«НАЦИОНАЛЬНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ЦЕНТР
НЕЙРОХИРУРГИИ ИМЕНИ АКАДЕМИКА Н.Н. БУРДЕНКО»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

На правах рукописи

Беляев Артем Юрьевич

АСТРОЦИТОМЫ И ОЛИГОДЕНДРОГЛИОМЫ
3 СТЕПЕНИ ЗЛОКАЧЕСТВЕННОСТИ У ВЗРОСЛЫХ: КЛИНИКА,
ДИАГНОСТИКА, ЛЕЧЕНИЕ

3.1.10. Нейрохирургия

Диссертация на соискание ученой степени
доктора медицинских наук

Научный консультант:
академик РАН, д.м.н., профессор Усачев Дмитрий Юрьевич

Москва - 2023

Оглавление

Введение	5
Глава 1 Современное состояние проблемы (обзор литературы)	18
1.1 Актуальность	18
1.2 Частота встречаемости астроцитом grade 3 и олигодендроглиом grade 3.....	18
1.3 Этиология и факторы риска развития глиом grade 3.....	20
1.4 Диагностика	23
1.5 Клинические проявления	40
1.6 Морфология и генетика опухоли	41
1.7 Лечение и прогноз	58
1.8 Редкие виды глиом grade 3	81
1.9 Степень разработанности темы	85
Глава 2 Материалы и методы	88
2.1 Общие сведения	88
2.2 Нейровизуализационные исследования	89
2.3 Хирургическое лечение	93
2.4 Морфологические и генетические исследования	100
2.5 Катамнестическое исследование	107
2.6 Статистические методы	108

Глава 3 Особенности нейровизуализации астроцитом и олигодендроглиом grade 3	111
3.1 Особенности МР-картины астроцитом и олигодендроглиом grade 3	111
3.2 ПЭТ-КТ с ¹¹ C-метионином в диагностике астроцитом и олигодендроглиом grade 3	128
Глава 4 Хирургическое лечение	139
4.1 Хирургическая плотность опухолей	139
4.2 Радикальность удаления опухоли	142
4.3 Повышение точности гистологической верификации опухоли с помощью вспомогательных хирургических методик	153
Глава 5 Морфология и генетика астроцитом и олигодендроглиом grade 3	180
5.1 Внутриопухолевая молекулярная гетерогенность астроцитом и олигодендроглиом grade 3	180
5.2 Значение NMDA-рецепторов глутамата в астроцитах grade 3	189
Глава 6 Варианты лечения и факторы, определяющие прогноз.....	194
6.1 Астроцитомы grade 3	194
6.2 Олигодендроглиомы grade 3	214
6.3 Значение TERT-мутации в определении биологического поведения IDH-негативных астроцитом grade 3	227

6.4 Влияние варианта биологического развития опухоли («первичные» или «вторичные» астроцитомы или олигодендроглиомы grade 3) на прогноз заболевания	233
Глава 7 Редкие виды глиом grade 3	242
7.1 Астроцитомы grade 3, локализующиеся изолированно в мозжечке	242
7.2 Плеоморфная ксантоастроцитома grade 3	249
Заключение	263
Выводы	289
Практические рекомендации	291
Список сокращений	293
Список литературы	294

Введение

Астроцитомы и олигодендроглиомы grade 3 – достаточно редкая патология: встречаемость их, по данным CBTRUS, составляет соответственно 6,6% и 1,8% от всех интракраниальных новообразований. Этот факт обуславливает их недостаточную изученность во всех аспектах – диагностических, клинических, хирургических, а также в вопросах (нео)адьювантной терапии. Исторически, ввиду редкой встречаемости, названные опухоли обычно рассматривались совместно с глиблостомами или глиомами grade 2, численно превосходящими глиомы grade 3 в исследуемых группах, что не могло не отражаться на результатах работ, экстраполируемых на все виды изучаемых опухолей. Встречающиеся в литературе исследования, основанные на пациентах исключительно с опухолями grade 3 относительно редки, а главное, невелики по объему изучаемого материала.

В вопросах нейровизуализационной диагностики внимание прежде всего уделяется вариантам накопления контрастного препарата опухолью, однако этот признак чаще оценивается в качественном формате; редкие попытки классификации вариантов накопления контрастного препарата обычно ограничиваются не более чем 4 видами. Исследование информативности ПЭТ-КТ для данной группы опухолей обычно подразумевает изучение смешанной по гистологической природе и степени злокачественности глиом группы с ограниченным количеством вариантов используемого радиофармпрепарата. Данные работы посвящены преимущественно оценке предполагаемой степени злокачественности (grade) опухоли, а также изучению ответа опухоли на адьювантное лечение. Немногочисленные работы исследуют взаимоотношение результатов МРТ и ПЭТ-КТ в вопросах общего и контрастируемого объема опухоли с метаболическим объемом и ИН РФП по данным ПЭТ-КТ. Недостаточно внимания уделено феномену несоответствия сигналов в режимах T2 и T2-FLAIR для астроцитом grade 3; более того, утвердилось мнение, что в данной группе опухолей с накоплением контрастного препарата наблюдение подобного феномена невозможно.

Проблематика хирургического лечения астроцитом grade 3 освещена крайне скудно. Тем не менее, известен факт гистологической гетерогенности опухолей данной группы и в ряде случаев забор материала из одного локуса может привести неверной диагностике (grade 2 вместо grade 3). В доступной литературе практически отсутствуют описания вариантов повышения «хирургической точности» с целью корректного забора опухолевого материала с использованием современных методик (интраоперационное УЗ-сканирование, нейронавигация, метаболическая навигация, слияние данных МРТ и ПЭТ-КТ и других).

В рамках непрерывно изменяющихся взглядов на классификацию опухолей ЦНС, отражающихся в регулярных обновлениях WHO classification of CNS tumours, становится совершенно очевидно, что ни одна из них не может претендовать на своего рода окончательность, «финальность». С развитием молекулярно-генетических исследований именно они стали определяющими в постановке диагноза. В этой связи особенный интерес представляет внутриопухолевая молекулярная гетерогенность глиом grade 3 – как астроцитом, так и олигодендроглиом. Кроме этого, представляется не полностью изученным вопрос так называемых «молекулярных глиобластом» - астроцитом grade 2 и grade 3 без мутации IDH-1/2. Особенности биологического поведения IDH-негативных астроцитом grade 3 не универсальны и во многом зависят от наличия/отсутствия других мутаций, в частности TERT. И если для глиом grade 2 и grade 4 ее роль изучена относительно неплохо, то в случае астроцитом grade 3 этот вопрос исследован недостаточно. Кроме того, не вполне ясной представляется роль глутаматэргической системы в регулировании процессов инфильтративного роста астроцитом grade 3, а также влияние экспрессии NMDA-рецепторов на прогноз заболевания у пациентов этой группы.

В вопросах лечения пациентов с астроцитомами и олигодендроглиомами grade 3 также остается немало нерешенных задач и неоднозначных суждений. Опухоли олигодендроглиальной природы демонстрируют менее агрессивное поведение и относительно благоприятный для своей степени злокачественности прогноз. С этим связана сложность изучения различных факторов, определяющих

исход лечения: за продолжительный период наблюдения фиксируется ограниченное количество событий (рецидив опухоли/смерть пациента), в связи с чем число работ, посвященных этой тематике, невелико, также, как и количество наблюдений в каждой из них. За период длительного наблюдения за опухолью изменяется подход к их классификации, и такие нозологические формы как (анапластическая) олигоастроцитомы перестают существовать, хотя исследование, в которое пациенты с этим диагнозом были включены, продолжается. Post hoc анализ в этих случаях далек от оптимального, поскольку не всегда через продолжительный период наблюдения образцы опухоли остаются доступными для молекулярно-генетических и гистологических исследований. Схожая проблема наблюдается и для астроцитом grade 3 – после реклассификации и выделения IDH-позитивных и IDH-негативных подтипов опухоли стало очевидным, что классическая схема химиотерапии темозоломидом эффективна только для пациентов с IDH+ астроцитомами grade 3. Недостаточно внимания уделено сравнению количества сессий химиотерапии и ее эффективности у пациентов с рецидивом опухоли и без него. В доступной литературе нам не удалось обнаружить комплексного исследования, изучавшего сразу несколько (более 5 факторов), определяющих прогноз лечения ни для пациентов с астроцитомами grade 3, ни для пациентов с олигодендроглиомами grade 3. В связи с длительным доминированием в структуре химиотерапии темозоломида для лечения пациентов с астроцитомами grade 3, недостаточное количество работ посвящено сравнению различных режимов химиотерапии, в частности, темозоломида с нитрозомочевинной или с режимом прокарбазин+ломустин+винкристин.

В современной литературе практически не уделяется внимания различию в прогнозах заболевания для «первичных» и «вторичных», возникших в результате малигнизации опухолей grade 2, астроцитом и олигодендроглиом grade 3. Между тем, проводя аналогию с глиобластомами, эти различия вполне ожидаемы и обоснованы, в том числе генетическими различиями в опухолях.

В группе достаточно редко встречающихся астроцитом grade 3 есть подтипы – по гистологической природе и по локализации – которые являются

эксquisite, а потому практически совсем не изученными. Речь идет о плеоморфной ксантоастроцитоме grade 3 и астроцитоме grade 3 с изолированным поражением мозжечка. Информация об опухолях первой группы в литературе очень скудна и ограничена описанием отдельных случаев без попытки проследить какие-либо закономерности в развитии заболевания, МР-семиотике, оценить различные варианты лечения. Аналогичным образом обстоит дело с астроцитомами grade 3 мозжечка (не распространяющихся на ствольные структуры), частота которых оценивается как 1% от всех астроцитом grade 3 головного мозга. Эти опухоли изучены совершенно недостаточно, имеют свои особенности и требуют исследований данной группы.

Степень разработанности темы

Вопросы лечения пациентов с астроцитомами и олигодендроглиомами grade 3 активно изучаются отечественными и зарубежными исследователями в течение многих лет. Однако ввиду относительно редкой встречаемости опыт лечения данной патологии ограничен и по ряду вопросов представлен лишь описанием отдельных наблюдений или их серий.

Крупные международные рандомизированные исследования, посвященные данной нозологии, проводились только в рамках оценки эффективности адъювантной терапии. Вопросы нейровизуализационной диагностики, молекулярно-генетических исследований освещены в виде отдельных научных работ, зачастую выполненных на комбинированном материале двух, а то и трех различных гистологических групп.

Встречаемые литературные источники, вне зависимости от изучаемой проблемы, в большинстве своем основаны на анализе нескольких (двух-четырех) десятков клинических случаев и полученные результаты экстраполируются на всю популяцию пациентов с астроцитомами и олигодендроглиомами grade 3. Другим большим пластом научных работ являются исследования, базирующиеся на информации, полученной из баз данных – они имеют очевидные недостатки ввиду невозможности применения «гибкого» дизайна исследования и низкой

достоверности данных, полученных от разных врачей разных клиник с различным подходом к интерпретации тех или иных характеристик пациентов и опухолей.

В вопросе хирургического лечение астроцитом и олигодендроглиом grade 3 доминирует парадигма необходимости интраоперационного поиска «очагов анаплазии» для корректной верификации гистологического диагноза. Между тем, все чаще встречаются публикации, доказывающие обратное – однозначной точки зрения по этому вопросу не выработано.

По ряду вопросов, таких как редкие формы астроцитом grade 3 или внутриопухолевая молекулярная гетерогенности опухолей grade 3 информация крайне ограничена и представлена лишь отдельными публикациями.

Цель исследования

Разработать протокол сопряженной нейровизуализационной и морфогенетической диагностики для оптимизации тактики хирургического и адъювантного лечения пациентов с астроцитомами и олигодендроглиомами 3 степени злокачественности с учетом современных взглядов на биологию этих опухолей.

Задачи исследования

1. На основании изучения совокупности результатов современных нейровизуализационных исследований, в том числе с учетом вариантов накопления контрастного препарата, обосновать применение наиболее информативного комплекса предоперационной диагностики астроцитом и олигодендроглиом grade 3.

2. Изучить феномен несоответствия режимов T2 и T2-FLAIR для астроцитом grade 3, в особенности для опухолей, накапливающих контрастный препарат.

3. Обосновать оптимальный вариант получения материала для корректной гистологической диагностики в группе гетерогенных по структуре глиом 3 степени злокачественности с использованием современных

интраоперационных технологий.

4. Исследовать взаимоотношение результатов МР-исследований и данных ПЭТ-КТ с ^{11}C -метионином для астроцитом и олигодендроглиом grade 3, в том числе в зависимости от молекулярно-генетических подтипов опухоли (астроцитомы).

5. Изучить внутриопухолевую молекулярную гетерогенность астроцитом и олигодендроглиом grade 3.

6. Исследовать интенсивность экспрессии NMDA-рецепторов глутамата в астроцитомах grade 3 и зависимость общей и безрецидивной выживаемости от данного показателя.

7. Установить факторы, определяющие прогноз общей и безрецидивной выживаемости для астроцитом и олигодендроглиом grade 3 в аспекте их индивидуальной и суммарной значимости.

8. Изучить отличия в биологическом поведении «первичных» и «вторичных» астроцитом и олигодендроглиом grade 3.

9. Исследовать особенности нейровизуализационной, морфогенетической диагностики, а также течения заболевания у пациентов с редкими формами астроцитом grade 3 – плеоморфной ксантоастроцитомой grade 3 и астроцитомой grade 3, изолированно поражающей мозжечок.

Научная новизна

Впервые проведен подробный статистический анализ групп пациентов с астроцитомами и олигодендроглиомами grade 3 на большой по объему выборке. Установлены возрастные, половые и клинические особенности пациентов с названной патологией.

Описаны 6 вариантов накопления контрастного препарата стромой опухоли – как для астроцитом grade 3, так и для олигодендроглиом grade 3.

Впервые описана и доказана возможность регистрации феномена несоответствия режимов T2 и T2-FLAIR для астроцитом grade 3, накапливающих контрастный препарат, с соответствующими названному феномену молекулярно-

генетическими особенностями опухоли.

На одной из крупнейших по объему серий пациентов изучены взаимоотношения показателей МРТ в различных режимах с объёмными и метаболическими показателями ПЭТ-КТ с ^{11}C -метионином для астроцитом и олигодендроглиом grade 3.

На основании применения различных вспомогательных хирургических методик обосновано отсутствие необходимости поиска «очага анаплазии» в гетерогенных по строению астроцитомах и олигодендроглиомах grade 3 для получения информативной порции биопсии.

Впервые изучена внутриопухолевая молекулярная гетерогенность астроцитом и олигодендроглиом grade 3.

Описана частота экспрессии NMDA-рецепторов глутамата в астроцитомах grade 3 и ее взаимосвязь с показателями общей и безрецидивной выживаемости.

Изучены различные факторы, определяющие прогноз лечения пациентов с астроцитомами и олигодендроглиомами grade 3, на одной из крупнейших серий пациентов с данной нозологией, в частности – пол, возраст дебюта заболевания, тип манифестации, распространенность опухоли, вид операции, динамика неврологического дефицита до и после операции, оцененного по шкале NANO, значение индекса Ki67, проведение лучевой терапии после операции, проведение химиотерапии (количество курсов, схемы лечения). Это позволило получить статистически достоверные результаты исследований.

Впервые изучены различия в биологическом поведении «первичных» и «вторичных» (возникающих в результате малигнизации глиом grade 2) астроцитом и олигодендроглиом grade 3.

Впервые описаны и проанализированы серии (а не отдельные наблюдения) пациентов с экзвизитными астроцитомами grade 3 – локализующимися в изолированно в мозжечке и с плеоморфными ксантоастроцитомами grade 3. Изучены их МР-характеристики, особенности морфогенетической картины и биологического поведения.

Теоретическая и практическая значимость работы

Впервые описана возможность существования феномена несоответствия режимов T2 и T2-FLAIR для астроцитом grade 3, в том числе для опухолей, накапливающих контрастный препарат. Изучено соответствие объемов опухолей по данным МРТ и ПЭТ-КТ с ^{11}C -метионином. Установлено, что наличие олигодендроглиального компонента в опухоли grade 3 не всегда определяет больший (в сравнении с астроцитомой) индекс накопления радиофармпрепарата.

На основании результатов использования нескольких интраоперационных методик обоснована возможность корректной гистологической диагностики гетерогенных по своей структуре опухолей вне зависимости от фокуса забора материала – в так называемом «очаге анаплазии» или вне его.

Доказано существование молекулярной гетерогенности в группах астроцитом и олигодендроглиом grade 3.

На объемном клиническом материале установлены факторы, определяющие продолжительность периода общей и безрецидивной выживаемости для астроцитом и олигодендроглиом grade 3. Доказана равнозначность эффективности схем химиотерапии темозоломидом и комбинацией прокарбазин, ломустин, винкристин. Установлено, что для астроцитом grade 3 лучевая терапия оказывает большее влияние на прогноз, чем химиотерапия.

Продемонстрировано, что показатели выживаемости в группе пациентов с астроцитомами grade 3, изолированно поражающими мозжечок, не уступают таковым для аналогичных опухолей супратенториальной локализации. Показано, что для плеоморфных ксантоастроцитом grade 3 такие факторы, как объем резекции, возраст пациента, проведение адьювантной терапии не являются определяющими с точки зрения прогноза заболевания.

Методология и методы исследования

Дизайн работы – одноцентровое нерандомизированное ретроспективное когортное исследование.

Вопрос о необходимости проведения хирургического лечения решался на

основании клинической картины заболевания, а также данных МРТ головного мозга в различных режимах и данных ПЭТ-КТ с ^{11}C -метионином. Интраоперационно пациентам проводился нейрофизиологический мониторинг, включавший регистрацию транскраниальных вызванных моторных потенциалов и прямую стимуляцию проводящих путей.

Верификация гистологического диагноза проводилась как минимум 2 нейропатоморфологами с обязательным исследованием генетического профиля опухоли биологом.

Объект исследования – пациенты с астроцитомами grade 3, олигодендроглиомами grade 3, плеоморфными ксантоастроцитомами grade 3, прооперированные в Центре нейрохирургии в 2016-2020 годах. Сбор, обработка и статистический анализ данных проводились согласно разработанному дизайну исследования на основании требований, предъявляемых к научно-исследовательской работе.

Предмет исследования – оценка особенностей МР-семиотики астроцитом и олигодендроглиом, а также результатов исследований ПЭТ-КТ с ^{11}C -метионином; сопряжение полученных нейровизуализационных данных с гистологической картиной и молекулярно-генетическим профайлом опухоли; изучение особенностей хирургического лечения гетерогенных по природе опухолей с учетом корректной гистологической верификации; оценка результатов комплексного лечения пациентов с учетом индивидуального и суммарного вклада факторов, влияющих на прогноз.

Анализируемые клинические события:

1. Степень радикальности удаления опухоли.
2. Динамика неврологического статуса.
3. Сопряженность нейровизуализационных данных (МРТ и ПЭТ-КТ) с гистологической и генетической природой опухоли.
4. Общая выживаемость (ОВ): время от установления диагноза до даты последнего наблюдения или смерти пациента.
5. Безрецидивная выживаемость (БРВ): время от момента операции до даты

возникновения локального рецидива опухоли.

Положения, выносимые на защиту

1. Наиболее информативным методом диагностики астроцитом и олигодендроглиом grade 3 является магнитно-резонансная томография с применением контрастного препарата. Опухоли способны демонстрировать множественные варианты накопления контрастного препарата.

2. Феномен несоответствия режимов T2 и T2-FLAIR может быть зарегистрирован в группе пациентов с астроцитомами grade 3, в том числе с опухолями, накапливающими контрастный препарат.

3. С целью получения адекватного материала для морфогенетических исследований у пациентов с астроцитомами и олигодендроглиомами grade 3 не обязательно ориентироваться на контрастируемую часть опухоли: достаточный объем материала, полученного не из «очага анаплазии» позволяет в большинстве случаев установить корректный диагноз.

4. Максимальное значение ИН РФП в группе глиом grade 3 определяется не наличием олигодендроглиального компонента, а отсутствием мутации IDH. Наибольший метаболический объем по данным ПЭТ-КТ среди астроцитом grade 3 IDH+/- и олигодендроглиом grade 3 демонстрируют IDH-негативные астроцитомы grade 3. Общий объем опухоли по данным МРТ достоверно коррелирует с объемом по ПЭТ-КТ, а также с ИН РФП только в группе олигодендроглиом grade 3.

5. Астроцитомы grade 3 и олигодендроглиомы grade 3 внутри каждой из групп демонстрируют гистологическую и молекулярно-генетическую внутриопухолевую гетерогенность.

6. Выраженность экспрессии NMDA-рецепторов в группе астроцитом grade 3 достоверно коррелирует с наличием мутации IDH.

7. Факторами, определяющими прогноз лечения пациентов с астроцитомами и олигодендроглиомами grade 3, являются пол, возраст дебюта заболевания, тип манифестации, распространенность опухоли, вид операции, динамика неврологического дефицита до и после операции, оцененного по шкале

NANO, значение индекса Ki67, проведение лучевой терапии после операции, проведение химиотерапии (количество курсов, схемы лечения).

8. «Первичные» и «вторичные» астроцитомы grade 3 демонстрируют различия в биологическом поведении, аналогичные «первичным» и «вторичным» глиобластомам, в то время как для олигодендроглиом grade 3 данные различия выражены в существенно меньшей степени.

9. В случае плеоморфной ксантоастроцитомы grade 3 стандартные для злокачественных глиом факторы прогноза течения заболевания утрачивают свою значимость; пациенты с астроцитомами grade 3 мозжечка не уступают пациентам с аналогичной супратенториальной опухолью по показателю общей выживаемости.

Степень достоверности результатов исследования

В исследование включено 720 пациентов с астроцитомами, олигодендроглиомами и плеоморфными ксантоастроцитомами grade 3, что является достаточным для формирования репрезентативной серии и получения достоверных выводов. Среди ранее опубликованных настоящая серия является самой крупной как по данным отечественной, так и по данным мировой (англоязычной) литературы. В исследовании применялись самые современные инструментальные методики (нейровизуализационные, патоморфологические, генетические, интраоперационные). Охват катамнеза составил 97%. Все выводы построены на основании статистически достоверных результатов исследования. Достоверность результатов подтверждается актом проверки первичного материала.

Личный вклад автора

Автором проведено составление клинической базы данных пациентов, анализ результатов нейровизуализационной и молекулярно-генетической диагностики, хирургического лечения пациентов, а также сбор и анализ катамнеза пациентов с астроцитомами и олигодендроглиомами grade 3. Подготовлены материалы по теме диссертационной работы для публикации в научных журналах.

Самостоятельно написан текст диссертации и автореферат. Автор проводил хирургическое лечение в качестве основного хирурга у 96 пациентов и в качестве ассистента у 132 пациентов.

Внедрение в практику и учебный процесс

Результаты научного исследования внедрены в практическую работу 4 нейрохирургического отделения (эндоваскулярная нейрохирургия), 7 нейрохирургического отделения (глиальные опухоли), 9 нейрохирургического отделения (черепно-мозговая травма) имени академика А.А. Потапова ФГАУ «НМИЦ нейрохирургии им. ак. Н.Н. Бурденко» Минздрава России.

Основные положения и результаты исследования используются в курсах по повышению квалификации и в учебном процессе на кафедре нейрохирургии с курсом нейронаук научно-образовательного центра ФГАУ «НМИЦ нейрохирургии им. ак. Н.Н. Бурденко» Минздрава России.

Апробация результатов работы

Основные положения диссертации доложены на: 18th European Congress of Neurosurgery (Brussels, Belgium, 21-25.10.2018); Первом международном конгрессе по редким опухолям «Редкие опухоли. Фундаментальные и клинические достижения» (Москва, 28.02.2019 – 03.03.2019); 19th European Congress of Neurosurgery (Dublin, Ireland, 24-28.09.2019); VII Московском международном нейрохирургическом Форуме «Фундаментальные и прикладные аспекты лечения первичных опухолей головного мозга» (глиомы)» (Москва, 12-14.12.2019); Конференции нейрохирургов Северо-Кавказского Федерального округа (Махачкала, 28-29.10.2021); III Сибирском нейрохирургическом Конгрессе (Новосибирск, 14-15.07.2022); Всероссийском нейрохирургическом форуме (Москва, 15-17.06.2022); Всероссийской научно-практической конференции «Поленовские чтения», Санкт-Петербург, 23-25.04.2018 и 13-14.04.2023); Всероссийском нейрохирургическом форуме (Москва, 14-16.06.2023); расширенном заседании проблемной комиссии «Биология и комплексное лечение внутримозговых опухолей» 07.07.2023 (протокол № 2/23).

Публикации

По теме диссертации опубликовано 27 печатных работ, из них 12 статей – в научных рецензируемых изданиях, включенных в перечень ВАК Минобрнауки России для публикации основных научных результатов диссертации, 6 статей – в зарубежных рецензируемых журналах, индексируемых в международных базах Scopus и Web of Science, 9 - в виде тезисов и статей в журналах и сборниках материалов отечественных и зарубежных конференций, конгрессов и съездов.

Объем и структура работы

Диссертация представлена на 349 страницах машинописного текста, иллюстрирована 112 рисунками и содержит 12 таблиц. Работа состоит из оглавления, введения, семи глав, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений, списка литературы. Список литературы включает 30 отечественных и 341 зарубежный источник.

Глава 1 Современное состояние проблемы (обзор литературы)

1.1 Актуальность

Глиомы grade 3 (анапластические глиомы) составляют, по разным оценкам, от 6% до 10% от всех глиальных опухолей центральной нервной системы (ЦНС) [352].

Классификация ВОЗ опухолей ЦНС в ее пересмотре от 2016 года выделяла следующие анапластические глиомы [13, 307]: анапластическая астроцитома с мутацией IDH, анапластическая астроцитома без названной мутации, анапластическая астроцитома, у которой статус IDH мутации не изучался; анапластическая олигодендроглиома с мутацией IDH и ко-делецией 1p/19q и анапластическая олигодендроглиома, у которой статус данной мутации и ко-делеции не исследовался; анапластическая плеоморфная ксантоастроцитома; анапластическая ганглиоглиома; анапластическая эпендимома.

В пересмотре классификации в 2021 году ключевым в диагностике стало генетическое исследование и (анапластические) астроцитомы без мутации IDH были отнесены к глиобластомам (при наличии дополнительных генетических признаков). Кроме того, в классификацию была включена злокачественная глиома с пилоидными признаками. В нашей работе мы уделяем внимание названным опухолям, за исключением эпендимомы grade 3 ввиду того, что эпендимомы развиваются из клеток радиальной глиии (эпендимы боковых желудочков и спинного мозга), имеют характерные особенности, в частности, высокую частоту метастазирования в пределах ЦНС, и исторически рассматриваются отдельно от других глиальных опухолей.

1.2 Частота встречаемости астроцитом grade 3 и олигодендроглиом grade 3

Большинство внутримозговых опухолей чаще встречаются у мужчин, чем у женщин и почти для всех гистологических подтипов соотношение мужчин: женщин составляет 1:1,2-1,28 [232, 291].

В то время как частота злокачественных опухолей («соматических раков») снижается, частота злокачественных опухолей ЦНС, в том числе редких, демонстрирует разнонаправленную динамику трендов [115]. Было отмечено увеличение частоты встречаемости опухолей ЦНС в отдельных популяциях, например, астроцитом grade 3 и менингиом у подростков [239] и глиобластом, эпендимом у взрослых [115]. Кроме того, несмотря на относительную редкость опухолей ЦНС, они являются второй причиной смертности в США у мужчин в возрасте 20-39 лет и пятой – среди женщин того же возраста [240].

Ранее было продемонстрировано, что частота внутримозговых опухолей повышается с возрастом [306]. Это также актуально и для астроцитом grade 3, у которых коэффициент заболеваемости в детской популяции равен 0,25, у молодых людей 0,5, а у пожилых 0,75 [291]. Частота выявляемости астроцитом grade 3 в Европе регистрируется на уровне около 0,3 на 100 000 населения и составляет порядка 4% от всех злокачественных опухолей ЦНС. Около 60% пациентов с диагнозом астроцитомы grade 3 находятся в группе 45-69 лет и в ней ежегодная выявляемость варьирует от 0,5 до 0,7 на 100 000 человек [303].

Довольно часто нарастание числа случаев злокачественных глиом в популяции объясняется улучшением диагностики с внедрением КТ в 1970хх и МРТ в 1980хх годах. Однако считать это единственной причиной было бы ошибочно, поскольку, по результатам работы Desmeules et al. [92], лишь 20% опухолей не были диагностированы до внедрения современных методик нейровизуализации, будучи принятыми, в основном, за ОНМК.

Относительное увеличение количества олигодендроглиальных опухолей в недавнем прошлом, по мнению ряда авторов, может быть объяснено намеренным поиском олигодендроглиального компонента в глиальной опухоли патоморфологами, с учетом лучшего прогноза лечения пациентов с подобными новообразованиями [35]. Действительно, в США с 1985 года отмечалось существенное увеличение пациентов с диагнозом олигодендроглиомы grade 2 grade или grade 3 с ежегодным нарастанием частоты в 4,7% [208]. Аналогичная тенденция отмечена и в Великобритании – рост встречаемости олигодендроглиомы

grade 2 и олигодендроглиомы grade 3 с 1979 по 2003 год [44]. Вероятно, это объяснение выглядит вполне правдоподобным, поскольку в последнее время отмечается снижение частоты встречаемости олигодендроглиальных опухолей [115]. Кроме того, результаты этих исследований входят в диссонанс данными ряда работ, демонстрирующих повышение частоты встречаемости злокачественных глиом [47, 190]. Помимо этого, причиной снижения встречаемости олигодендроглиомы grade 2 и олигодендроглиомы grade 3 стало ужесточение критериев отнесения опухоли к этой группе на фоне новых требований к молекулярной составляющей диагноза.

Интересно, что соотношение олигодендроглиомы grade 3: олигодендроглиомы grade 2 увеличивается с возрастом вплоть до 71-75 лет. Подобная зависимость для астроцитарных глиом была продемонстрирована британскими учеными [44]. Таким образом, олигодендроглиомы, несмотря на более благоприятный прогноз лечения, демонстрируют такое же биологическое поведение, как и другие глиомы и также могут служить подтверждением гипотезы о том, что превалирование злокачественных глиом в пожилом возрасте является результатом накопления генетических ошибок, приводящих к злокачественной трансформации опухоли.

1.3 Этиология и факторы риска развития глиом grade 3

Основные факторы риска развития глиом grade 3, как и других внутримозговых опухолей – наследственные, генетические (мутации) и факторы внешней среды. Ряд исследований, проведенных в этом направлении, не позволили выявить одного статистически значимого фактора риска развития злокачественных глиом.

Наследственные факторы

Астроцитомы grade 3 чаще встречаются у пациентов с семейным анамнезом других злокачественных опухолей. Эти семейные синдромальные состояния включают нейрофиброматоз, синдромы Li-Fraumeni, Turcot, туберозный склероз и

множественный энхондроматоз. Интересно отметить, что ген нейрофиброматоза-1 локализуется в 17 хромосоме, также, как и ген p53, участвующий в глиомагенезе.

Факторы внешней среды

Достоверно установить влияние факторов внешней среды на развитие опухолей головного мозга представляется достаточно сложной задачей, в частности, по причине низкой частоты встречаемости данных опухолей. Наибольший интерес исследователей привлекало использование мобильных телефонов в качестве риска развития злокачественных глиом: результаты ряда исследований достаточно противоречивы, однако большая часть из них говорит об отсутствии статистически достоверной связи между этими событиями. При этом, для установления единой точки зрения на проблему необходимо проведение долгосрочных исследований.

Ионизирующая радиация доказанно влияет на развитие злокачественных глиом. Этот метод, ранее используемый для лечения грибковой инфекции, в ряде случаев приводил к появлению вторичных злокачественных глиом через 10 и более лет после воздействия ионизирующей радиации. Более того, рутинное использование лучевой терапии для профилактики лейкемии привело к повышению количества случаев развития вторичных глиом головного мозга.

Мутации

Существует теория того, что астроцитомы grade 3 возникают как результат серии генетических aberrаций, медленно accumulating в течение длительного периода времени. Теоретически, при увеличении количества мутаций опухоль может прогрессировать (малигнизироваться). В качестве примера обычно приводится возможность возникновения глиобластом как *de novo*, так и в результате малигнизации глиом grade 2 и grade 3, и оба вида этих глиобластом имеют определенный набор мутаций. Эти отличия были транслированы в клиническую практику, поскольку выяснилось, что вторичные глиобластомы более чувствительны к воздействию лучевой и химиотерапии. Различия между двумя видами глиобластом обычно морфологически неочевидны, но клиническое течение

заболевания, данные МРТ и генетический профайл опухоли могут помочь диагностировать один или другой вид.

Мутации, произошедшие в опухоли, могут быть охарактеризованы ее молекулярным профайлом. Так, мутация гена p53, расположенного в 17 хромосоме считается «пусковым моментом» глиоматоза. Именно поэтому мутация p53 с повышенной частотой (более 65%) встречается в диффузных глиомах WHO grade 2. Данная мутация обычно проявляется дефектом запуска апоптоза и началом неконтролируемого деления опухолевых клеток. При этом, однако, исследования, изучавшие экспрессию гена p53, не выявили ее взаимосвязи с продолжительностью жизни пациентов с глиомами grade 3.

Ускорение клеточной пролиферации в глиомах может быть вызвано фактором роста, отдающим сигнал ядру клетки. Подтверждением этому служит повышенное количество рецепторов PDGFR-альфа более чем в 60% астроцитом низкой степени злокачественности. Кроме того, в случаях прогрессии опухолей grade 2 в опухоли grade 3 было отмечено накопление мутаций в виде потери гетерозиготности в хромосоме 10q и мутации гена-супрессора ретинобластомы. Другие исследования показали, что астроцитомы grade 3 и глиобластомы характеризуются повышенным уровнем эндотелиального фактора роста (VEGF) и повышенным количеством рецепторов к нему.

Дальнейшее накопление мутаций, таких как PTEN, мутация DCC, метилирование TIMP3, HRK, потеря гетерозиготности в хромосомах 10q, 19q, 22p может приводить к прогрессии астроцитомы grade 3 в глиобластому. Интересно отметить, что потеря гетерозиготности в хромосоме 19q с высокой частотой встречается у олигодендроглиальных опухолей и несет более благоприятный прогноз в результате возникновения большей чувствительности к химиотерапевтическим агентам. В астроцитомах делеции случаются в небольших фрагментах длинного плеча хромосомы 19 и в этом случае участвуют в ее прогрессии в более высокую степень злокачественности (grade). Эти данные в будущем, как ожидается, смогут активно использоваться в разработке персонализированной терапии внутримозговых опухолей.

Некоторые мутации обнаруживаются как в глиобластомах, так и в астроцитомах grade 3, но с разной частотой. Так, например, мутация гена p53 намного реже встречается в первичных глиобластомах (25%), чем в астроцитомах grade 3 (50%) и вторичных глиобластомах (65%). Кроме того, потеря гетерозиготности в хромосоме 10p встречается примерно у 8% глиобластом, возникающих вследствие малигнизации астроцитом grade 3, в сравнении с 50% у первичных глиобластом. Совершенно очевидно, что первичные глиомы, подвергающиеся процессу малигнизации до grade 3-4, в значительной степени отличаются по генетическому профилю от первичных глиобластом. Активные исследования ведутся в направлении поиска возможности использования этих различий для создания таргетной терапии опухолевых подтипов на основании их генетических особенностей.

1.4 Диагностика

Нейровизуализация

Компьютерная томография в диагностике глиом grade 3 в настоящее время играет второстепенную роль, зачастую будучи первым методом исследования при случайно выявленных опухолях (например, после черепно-мозговой травмы). Методика способна демонстрировать кровоизлияние в ткань опухоли, оценить степень отека вещества мозга и смещения срединных структур, а также дать ориентировочную оценку послеоперационным изменениям. При КТ-исследовании астроцитомы grade 3 и олигодендроглиомы grade 3 выглядят гиподенсными, окруженными зоной перифокального отека, иногда гетерогенно контрастируемые.

Магнитно-резонансная томография головного мозга с контрастным усилением – методика выбора в диагностике глиом grade 3. При этом МРТ не только играет главенствующую роль в диагностике, но и в планировании хирургической тактики, а также мониторинге результатов комплексного лечения названных опухолей. Оптимальным методом диагностики астроцитом и олигодендроглиом grade 3 является МРТ головного мозга с контрастным усилением, которая позволяет провести дифференциальный диагноз, определить

точку забора ткани при проведении биопсии, планировать проведение лучевой терапии, отслеживать ответ опухоли на проводимое адьювантное лечение [8,17].

МР-картина астроцитом grade 3 представляет собой опухоль без четких границ, гипоинтенсивную в T1WI и гиперинтенсивную в T2WI с перифокальным отеком. Контрастирование этих опухолей неоднородное, а примерно в 1/3 случаев признаков накопления стромой опухоли контрастного препарата не наблюдается совсем [211]. Наличие контрастируемой части опухоли говорит в пользу более злокачественной ее природы несмотря на то, что при биопсии может быть получен результат глиомы grade 2 (неинформативная биопсия как результат ошибки при ее проведении). Более точный диагноз позволяют установить такие режимы МРТ как МР-спектроскопия, МР-перфузия и ПЭТ-исследования. В ряд дифференциальных диагнозов (с той или иной степенью вероятности) следует включать глиомы более высокого и более низкого grade метастазы, первичную лимфому ЦНС, демиелинизирующие процессы, абсцесс мозга.

Нейровизуализация олигодендроглиом grade 3 имеет свои особенности. Классическая МР-картина этих опухолей – также гипоинтенсивные в T1WI и гиперинтенсивные в T2WI объемные образования, с преимущественной локализацией в больших полушариях. Наличие в строме опухоли кальцификатов может наталкивать на мысль об опухоли олигодендроглиальной природы, но не является определяющим признаком. Большинство олигодендроглиом grade 3 имеет какой-либо из паттернов накопления контрастного препарата, которое, как принято считать, является эквивалентом микроваскулярной пролиферации. При этом, однако, следует помнить, что отсутствие контрастирования не исключает идентичной природы опухоли, также, как и его наличие может встречаться и в группе олигодендроглиом grade 2 [146].

Олигодендроглиомы grade 3 с ко-делецией 1p/19q распространяются более диффузно (по МРТ) и имеют неомогенную интенсивность сигнала в режимах T1WI и T2WI, в отличие от олигодендроглиом grade 3 без названной ко-делеции, которые отличаются относительно четкими границами распространения и имеют гомогенный сигнал в обоих режимах сканирования [146, 361]. Также замечено, что

опухоли с ко-делецией 1p/19q реже локализуются в височной доле.

Следует отметить, что ни один из названных признаков не является специфичным. Для повышения точности дифференциальной диагностики с определенным успехом применяются технологии машинного обучения [5].

Удобным и информативным аналогом использования контрастного препарата является применение бесконтрастной ASL-перфузии, зарекомендовавшее себя эффективным методом диагностики [2].

Для проведения дифференциального диагноза между олигодендроглиомой grade 2 и олигодендроглиомой grade 3 с определенным успехом применяется МР-спектроскопия и исследование перфузионно-взвешенных изображений [296].

Для всех опухолей олигодендроглиальной природы проведение исследования наличия ко-делеции 1p и 19q является обязательным. Независимо от метода исследования ко-делеции, очень важно, чтобы была зарегистрирована потеря всего короткого плеча хромосомы 1p, а не частичные 1p делеции, которые могут наблюдаться и в астроцитомах высокой степени злокачественности. Подобные генетические aberrации не связаны с потерей плеча 19q и ассоциируются с негативным прогнозом заболевания [136].

В целом, олигодендроглиомы grade 3 не склонны к формированию дистантных метастазов, поэтому в рутинной практике исследование всего нейроаксиса при подобном диагнозе необоснованно. Только в тех редких случаях, когда у пациента возникают радикулярные симптомы, следует заподозрить лептоменингеальное метастазирование.

Данные нейровизуализации, несомненно, остаются крайне важными для установления окончательного диагноза. Это особенно актуально в случае биопсии опухоли, когда морфолог получает для исследования очень ограниченный ее объем, не всегда отражающий истинную гистологическую природу образования (с точки зрения степени ее злокачественности – grade). В этой ситуации клиницистам обязательно следует учитывать и МР-картину для решения вопроса о дальнейшей тактике лечения.

Данные нейровизуализации также использовались для попытки

прогнозирования течения заболевания, в том числе изучался паттерн накопления контрастного препарата стромой опухоли и его взаимосвязь с прогнозом.

Накопление контрастного препарата считается специфическим признаком злокачественных глиом (за редким исключением), основанным на патофизиологическом механизме нарушения гематоэнцефалического барьера. Результаты проведенных ранее исследований продемонстрировали значимость наличия и типа контрастирования в определении прогноза течения заболевания в данной группе пациентов. К примеру, кольцевидный тип накопления контрастного препарата при компьютерной томографии связан с плохим прогнозом у пациентов с глиомами grade 3 [317]. Меньший объем контрастного накопления коррелирует с более длительной продолжительностью жизни пациентов с глиомами grade 3 [76]. Тотальное удаление контрастируемой части опухоли является независимым предиктором лучшего прогноза заболевания у пациентов с олигодендроглиомами и астроцитомами grade 3 [160, 276]. Паттерн контрастирования при МР-исследованиях отражает биологические особенности опухоли и может существенно варьировать. С этой точки зрения особенно интересно исследование Wang Y. et al. [344] - авторы выделили 3 типа контрастирования глиом grade 3: фокальный, диффузный и кольцевидный. По данным исследователей, 83,6% опухолей имели признаки накопления контрастного препарата. При анализе результатов было выявлено, что паттерн накопления контрастного препарата коррелировал со степенью радикальности удаления опухоли: тотальное удаление чаще достигалось у пациентов с неконтрастируемыми (68,2%) или фокально контрастируемыми (70%) опухолями, чем с опухолями, имеющими диффузный (38,8%) или кольцевидный (49%) паттерны накопления контрастного препарата. Также установлено, что тип контрастирования являлся предиктором длительности общего и безрецидивного периода выживаемости пациентов – у пациентов с фокальным типом накопления контрастного препарата оба названных показателя были выше, нежели у тех пациентов, опухоли которых имели диффузный или кольцевидный типы накопления контраста. Возможным объяснением, предлагаемым авторами, является то, что опухоли, не накапливающие контрастный

препарат или накапливающие его фокально, в меньшей степени нарушают целостность гематоэнцефалического барьера и тем самым причиняют меньшую травму окружающей здоровой мозговой ткани, чем опухоли с диффузным и кольцевидным паттернами контрастирования. И действительно, широко известно, что злокачественные глиомы с кольцевидным контрастированием и некротической центральной частью характеризуются более агрессивным биологическим поведением, а глиомы grade 3 с подобным паттерном накопления контрастного препарата имеют худший прогноз лечения [317]. Кроме того, ряд исследований продемонстрировал взаимосвязь между вариантом контрастирования олигодендроглиом grade 3 и их принадлежностью к одному из трех типов (проневральный, невральный, мезенхимальный) и генетическому профайлу опухоли [146, 361, 165, 178]. Так, по данным Reyes-Botero 2014 [266], олигодендроглиомы grade 3 с нодулярным или кольцевидным типом контрастирования более часто относились к подтипу мезенхимальных.

Reyes-Botero et al. [266] с соавторами поставили своей целью определить взаимосвязь между контрастированием олигодендроглиом grade 3 и наличием в них ко-делеции 1p/19q. Прежде всего, было установлено, что контрастируемые опухоли имели больший объем, чем неконтрастируемые (145 см³ против 61 см³) и более часто инфильтрировали мозолистое тело. Более того, при гистологическом исследовании было установлено, что контрастируемые опухоли чаще характеризовались пролиферацией эндотелия сосудов, наличием некрозов и более высоким индексом пролиферативной активности. Контрастируемые опухоли с ко-делецией 1p/19q демонстрировали почти в половине случаев потерю длинного плеча хромосомы 9p и гена CDKN2A, в то время как в группе неконтрастируемых опухолей с той же генетической аберрацией подобных изменений зарегистрировано не было. В целом, генетический профайл контрастируемых олигодендроглиом grade 3 более сложный, чем неконтрастируемых – общее число хромосомных альтераций в группе контрастируемых опухолей (без учета ко-делеции 1p/19q) было достоверно выше, чем в группе неконтрастируемых. Более того, объем опухоли, вовлечение нескольких долей головного мозга в опухолевый

процесс, а также проращение опухолью мозолистого тела достоверно коррелировали с потерей длинного плеча хромосомы 9p и гена CDKN2A.

Ранние исследования продемонстрировали корреляцию между наличием ко-делеции 1p/19q и локализацией опухоли в лобной доле, а также гетерогенностью МР-сигнала и нечеткостью границ опухоли [146, 361, 165, 178]. Наличие мутации IDH также достоверно связано с локализацией в лобной доле, а кроме этого – с меньшей частотой кольцевидного паттерна контрастирования опухоли [99]. Поскольку мутация IDH - более раннее генетическое событие, чем ко-делеция 1p/19q, их совместное обнаружение в опухолях, локализуемых в лобной доле, более часто вполне объяснимо, поскольку практически все опухоли с этой хромосомной aberrацией являются IDH-мутантными [347]. Большая частота локализации опухолей с мутацией IDH1 в лобной доле может быть объяснена преимущественным онкогенным эффектом этой мутации в передних отделах мозга [177]. Важно отметить, что, несмотря на расхожее мнение о превалировании кольцевидного контрастирования в группе глиом IDH-дикого типа, в исследовании Reyes-Botero et al. [266] в 20% случаев опухолей с ко-делецией 1p/19q и наличием мутации IDH1 был выявлен подобный тип контрастирования.

Наличие мутаций и/или aberrаций может определять не только тип контрастирования опухоли, но и характер ее роста. Это подтверждают результаты исследования Jenkinson [146]: у опухолей с инфильтративным характером роста чаще обнаруживалась ко-делеция 1p/19q, в то время как при смешанном или узловом характере распространения этой aberrации не наблюдалось. Олигодендроглиомы grade 3 чаще демонстрировали ограниченный (узловой) характер роста, в то время как олигодендроглиомы grade 2 – смешанный или инфильтративный характер. Следует отметить, что эти соответствия не носили характер статистически достоверных. Наличие кальция в строме опухоли было достоверно связано с ко-делецией 1p/19q: у опухолей с таким генотипом кальцификация стромы отмечалась в 2 раза чаще. Диффузный характер роста был связан с отсутствием контрастирования на МР-изображениях, в то время как ограниченный (узловой) и смешанный соответствовал контрастируемым

опухолям. У 14 из 16 пациентов в исследуемой серии (все – первичный опухоли) четкая граница опухоли в режиме T1WI соответствовала отсутствию ко-делеции 1p/19q; при этом, однако, в 38% случаев опухолей с подобной хромосомной аберрацией ее граница в этом режиме МРТ была неубедительной.

В настоящее время отмечается высокий интерес к радиогеномике – поиску соответствий между данными МРТ/ПЭТ-КТ и молекулярно-генетической картиной опухоли [30]. В частности, ряд исследователей предлагали прогностические модели для идентификации опухолей с наличием ко-делеции 1p/19q на этапе МР-диагностики. Так, Park et al. [244] проанализировали снимки 175 пациентов с глиомами grade 2 и набрали контрольную группу для верификации нового алгоритма диагностики: по полученным ими данным, ограничение диффузии и инвазия пиальной оболочки являлись независимыми предикторами наличия ко-делеции 1p/19q в группе IDH1-мутантных глиом.

К сожалению, в данной работе не проводилось тестирование мутации IDH-2 и исследование признака T2/FLAIR mismatch. По данным Kanazawa et al. [152], при наличии 3 признаков – кальцификатов в строме опухоли, нечетких ее границ и кистозного компонента – вероятность выявления ко-делеции 1p/19q составляла более 95%. Ранее цитируемое исследование Broen et al. [58] на большом клиническом материале подтвердило 100% положительную прогностическую значимость для признака T2/FLAIR mismatch в группе IDH-мутантных астроцитом без ко-делеции 1p/19q, но результаты не были валидизированы на группе новых пациентов.

Послеоперационный контроль

Регулярные МР-сканирования проводятся в послеоперационном периоде в течение всего цикла лечения для оценки эффективности выбранного протокола терапии. В этой ситуации уменьшение размера зоны контрастирования обычно говорит о регрессе заболевания; при этом увеличение размеров контрастируемой зоны не обязательно является признаком прогрессии опухоли – это могут быть ранние постлучевые изменения, поскольку облучение может вызвать отек

вещества мозга и разрушение гематоэнцефалического барьера, что выражается в виде накопления контрастного препарата (феномен, обозначаемый как «псевдопрогрессия»). Кроме того, поздние постлучевые изменения – постлучевой некроз – также могут имитировать прогрессию опухоли. Для дифференциального диагноза этих процессов используется ПЭТ-КТ, ОФЭКТ с таллием-201 и МР-спектроскопия. При МР-спектроскопии опухоль выглядит как повышение пика холина и снижения N-ацетиласпартата. Лучевой некроз характеризуется снижением обоих названных показателей. Но и МР-спектроскопия оказывается достаточно ограниченной в своих возможностях в случаях сочетания опухоли и постлучевого некроза.

Более интенсивное накопление контрастного препарата в зоне удаленной опухоли, таким образом, может быть проявлением псевдопрогрессии, рецидива, малигнизации опухоли (до глиобластомы) или лучевого некроза.

Позитронно-эмиссионная томография

Несмотря на то, что МРТ является «золотым стандартом» диагностики глиом grade 3, в ряде случаев полученной с его помощью информации может быть недостаточно для принятия клинического решения. Вспомогательной и высокоинформативной методикой является позитронно-эмиссионная томография, позволяющая оценивать интенсивность накопления радиофармпрепарата и косвенно - степень биологической активности (злокачественность) опухоли [24]. С этой целью используются различные радиофармпрепараты (трейсеры).

1. ^{18}F -флуордезоксиглюкоза – FDG. Его действие основано на активизации гликолиза в опухолевых клетках. Это наиболее часто используемый РФП, который попадает в клетку путем Na-зависимого транспорта глюкозы. Как и нормальная молекула глюкозы, ^{18}F -FDG в клетке подвергается процессу фосфорилирования с последующим захватом продукта реакции опухолевыми клетками. Ряд исследований продемонстрировали взаимосвязь между индексом накопления радиофармпрепарата (ИН РФП) ^{18}F -FDG и прогнозом заболевания, однако высокий уровень захвата этого трейсера здоровыми клетками головного

мозга зачастую делает неотличимыми контуры опухоли и мозговой ткани [329]. В настоящее время рекомендации использования данного РФП в нейроонкологии ограничиваются дифференцированием опухолевых процессов в головном мозге от воспалительных и диагностикой лимфом ЦНС.

2. ^{11}C -метионин -используется в нейроонкологии с начала 1980 годов. Он попадает в клетку через ее мембрану путем транспорта аминокислот через независимые ионные каналы. Преимуществом его использования является высокая избирательность накопления данного РФП опухолью, а не клетками здоровой мозговой ткани. Недостатком является короткий период полураспада (20 минут), требующий наличия собственного циклотрона в лаборатории [29].

3. ^{18}F -флуорэтил-L-тирозин – ^{18}F -FET – тирозиновый аналог радиофармпрепарата, который аккумулируется в опухоли, не накапливаясь в белках. Транспорт в клетку аналогичен транспорту ^{11}C -метионина. Преимуществом использования является длительный период полураспада (110 минут), однако с диагностической точки зрения в нейроонкологии его применение ограничено ввиду лишь умеренного накопления данного РФП некоторыми диффузными глиомами grade 2-3 [23]; высокий ИН РФП регистрируется в случае ишемического поражения и демиелинизирующего процесса.

4. ^{18}F -флуоротимидин – ^{18}F -FLT -синтезирован в 1998 году и представляет собой нуклеозид, используемый для измерения и визуализации синтеза ДНК. Он проникает в клетку путем диффузии и в этой связи разрыв гематоэнцефалического барьера для него является фактором, существенно способствующим этому процессу. Отмечается высокое накопление данного РФП в соматических опухолях (рак легкого, меланома, неходжкинская лимфома); в опухолях мозга он накапливается достаточно быстро (5-10 минут), что требует особенной организации исследования. В мозговой ткани практически не накапливается, чем обеспечивает высокий контраст с опухолью.

5. ^{11}C -холин и ^{18}F -флуорохолин – изначально использовались при ПЭТ-исследования злокачественных опухолей предстательной железы, а целях нейроонкологической диагностики применяются с 2002 года. Холин -

фосфолипидный предшественник структур мембраны клетки. В норме высокий индекс его накопления наблюдается в сосудистом сплетении, венозных синусах и пинеальной железе. Ложноположительные результаты исследования могут регистрироваться при воспалительных гранулемах, абсцессах мозга, туберкулезе, демиелинизирующем процессе

6. ^{18}F -флуорофенилаланин – ^{18}F -FDOPA – изначально синтезирован для оценки функции пресинаптической передачи у пациентов с нейродегенеративными заболеваниями и расстройствами движений. В настоящее время разрешен для оценки рецидивов опухолей мозга и активно исследуется с целью возможности использования для предоперационной диагностики. Он проникает в клетку через независимые ионные каналы и не зависит от целостности гематоэнцефалического барьера. Наблюдается минимальное накопление ^{18}F -FDOPA корой головного мозга, но более существенное – подкорковыми узлами, в ряде случаев затрудняя оценку патологического очага данной локализации.

К экспериментальным методикам ПЭТ-исследований в нейроонкологии относятся работы с использованием в качестве радиофармпрепарата ^{68}Ga -ПСА (простат-специфичный антиген), накопление которого отмечено в глиобластомах [226], белков-митохондриальных транслокаторов, флуоромисодазола (huroxia imaging), а также синтетических аминотрейсеров.

В настоящее время наиболее широко распространена методика ПЭТ-КТ с ^{11}C -метионином, которая обладает рядом собственных преимуществ: она демонстрирует высокую чувствительность и специфичность в диагностике глиом, их степени злокачественности (grade), точности оценки границ распространения опухоли, дифференциального диагноза рецидива опухоли и постлучевого некроза, а также прогнозирования течения заболевания на основании индекса накопления радиофармпрепарата. Для оценки изображений ПЭТ-КТ с ^{11}C -метионином используется как качественный (визуальный), так и полуколичественный методы. Большинство исследователей используют индекс накопления радиофармпрепарата, сравнивая максимальное значение данного показателя с контрлатеральным корковым веществом той же области. Недостатком данного

метода является тот факт, что результат исследования не отражает общего или среднего показателя ИН РФП в опухоли, а лишь в конкретной точке (строго говоря, в 1 вокселе), а также зависит от технических особенностей выполнения.

Более поздние исследования в этой области (изначально проводимые не на опухолях ЦНС) были посвящены изучению объема опухоли с помощью FDG-PET. Наиболее часто используемые показатели для этой модальности исследования – метаболический объем опухоли и полный гликолиз образования, которые оказались прогностически значимыми для рака легкого, опухолей головы и шеи, а также женской репродуктивной системы. Метаболический объем опухоли – ее объем в определенных границах, значение этой границы определяется исследователем. При этом следует отметить, что FDG-PET не является оптимальным для изучения объема глиом вследствие высокого физиологического уровня захвата РФП мозговой тканью. В этом от нее выгодно отличается PET-MET, где контраст между опухолью после накопления ею РФП и мозговой тканью выражен, и это позволяет проводить волюметрические исследования [38], [116]. Позднее было установлено, что пациенты с большим метаболическим объемом опухоли имели худший прогноз лечения [111]. Kobayashi et al. [169] предложили новый параметр – общий объем поглощения РФП (11С-метионина) опухолью, который, по сути, является интегралом по пространству стандартизированного показателя поглощения (SUV) РФП в пределах опухолевых границ, предполагая, что если SUV в каждом вокселе представляет плотность и активность опухоли, то данный показатель теоретически может отражать общий объем опухоли. При этом следует отметить, что в случае олигодендроглиом индекс накопления РФП выше, чем у астроцитом. Именно с этой особенностью столкнулись Kobayashi et al. [169] в своей работе, по результатам которой была установлена достоверная взаимосвязь между показателями метаболического объема опухоли, общим объемом поглощения ею РФП и прогнозом лечения пациентов, но только для астроцитом; при включении в анализ пациентов с олигодендроглиомами и олигоастроцитомами (по классификации WHO CNS tumors 2007) названные параметры теряли свою прогностическую значимость.

Ряд исследований продемонстрировали, что ИН РФП при ПЭТ-КТ с ^{11}C -метионином обладает прогностической значимостью. В большинстве случаев для оценки данного показателя использовалось соотношение ИН в опухоли и в мозговой ткани. Транспорт ^{11}C -метионина в клетку осуществляется в основном путем Na-зависимого механизма и подвержен влиянию целого ряда факторов, таких как pH среды, концентрация гормонов, аминокислот, а также пролиферативной активности клеток за счет повышенной экспрессии транспортных молекул. В исследовании убедительно продемонстрирована корреляция высокого ИН РФП ^{11}C -метионина с более злокачественными участками опухоли, а также тот факт, что дооперационный ИН РФП коррелирует с прогнозом лечения заболевания [220]. Подобные результаты получены и другими авторами, но они включали в исследуемую группу в основном (или исключительно) пациентов с доброкачественными глиомами, в то время как большая часть пациентов группы Kobayashi et al. [169] была представлена пациентами со злокачественными глиомами, и они не получили статистически достоверной корреляции между названными показателями (хотя кривые Каплана-Майера имели схожие тренды во всех аналогичных исследованиях).

Возвращаясь к показателю общего объема поглощения РФП опухолью, следует сказать, что он отражает одновременно и метаболический объем опухоли, и максимальный индекс накопления радиофармпрепарата в отдельно взятом вокселе. Существует как минимум три причины, почему опухоли большего размера имеют худший прогноз: 1) «обкрадывание» опухолью окружающей мозговой ткани кислородом и питательными веществами; 2) свободные радикалы, цитокины и электролиты, выделяемые опухолью, воздействуют на прилежащую мозговую ткань в большем количестве; 3) масс-эффект, вызываемый опухолью, повышает внутричерепное давление и способствует развитию неврологического дефицита. В этой связи тот факт, что опухоли с большим показателем метаболического объема обуславливают худший прогноз лечения, вполне объясним. Несмотря на то, что по данным МРТ также можно судить об объеме опухоли, все чаще высказывается мнение о том, что ПЭТ-исследования с этой

точки зрения более информативны и точны, поскольку отражают аккумуляцию РФП в клетках опухоли, в то время как МРТ с контрастным усилением демонстрирует зону разрушения гемато-энцефалического барьера, а изменения в режиме FLAIR могут соответствовать как опухоли, так и перитуморальному отеку [111], [215].

Несмотря на преимущества ПЭТ-исследований с ^{11}C -метионином, у методики есть недостатки, в частности, короткий (20 минут) период полураспада изотопа, требующий наличия циклотрона и возможности автоматического синтеза РФП в лаборатории. Альтернативой ему может служить новый радиофармпрепарат – F-fluoroethyl tyrosin (FET). Объем опухоли, измеренный с его использованием, также четко коррелировал с прогнозом заболевания у пациентов с глиобластомой [305].

Прогностическая значимость ПЭТ-исследований в зависимости от выбора радиофармпрепарата – L-метил- ^{11}C -метионин (MET) и флуорин-18-флуордезоксиглюкоза (FDG) была продемонстрирована в нескольких исследованиях [38], [84], [169]. Недостатком этих радиофармпрепаратов являются высокий «физиологический» захват FDG и быстрый метаболизм MET. В этой связи многообещающим РФП может стать O-(2-(^{18}F)-fluoroethyl)-L-tyrosine = (FET)-PET, характеризующийся высокой специфичностью и метаболической стабильностью [132], [113]. Особого внимания заслуживает динамическое ПЭТ-КТ, результаты которого, как показал ряд исследований, могут использоваться для прогнозирования сроков общей и безрецидивной выживаемости пациентов со злокачественными глиомами [3, 144, 305].

Как было сказано выше, различные режимы МРТ достаточно часто используются для попытки определения наличия/отсутствия генетических маркеров опухоли. При этом возможности ПЭТ в этой области остаются еще малоизученными. Отдельные исследователи комбинировали две названные модальности нейровизуализации для получения информации о прогнозе заболевания.

С позиции эффективности комбинирования модальностей статической ПЭТ

(FET-PET) и МРТ в прогнозировании течения и исходов заболевания у пациентов с глиомами grade 3 особенный интерес представляет работа Bette et al. [51]. Ретроспективное исследование проведено с участием 46 пациентов с диагнозом глиомы grade 3, при этом случаи глиоматоза мозга исключались. В качестве результатов исследования авторы декларируют следующее: объем опухоли, измеренный по данным ПЭТ, индекс накопления радиофармпрепарата >2 , в сочетании с объемом контрастируемой части опухоли по данным МРТ, являются предикторами продолжительности жизни пациентов с глиомами grade 3; глиомы с олигодендроглиальной дифференцировкой демонстрируют более высокие индексы накопления радиофармпрепарата. Тем не менее, работа имеет ряд недостатков: в группу пациентов включены первичные пациенты и пациенты с рецидивом опухоли; несмотря на год издания – 2016 – авторы используют предыдущую версию классификации опухолей ЦНС WHO 2007 и потому сохраняют в исследуемой группе олигоастроцитому; не исследуется наличие делеции 1p/19q в опухоли, морфологические особенности описываются достаточно туманно – «опухоль с олигодендроглиальной дифференцировкой».

При сравнении степени злокачественности опухолей (grade) посредством ПЭТ-исследования с ^{11}C -метионином были установлены средние значения ИН РФП опухоль/мозговая ткань для каждой из степеней: диффузные глиомы $2,24 \pm 0,90$, глиомы grade 3 $3,05 \pm 1,02$ и глиобластомы $5,03 \pm 1,65$. Deuschl [93] и Takano [308] предложили коэффициент равный 2 для отграничения диффузных и злокачественных глиом по результатам ПЭТ-исследования, но небольшой объем выборки не позволил сделать статистически достоверных выводов. ^{18}F -FET и ^{18}F -FDG также продемонстрировали существенные различия в ИН РФП при исследовании доброкачественных и злокачественных глиом: Gempt et al. [113]. на большом клиническом материале установили пограничное значение ИН РФП для этих двух групп опухолей при исследовании с ^{18}F -FET большим $2,26$, а Rapp et al. [260] – большим $2,5$.

Существенно меньше исследований на эту тему были посвящены изучению ^{18}F -FDOPA, предложив SUV_{\max} 2.72 и SUV_{mean} 2.5 соответственно в качестве

«водораздела» между доброкачественными и злокачественными глиомами [224]. Большая часть цитируемых выше исследований проводилась в «домолекулярную эру», когда глиомы IDH-дикого типа (глиобластомы) на раннем этапе онкогенеза и с морфологией диффузной глиомы относились именно в группу диффузных глиом, будучи, в действительности, опухолью более злокачественной по своим свойствам и прогнозу. Кроме того, и в группе рецидивных опухолей, оценка степени злокачественности также не может считаться релевантной, поскольку свое влияние на опухоль оказывают лучевая и химиотерапия.

Количество работ, определяющих взаимосвязь между данными нейровизуализации и генетическим профайлом опухоли достаточно велико, однако подавляющее их большинство сконцентрировано на результатах МР-исследований. Те немногочисленные работы с использованием ^{18}F -FDG не выявили статистически достоверных отличий между глиомами grade 2-3 с наличием и отсутствием мутации IDH в активности накопления РФП. Не обнаружены эти различия и в группе пациентов с доброкачественными глиомами, ни (отдельное исследование) в группе со злокачественными. Лишь в одном исследовании продемонстрировано, что глиобластомы IDH-дикого типа характеризуются большим накоплением ^{18}F -FDG при ПЭТ-исследовании, чем IDH-мутантные астроцитомы; однако, следует сказать, что и без учета мутационного статуса опухоли, подобные закономерности также регистрируются [51], [335]. Научная работа с использованием ^{11}C -метионина продемонстрировала большее накопление данного РФП во всей группе глиом grade 2-4 IDH-дикого типа, однако – что удивительно – при выделении отдельной группы глиобластом эта разница уже не была столь очевидной [195]. Интересно, что в работе с использованием ^{18}F -FDOPA его накопление было выше в группе IDH-мутантных глиобластом [334]. При этом, однако, последующие исследования не смогли повторить его результат. Говоря о ко-делеции 1p/19q, следует сказать, что применение ^{18}F -FET характеризовалось большим его накоплением в опухолях с названной абберацией (чувствительность 100%, специфичность 6,7%, иными словами, низкий ИН РФП практически гарантированного говорит об отсутствии ко-делеции) [51]. При этом

работы с использованием ^{18}F -FDOPA не продемонстрировали взаимосвязи между его накоплением и наличием ко-делеции 1p/19q. Возможно, небольшой объем исследований и их ретроспективный характер не позволили получить статистически достоверных результатов.

Отдельным направлением в клиническом использовании методики ПЭТ является планирование лучевой терапии после удаления опухоли. В этой ситуации принципиально важным является определение границ опухолевого поражения, с тем чтобы уберечь здоровую ткань от лучевого воздействия. Методика ПЭТ в ряде случаев позволяет обнаружить опухолевую ткань, не видимую при МРТ-исследовании. Другим направлением ПЭТ-исследований является проведение дифференциального диагноза между рецидивом опухоли постлучевыми изменениями (псевдопрогрессией и/или лучевым некрозом). Псевдопрогрессия – это подострая (в течение 12 недель) реакция на лучевую терапию. Обычно МРТ в этих случаях демонстрирует образование, интенсивно накапливающее контрастный препарат и с выраженным перифокальным отеком, которое не требует лечения и подвергается спонтанному регрессу. В отличие от псевдопрогрессии, лучевой некроз – более позднее событие, возникающее через 6 месяцев (но иногда и существенно позднее). Он также характеризуется накоплением контрастного препарата, перифокальным отеком и масс-эффектом, в значительной степени напоминая опухолевую прогрессию. МРТ не способно дифференцировать прогрессию опухоли от псевдопрогрессии или лучевого некроза, даже с использованием специальных режимов (МР-спектроскопия и так далее). В этой ситуации использование ПЭТ может решить проблему дифференциального диагноза.

Остается неотвеченным вопрос – какой из радиофармпрепаратов наиболее эффективно использовать в этих целях? Наиболее часто используются ^{11}C -метионин и ^{18}F -FDG. Крупный мета-анализ, включающий 26 исследований и 780 пациентов, продемонстрировал относительно высокую точность для обоих трэйсеров в дифференциальной диагностике прогрессии/псевдопрогрессии (лучевого некроза) [51]. В то время как оценка ^{18}F -FDG была визуальной,

качественной, регистрация результатов ПЭТ с ^{11}C -метионином имела более точный, количественный характер. В обоих случаях прогрессия опухоли характеризовалась более высоким ИН РФП, чем постлучевые изменения. В целом, ^{11}C -метионин внедрен в клиническую практику для проведения дифференциального диагноза между прогрессией опухоли и псевдопрогрессией/лучевым некрозом, и при визуальном (качественном) анализе разногласий между исследователями нет; споры ведутся об установлении пограничного значения для этого дифференциального диагноза для возможности проведения различий на основании количественных значений. Уровень накопления ^{11}C -метионина при этих двух состояниях может отражать более сложные патофизиологические события: в то время как при лучевом некрозе РФП проникает в клетку вследствие разрушенного гематоэнцефалического барьера, при рецидиве опухоли трейсер поступает в нее путем активного транспорта. И сам лучевой некроз, несмотря на термин, может отражать повышенную биологическую активность за счет воспалительных процессов и реактивного глиоза. Кроме того, не следует забывать о возможном сочетании прогрессии опухоли и лучевого некроза.

Цель ПЭТ-исследований при глиомах – исключить неопухолевые образования, дифференцировать глиомы от других опухолей и получить информацию для суждения о степени злокачественности (grade) глиомы, а также, насколько это возможно, о прогнозе лечения [204].

Каждый из РФП имеет свои особенности и не существует универсального паттерна их накопления в зависимости от гистологии опухоли или ее grade. Несмотря на то, что обычно ИН РФП в глиомах grade 3 выше, чем в диффузных, и для ^{11}C -метионина, и для ^{18}F -FET наблюдается некоторая особенность: олигодендроглиомы grade 2 характеризуются более высоким ИН РФП, чем астроцитомы grade 2 и 3. В качестве объяснения этому феномену приводятся такие объяснения как наличие большего количества сосудов в олигодендроглиоме, а значит, больший объем крови в ней и больший объем поглощенного РФП, большая клеточная плотность олигодендроглиом и более высокая скорость обновления

клеток в них [127].

1.5 Клинические проявления

Глиомы grade 3 манифестируют симптоматикой, которая определяется их локализацией в головном мозге. Принимая во внимание темпы роста этих опухолей, симптоматика прогрессирует в течение достаточно короткого промежутка времени (несколько недель – несколько месяцев), в то время как доброкачественные глиомы обычно дебютируют с эпилептических приступов и развиваются в течение нескольких лет. Следует, однако, помнить, что, как и при любых злокачественных глиомах, манифестация заболевания может быть достаточно быстрой в результате кровоизлияния в строму опухоли.

Типичная локализация глиом grade 3 – белое вещество, преимущественно лобных долей, хотя известна и иная локализация, в том числе инфратенториальная и спинной мозг. Описаны редкие случаи лептоменингеального метастазирования и крайне редкие – метастазирования за пределы ЦНС.

Несмотря на то, что общая продолжительность жизни пациента при данном диагнозе может превышать 10 лет, все же случаев излечения зарегистрировано не было и все пациенты погибали от прогрессии опухоли.

В очень редких случаях (около 1% от всех глиом grade 3), они располагаются в мозжечке, что сопровождается соответствующей клинической симптоматикой – нарушением статики и походки, адиадохокинезом, дизартрическими расстройствами, а в случае окклюзии опухоль ликворных путей – симптомами внутричерепной гипертензии.

Все симптомы, вызываемые глиомами grade 3 (как и иными внутримозговыми опухолями), можно разделить на 3 группы: 1) повышение внутричерепного давления; 2) инфильтрация отдельных областей головного мозга и нарушение соответствующей функции; 3) раздражение прилегающей условно-здоровой мозговой ткани, проявляющееся эпилептическими приступами.

1.6 Морфология и генетика опухоли

Морфологическая картина

Отнесение глиомы к той или иной степени злокачественности всегда подвержено существенной вариабельности при анализе разными специалистами; причиной этого, в частности, может быть и адекватность полученного образца для постановки диагноза, что, в свою очередь, определяется методом забора опухоли – открытая операция/стереотаксическая биопсия (СТБ). Согласно классификации St. Anne/Mayo, критериями для отнесения глиальной опухоли к одной из четырех степеней злокачественности (grade) является наличие или отсутствие следующих критериев: ядерная атипия, наличие митозов, пролиферация эндотелия сосудов, наличие некрозов. По определению, глиомы grade 3 должны демонстрировать наличие ядерной атипии и повышенное количество митозов.

Астроцитомы grade 3 часто выглядят гистологически неоднородными, состоящими из участков опухоли низкой и высокой степени злокачественности, что отражает их природу (в большинстве случаев) – эволюция от менее злокачественной формы к более злокачественной. Индекс Ki-67 обычно составляет 5-10%, но может варьировать в пределах значений от доброкачественных глиом до глиобластомы, в том числе в пределах одного опухолевого образца. Интересно, что отнесение опухоли к тому или иному grade не всегда одинаково у разных патоморфологов, и часто пациенты с идентичными морфологическими диагнозами и тактикой лечения имеют различный прогноз [326]. Именно это послужило причиной исследований в направлении генетических особенностей опухолей, очередному пересмотру WHO classification в 2016 году и, в частности, исключении из нее диагноза «олигоастроцитомы».

Диагноз *олигодендроглиомы grade 3* еще два десятилетия назад был патоморфологическим. Клинические наблюдения за пациентами, демонстрировавшими лучший прогноз лечения в сравнении с астроцитомами той же степени злокачественности (grade) выявили факт большей чувствительности этих опухолей к трехкомпонентной химиотерапии (прокарбазин, винкристин, нитрозомочевина) и характерных генетических aberrаций в виде ко-делеции

1p/19q [321], стало одной из причин пересмотра классификации опухолей ЦНС WHO в 2016 и, в частности, исключения из нее (анапластической) олигоастроцитомы.

В течение длительного периода времени основой клинической классификации внутримозговых опухолей было их деление на степени злокачественности (grade) – процесс, основанный на достаточно субъективных впечатлениях патоморфолога. В связи с этим нередко возникали расхождения диагнозов в группах доброкачественных глиом и глиом grade 3 [323]. Важно отметить, что олигодендроглиомы grade 2 имели больше общих свойств с олигодендроглиомами grade 3, нежели с астроцитомами grade 2.

Как и все диффузные глиомы, олигодендроглиомы grade 3 диффузно инфильтрируют мозговую ткань, в отличие от астроцитом, в гистологических препаратах могут быть найдены отдельные участки четких границ с неизменной мозговой тканью. Гистологически олигодендроглиомы grade 3 характеризуются наличием круглых или овальных клеток с неярким хроматином. Плотноклеточность выражена мало или умеренно. В связи с наличием перинуклеарного «ободка» морфологию этих клеток часто описывают как «яичница». Другой характерной особенностью является наличие множества ветвящихся сосудов. Кроме того, в структуре опухоли отмечается наличие митозов, клеточной атипии, микроваскулярной пролиферации.

Гистологические критерии отличия астроцитомы grade 3 и олигодендроглиомы grade 3 достаточно субъективны, и разные специалисты могут по-разному трактовать препараты [323]. После открытия хромосомной aberrации (ко-делеции 1p/19q, характерной для олигодендроглиом grade 2-3) соответствующий диагноз устанавливался во многом в зависимости от ее наличия. Но было бы ошибочно полагать, что олигодендроглиом grade 2-3 без названной ко-делеции не существует, поскольку подобные опухоли также встречаются, и они отличаются от астроцитом.

Говоря о признаках анаплазии в астроцитомах grade 3, следует сказать, что наличие некроза в опухоли имеет существенно меньшее прогностическое значение,

чем в астроцитарных злокачественных глиомах. В настоящее время продолжается дискуссия о правомерности диагноза глиобластомы с олигодендроглиальным компонентом. Многие из этих опухолей демонстрируют биологическое поведение, характерное для глиобластомы, и имеют схожий генетический профиль. При этом в подобных опухолях ко-делеция 1p/19q встречается редко, в то время как амплификация EGFR и потеря плеча хромосомы 10q, характерные для злокачественных астроцитарных глиом – часто.

В ряду морфологического дифференциального диагноза олигодендроглиомы grade 3 могут присутствовать нейроцитомы, пилоидная астроцитомы и эпендимомы; наличие мутации IDH-1 позволяет отличить диффузные глиомы от других опухолей.

Сложной проблемой отнесения глиальных опухолей к той или иной степени злокачественности является существенная их гетерогенность, иными словами, наличие в одном образце опухоли нескольких участков с различной гистологической картиной. Это особенно актуально, когда забор материала таков, что морфолог для анализа получает более доброкачественный участок или неспецифическую (мозговую) ткань в случае биопсии злокачественной глиомы. Это усугубляется отсутствием достоверных иммуногистохимических маркеров.

Установить пропорцию активно делящихся клеток в строме опухоли позволяет исследование маркера Ki-67: у опухолей grade 3 он выше, чем у глиом grade 2, но ниже, чем у глиобластом. Ряд исследований показали, что этот маркер может быть эффективно использован для отнесения опухоли к той или иной степени злокачественности и косвенно может определять прогноз лечения.

Генетика

Молекулярная стратификация глиом grade 3 по Grimm SA [120] представлена на рисунке 1.

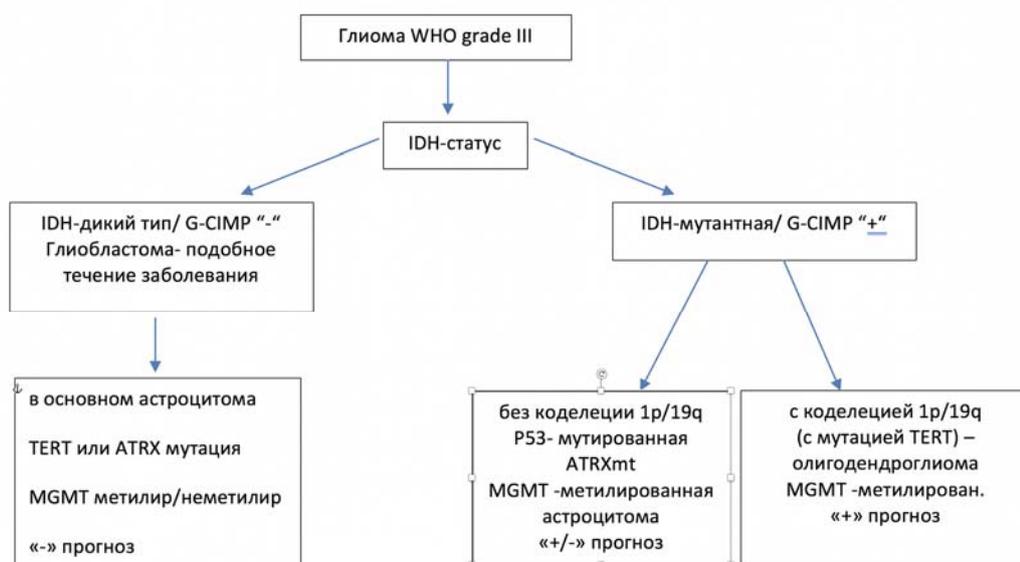


Рисунок 1 - Молекулярная стратификация глиом grade 3 Grimm SA [120]

Современная классификация WHO classification of CNS tumors выделяет следующие типы глиом grade 3, учитывая их морфологическую картину и генетический профайл:

1. Астроцитомы grade 3:

1.1 Астроцитомы grade 3 IDH-мутантная;

1.2 Астроцитомы grade 3 с неопределенным IDH статусом.

2. Олигодендроглиома grade 3:

2.1 Олигодендроглиома grade 3 с мутацией IDH и ко-делецией 1p/19q;

2.2 олигодендроглиома grade 3 с невыясненным статусом мутации IDH и ко-делеции 1p/19q.

3. Плеоморфная ксантоастроцитомы grade 3.

4. Ганглиоглиома grade 3.

5. Эпендимомы grade 3.

6. Злокачественная глиома с пилоидными характеристиками.

Последние три нозологии не являются предметом изучения настоящей работы.

Несмотря на определенное прогностическое значение морфологической классификации, зачастую имеет место различная трактовка гистологического препарата морфологами, особенно в случае дифференциального диагноза между астроцитомой grade 3 и глиобластомой [175]. В целом, спектр генетических нарушений в астроцитомах и олигодендроглиомах grade 3 достаточно обширен [28]. Современные диагностические возможности постоянно расширяются и позволяют фиксировать все большее число генетических особенностей опухоли [27,27]. В последние годы проведение широкомасштабных исследований генетического и эпигенетического статуса опухолей привело к изменению взглядов на биологию опухолей ЦНС и пересмотру классификации этих опухолей в 2016 и 2021 году. Одним из наиболее важных открытий в этом ряду была идентификация изоцитратдегидрогеназы-1 (IDH-1) кодон 132-гена, кодирующего возможность биохимической трансформации, альфа-кетоглутарата в 2-гидроксиглутарат. Мутации IDH-1 (и реже IDH-2) достаточно редко встречаются в первичных глиобластомах, но обнаруживаются практически во всех вторичных глиобластомах и диффузных глиомах, особенно олигодендроглиомах. Известно, что пациенты с IDH-мутантной глиобластомой имеют лучший прогноз лечения, чем пациенты с астроцитомой grade 3 IDH-дикого типа [126]. Выявление названной мутации характерно для супратенториальных опухолей и достаточно редко встречается в опухолях мозжечка [49] и тем более ствола мозга [25].

Изоцитратдегидрогеназа – группа ферментов, катализирующих окислительное декарбоксилирование изоцитрата в альфа-кетоглутарат. В организме человека функционируют 3 типа IDH: IDH1, IDH2 и IDH3, при этом IDH1 присутствует в цитозоле/пероксисомах, а IDH2 и IDH3 в митохондриях. IDH1, IDH2 являются НАДФ-зависимыми, а IDH3 – НАД-зависимым и только он участвует в цикле трикарбоновых кислот. Мутантный ген IDH1/2 катализирует конверсию альфа-кетоглутарата в 2-гидроксиглутарат и, как считается, участвует в антионкогенном механизме [7]. Кроме глиом, этот фермент встречается в других опухолях – хондросаркома, острая миелогенная лейкемия и считается, что накопление 2-гидроксиглутарата участвует в онкогенезе при развитии названных

опухолей [231].

В глиомах мутации IDH встречаются в кодоне 132 (IDH1), что составляет примерно 90% от всех названных мутаций, и кодоне 172 (IDH2). IDH1/2 мутации встречаются примерно в 90% всех глиом 2-3 grade и в 5% глиобластом [213]. Мутация IDH выявляется как в первичных, так и в рецидивных опухолях, а также во всех опухолях при первично-множественном характере поражения головного мозга [369], [307], что позволяет сделать вывод о раннем появлении этой мутации в процессе онкогенеза и ее важной роли в нем. Следует отметить, что сам механизм к настоящему времени не является до конца изученным. Существует несколько рабочих гипотез: альфа-кетоглутарат и 2-гидроксиклутарат схожи по биохимической структуре, и второй конкурирует с первым за ферменты и побеждает, что приводит к глобальному метилированию CpG в ДНК глиом (появление генотипа G-CIMP). Таким образом происходит онкогенез в случае глиом пронеурального типа по Verhaak [228]. С учетом особой роли данной мутации в онкогенезе глиом, ее ингибирование могло бы – теоретически – существенно повлиять на методику и результаты лечения глиальных опухолей. При этом в экспериментальных исследованиях названный эффект ингибирования мутации IDH1/2 крайне противоречив: ингибиторы подавляют пролиферацию IDH1-мутантных клеток глиомы, но ингибирование самой мутации неэффективно или работает только в течение ограниченного периода времени [272].

Установлено, что глиомы различной степени злокачественности (grade) с наличием мутации IDH имеют схожий эпигенетический профайл [82]. Таким образом, IDH-мутантные опухоли формируют группу, отдельную от опухолей дикого типа по названной мутации. Этот аргумент подтверждается результатами исследований предиктивности промотера O⁶-метилгуанин-ДНК-метилтрансферазы (MGMT): выяснилось, что его наличие ассоциируется с более высокой эффективностью химиотерапии алкилирующими агентами в группе глиом grade 3 IDH-1 дикого типа, в то время как в группе IDH-1 мутантных опухолей аналогичной гистологической природы наличие/отсутствие MGMT метилирования не имело значимой прогностической роли [354].

В целом, следует отметить, что продолжительность жизни пациентов с астроцитомами grade 3 IDH-дикого типа выше, чем у пациентов с глиобластомами [126]. При этом, однако, в группах пожилых пациентов с астроцитомами grade 3 IDH-дикого типа и глиобластомами различий в сроках общей выживаемости не наблюдалось [320]. Поскольку CIMP negative астроцитомы grade 3 с течением времени прогрессируют до глиобластомы, различия в продолжительности общей выживаемости могут отражать лишь факт верификации гистологического диагноза на более ранней стадии развития опухоли. Другим возможным объяснением может служить потенциальное выделение в будущем 2 групп среди CIMP negative злокачественных глиом: с худшим («глиобластома-подобным») прогнозом лечения и более положительным прогнозом, с более длительной общей выживаемостью. В настоящее время grade в классификации WHO CNS tumors сохраняет свою прогностическую значимость для CIMP-негативных опухолей, в связи с чем Wiestler et al. [356] выделили 3 группы внутри данной морфологической единицы на основании паттернов метилирования ДНК и независимо от гистологической картины: CIMP-негативные опухоли, которые по генетическому профайлу напоминали глиобластомы, CIMP-позитивные опухоли без ко-делеции 1p/19q и CIMP-позитивные опухоли с ко-делецией 1p/19q. Важно отметить, что данная классификация не только отражает генетические отличия внутри группы глиом grade 3, но и коррелирует с эффективностью терапии и прогнозом лечения.

Таким образом, астроцитомы grade 3 и глиобластомы с одинаковым CIMP статусом более схожи между собой, чем опухоли одной степени злокачественности (grade), но с CIMP positive и CIMP negative статусом. Это подтверждает концепцию того, что опухоли с наличием и отсутствием мутации IDH принадлежат к разным биологическим группам.

Роль 2-гидроксиглутарата в развитии глиом окончательно неясна. Неочевиден также терапевтический эффект воздействия на IDH-мутацию. При этом наличие мутации IDH в клетках опухоли является независимым прогностическим фактором, более значимым, чем возраст пациента и мутационный статус промотера MGMT. Hartmann et al. [125] в The Cancer Genome Atlas (TCGA),

построенный для глиобластомы и диффузных доброкачественных глиом, выявил большое количество генетических aberrаций в глиомах. Изначально исследования в этой области ограничивались первичными (*de novo*) глиобластомами с небольшой порцией «вторичных» глиобластом. Считалось, что глиомы grade 3 имеют сходный генетический профайл с «вторичными» глиобластомами [109]. Основываясь на экспрессии генетического профайла, Philips et al. идентифицировали 3 основные группы злокачественных глиом – пронеуральные, пролиферативные и мезенхимальные [250]. Астроцитомы grade 3 и глиобластомы пронеурального типа имеют наилучший прогноз, и их генетический профайл отличается преобладанием процессов, характерных для нормального нейрогенеза и функционирования мозга, в отличие двух других подтипов, для которых характерен генетический профайл, демонстрирующий ангиогенез и пролиферацию клеток. Однако, несмотря на эту общепринятую классификацию, использование названных отличий опухолей для формирования различных стратегий лечения все еще не нашло своего воплощения.

Прогностическая значимость этих подгрупп существенно более ощутима, чем гистологические различия между ними. Все глиомы grade 3 были отнесены в группы 2 и 3 (пролиферативные и мезенхимальные). Возраст диагноза и средняя продолжительность жизни в группах 2 и 3 составила соответственно 38 и 6,3 года и 50 и 1,7 лет [353]. На основании полученных результатов ряда исследований, стало очевидным, что молекулярная классификация глиом превосходит гистологическую с точки зрения определения прогноза заболевания, при этом, однако, их комбинация имеет еще большую прогностическую значимость. Пациенты с астроцитомами grade 3 с диким типом IDH («молекулярные глиобластомы») имеют меньшую продолжительность жизни, чем пациенты с IDH-мутированными глиобластомами (24 против 36 месяцев) [307]. Более того, на большом клиническом материале (1360 пациентов) продемонстрировано, что прогноз лечения и возраст дебюта заболевания у пациентов с астроцитомами grade 3 (IDH-дикий тип) и диффузными астроцитомами (IDH-дикий тип) был идентичен, что откровенно противоречит различиям в прогнозах, установленных только на

основании гистологических данных [264]. Это и послужило причиной реклассификации названных опухолей в WHO CNS tumours 5-го пересмотра в 2021 году.

Помимо IDH1, изменениями в генетическом профайле опухоли, способными определять прогноз лечения пациентов с глиальными опухолями, является ко-делеция 1p/19q – многоцентровые исследования продемонстрировали большую продолжительность жизни у пациентов с ко-делецией 1p/19q на фоне лучевой терапии + химиотерапии в режиме PCV (прокарбазин, нитрозомочевина, винкристин) [324]. Наличие и сочетание мутации IDH-1 и ко-делеции 1p/19q в опухоли легли в основу выделения в новой редакции классификации олигодендроглиом grade 2 и grade 3, имеющих определенную прогностическую значимость (при этом, однако, наличие ко-делеции 1p/19q не исключает диагноза астроцитомы[26]). У олигодендроглиом grade 3 встречаются дополнительные хромосомные делеции, в частности, в 33-50% случаев потеря гетерозиготности для 9p и/или делеция гена CDKN2A (p16), а также делеция хромосомы 10 в 19-25% случаев [103]. Полисомии чаще встречаются в злокачественных глиомах. Амплификации генов являются прогностически неблагоприятным признаком.

Генетика вносит большой вклад в прогнозирование течения заболевания, нежели морфологическая картина у пациентов с олигодендроглиомами grade 3: наличие ко-делеции 1p/19q улучшает прогноз, в то время как потеря 10q и/или амплификация EGFR существенно его ухудшают.

Взаимоисключающие мутации, вовлекающие теломеразу-обратную транскриптазу (TERT), и альфа-талассемия/X-сцепленная задержка умственного развития (ATRX) также были выявлены в злокачественных глиомах [281], [365]. Точковые мутации промотера TERT (кодона 228 и 250) с более высокой частотой выявляются в олигодендроглиомах (чаще в сочетании с ко-делецией 1p/19q) и первичных глиобластомах. Мутации ATRX, приводящие к снижению или отсутствию белка ATRX, связывают с альтернативным удлинением теломер. Чаще потеря экспрессии ATRX происходит в астроцитомах без ко-делеции 1p/19q (TERT wild-type опухоли) и определяют лучший прогноз лечения в группе пациентов с и

астроцитомами grade 3 [355].

Результаты секвенирования генома 284 глиобластом продемонстрировали, что примерно в половине случаев в образце опухоли была выявлена как минимум одна мутация (обычно, взаимоисключающая), функционально связанная с организацией хроматина в ядре клетки – IDH1/2, SETD2, EZH2, HDAC или ATRX [57]. Анализ паттернов метилирования ДНК выделил различные молекулярные группы глиобластом на основании мутаций IDH1 и H3F3A или генетических aberrаций, таких как амплификация EGFR [304].

По данным The Cancer Genome Atlas (TCGA), мутации IDH-1 и IDH-2 в глиомах grade 3 суммарно встречаются примерно в 75% случаев [355]. Интересным фактом является то, что астроцитомы grade 3 с мутацией IDH-1 и IDH-2 имеют генетические различия внутри названных групп. В частности, для астроцитом grade 3 с мутацией IDH-1 характерны точковые мутации гена T53, а для астроцитом grade 3 с мутацией IDH-2 – генов CIC и NIPBL [369]. Это обуславливает различные механизмы онкогенеза – в первом случае в основном за счет угнетения апоптоза, во втором – в нарушении репарации ДНК, а также «сбоев» в развитии нервной системы на ранних этапах [123], [182].

Астроцитомы grade 3 с сочетанным наличием мутаций IDH1 и t53 характеризуются повышенной встречаемостью мутации гена ATRX (64% случаев) [355]. Белок ATRX участвует в ремоделировании хроматина и поддержании целостности длины теломер хромосом, увеличение которой приводит к значительному повышению пролиферативного потенциала опухоли [87]. ATRX является взаимоисключающей мутацией как минимум для двух других – мутацией гена рецептора эпидермального фактора роста EGFR и модификацией антионкогена PTEN; и наоборот, амплификация EMT1 при наличии мутации ATRX в опухоли встречается в 2 раза чаще.

Продукты экспрессии генов IDH1 и IDH2 приводят к синтезу белка 2-гидроксиглутарата (2HG), который не только является регулятором экспрессии ряда генов, но и влияет на ряд метаболических путей в онкогенезе глиальных опухолей [20]. Другим геном, регулирующим принципиальные изменения

метаболизма клетки, необходимые для процесса канцерогенеза, является APOB, мутация которого регулирует в основном липидный метаболизм, играющий существенную роль в метаболизме глиальных опухолей.

Мутации IDH и ATRX возникают на ранней стадии глиомогенеза и характеризуют определенные подтипы глиом – на основании их наличия/отсутствия, в том числе, во многом строится современная классификация глиальных опухолей. Большинство онкогенных IDH-мутаций – это гетерозиготные миссенс-мутации с заменой аргинина на гистидин в кодоне 132 (IDH1-R132H) в ферментативно-активной точке. Эти мутации часто встречаются в диффузных глиомах и вторичных глиобластомах, но редко – в глиобластомах, возникающих *de novo* [319]. Несмотря на то, что результатом IDH-мутации становится (в том числе) более активный рост опухоли, в целом ее наличие определяет более благоприятный прогноз течения заболевания вне зависимости от принадлежности к степени злокачественности опухоли (*grade*). Мутация ATRX (или потеря ATRX) в сочетании с удлинением теломер хромосом ассоциируется с более позитивным прогнозом у пациентов с астроцитарными глиомами [63]. С этой точки зрения интересно исследование [64], в котором на клиническом материале более 200 пациентов с глиомами различной степени злокачественности авторы попытались определить взаимосвязь IDH- и ATRX-статуса опухоли и прогноза заболевания. Дизайн исследования заключался в сравнении первичных и рецидивных глиом с одинаковым статусом наличия IDH- и ATRX мутаций. Кроме описанных ранее соответствий наличия/отсутствия мутации IDH и прогноза лечения, было установлено, что у пациентов с астроцитарными глиомами, опухоли которых характеризовались потерей ATRX, продолжительность безрецидивного периода была выше.

В целом, мутации IDH и ATRX связаны между собой: наличие ATRX мутации в IDH-мутантных глиомах в 14 раз выше, чем в глиомах IDH дикого типа [193]. Интересно, что те же авторы пошли дальше и выявили дополнительные взаимоотношения мутационного статуса и индекса пролиферативной активности: выяснилось, что при сочетанном отсутствии мутаций TERT и ATRX выявляется

высокий индекс Ki-67, в то время как в опухолях с отсутствием TERT, но наличием ATRX мутации данный показатель был низким. В целом, наличие мутации TERT-промотора позитивно коррелирует с возрастом и степенью злокачественности опухоли (WHO grade) и негативно – с наличием мутации ATRX. Процент мутаций ATRX в исследуемой группе оказался достаточно высок – 43,3% посредством иммуногистохимического исследования и 56,7% при исследовании экспрессии ATRX в опухоли (ее потеря при сохранении в эндотелии сосудов и префокальной ткани). Также, как и IDH, ATRX мутация чаще встречается в астроцитомах и вторичных глиобластомах.

Астроцитомы с 1p/19q ко-делецией

Согласно классификации WHO CNS tumours [197], диагноз олигодендроглиомы grade 2 или grade 3 требует, помимо характерной морфологической картины, наличия и IDH1/IDH2 мутации, и ко-делеции 1p/19q. Астроцитарные глиомы достаточно часто несут мутацию IDH1/2 (65-73% случаев, [125]), при этом часть их них также обладает ко-делецией 1p/19q [288]. С учетом различия в подходе к лечению и прогнозе заболевания, дифференциальный диагноз подобных астроцитом от олигодендроглиом, в том числе анапластических (grade 3), представляет несомненную актуальность. Целью исследования Andrews et al. [37] стала попытка выделения пациентов с астроцитомами, имеющими подобный генетический профайл. Согласно результатам работы, в 5,3% астроцитарных глиом 2-4 grade была выявлена потеря плеча хромосомы 1p, в 9,7% случаев – потеря хромосомы 19q и только 3,1% (11 пациентов) демонстрировали в генетическом статусе опухоли ко-делецию 1p/19q. Из этих 11 пациентов лишь у 1 иммуногистохимическое исследование выявило наличие мутации IDH1, у остальных 10 она не была выявлена ни путем ИГХ, ни с помощью ПЦР-исследования. При этом, однако, у этого пациента при пересмотре результатов FISH-гибридизации путем ПЦР-исследования выяснилось, что делеции обоих плеч были лишь частичными, не характерными для олигодендроглиом. У 4 пациентов выявлена мутация p53 и у 2 – мутация ATRX. Эти цифры согласуются с

результатами аналогичных исследований: в работе Kaneshiro et al. [153]: у 3,7% глиобластом путем FISH-гибридизации выявлена ко-делеция 1p/19q; в исследовании [288] аналогичный показатель для этой же гистологической группы составил 2,5% (хотя при повторном исследовании с использованием методики секвенирования экзона сочетанные делеции 1p и 19q выявлены не были, во всех случаях обнаруживалась потеря плеча лишь одной из исследуемых хромосом). Таким образом, очень небольшая часть астроцитарных глиом может демонстрировать генетический профиль олигодендроглиом (IDH1/2 мутация + 1p/19q ко-делеция). В этой ситуации целесообразно изучить дополнительные генетические особенности опухоли, такие как наличие p53 и ATRX мутаций, по данным Liu X-Y et al. [191] характерной более чем для 40% астроцитом grade 3, имеющих IDH1/2 и p53 мутации, но наиболее верным решением, вероятно, будет повторное тестирование с целью проверки иммуногистохимических методов путем полимеразно-цепной реакции.

Длина теломер в глиомах

Теломеры – комплексы ДНК и белков, защищающие хромосомы. После каждого цикла деления клетки длина теломер уменьшается и таким образом на определенном этапе клетка становится больше не способной к делению. Клетки опухоли используют обходной путь путем активации теломеразы или удлинения теломер альтернативным, не связанным с теломеразой, путем – альтернативное удлинение теломер (ALT). Это эксклюзивный для глиом путь онкогенеза. Теломераза состоит из 2 основных компонентов – теломераза-обратная транскриптаза (TERT) и связанная с ней молекула РНК (TERC). Промотор метилирования TERT увеличивает ее экспрессию и повышает ее активность. Другой путь – ALT – подразумевает участие ATRX, гистона H3.3 и гибель-ассоциированного протеина 6 (DAXX). Интересно, что диффузные глиомы grade 2-3 с мутацией IDH демонстрируют ALT фенотип, в то время как олигодендроглиомы с мутацией IDH и ко-делецией 1p/19q, а также глиобластомы IDH-дикого типа характеризуются мутацией промотера TERT [34]. В чем причина

различий развития пути удлинения теломер в двух группах IDH-мутантных опухолей – астроцитомы и олигодендроглиомы – остается неясным.

Несколько исследований ставили своей целью изучить взаимосвязь промотера TERT и прогноза лечения пациентов с глиомами. По данным исследования Pekmezci et al. [249], проведенного на материале 291 пациента с олигодендроглиомами grade 2-3 (с наличием мутации IDH и ко-делеции 1p/19q), в 94% в этой группе зарегистрирована только мутация TERT промотера, в 0,69% - только ATRX-мутация, в 1,7% - обе, в 4% случаев ни та, ни другая. При этом в группах с наличием мутации промотера TERT показатель общей выживаемости был существенно выше, чем в группах без нее. Среди 154 пациентов с опухолями IDH-дикого типа, в 60% случаев встречалась изолированно мутация TERT промотера, и в 2% - сочетанная мутация ATRX и TERT. Здесь, совершенно противоположно, в группе с мутацией TERT промотера общая выживаемость была существенно ниже, чем в группе с TERT дикого типа. Следует отметить, что статус мутации промотера TERT не менялся в указанных группах при рецидиве опухолей. На основании накопленных данных в этой области исследования, Vuong et al. [339] предложили собственную классификацию глиом grade 2 и 3 WHO на основании наличия/отсутствия мутаций IDH1/2 и промотера TERT и прогноза лечения пациентов (прогноз ухудшается последовательно в приведенном ряду): глиомы с наличием обеих мутаций, IDH1/2 и промотера TERT → только с IDH мутацией → без названных мутаций → с наличием мутации промотера TERT. Уменьшение стабильности теломер – новая мишень в противоопухолевом лечении глиом, и в результате работ в этом направлении созданы вакцины, олигонуклеотиды и молекулы-ингибиторы TERT и его промотера, но все они неэффективны в случае пути онкогенеза по механизму альтернативного удлинения теломер.

Альтернативный механизм удлинения теломер (ALT)

Несмотря на то, что активация теломеразы – наиболее частый путь удлинения теломер, в 10-15% случаев используется теломераза-независимый механизм [293]. В целом, для онкологических процессов этот механизм не характерен, за

исключением глиом и сарком. Среди глиом такой механизм наиболее часто встречается у астроцитом grade 2-3 и глиобластом с наличием мутации IDH [249]. При этом типе онкогенеза опухоли зависят от активации механизма восстановления ДНК и длины теломер. ALT фенотип ассоциирован с потерей ATRX. Однако, по результатам ряда исследований, установлено, что одной потери ATRX недостаточно для того, чтобы индуцировать процесс ALT; более того, мутация IDH1 подавляет ATRX и индуцирует процесс ALT. Интересно, что при этом ни изолированное наличие мутации IDH, ни потеря ATRX не индуцируют механизм альтернативного удлинения теломер, то есть именно их комбинация является залогом активации данного процесса. Согласно результатам исследования cIMPACT-NOW update 2, опухоли, морфологическая картина которых соответствует астроцитарной глиоме grade 2 или 3 с наличием мутации IDH и потерей ядерной экспрессии ATRX и/или выраженной ИГХ-позитивной реакции на p53, могут быть диагностированы как IDH-мутантная астроцитомы grade 2 или grade 3 соответственно без необходимости изучения статуса ко-делеции 1p/19q [198].

Наличие/отсутствие мутации ATRX также может оказывать влияние на прогноз заболевания у пациентов с глиомами grade 3 [362]. В сравнительном исследовании между 220 IDH-мутантными диффузными астроцитомами grade 2 и 181 IDH-мутантной астроцитомой grade 3, 78% демонстрировали наличие только мутации ATRX, 2% - обеих, ATRX и промотера TERT, 5% только мутацию промотера TERT и 16% ни одной из двух. По результатам статистического анализа было установлено, что ни ATRX, ни TERT мутации не имели влияния на прогноз заболевания и продолжительность жизни пациентов [249]. Новые методики лечения с воздействием на ALT к настоящему времени не продемонстрировали своей эффективности.

Мутации генов FUBP1 и CIC

Это 2 гена-супрессора опухоли, способные регулировать ее рост. CIC располагается в плече хромосомы 19q, а FUBP1 – хромосомы 1p. Они встречаются

преимущественно у олигодендроглиом grade 2 и grade 3 (CIC 46-53%; FUBP1 15-24%), всего в 1-2% de novo глиобластом и отсутствуют в астроцитарных глиомах grade 2-3 [147]. Интересно, что в цитируемом исследовании, основанном на изучении 363 глиом, только в 7 случаях было обнаружено сочетание генов FUBP1 и CIC, а практически во всех случаях опухолей с одним из названных генов также встречалась и ко-делеция 1p/19q. Эти мутации взаимоисключающие с мутациями ATRX и TP53.

Значение NMDA-рецепторов глутамата в астроцитомах grade 3

Астроцитомы grade 3 (анапластические астроцитомы = астроцитомы grade 3) обладают собственными, во многом уникальными по сравнению с другими глиомами, молекулярными свойствами и патогенетическими особенностями, что находит свое отражение и в их биологическом поведении и, как следствие, в клинических проявлениях заболевания [15, 325, 62]. Среди подобных аспектов есть один, который роднит астроцитомы grade 3 с глиобластомами: это диффузный характер роста. Это свойство играет крайне важную роль в повышении степени агрессивности опухоли, поскольку позволяет глиоме быстро проникать в новые, ранее интактные зоны мозга. Опухолевая инвазия позволяет ей не только относительно быстро захватывать новые регионы, но и получать лучший доступ к кислороду и питательным веществам для поддержания своей жизнедеятельности и развития. Интересным аспектом инфильтративного роста, получившим определенное освещение при исследовании глиобластомы, стало участие нормальных нейромедиаторных систем мозга в процессе распространения новообразования, в том числе глутаматэргической системы, представленной NMDA и AMPA рецепторами глутамата [332, 330]. NMDA (N-метил-D-аспартат) рецептор глутамата представляет собой глутаматный йонотропный рецептор на поверхности нейронов. Данная разновидность рецепторов играет существенную роль в обеспечении механизмов нейрональной пластичности и, в частности, синаптического облегчения [290, 202]. Посредством данных процессов NMDA рецепторы вовлекаются в механизмы обучения и различных видов памяти [98,

223]. AMPA рецепторы также представляют собой йонотропные глутаматные рецепторы, которые, аналогично NMDA рецепторам, играют роль в обеспечении механизмов синаптической пластичности нейронов [202].

Рассматривая роль данных рецепторов в нейроонкологическом процессе, следует заметить, что в большей степени в данном аспекте изучены именно AMPA рецепторы. В частности, показано, что на опухолевых клетках глиобластомы наблюдается высокий уровень экспрессии и значительная плотность названных рецепторов [258, 122]. Кроме того, описано стимулирование опухолевыми клетками повышенной продукции нейронами перифокальной зоны мозга глутамата, который соединяется со своими рецепторами на клетках новообразования, что способствует усилению их подвижности и инвазивных свойств [86, 331]. Существует вероятность, что ключевой опухолевой клеточной популяцией, проявляющей наибольшую глутаматэргическую и инвазивную активность, являются глиомные стволовые клетки. Также было показано, что как AMPA, так и NMDA рецепторы глутамата и глутаматэргические системы сигналинга непосредственно участвуют в распространении клеток опухоли в интактном мозге и в периферической зоне опухоли, причем несколько лучше механизмы подобного распространения изучены также для AMPA рецепторов [122, 207]. Более того, опосредованная NMDA рецепторами экспрессия EGFR-1 фактора была связана с прогнозом общей выживаемости пациентов с глиобластомами [214].

Таким образом, глутамат в случае клеток глиобластомы способствует повышению активности миграции опухолевых клеток, а также, возможно, выступает своеобразным хемоаттрактантом, способствующим продвижению клеток глиомы в нужном направлении. Данные разработки имеют серьезную практическую перспективу, поскольку могут стать основой для создания принципиально новых не только диагностических, но и лечебных подходов. С одной стороны, будучи важнейшим механизмом обеспечения инфильтративного роста опухоли, статус глутаматэргических систем может стать весьма информативной мишенью для оценки общей степени агрессивности опухоли, а

также её злокачественного потенциала и потенциала дальнейшего рецидивирования. Тем более, моделирование функционирования данного вида рецепторов, в том числе их ингибирование, не раз применялось в рамках клинических испытаний при лечении других, неопухолевых патологий, в частности, болезни Альцгеймера, болезни Паркинсона, и бокового амиотрофического склероза [75, 189, 180]. С другой стороны, блокада подобного механизма может оказаться эффективным способом борьбы с распространением диффузных глиом, позволяющим существенно повысить общую и безрецидивную выживаемость пациентов.

Тем не менее, роль глутаматэргических механизмов в распространении и прогрессировании именно астроцитом grade 3 изучена недостаточно. Кроме того, сравнительно слабо охарактеризовано место в данных процессах NMDA рецепторов глутамата.

1.7 Лечение и прогноз

Средний возраст пациентов с глиомами grade 3 – 40 лет, и с целью максимального продления жизни работоспособных пациентов используются все терапевтические возможности.

Стандарт комплексной терапии состоит из максимально радикального, но в то же время безопасного, удаления опухоли с последующим проведением лучевой и химиотерапии [16].

Стандарты лечения глиом grade 3 формировались в течение десятилетий. Как и для всех внутримозговых опухолей, оптимальным (но не единственным) методом лечения является максимально возможное удаление, не вызывающее развития нового (усугубления имеющегося) неврологического дефицита.

Следующим этапом лечения является облучение ложа удаленной опухоли.

Химиотерапевтическое лечение для астроцитом grade 3 продемонстрировало существенно меньшую эффективность, чем для олигодендроглиом grade 3, однако обе группы пациентов получают адъювантную терапию после хирургического вмешательства и после рецидива опухоли [9].

Хирургическое лечение

Несомненно, важной целью хирургического лечения является получение материала для гистологического диагноза. В идеальной ситуации необходимо выполнить радикальное удаление опухоли, однако, в зависимости от ее взаиморасположения с функционально значимыми зонами, хирургическое вмешательство может быть ограничено частичным удалением, открытой биопсией опухоли или даже в качестве предпочтительного метода выбрана стереотаксическая биопсия – для глубинно расположенных опухолей небольшого размера либо, наоборот, очень крупных опухолей, в случае которых радикальное удаление не представляется возможным. Использование функциональной МРТ, операций с пробуждением, нейрофизиологического мониторинга в значительной степени минимизировало риск развития неврологического дефицита. Следует отметить, что в настоящее время помимо рутинного мониторинга целостности проводящих путей (М-ответов) и речевой функции все чаще выполняется мониторинг корковых зрительных вызванных потенциалов для снижения рисков развития гемианопсии при локализации опухоли в затылочной доле [16].

Другой – не менее важной – причиной хирургической операции является уменьшение объема опухоли («циторедукция»), которая также, как представляется, инициирует вовлечение бездействующих клеток в клеточный цикл, что в совокупности потенцирует результаты проведения химиолучевого лечения.

Зависимость общей продолжительности жизни от радикальности удаления опухоли в настоящее время уже не является предметом для дискуссии, и данная зависимость является прямой, что особенно наглядно демонстрируется при сравнении пациентов, оперированных путем краниотомии и пациентов после СТБ опухоли. При этом, однако, интересным фактом является то, что названная зависимость более четко прослеживается для глиобластом, нежели для астроцитом grade 3. Убедительное объяснение этому феномену пока не найдено; высказываются предположения о различиях в цитокинетике этих опухолей.

Хирургический этап лечения остается основным для астроцитом и олигодендроглиом grade 3. Помимо получения материала для биопсии, при

удалении опухоли создаются условия для нормализации внутричерепного давления, регресса неврологической симптоматики, вызванной «масс-эффектом» опухоли, а также для более эффективного адъювантного лечения.

Для гарантированного удаления более «злокачественного» участка опухоли у астроцитом и олигодендроглиом grade 3 зачастую применяются нейронавигационные системы, в основе которых чаще всего лежит использование КТ или МРТ. С этой точки зрения интересной является работа Tanaka et al. [310], анализирующая использование данных ПЭТ с ^{11}C -метионином для этих целей и доказавшая существенное увеличение общей выживаемости у пациентов в данной группе в сравнении с методиками «стандартной» нейронавигации.

Другой эффективной методикой в этой ситуации может стать метаболическая навигация [22]. Принято считать, что более злокачественные участки анаплазии в строме гетерогенных по структуре (очевидно, вторичных по характеру) глиом grade 3 обладают более интенсивным свечением в УФ-лучах.

Значительно реже с этой целью используются методики интраоперационного УЗ-лоцирования (в том числе с контрастным усилением), а также интраоперационный МР-контроль – прежде всего, ввиду относительной сложности организации подобных исследований во время хирургического вмешательства, а также увеличения продолжительности и стоимости операции.

Лучевая терапия

Лучевая терапия является доказанным высокоэффективным методом для лечения астроцитом и олигодендроглиом grade 3 в послеоперационном периоде. Оптимальным и общепринятым методом в настоящее время является облучение ложа удаленной опухоли с краевым захватом 2-3 см и суммарной общей дозе 60 Гр, разделенной на 30 фракций. В настоящее время для формирования программ лучевого лечения широко применяется адаптированная версия классификации RPA [6]. Несмотря на активный поиск иного протокола лечения, различные режимы дозирования, было установлено, что увеличение дозы приводит к развитию отсроченной токсичности (постлучевых изменений), не повышая

средней общей продолжительности жизни.

Использование радиосенсибилизирующих препаратов (мисонидазол, гидроксимочевина и другие), призванных улучшить результаты лучевой терапии, также не повлияло на показатель продолжительности жизни пациентов.

Химиотерапия

Астроцитомы grade 3

Роль химиотерапии в лечении астроцитом grade 3 менее однозначна, чем хирургии и лучевой терапии. Несколько многоцентровых исследований ставили своей целью доказать эффективность использования химиотерапии непосредственно после удаления опухоли и облучения, однако убедительно сделать это им не удалось. При этом мета-анализ нескольких исследований продемонстрировал эффективность применения химиотерапии для астроцитом grade 3 в виде снижения смертности на 15%. Оптимальный режим химиотерапии для астроцитом grade 3 остается предметом для дискуссий.

Эмпирическим путем было установлено, что глиомы grade 3 как минимум не менее чувствительны к лучевой и химиотерапии, чем глиобластомы, и лечение проводилось по той же схеме. В скором времени было отмечено, что результаты комбинированного лечения всегда лучше, чем изолированная лучевая или химиотерапия [49]. Известно, что глиомы grade 3 обладают достаточно высокой чувствительностью к химиотерапии и характеризуются высоким уровнем ответа (по данным нейровизуализации) на лечение по схеме PCV [100]. При этом режиме химиотерапии, однако, отмечалась достаточно высокая частота токсических эффектов, что послужило причиной для обсуждения новых схем лечения. С учетом пересмотра классификации опухолей ЦНС WHO 2016, целесообразность добавления химиотерапии к облучению пациентов с глиомами grade 3 без ко-делеции 1p/19q все чаще ставилась под вопрос. Крупное исследование – CATNON – продемонстрировало эффективность темозоломида с точки зрения увеличения продолжительности жизни в этой группе пациентов при добавлении химиотерапии к лучевой терапии. Однако в ряде проведенных идентичных ранее исследований

получены противоположные результаты [254]. Значительная часть подобных работ изучает эффект химиотерапии в режиме PCV и существенно меньшая – темозоломида, несмотря на меньший токсический его эффект.

CATNON – крупное исследование, включившее 748 пациентов с впервые выявленными астроцитомами grade 3 (без ко-делеции 1p/19q). Пациенты (после хирургического лечения) разделены на 4 «рукава»: лучевая терапия, ЛТ + одновременная ХТ темозоломидом в ежедневном режиме, ЛТ + 12 курсов ХТ в виде 12 курсов темозоломида по окончании ЛТ, ЛТ + одновременный прием темозоломида по ежедневной схеме + 12 циклов темозоломида по окончании лучевого лечения. Промежуточные результаты исследования показали, что пациенты, получавшие химиотерапию (12 циклов темозоломида) демонстрировали статистически достоверно лучшие результаты лечения в виде безрецидивной и общей выживаемости. Второй промежуточный анализ результатов данного исследования проведен в 2019 году: выяснилось, что добавление темозоломида в схему лечения одновременно с лучевой терапией статистически достоверно не улучшило показатель общей выживаемости (5-летняя выживаемость повысилась с 50% до 53%). При этом в группе пациентов с наличием IDH-мутации добавление темозоломида в течение лучевой терапии несколько улучшало прогноз лечения, но эти различия не достигли статистически достоверной значимости [327].

Оптимальный режим назначения лучевой и химиотерапии остается предметом дискуссии - в цитируемых выше исследованиях RTOG 9402 и EORTC 26951 последовательность назначения этих модальностей была обратной. Однако большая часть медицинского сообщества склоняется к проведению лучевого лечения до химиотерапии, поскольку последняя не всегда хорошо переносится пациентом. Также поводом для обсуждений остаётся выбор химиопрепарата – темозоломид или комплекс PCV. Первоначально режим PCV использовался более часто, но преимущественно ввиду того, что именно на основании использования этой комбинации препаратов строились фундаментальные исследования, доказавшие более высокую эффективность комбинированной терапии. Подход изолированного назначения либо лучевой, либо химиотерапии (при наличии

противопоказаний для проведения обоих видов лечения) в исследовании NOA-4, проводимом без разделения глиом grade 3 на гистологические группы, не выявил достоверных различий в эффективности того или иного метода. Безусловно, их сочетании сопряжено с более высокой продолжительностью жизни. Однако результаты исследования CODEL показали, что изолированное назначение темозоломида пациентам с наличием ко-делеции 1p/19q менее эффективно, чем изолированная или сочетанная с этим химиопрепаратом лучевая терапия.

В группе пациентов с отсутствием ко-делеции 1p/19q при выборе препарата для химиотерапии использование темозоломида представляется более оправданным по ряду причин: его высокая эффективность в этой группе пациентов доказана в исследовании CATNON; анализ результатов рандомизированных многоцентровых исследования RTOG 9402 и EORTC 26951 показал, что влияние факта добавления в схему лечения химиотерапии в режиме PCV на продолжительность жизни пациентов практически полностью нивелировалось, если анализировать результаты в группе пациентов с глиомами grade 3 без ко-делеции 1p/19q. Кроме того, как уже упоминалось, прием темозоломида связан с меньшими организационными трудностями и меньшим числом побочных эффектов.

Работа корейских исследователей Hwang et al. [133], опубликованная в 2020 году, ставит своей целью изучить эффективность изолированного и сочетанного с лучевой терапией вариантов химиотерапии темозоломидом у пациентов с глиомами grade 3 без ко-делеции 1p/19q, которые обычно демонстрируют не столь позитивные результаты лечения (хирургия + лучевая терапия против хирургия + лучевая терапия + темозоломид на фоне лучевого лечения + 6 циклов в последующем). Результаты исследования не продемонстрировали существенных различий в показателях безрецидивной и 2-летней выживаемости в названных группах: в первой эти показатели составили 15,9 месяцев 37,2%, а во второй - 19,5 месяцев и 42,2%.

Несмотря на то, что отдельные исследователи утверждают, что для таких пациентов оправдан режим раннего начала химиотерапии, оптимальная его схема,

режимы дозирования и анализ выживаемости оставляют ряд вопросов [140]. Внедрение в клиническую практику темозоломида позволило произвести переоценку результатов лечения пациентов с глиобластомой, и схема лечения была трансполирована и на пациентов с астроцитомами grade 3 – результаты лечения были и ранее проанализированы, однако без учета генетических особенностей глиом grade 3 [79, 165]. При многопараметрическом анализе только наличие мутации IDH было статистически достоверным признаком, влияющим на продолжительность общей выживаемости в данной группе пациентов. При этом при проведении анализа по группам пациентов с наличием/отсутствием мутации IDH и статуса метилирования MGMT достоверных различий в продолжительности общей выживаемости выявлено не было. Это может быть объяснимо малым размером исследуемой группы пациентов.

Принципиально иным режимом химиотерапии является использование бевацизумаба. Это препарат, влияющий на процесс ангиогенеза – активизации процесса образования новых сосудов на фоне роста опухоли для обеспечения потребностей ее метаболизма. Бевацизумаб представляет собой моноклональное антитело, которое связывается с лигандами VEGF-A и ингибирует VEGF, нормализуя васкуляризацию глиом. Впервые препарат применен в 2004 году (в комбинации с иринотеканом). Подавляющее большинство исследований эффективности препарата проводилось в группах пациентов с рецидивом глиобластом. Доля работ, посвященным лечению пациентов с глиомами grade 3, невелика, и количество пациентов в каждой их них слишком мало пациентов для формулирования достоверных выводов. Влияние бевацизумаба на опухоль - достаточно сложно регулируемый процесс, сопровождающийся активацией многих сигнальных систем и вовлечением различных факторов роста, в том числе VEGF-A – основной компонент сигнальной системы, стимулирующий ангиогенез через рецептор VEGFR-2. На примере изучения глиобластом продемонстрирован механизм активации данного рецептора у злокачественных глиом: интенсивный рост опухоли приводит к гипоксии ее клеток на фоне дефицита сосудов, что приводит к повышению экспрессии VEGF и других про-ангиогенных факторов, в

том числе FGF и PDGF. В частности, показано, что количество мРНК VEGFA в глиобластомах в 11 раз выше, чем в доброкачественных глиомах [252]. При этом уровень экспрессии VEGF коррелирует со степенью агрессивности опухоли и продолжительностью общей выживаемости. В проспективном исследовании Vredenburgh et al. [337] изучалась эффективность комбинированной терапии бевацизумаб + иринотекан в группе из 32 рецидивных злокачественных глиом, в том числе 9 – глиом 3 степени злокачественности (7 астроцитом и 2 олигодендроглиомы). Ответ на лечение зарегистрирован у 6 из 9 пациентов, безрецидивная выживаемость у них составила 56%. Его соавтор, Desjardins et al. [91], провела аналогичное исследование, включив в него 24 пациентов с глиомами grade 3 (19 астроцитом и 5 олигодендроглиомы): ответ на лечение наблюдался у 61% пациентов, а безрецидивная выживаемость через 6 месяцев зарегистрирована на уровне 55%, а общая (средняя) выживаемость составила 15 месяцев. Narayana et al. [219] в своей работе также на материале из группы из 24 пациентов с глиомами grade 3 (15 астроцитом и 9 олигодендроглиомы). Результаты лечения приведены совместно для пациентов данной группы + 37 пациентов с рецидивными глиобластомами и составили: ответ на лечение 74%, отсутствие прогрессии заболевания через 6 месяцев 44% и общая (средняя) продолжительность жизни 9 месяцев (следует отметить, что некоторой части пациентов в этом исследовании иринотекан был заменен на карбоплатин). Наконец, в исследовании Reardon et al. [262] материале из 31 пациента с рецидивом глиом grade 3 (18 астроцитом и 13 олигодендроглиомы) на фоне лечения этопозидом и бевацизумабом ответ на лечение составил 22%, отсутствие рецидива в течение 6 месяцев наблюдалось у 40% пациентов, а общая выживаемость составила 14,5 месяцев. В целом, уровень ответа на лечение и безрецидивная выживаемость в течение 6-месячного периода при проведении химиотерапии с использованием бевацизумаба схожи с одноименными показателями для глиобластом [18], при этом более продолжительная общая выживаемость отражает менее агрессивное биологическое поведение глиом grade 3.

Результаты исследований, сравнивавших хирургическое лечение пациентов

с астроцитомами grade 3 (биопсия/удаление опухоли) и хирургию + лучевую терапию в суммарной дозе 60 Грей, продемонстрировали удвоение средней продолжительности жизни пациентов с во второй группе в сравнении с первой [342]. При этом результаты мета-анализа показали эффективность добавления в качестве химиотерапевтического лечения препаратов нитрозомочевины (количество пациентов, переживших 1 год после операции, возросло с 58% до 63%, а 2 года – с 31% до 37%) [300]. Использование в качестве режима химиотерапии комбинации PCV (прокарбазин, ломустин, винкристин) в исследовании Medical Research Council Stenning et al. [299] не продемонстрировало повышение эффективности лечения, в то время как исследование NOA-04, выполненное German Neuro-Oncology Group, показало, что использование только химиотерапии – PCV или темозоломида – обладает такой же эффективностью, как лучевая терапия с точки зрения продолжительности безрецидивного периода и общей продолжительности жизни [353]. Ретроспективный анализ многоцентровых исследований NOA-04 и NOA-08 показал, что статус IDH-мутации в глиомах grade 3 может определять целесообразность добавления химиотерапии к лучевой терапии, а именно: у пациентов с астроцитомами grade 3 IDH-дикого типа и метилированным промотером MGMT включение в общий план лечения химиотерапии непосредственно после операции повышает его эффективность и продолжительность жизни [354]. Современным стандартом лечения (вне клинических исследований), базирующимся на основании результатов NOA-04 [352], является изолированная лучевая терапия или химиотерапия с использованием алкилирующего агента для пациентов с астроцитомами grade 3 без ко-делеции 1p/19q [349]. При этом темозоломид используется чаще, чем PCV, ввиду его лучшей переносимости и меньшего числа побочных эффектов. При прогрессии опухоли обычно рассматривается возможность проведения повторной операции. В случае рецидива опухоли на фоне лучевой и химиотерапии в ряде случаев используется бевацизумаб и на фоне его применения отмечается отсутствие прогрессии опухоли в течение 6 месяцев у 20-60% пациентов [91]. В случае рецидива опухоли у пациентов, перенесших лучевое лечение, возможно

применение режима гипофракционирования (25-30 Гр на 5 фракций по 5-6 Гр или 35 Гр на 10 фракцией по 3,5 Гр) в случае ограниченных рецидивов и наличия противопоказаний к химиотерапии. Альтернативой может быть радиохирургическое лечение.

Олигодендроглиомы grade 3

Чувствительность олигодендроглиом к химиотерапии обусловлена их генетическими особенностями [1, 14].

Для этих опухолей стандартом лечения является хирургия + лучевая терапия в СОД 54-60 Гр, разбитая на фракции по 1,8-2 Гр. При этом хорошо известна высокая чувствительность этих опухолей к темозоломиду и производным нитрозомочевины и долгие дискуссии фокусировались не на том, нужно ли назначать химиотерапевтическое лечение в этой группе пациентов, а на том, когда это необходимо делать. Ответ на этот вопрос дали 2 рандомизированных многоцентровых исследования – RTOG 9402 и EORTC.

Исследование EORTC 26951 включило в себя 368 пациентов с глиомами grade 3, случайным образом распределенных в 2 его «рукава»: «хирургия + лучевая терапия в СОД 60 Гр» против «хирургия + лучевая терапия 60 Гр + 6 циклов химиотерапии в режиме PCV». Результаты исследования опубликованы в 2006 году с катамнезом 5 лет, а затем в 2013 году с 12-летним катамнезом [322, 324]. Важно отметить, что пациенты могли получать другие виды лечения после прогрессии опухоли (88% из первой группы получали химиопрепараты, в основном темозоломид, также, как и 53% из второй группы). Через 5 лет после начала исследования выяснилось, что безрецидивная выживаемость достоверно выше во второй группе (23 против 13 месяцев), однако общая выживаемость не достигла статистической значимости (40 против 31 месяца). При дальнейшем наблюдении выяснилось, что только пациенты с ко-делецией 1p/19q в опухоли демонстрировали преимущество от добавления химиотерапии к лучевой терапии (безрецидивная выживаемость 157 месяцев против 50 месяцев и демонстрировали тренд к увеличению общей средней продолжительности жизни). В группе пациентов без ко-делеции 1p/19q в опухоли

безрецидивная выживаемость различалась незначимо (15 против 9 месяцев), как, впрочем, и общая выживаемость (25 против 21 месяц).

Исследование RTOG 9402 в целом повторяет дизайн EORTC 26951 на материале 291 пациента, за исключением того, что в группе ЛТ +ХТ она назначалась до лучевой терапии и в режиме 4 курсов PCV. Результаты исследования опубликованы в 2006 и 2013 годах [66, 68]. Также, как и в EORTC 26951, начальные результаты продемонстрировали различие в безрецидивной выживаемости (2,6 против 1,7 года) и отсутствие таковой для общей выживаемости. Через 11,3 года от начала исследования его результаты вновь были проанализированы и полностью согласовывались с таковыми из EORTC 26951: у пациентов с ко-делецией 1p/19q режим ЛТ+ХТ достоверно увеличивал общую продолжительность жизни в сравнении с группой только ЛТ (14,7 против 7,3 года), а группе без ко-делеции результаты лечения были существенно хуже и статистически значимо не зависели от режима терапии (общая выживаемость 2,7 против 2,6 года). При этом стоит отметить, что наличие мутации IDH улучшало прогноз в обеих группах (с ко-делецией 1p/19q и без нее).

Несмотря на то, что ряд исследований убедительно продемонстрировали высокую эффективность химиотерапии темодалом или по схеме PCV в группе пациентов с олигодендроглиомами grade 3 в сравнении с астроцитарными глиомами, до настоящего времени нет четкого объяснения этому феномену. В качестве одной из гипотез рассматривается меньшее содержание в клетках олигодендроглиом grade 2 и grade 3 ядерного фермента алкилтрансферазы, O⁶-метилгуанин-ДНК-метилтрансферазы, которая обеспечивает резистентность клетки к метилирующим агентам. Экспрессия MGMT может быть подавлена промотером гена метилирования MGMT, наличие которого описано в 47% случаев олигодендроглиом (без корреляции с ко-делецией 1p/19q) [346]. При этом, однако, другим исследователям удалось обнаружить взаимосвязь между ко-делецией 1p/19q и метилированием промотера MGMT с частотой, достигающей 80-90% [56]. Следует отметить, что метилирование промотера MGMT также влияет на прогноз лечения пациентов с олигодендроглиомами grade 3, которым проводилась лучевая

терапия [352]. Очевидного биологического обоснования этому феномену нет. Однако дальнейшие исследования продемонстрировали тесную взаимосвязь метилирования промотера MGMT и наличия мутации IDH1, в результате чего был сделан вывод о том, что часть вклада в прогноз лечения опухолей была связана именно с наличием этой мутации [323]. Кроме того, все чаще высказываются предположения, что эта прогностическая особенность может определяться CIMP фенотипом.

По результатам исследований RTOG 9402 и EORTC многие клиники используют в качестве стандартного лечения лучевую терапию в сочетании с химиотерапией в режиме PCV, в то время как другие специалисты предпочитают темозоломид в сочетании с лучевой терапией или даже изолированно (у молодых пациентов). Сравнение эффективности химиотерапии с использованием темозоломида и PCV не выявило различий в уровне ответа на лечение и продолжительности жизни пациентов [55]. В случае рецидива после химиолучевого лечения по названной схеме и невозможности ее продолжения по причине плохой переносимости, применяют бевацизумаб, однако масштабные исследования его эффективности пока не проведены.

По причине установленной чувствительности олигодендроглиом к химиотерапии, многие специалисты отдавали предпочтение назначению химиотерапии пациентам с олигодендроглиомами grade 3 в качестве первой линии лечения вне зависимости от планирования проведения последующей лучевой терапии. Второй причиной для этого была попытка отказаться от лучевой терапии, поскольку последняя, как считается, может приводить к интеллектуально-мнестическим изменениям. Исследование NOA-04 было посвящено изучению эффективности двух разных подходов лечения олигодендроглиом grade 3: первичная адьювантная терапия в виде лучевого лечения или в виде химиотерапии темозоломидом или по схеме PCV. Различий в продолжительности безрецидивного периода выявлено не было [352].

Несколько исследований анализировали эффективность использования темозоломида в группе пациентов с олигодендроглиом grade 3. В работе Ahluwalia

et al. [32] продемонстрирована безрецидивная выживаемость в 27 недель на режиме приема темозоломида 1 неделя прием/ 1 неделя отмена. Следует, однако, учесть, что исследование основывается на популяции молодых пациентов с высоким индексом Карновского 90-100.

Более поздние исследования посвящены изучению эффективности темозоломида в случаях рецидива олигодендроглиом grade 3. Частота ответа на лечение в этих исследованиях варьировала от 46% до 55%; 12-месячный интервал безрецидивной выживаемости составил 40-50%, а медиана безрецидивной выживаемости – 10-12 месяцев [56]. Также как и при использовании режима PCV, выраженность ответа на лечение и его продолжительность была выше в группе пациентов с опухолями, имевшими ко-делецию с 1p/19q (60-82% случаев) [174]. Следует отметить, что частота ответа на химиотерапию в режиме темозоломида ниже, чем в режиме PCV, где практически все пациенты с олигодендроглиомами grade 3 отвечали на лечение.

Вопрос о том, какой режим химиотерапии более эффективен, пока остается без четкого ответа. К настоящему времени не проведено исследований, способных представить убедительные результаты сравнения химиотерапии в этих 2 режимах для рецидивов олигодендроглиальных опухолей. Аналогичные исследования, проведенные для глиобластом и впервые диагностированных глиом grade 3, не выявили существенных различий в эффективности двух названных схем [352]. Явным преимуществом темозоломида является меньшая выраженность побочных эффектов, заключающихся в основном в умеренной миелосупрессии и легко контролируемой тошноте/рвоте. С этой точки зрения использование темозоломида более предпочтительно и потому вошло в рутинную практику большинства клиник.

«Вторая линия» химиотерапии в режимах PCV или темозоломида

Большинство исследований посвящены изучению эффективности темозоломида при лечении рецидивных олигодендроглиом grade 3 после использования PCV в качестве терапии первой линии (адъювантной или после

первого рецидива опухоли). Выяснилось, что безрецидивная выживаемость составила 30-50% через 6 месяцев и 10-30% через 12 месяцев [321]. Среди пациентов с хорошим ответом опухоли на химиотерапию в режиме PCV (83% пациентов), вторая линия лечения темозоломидом продемонстрировала результаты безрецидивной выживаемости в 50% через 6 месяцев и 25% через 1 год.

Наоборот, вторая линия терапии PCV после неудовлетворительного ответа на лечение темодалом была эффективна лишь у 17% пациентов, но у половины из них не зарегистрирована прогрессия заболевания через 6 месяцев, а у 21% - в течение года. В ряде случаев отмечалось, что пациенты, не продемонстрировавшие ответ на один из видов химиотерапии, показали убедительный ответ на другой. Кроме того, существует группа пациентов, в которой оба режима продемонстрировали низкую эффективность, несмотря на наличие в опухоли ко-делеции 1p/19q. Именно для этих пациентов необходимо продолжать поиск новых, более эффективных схем.

«Вторая линия» химиотерапии другими агентами

Лишь несколько агентов использовались в качестве второй линии терапии для олигодендроглиом grade 3 – паклитаксел, СРТ-11, карбоплатин, этопозид+цисплатин. Последняя схема, этопозид+цисплатин, показала низкую эффективность (с учетом очень небольшого числа пациентов в исследуемой группе) – 1/3 пациентов находились в безрецидивном периоде через 6 месяцев и все продемонстрировали прогрессию по истечении года. Недостатком некоторых из названных режимов (например, паклитаксел, СРТ-11) является тот факт, что их метаболизм протекает с вовлечением цитохрома СYP3A4, активность которого может быть индуцирована противосудорожными препаратами.

Препарат иматиниб, ингибитор PGFR-рецептора тирозин-киназы, не продемонстрировал значимой эффективности в химиотерапии олигодендроглиом grade 2-3 [261].

Ингибиторы ангиогенеза

Несколько исследований посвящено изучению эффективности бевацизумаба у пациентов с рецидивами олигодендроглиом grade 3. Причиной для проведения этих исследований были результаты аналогичных научных работ с вовлечением пациентов с глиобластомами, где был зарегистрирован достаточно высокий ответ на лечение; продолжительность жизни пациентов при этом была не столь впечатляющей [107]. По-видимому, это можно объяснить снижением патологически высокой опухолевой сосудистой проницаемости на фоне лечения (VEGF)-А, что проявлялось уменьшением контрастирования и расценивалось как отсутствие рецидива. По факту же ожидаемым противоопухолевым эффектом препарат не обладает. Доказательством этому также может служить серия пациентов, в которой, несмотря на 70% уровень безрецидивной выживаемости в течение 6 месяцев, медиана общей продолжительности жизни составила всего 8,5 месяцев. Схожие результаты получены и группе пациентов с глиобластомой.

Побочные эффекты адъювантной терапии

Результаты комбинированного лечения пациентов с олигодендроглиальными опухолями по схеме хирургическое лечение + химиотерапия в режиме PCV + лучевая терапия, без сомнения, являются одним из самых заметных достижений нейроонкологии последних лет [240, 324, 66]. В частности, 10-летняя выживаемость у пациентов с олигодендроглиомами grade 2 достигла 80%, а у пациентов с олигодендроглиомами grade 3 – 60%. В целом, по результатам исследования EORTC 26951, она возросла с 9 до более чем 12 лет, а по данным RTOG 9402 – с 7 до 14 лет [324, 68]. В этих условиях долгосрочные последствия лучевой терапии у пациентов данной группы, прежде всего в интеллектуально-мнестической сфере, становятся особенно актуальными. Если на фоне увеличения продолжительности жизни заметно возрастают эффекты нейротоксичности и снижения качества жизни пациентов, целесообразность подобной терапии ставится под вопрос [124]. Исследования, изучавшие эту проблему, декларируют ухудшение интеллектуально-мнестических способностей у пациентов после

лучевой терапии в сравнении теми, кто не получал этот вид лечения, в виде снижения зрительной памяти, а также программирования и выполнения действий. Эти нарушения сопровождались глобальной корковой атрофией и изменениями белого вещества при МР-исследованиях. К сожалению, цитируемые исследования ограничивались небольшим количеством пациентов с олигодендроглиальными опухолями и не использовали волюметрический анализ [43, 96, 85]. Кроме того, результаты во многом зависели от сроков послеоперационного наблюдения и типов используемых тестов для оценки нейропсихологического статуса и качества жизни пациента и в различных исследованиях варьировали от нормальных до существенно сниженных [297, 343, 106]. С этой точки зрения интересно исследование Nabets et al. [124], основанное на изучении данных всех «долгожителей» из EORTC со средней продолжительностью катамнеза 147 месяцев и без признаков прогрессирования заболевания. В сравнении с контрольной группой здоровых добровольцев, пациенты (без МР-признаков прогрессии опухоли) демонстрировали более низкие показатели объема рабочей памяти, скорости обработки информации, внимания и произвольной активности. Среди этих пациентов без признаков прогрессии опухоли у 30% отмечались грубые когнитивные расстройства, у 26% их не было; 41% пациентов продолжали профессиональную деятельность, а 81% - не нуждались в посторонней помощи. При этом исследователи не выявили различий в степени нейропсихологических расстройств в группах пациентов после лучевой терапии и лучевой + химиотерапии, а также в зависимости от наличия пароксизмальной симптоматики с необходимостью приема противосудорожных препаратов. Нейропсихологический дефект значительно варьировал по степени выраженности, но присутствовал в той или иной степени у 74% пациентов этой группы. Интересно отметить, что уровень качества жизни оставался без изменения в сравнении с оценкой через 2,5 года после хирургического вмешательства и начала адъювантной терапии.

Основная часть публикаций по теме когнитивных расстройств и качества жизни пациентов со злокачественными глиомами посвящена пациентам с

глиобластомами ввиду их большого количества и олигодендроглиом grade 3 по причине длительного катамнеза этой группе пациентов. Исследования, основанные на группе пациентов с астроцитомами grade 3, представлены существенно менее широко. В этой связи особого внимания заслуживает статья Osoba et al. [238], в которой авторы отмечают, что качество жизни у пациентов с астроцитомами grade 3 в группе без признаков рецидива опухоли в течение 6-месячного периода улучшалось или оставалось прежним на фоне химиотерапии темозоломидом, в то время как у пациентов с рецидивом первоначально регистрировалось улучшение показателей качества жизни с резким их снижением непосредственно после прогрессии опухоли.

С учетом частоты и степени выраженности побочных эффектов адъювантной терапии, данные о качестве жизни и возможных интеллектуально-мнестических расстройствах, а также степени их выраженности следует считать обязательной темой для дискуссии между врачом, пациентом и его родственниками на этапе обсуждения и планирования предстоящего лечения.

Следует отметить, что когнитивные расстройства могут быть обусловлены самой опухолью и их ухудшение зачастую связано с опухолевой прогрессией [54, 311]. Нередко побочный эффект лечения – нарушение когнитивных функций – возникает спустя годы после проведенной терапии. Ряд исследований продемонстрировали, что почти все пациенты со злокачественными глиомами проявляли признаки нейрокогнитивных расстройств через 5 лет от начала лечения и лишь немногие не нуждались в посторонней помощи, несмотря на отсутствие признаков рецидива опухоли по данным МРТ (следует отметить, что в этих исследованиях режимы лучевой и химиотерапии отличались от современных стандартов) [297].

Прогноз

Безусловно, прогноз проводимого лечения – главный вопрос для пациента и врача, в связи с чем достаточно внушительное количество исследований было посвящено изучению целого списка возможных взаимосвязей. По их результатам

были установлены факторы, определяющие более благоприятный прогноз лечения, такие как молодой возраст, высокий уровень индекса Карновского, радикальное удаление опухоли, олигодендроглиальная ее природа, наличие ко-делеции 1p/19q и/или мутации IDH1/2 [10, 370, 287, 229].

Существенно меньше внимания уделялось другим потенциально значимым фактором прогноза, таким как расовая и половая принадлежность, локализация и размер опухоли и даже семейное положение пациента; между тем, и они в той или иной степени имеют прогностическое значение [229] и должны учитываться клиницистами, принимая во внимание продолжительный срок общей выживаемости ряда пациентов в этой группе. С этой точки зрения определенный интерес представляет работа Zhao et al. [370]: в своем наблюдательном исследовании авторы на большом клиническом материале в 1939 пациентов на основании данных, полученных из SEER database, построили номограмму, используемую для определения прогноза лечения пациентов с глиомами grade 3. По результатам исследования установлено 6 независимых предикторов прогноза течения заболевания: возраст на момент постановки диагноза, локализация опухоли, радикальности резекции опухоли, ее гистологическая природа, проведение лучевой терапии, а также семейное положение пациента. Конструируемая авторами номограмма преследовала цель определения процента пациентов в группе, достигающих 5- и 9-летней общей выживаемости на основании 6 вышеназванных факторов. Было установлено, что наибольший эффект из них на прогноз оказывает возраст (младше 50 лет), затем, по мере убывания, гистология, радикальность операции, локализация опухоли, лучевая терапия и семейное положение. К сожалению, исследование не учитывало генетический профиль опухоли и наличие/отсутствие химиотерапии в схеме лечения, а также не принимало во внимание индекс шкалы Карновского и в оценке радикальности удаления опухоли ориентировалось на данные SEER database.

Несмотря на успехи, достигнутые в лечении астроцитом и олигодендроглиом grade 3 в последние годы, 5-летняя выживаемость в общей группе названных опухолей остается достаточно низкой и не превышает 40% [88].

Мутация MGMT промотера ассоциируется с большей продолжительностью жизни у пациентов с глиобластомой, получавших химиотерапию с использованием алкилирующих агентов. Подобная зависимость для астроцитом grade 3 прослеживается существенно менее четко. Ретроспективное исследование продемонстрировало наличие мутации промотера MGMT в группе астроцитом grade 3 в 54,7% случаев; средняя продолжительность жизни у пациентов в группе с метилированным промотером оказалось выше (9,7 против 6,1 года), но различия не были статистически достоверными. Недостатком исследования является тот факт, что лишь 1/3 пациентов получала терапию темозоломидом после злокачественной трансформации опухоли, а еще 1/4 пациентов не получала никакой предшествующей химиотерапии [149]. В исследовании NOA-04 метилирование промотера MGMT было выявлено у 50% пациентов астроцитомами grade 3. В этой группе безрецидивный период оказался более продолжительным вне зависимости от метода лечения - химиотерапия с использованием алкилирующих агентов или только лучевое лечение. Авторы делают вывод, что наличие мутации промотера MGMT отражает более серьезное мутационное повреждение ДНК опухоли (эпигенетическая инактивация нескольких генов, в том числе генов, ответственных за резистентность к воздействию ионизирующей радиации).

Помимо генетических факторов, которые становятся известны уже после верификации диагноза (после хирургического вмешательства), большое внимание уделялось МР-характеристикам опухоли с целью поиска особенностей, которые могли бы быть связаны с прогнозом лечения. Большинство этих исследований базировались на изучении паттерна контрастирования опухоли, а ее локализация отмечалась скорее в статистических целях. Между тем, опухолевая теория стволовых клеток трактует онкогенез глиальных опухолей как процесс злокачественной трансформации плюрипотентных нервных стволовых клеток, большая часть которых у человека располагается в субвентрикулярной зоне. Таким образом, локализация опухоли потенциально также может влиять на ее биологическое поведение, а значит, прогноз течения заболевания [289, 112]. Подтверждением этой гипотезы может служить тот факт, что злокачественные

глиомы, вовлекающие субвентрикулярную зону, чаще бывают первично-множественными [188]. Вовлечение субвентрикулярной зоны является достоверным предиктором уменьшения продолжительности жизни пациентов со злокачественными глиомами [31]. При этом увеличение дозы лучевой терапии на противоположную субвентрикулярную зону может значительно увеличить данный показатель [76]. Несмотря на выявление устойчивой взаимосвязи между названными событиями, окончательно биологическая роль субвентрикулярной зоны в онкогенезе не ясна. Большинство исследований этого феномена сконцентрировались на пациентах с глиобластомой, лишь немногочисленные посвящены глиомам grade 3, в том числе работа Liu et al. [192] На материале из 160 пациентов ученые продемонстрировали те же закономерности для глиом grade 3, что и для глиобластом, вовлекающих субвентрикулярную зону – общая и безрецидивная продолжительность жизни таких пациентов была ниже, чем у пациентов с опухолями, не распространяющимися на указанную зону. При этом обязательно следует учитывать, что пациенты группы глиом grade 3, вовлекающих субвентрикулярную зону, имели достоверно более низкий уровень по шкале Карновского, опухоли у них имели больший размер и радикальное удаление могло быть достигнуто в меньшем проценте случаев.

Интересным наблюдением данного исследования и предыдущих исследований стало то, что не вся субвентрикулярная зона «гомогенна» с точки зрения прогноза заболевания при вовлечении опухоли в нее: и глиобластомы, и опухоли grade 3, вовлекающие названную зону в области затылочного рога, характеризовались более агрессивным биологическим поведением, чем в области височного.

Интересно, что наличие некроза и пролиферации эндотелия может быть негативным фактором прогноза для астроцитом grade 3, но не для олигодендроглиом grade 3 [212].

Рецидив опухоли

Средняя продолжительность жизни пациентов после рецидива астроцитомы

grade 3 составляет менее 1 года. Разнообразие методик лечения при рецидиве опухоли включает повторную операцию, повторное облучение и различные режимы химиотерапии. В настоящее время не существует стандарта лечения пациентов с рецидивом глиомы grade 3. Решение принимается с учетом проведенной ранее терапии, состояния пациента в настоящий момент, данных МРТ (и ПЭТ), а также с учетом ответа на проведенное лечение, в частности, сроком рецидива опухоли.

Повторное хирургическое лечение

Целью повторной операции является уменьшение масс-эффекта и циторедукция. Наибольший эффект от повторной операции зафиксирован у молодых пациентов с высоким индексом Карновского и у тех, у кого хирургическое лечение приводит к уменьшению масс-эффекта. Точную зависимость увеличения продолжительности жизни у пациентов с астроцитомой grade 3 после повторных операций и без них оценить сложно ввиду отсутствия рандомизированных контролируемых исследований. Зачастую при повторных операциях используются дополнительные технологии, в частности, метаболическая навигация с использованием 5-ALA [4], для повышения радикальности и оправдания риска повторного вмешательства. Повторные операции оправданы в случае потенциально радикального удаления рецидивного фрагмента опухоли без риска формирования нового неврологического дефицита, однако эффективность повторных операций еще не оценена однозначно [242, 184].

Повторная лучевая терапия

Повторная лучевая терапия также возможна в группе пациентов с небольшим объемом рецидивной опухоли (однозначных данных в поддержку данного протокола лечения пока не существует). Эта опция связана с риском развития лейкоэнцефалопатии и лучевого некроза. Предлагалось несколько вариантов повторного лучевого лечения, включая стандартную лучевую терапию, IMRT (intensity-modulated radiotherapy), брахитерапию и стереотаксическую

радиохирургию. К настоящему времени не существует единого мнения о целесообразности повторной лучевой терапии при астроцитомах grade 3, и эта опция используется редко.

IMRT позволяет направить необходимую дозу лучевого воздействия на опухоль, снизив ее на окружающие ткани.

Брахитерапия представляет собой помещение источника облучения в ложе удаленной опухоли. Источник представляет собой баллон, который раздувается в ложе удаленной опухоли и содержит изотоп ^{125}I , эмитирующий излучение в течение 3-4 дней. Однако использование брахитерапии для лечения пациентов с астроцитомами grade 3 показало незначительное увеличение общей продолжительности жизни пациентов.

Радиохирургическое лечение представляет собой воздействие концентрированным «пучком» на патологическую (опухолевую) ткань и минимальным влиянием на окружающие структуры. Лечение может проводиться как в одну фракцию (стереотаксическая радиохирургия), так и в несколько (фракционированная стереотаксическая радиотерапия).

Химиотерапия «последней линии»

С учетом ограниченных возможностей повторной хирургии и облучения, системная химиотерапия выходит на первый план при лечении рецидивов глиом grade 3. Предложено несколько вариантов химиотерапевтического лечения, однако все они носят достаточно умеренный эффект. Для пациентов, ранее не получавших химиотерапии, использование алкилирующих препаратов является методикой выбора. Эффективность темозоломида и нитрозомочевины представляется идентичной, и последняя обычно назначается при прогрессии опухоли на фоне терапии темозоломидом [55]. Ответ на лечение в случае терапии алкилирующими агентами существенно выше в группе олигодендроглиом grade 3 (между 50% и 70%) в сравнении с астроцитомами grade 3 (между 7% и 35%) [184]. В случае рецидива опухоли после ее удаления и изолированной лучевой терапии, применение химиотерапии с использованием темозоломида или PCV не имело

различий с точки зрения прогноза лечения [55]. Пероральный алкилирующий агент – темозоломид – в клинических исследованиях показал свою эффективность для пациентов с первым рецидивом астроцитомы grade 3 на фоне умеренной токсичности. Предлагались различные режимы дозирования темозоломида (дробный, непрерывный – в течение 21 и даже 42 дней), однако даже при таких режимах МР-ответ на лечение далеко не всегда был 100-процентным.

Эффективность темозоломида может быть увеличена при его комбинировании с другими химиотерапевтическими агентами, что, однако, повышает общую токсичность. Доступны результаты исследований по одномоментному значению темозоломида и этопозиды или темозоломида и цис-ретиноевой кислоты с положительным эффектом – увеличением продолжительности безрецидивного периода.

Еще одним агентом, используемым в качестве второй линии лечения в случае истощения эффектов темозоломида, является циклофосфамид. Его применение продемонстрировало 6-месячный показатель безрецидивной выживаемости на уровне 30% и годовой на уровне 8%.

Использование иринотекана (ингибитор топоизомеразы I) в комбинации с целекоксибом (ингибитор циклооксигеназы с влиянием на ангиогенез) продемонстрировало незначительное влияние на показатели эффективности лечения в группе астроцитом grade 3, в отличие от глиобластом.

Высказываются мнения о целесообразности аппликации химиотерапевтического агента в ложе удаленной опухоли по окончании операции по поводу рецидива опухоли (кармустин), что, однако, сопряжено с частыми раневыми осложнениями по типу ликвореи.

Бевацизумаб также используется в схеме терапии рецидивных глиом grade 3 в случаях продолженного роста опухоли после лучевой и химиотерапии алкилирующими агентами (или при непереносимости последних). Данные ретроспективных исследований демонстрируют достаточно большой разброс в отношении результатов лечения: ответ на терапию отмечался у 15-79% пациентов, безрецидивная выживаемость зарегистрирована между 5 и 13,4 месяцами, а общая

выживаемость между 6,8 и 12,6 месяцами [91, 262]. Не существует к настоящему времени обоснованного мнения относительно того, какой режим химиотерапии следует выбрать при рецидиве опухоли после лечения бевацизумабом.

1.8 Редкие виды глиом grade 3

Астроцитомы grade 3 мозжечка

Астроцитомы grade 3 обнаруживаются в ткани мозжечка достаточно редко – описаны лишь единичные случаи и очень немногочисленные серии наблюдений. С учетом того, что масса мозжечка составляет около 10% от массы всего мозга, логично ожидать, что количество астроцитом grade 3, обнаруживаемых в нем будет также близко к этой цифре. Однако локализация названных опухолей в мозжечке существенно ниже и точную цифру процитировать не представляется возможным ввиду крайне редкой встречаемости этой патологии. Неудивительно, что литературные источники в основном представлены описанием глиобластом мозжечка, а также опухолей, растущих из ствола мозга с вовлечением мозжечка, причем чаще всего в смешанных группах пациентов детского и взрослого возраста.

При этом глиобластомы мозжечка сами по себе – достаточно редко встречающиеся опухоли (цитируемая частота колеблется между 0,24% и 4,1 % от всех первичных глиобластом). Единичные статьи, посвященные астроцитомам grade 3 мозжечка, были опубликованы в 1980-1990хх годах, написаны на смешанном материале глиобластом и астроцитом grade 3 ввиду недостаточного количества пациентов для проведения какого-либо статистического анализа материала. К настоящему времени в литературе описано не более 45 случаев астроцитом grade 3, локализующихся изолированно в мозжечке. Важно отметить, что ни в одном из упомянутых выше исследований не проводился генетический анализ опухоли и не анализировались варианты лечения данной патологии в разрезе сравнения их эффективности.

Детальный поиск работ, посвященных изучению астроцитом grade 3 мозжечка, выявил лишь несколько литературных источников, датированных 1970-1990 годами.

Chamberlain et al. описал 18 «плохо дифференцированных глиом мозжечка», однако в его серии было 28% глиобластом, 50% анапластических астроцитом и 22% «смешанных глиом», при этом 6 пациентов были детского возраста [73]. Средняя продолжительность периода общей выживаемости изолированно для анапластических астроцитом в этой работе составила 44 месяца. В 5 случаях из 18 зарегистрирован рецидив опухоли, однако информации о гистологической принадлежности рецидивных случаев не представлено.

Rizk et al. также опубликовали смешанную серию пациентов – 2 глиобластомы мозжечка и 8 анапластических астроцитом [267]. Исследование проводилось в 1970-1990 годах и базировалось на КТ-исследованиях головного мозга. По данным авторов, в 70% поражен червь мозжечка, в 30% его полушария. К сожалению, авторы не дают информации о средней продолжительности периода общей выживаемости, однако известно, что к моменту публикации статьи 4 из 8 пациентов с астроцитомами grade 3 мозжечка были живы уже более 7 лет после операции.

Наибольший интерес представляет работа Djalilian с соавторами, анализирующая материал 78 злокачественных опухолей мозжечка (37 астроцитом grade 3 и 41 глиобластома); при этом, однако, лишь 7 пациентов из данной когорты были прооперированы авторами работы [95]. Средняя продолжительность периода общей выживаемости для астроцитом grade 3 мозжечка составила 32 месяца. Однако при выделении из этой группы 19 пациентов взрослого возраста данный показатель становится 53,8 месяца – вполне сопоставимым с полученными нами результатами. Авторы приходят к очевидному выводу о положительном влиянии радикального удаления опухоли и проведения лучевой терапии на исход лечения. В целом, эти крайне редки опухоли изучены совершенно недостаточно, и попытка анализа всех имеющихся в литературе данных в разрезе сравнения с результатами более масштабного одноцентрового исследования могла бы пролить свет особенности данной нозологии с диагностической и лечебной точки зрения.

Плеоморфная ксантоастроцитома grade 3

Плеоморфная ксантоастроцитома (ПКСА) grade 2 – редкая опухоль, составляющая менее 1% от всех новообразований головного мозга. Опухоль встречается в основном у детей и людей молодого возраста, чаще проявляется пароксизмальной симптоматикой. Впервые она была описана Kepes et al.[161] в 1979 году, а включена в классификацию World Health Organization (WHO) лишь в 1993 году. Эта опухоль обычно локализуется субкортикально, чаще в височной доле, и вовлекает кору мозга и мягкую и паутинную оболочки. Описаны единичные случаи локализации плеоморфной ксантоастроцитомы grade 2 в мозжечке [345, 74, 201] спинном мозге [128] и даже сетчатке глаза [368]. Гистологическая картина опухоли – плеоморфные клетки, богатые липидами, экспрессирующие GFAP, с ксантохромной цитоплазмой и гипертрофированным ретикуломом [139]. Несмотря на то, что плеоморфная ксантоастроцитома grade 2 была отнесена классификацией к опухолям grade 2, по разным оценкам, в 15-50% случаев морфологи описывали видимые ими новообразования как «плеоморфная ксантоастроцитома с анапластическими особенностями» [135, 129, 114].

Одной из фундаментальных работ на пути к реклассификации плеоморфной ксантоастроцитомы grade 2 стала статья А.Г. Коршунова, в которой он разделил все плеоморфные ксантоастроцитомы grade 2 (34 пациента) на 3 группы: 1) типичные (без митозов в 20 полях зрения – 15 пациентов); 2) пролиферативные (опухоли с митозами, но без некрозов – 14 пациентов); 3) злокачественные (опухоли с повышенным митотическим индексом и очагами некрозов – 5 пациентов) [173]. При катамнестическом наблюдении было установлено, что в 1 группе рецидива опухоли после ее удаления не возникло; во 2 группе 36% опухолей рецидивировали и 1 пациент скончался, а в 3 группе все 5 опухолей быстро рецидивировали и 4 из 5 пациентов скончались.

Классификации WHO 2016 года разделила плеоморфной ксантоастроцитомы на собственно ПКСА и анапластическую ПКСА (аПКСА) grade 3 [351]. Вполне объяснимо, что прогноз лечения у пациентов с плеоморфной ксантоастроцитомой grade 3 хуже, чем у пациентов с плеоморфной ксантоастроцитомой grade 2, и 5-

летняя выживаемость в этой группе составляет, по данным Ida et al [135], 57,1%. Плеоморфные ксантоастроцитомы grade 3 могут возникать первично или вследствие малигнизации плеоморфной ксантоастроцитомы grade 2. Описаны случаи подобной трансформации в период времени до 15 лет [206]. Гистологическая картина плеоморфной ксантоастроцитомы grade 3 отражает ее злокачественную природу: повышенная митотическая активность, наличие некрозов, пролиферация эндотелия сосудов [151, 316]. Одним из относительно недавних достижений в диагностике глиальных опухолей стало открытие мутации BRAF V600E, наиболее часто встречающейся среди плеоморфной ксантоастроцитомы grade 2 и grade 3, что позволяет дифференцировать их с другими глиальными опухолями (например, астроцитомами grade 2-4), в подавляющем большинстве случаев не имеющих данной мутации [279, 94]. В работе Schindler et al. [279] продемонстрировано, что данная мутация имеет возрастную зависимость: 100% детей с плеоморфной ксантоастроцитомой grade 2 обнаруживали данную мутацию в опухоли, при этом среди взрослых этот показатель достиг лишь 38%. Следует отметить, что наличие BRAF V600E мутации открывает еще одну терапевтическую опцию для пациентов с плеоморфной ксантоастроцитомой grade 2 и grade 3 – применение ингибиторов протеинтирозинкиназы (фермент, который катализирует перенос фосфатного остатка от АТФ на тирозиновый остаток специфических клеточных белков-мишеней, участвующих в процессе онкогенеза). Прогноз лечения в данной группе пациентов при использовании названных препаратов оказался более благоприятным.

Количество задокументированных плеоморфных ксантоастроцитом grade 3 достаточно мало и ограничивается в большинстве публикаций описанием отдельных случаев. С учетом этого факта, протоколов лечения пациентов с плеоморфной ксантоастроцитомой grade 3 не существует; более того, сохраняются разногласия относительно методов и подходов к лечению.

Как и астроцитомами grade 3 мозжечка, попытка анализа всей имеющейся мировой литературы и результатов изучения крупнейшей клинической серии

может стать достаточно информативной с клинической точки зрения.

1.9 Степень разработанности темы

Несмотря на относительную редкость астроцитом и олигодендроглиом grade 3, количество опубликованных работ, посвященных их изучению, достаточно внушительно, о чем косвенно свидетельствует настоящий обзор литературы. Между тем, на ряд вопросов не получено ответов, а в каких-то случаях и сами вопросы сформулированы не были.

В разделе нейровизуализационной диагностики доминирует парадигма о том, что астроцитомы и олигодендроглиомы grade 3 характеризуются «мозаичным» накоплением контрастного препарата (“patchy enhancement”); в некоторых работах отмечается 4 типа накопления контрастного препарата опухолью. Однако все чаще обнаруживаются публикации, отмечающие отсутствие контрастирования опухоли как наиболее частый вариант ее МР-диагностики. Таким образом, к настоящему моменту в мировой литературе не существует консенсуса о вариантах контрастирования астроцитом и олигодендроглиом grade 3 и частоте их встречаемости.

Все исследования названных опухолей с помощью ПЭТ-КТ ограничиваются либо небольшими сериями, либо совместным изучением глиом различной степени злокачественности в одной работе, где глиомы grade 3 всегда находятся в явном меньшинстве. В связи с этим к настоящему моменту не опубликованы объективные данные о соотношении общего (по МРТ) объема опухоли и ее метаболического (по ПЭТ-КТ) объема для астроцитом и олигодендроглиом, о взаимоотношении индексов накопления радиофармпрепарата и объемов опухоли, о соответствии очагов накопления контрастного препарата и накопления радиофармпрепарата, а главное, о влиянии молекулярного подтипа опухоли и наличия в ней олигодендроглиального компонента на значение ИН РФП в группе глиом grade 3.

В течение многих десятилетий в литературе господствует концепция наличия в глиомах grade 3 так называемых «очагов анаплазии» и следующий из нее вывод о необходимости хирургического поиска названных очагов для корректной

гистологической верификации опухоли. Между тем, именно хирургические работы, ставящие своей целью подтвердить или опровергнуть это мнение, встречаются крайне редко и основаны на единичных наблюдениях с использованием одной интраоперационной методики. Масштабный подход к этой проблеме с применением всего арсенала хирургических методов может позволить по-иному взглянуть на устоявшуюся парадигму.

В рамках регулярно обновляемой классификации опухолей головного мозга, немало внимания уделяется молекулярно-генетическим отличиям опухолей, на которых во многом и строятся новые версии классификации. При этом морфологические различия между опухолями одной группы, но разных генетических подгрупп (например, астроцитомы grade 3 с мутацией IDH1/2 или без нее) рассматриваются достаточно редко. Между тем, эти различия существуют и могут представлять обоснованный интерес.

Широко известна концепция возникновения «первичных» и «вторичных» глиобластом и различия в их биологическом поведении. Несмотря на вполне очевидную аналогию, нам не удалось обнаружить работ, посвященных анализу различий между «первичными» и «вторичными» астроцитомами grade 3, а также между «первичными» и «вторичными» олигодендроглиомами grade 3. В настоящее время мнения об их особенностях биологического поведения носят предположительный характер.

Варианты лечения пациентов с астроцитомами и олигодендроглиомам grade 3 освещены в литературе достаточно хорошо. Для каждой из групп были проведены мультицентровые исследования с целью выбора оптимальной тактики лечения. Однако с учетом особенностей биологического поведения олигодендроглиом grade 3, демонстрирующих относительно благоприятный прогноз лечения, ряд исследований, в том числе и основополагающих, были запланированы в период действия предыдущей классификации, а завершены в период действия следующей, что потребовало исключить значительную часть пациентов (например, пациентов с не существующими более «анапластическими олигоастроцитомами»). С этой точки зрения моноцентровое исследование на

большом клиническом материале, проведенное в «молекулярную» эру представляется очень актуальным. Остаются неотвеченными вопросы степени вклада каждого из видов адьювантной терапии в общий эффект лечения, а также сравнение эффективности различных циклов химиотерапии и оптимального количества сессий ее проведения.

Наконец, практически совсем не изученными остаются экзвизитные варианты опухолей – плеоморфная ксантоастроцитома grade 3 и астроцитома grade 3 с изолированным поражением мозжечка. Не до конца изучены их особенности нейровизуализационной и морфогенетической диагностики, средние сроки общей и безрецидивной выживаемости при этих заболеваниях, а также факторы, достоверно определяющие прогноз лечения.

Глава 2 Материалы и методы

2.1 Общие сведения

Дизайн исследования носил ретроспективный характер.

Настоящая работа базировалась на клиническом материале 720 пациентов, прооперированных в ФГАУ «НМИЦ нейрохирургии им. ак. Н.Н. Бурденко» Минздрава России в 2016-2020 годах.

В исследование вошли пациенты следующих групп:

1. Астроцитомы grade 3 (анапластическая астроцитомы, WHO 2016) полушарной локализации – 389 человек (54%);
2. Олигодендроглиомы grade 3 (анапластическая олигодендроглиомы, WHO 2016) полушарной локализации – 229 человек (31,8%);
3. Астроцитомы grade 3 (анапластическая астроцитомы, WHO 2016) мозжечка без вовлечения стволовых структур – 15 пациентов + 45 пациентов в группе контроля с полушарными опухолями той же гистологической природы и grade, всего 60 пациентов (8,3%);
4. Плеоморфная ксантоастроцитомы grade 3 (анапластическая плеоморфная ксантоастроцитомы, WHO 2016) любой локализации в головном мозге 42 - пациента (5,8%). Данные по этим пациентам получены из базы Центра нейрохирургии за период 2000-2020 годы; их возраст варьировал от 2 до 57 лет.

Среди пациентов было 360 женщин (50%) и 360 мужчин (50%).

Распределение пациентов по возрасту и полу в зависимости от гистологической принадлежности опухоли представлены в таблицах 1 и 2.

Таблица 1 - Распределение пациентов по возрасту в гистологических группах

Гистологическая группа	Средний возраст, лет	Минимум - максимум, лет
Астроцитомы grade 3, полушарная	40,9	18-75
Олигодендроглиома grade 3, полушарная	44,6	19-75
Плеоморфная ксантоастроцитомы grade 3	28	2-57
Астроцитомы grade 3, мозжечковая	39,3	19-72

Таблица 2 - Распределение пациентов по полу в гистологических группах

Гистологическая группа	мужчины, абс.	женщины, абс.	мужчины %	женщины %
Астроцитомы grade 3, полушарная	209	178	54	46
Олигодендроглиома grade 3, полушарная	100	131	43,3	56,7
Плеоморфная ксантоастроцитомы grade 3	19	23	45,2	54,8
Астроцитомы grade 3, (мозжечковая + контрольная группа полушарная)	32 (8+24)	28 (7+21)	53,3	46,7

2.2 Нейровизуализационные исследования

Магнитно-резонансная томография

Снимки в цифровом формате были проанализированы для всех пациентов. В большинстве случаев (72,2%) снимки были предоставлены пациентами и выполнены в сторонней лаборатории МРТ. Для анализа были отобраны только те исследования, которые содержали как минимум базовый набор изображений:

- T1 FSPGR BRAVO с изотропным вокселем и толщиной среза 1 мм до и после внутривенного введения контрастного вещества (или аксиальная T1 с толщиной среза 5 мм и зазором между срезами 1 мм до контрастирования и T1 в 3-х проекциях после контрастирования);
- аксиальная T2 с толщиной среза 5 мм и зазором между срезами 1 мм;
- аксиальная T2-FLAIR с толщиной среза 5 мм и зазором между срезами 1

мм;

- DWI ASSET с толщиной среза 5 мм и зазором между срезами 1 мм, два значения b фактора (b=0, b=1000).

Стандартный вариант дооперационного МРТ представлен на рисунке 2.

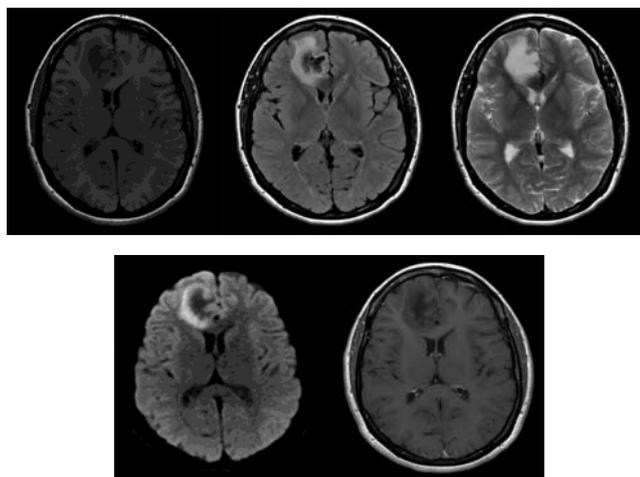


Рисунок 2 - Стандартный вариант дооперационного МРТ пациентов исследуемой группы (слева направо, верхний ряд: T1 WI, T2WI, FLAIR; нижний ряд: DWI, T1 с контрастным усилением)

Также 121 пациенту проведена волюметрия по данным МРТ по следующей методике: на рабочей станции AW Server 3.2 Ext. 2.0 (General Electric) с использованием пакета ReadyView были вычислены объемы опухолей в двух наиболее информативных режимах - T2-FLAIR и 3D T1 после внутривенного контрастного усиления. В отличие от других стандартных импульсных последовательностей (T1, T2 и DWI), T2-FLAIR позволяет более точно определить распространенность опухолевого процесса. На постконтрастных 3D-T1 измерялся объем контрастируемой части опухоли. Двумя рентгенологами с опытом работы более 5 лет на данных импульсных последовательностях вручную были оконтурены границы зоны инфильтрации опухоли и контрастируемой ее части на каждом срезе, после чего программой автоматически создавалась 3D модель со значением объема, измеряемым в см³. Далее из полученных объемов вычислялось среднее значение объема опухоли. Пример результата волюметрии представлен на рисунке 3.

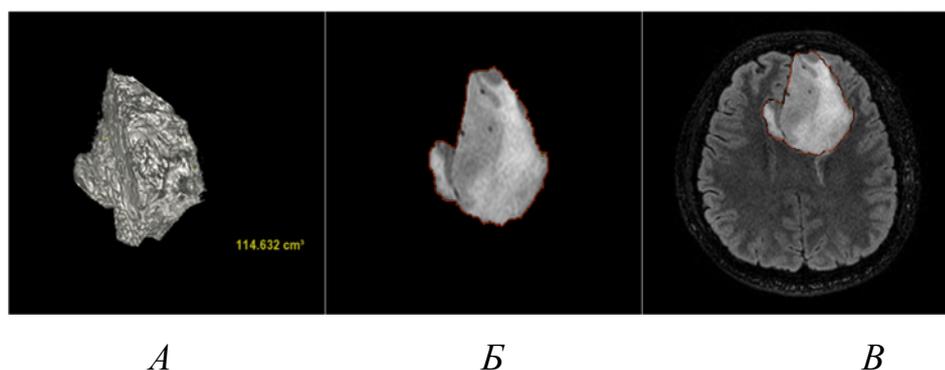


Рисунок 3 - Пример проведения волюметрии у пациента с опухолью левой лобной доли и мозолистого тела: А – МРТ в режиме T2-FLAIR, один из срезов оконтуривания опухоли; Б – результат волюметрии; В – 3D-модель с вычислением объема опухоли

Позитронно-эмиссионная компьютерная томография

Семидесяти восьми пациентам выполнена ПЭТ-КТ с ^{11}C -метионином (МЕТ) по стандартной методике на аппарате Siemens Biograph 40 (Siemens Medical Solutions, США) согласно установленному протоколу сканирования. Для реконструкции изображений использовался алгоритм 3D OSEM (Ordered Subset Expectation Maximization) с 5 итерациями и 8 подмножествами с коррекцией аттенуации при помощи КТ.

Область сканирования захватывала весь головной мозг.

Введение РФП проводилось внутривенно через периферический катетер. Измерение активности РФП в шприце производилось при помощи поверенного дозкалибратора до и после введения РФП с фиксацией времени измерения. Разница этих показателей составляла фактически введенную активность.

В начале исследования проводилось нативное КТ-сканирование с параметрами, установленными производителем томографа, достаточными для осуществления коррекции поглощения (attenuation correction). Вводимая доза радиофармпрепарата рассчитывалась исходя из соотношения роста и веса пациента: площадь поверхности тела (по формуле Мостеллера), умноженная на 130 МБк, как правило, в среднем это составляет около 200-350 МБк.

ПЭТ-сканирование осуществлялось в статическом режиме в один этап, как

правило, с 10 по 20 минуту после введения РФП в следующем порядке, с параметрами, обеспечивающими оптимальное качество изображения с построением двух ПЭТ-реконструкций:

- без коррекции поглощения (no attenuation correction, NAC, NoAC);
- с коррекцией поглощения (attenuation correction, AC, СТАС, МАС).

Если опухоль не демонстрировала видимого и количественного повышения накопления РФП (ПЭТ-негативные опухоли), то расчет ИН проводился в проекции центрального участка инфильтративных изменений по МРТ в режиме T2-FLAIR, метаболический объем опухоли при этом не рассчитывался, так как значения ИН не превышали физиологических. Физиологическое распределение ^{11}C -МЕТ подразумевает относительно равномерное низкое включение в коре головного мозга, более высокое равномерное симметричное включение в базальных ганглиях и активное накопление в гипофизе.

Совмещение и анализ данных МРТ и обсчет ПЭТ-КТ проводился с помощью программного обеспечения Syngo via (Siemens). Зона интереса (Volume of Interest – VOI) была представлена в соответствии с принятым протоколом обработки изображений - одним кубическим сантиметром ($1,0 \text{ см}^3$) наиболее активной части опухоли, где измерялись средние значения стандартизованной величины поглощения (Standardized Uptake Value – SUV) РФП. Оценка накопления ^{11}C -метионина в опухоли проводилась с помощью индекса накопления МЕТ (далее ИН МЕТ), который был представлен отношением SUV в опухоли к SUV в неизменной мозговой ткани контралатерального полушария, измеряемого, как правило, в лобной области с захватом серого и белого вещества.

Значения объема метаболически активной части опухоли (V_{PET}) были получены путем оконтуривания очага патологического гиперметаболизма МЕТ при автоматическом совмещении МРТ- и ПЭТ-изображений с выбором VOI в пределах патологически измененного МР-сигнала на T2-FLAIR и использованием порогового значения $\text{ИН}=1,3$ между EANM/EANO/RANO.

На рисунке 4 представлен пример комплексной (МРТ- и ПЭТ-диагностики) астроцитомы grade 3.

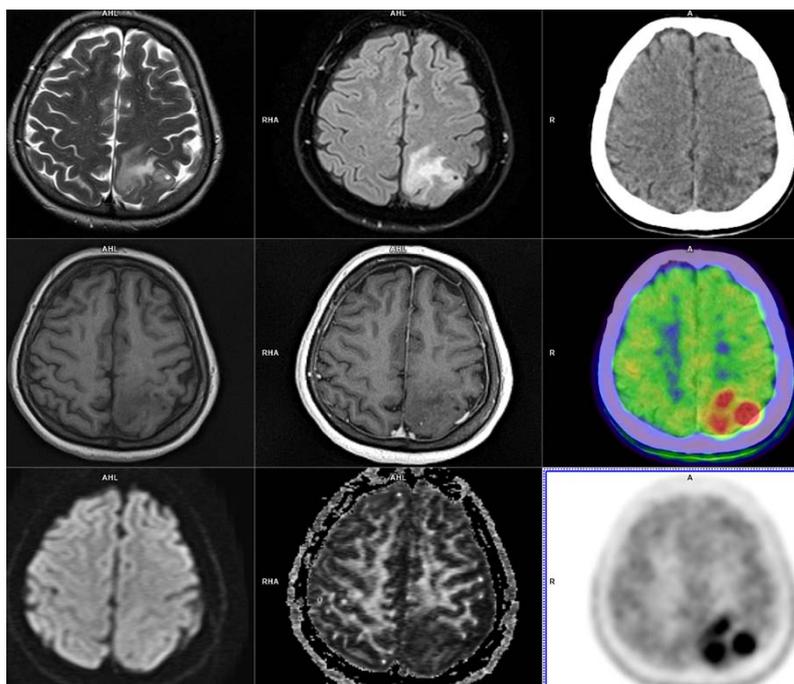


Рисунок 4 - МРТ и ПЭТ-КТ с ¹¹C-метионином с астроцитомой grade 3 постцентральной извилины слева

2.3 Хирургическое лечение

Все пациенты были прооперированы в Центре нейрохирургии. Соотношение вариантов хирургического лечения в зависимости от гистологической природы опухоли – удаление или стереотаксическая биопсия – представлены в таблице 3.

Таблица 3 - Соотношение вариантов хирургического лечения в гистологических группах

Гистологическая группа	Удаление, абс.	СТБ, абс.	Удаление, %	СТБ, %
Астроцитомы grade 3, полушарная	360	29	92,5	7,5
Олигодендроглиомы grade 3, полушарная	224	5	97,8	2,2
Плеоморфная ксантоастроцитомы grade 3	42	0	100	0
Астроцитомы grade 3, мозжечковая	15	0	100	0
в том числе группа контроля (полушарные опухоли)	45	0	100	0
Всего / Среднее значение	686	34	95,3	4,7

Анестезия: в случае открытых операций, с трепанацией черепа, во всех случаях использовалась общая анестезия с катетеризацией периферической (а при необходимости, в случае планируемой массивной кровопотери, и центральной вены), непрерывным мониторингом основных витальных показателей: данных ЭКГ, сатурации кислорода, напряженности CO_2 в крови, частоты дыхательных движений и др.

Хирургические вмешательства с трепанацией черепа

В случае удаления опухоли операция проводилась по стандартной методике: для всех полушарных опухолей применялась костно-пластическая краниотомия. Всегда, когда это было технически возможно, избирался вариант линейного разреза кожи, а размер трепанационного окна ограничивался границами опухоли в том случае, если она выходила на поверхность коры мозга, или был меньше ее линейных размеров (иногда - существенно) в случаях глубинного расположения опухоли. Среди 15 пациентов с астроцитомой grade 3 мозжечка в 4 случаях была выполнена резекционная трепанация структур задней черепной ямки ввиду предположительно злокачественного (по данным МРТ) характера опухоли и наличия перифокального отека.

Микрохирургический этап характеризовался использованием микроскопа во всех случаях с рабочей дистанцией в диапазоне не уже 200-500 мм, с переключаемым фокусным расстоянием 170/260мм и возможностью увеличения 12,5х. Процесс удаления опухоли в этой группе пациентов не имел принципиальных отличий от удаления в случаях других злокачественных глиом: целью вмешательства во всех случаях было достижение максимально возможной радикальности с сохранением функционального статуса пациента. Чаще всего для достижения этой цели использовался нейрофизиологический мониторинг: в группе астроцитом grade 3 в 236 случаях (65,5%), в группе олигодендроглиом grade 3 у 141 пациента (63%), в группе плеоморфных ксантоастроцитом grade 3 у 26 пациентов (61,9%).

Процесс удаления опухоли заключался в ее вакуум-аспирации, механической

фрагментации и/или применения ультразвукового деструктора-аспиратора, позволяющего удалять опухоли через небольшой по размеру хирургический доступ без излишней тракции мозговой ткани. Во всех случаях весь удаленный материал был направлен в лабораторию нейроморфологии для исследования. Гемостаз в ране достигался путем аппликации продуктов окисленной целлюлозы. На рисунке 5 представлен ультразвуковой вакуум-аспиратор.

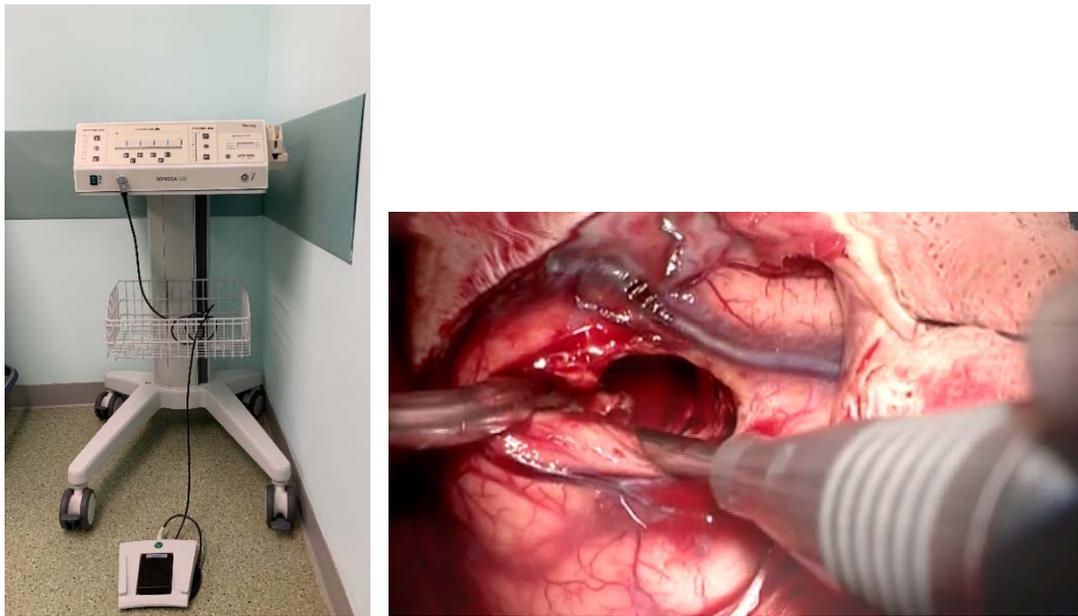


Рисунок 5 - Общий вид ультразвукового деструктор-аспиратора (А) и вид в операционном поле – процесс удаления с использованием УЗ деструктора-аспиратора (Б)

Методика проведения интраоперационного нейрофизиологического мониторинга

Оперативные вмешательства проводились под контролем интраоперационного нейрофизиологического мониторинга с использованием комплекса для ИОМ «Нейро-ИОМ — 32 Б, Нейрософт», Россия. Использовались следующие методики: транскраниальные моторные вызванные потенциалы, прямая кортикальная и субкортикальная стимуляция с целью идентификации моторного представительства и моторных проводящих путей.

Транскраниальные моторные вызванные потенциалы

В качестве регистрирующих электродов использовались субдермальные игольчатые электроды с витопарным кабелем (длина иглы — 13 мм, диаметр иглы — 0,4 мм, XLTEK, Natus, США). Целевыми мышцами с контралатеральной стороны являлись: дельтовидная мышца; разгибатель большого пальца кисти; икроножная мышца; мышца, отводящая большой палец стопы; ситуационно – круговая мышца рта. Стимулирующие спиральные электроды (Natus, США) устанавливались в точках C3–C4 по международной схеме расположения электродов «10–20%». Параметры стимуляции: интенсивность стимуляции 60–110 мА, длительность стимула — 550 мкс, пачка стимулов в количестве 5 стимулов, межстимульный интервал — 2 мсек. Период стимуляции составлял 3–5 минут во время основного этапа хирургии и на момент окончания операции и зашивании твердой мозговой оболочки (ТМО). Критерием повреждения кортикоспинального тракта являлось снижение амплитуды ответов более, чем на 50% от исходного уровня (Рисунок 6).

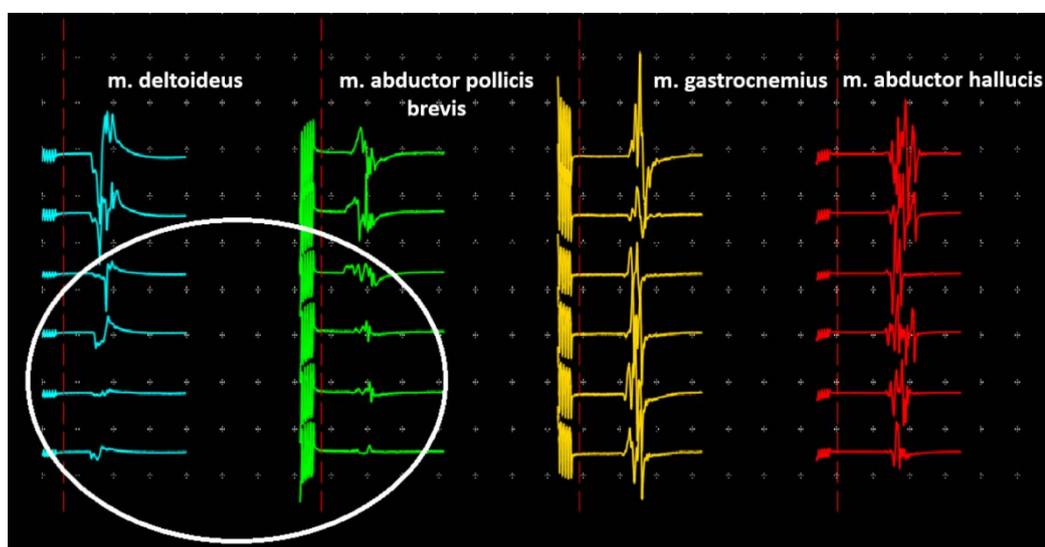


Рисунок 6 - Интраоперационный мониторинг транскраниальных моторных вызванных потенциалов от мышц правых конечностей. Во время удаления опухоли отмечается снижение амплитуды МВП от мышц правой руки (обозначено). Существенной динамики МВП от мышц правой ноги не отмечается. Масштаб 100 мкВ/дел. Интенсивность стимуляции - 70 мА

Прямая стимуляция коры

Для идентификации коркового моторного представительства применялась прямая кортикальная стимуляция. Целевые мышцы использовались такие же, что и для методики «транскраниальные моторные вызванные потенциалы». Картирование коры проводилось после вскрытия ТМО биполярным стимулятором (Natus, США). Параметры стимуляции: интенсивность стимуляции 25-30 мА, длительность стимула — 500 мкс, пачка стимулов в количестве 4 стимулов, межстимульный интервал — 2 мсек, частота стимуляции – 1 Гц.

Прямая стимуляция кортикоспинальных трактов

Для идентификации моторных проводящих путей использовалась прямая субкортикальная стимуляция (Рисунок 7).

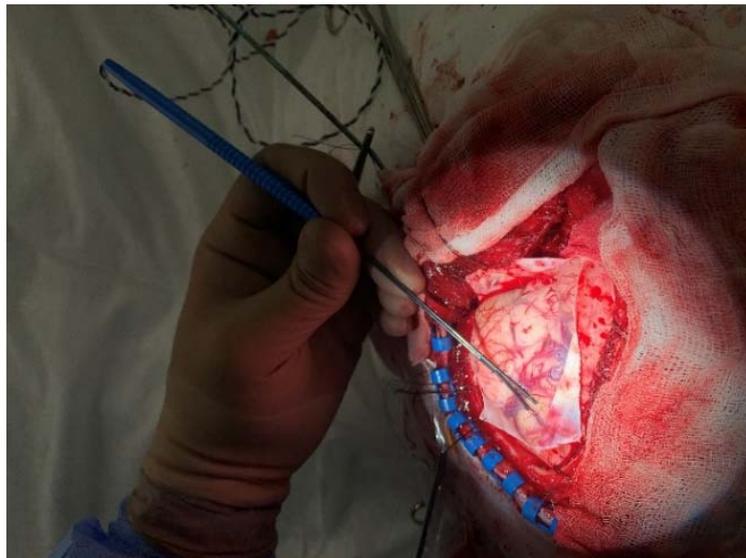


Рисунок 7 - Прямая субкортикальная стимуляция

Целевые мышцы использовались такие же, что и для методики «транскраниальные моторные вызванные потенциалы». Использовалась методика «электрод-аспиратор», т.е. электрод, совмещенный с наконечником хирургического аспиратора (Ring Electrode, Medtronic, США) (Рисунок 8).



Рисунок 8 - Использование методики «электрод-аспиратор»

Параметры стимуляции: интенсивность стимуляции — 3-12 мА, длительность стимула — 500 мкс, пачка стимулов в количестве 4 стимулов, межстимульный интервал — 2 мсек, частота стимуляции – 1 Гц. При наличии ответа при монополярной стимуляции, проводилась контрольная стимуляция биполярным стимулятором (Natus, США) с теми же параметрами при интенсивности стимула до 15 мА (Рисунок 9).

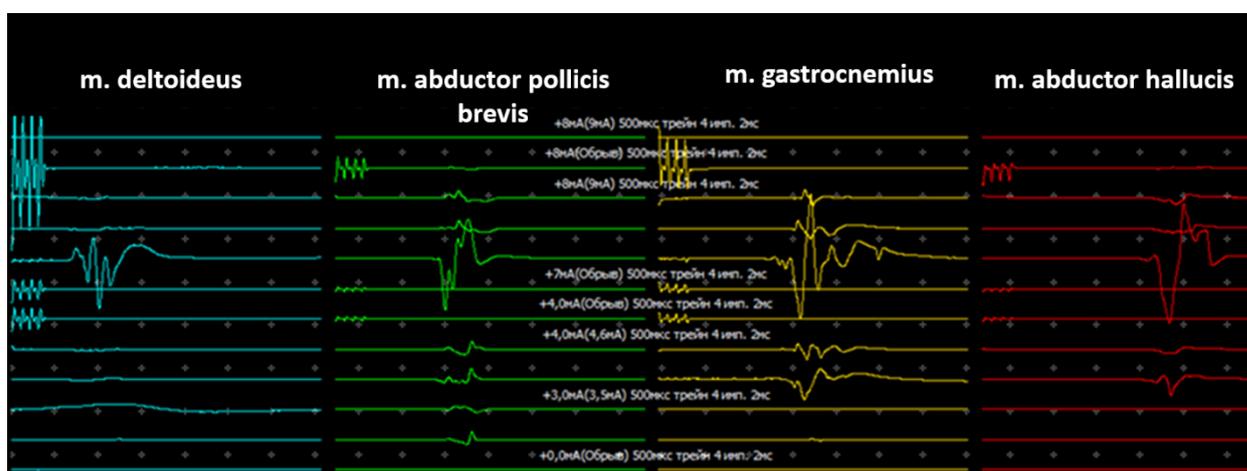


Рисунок 9 - Прямая стимуляция монополярным стимулятором методикой «электрод-аспиратор» в глубине раны. Зарегистрированы МВП от всех исследуемых мышц справа – кортикоспинальные тракты. Интенсивность стимуляции - 4-8 мА

Вспомогательными методиками для уточнения локализации опухоли и планирования хирургического доступа стали ультразвуковое сканирование, метаболическая навигация, нейронавигация, а также слияние (fusion) снимков МРТ и ПЭТ-КТ для планирования точки цели биопсии.

Стереотаксическая биопсия

Стереотаксическая биопсия выполнялась пациентам с распространенными опухолями, поражавшими сразу несколько смежных анатомических структур, в том числе функционально значимых, что позволяло отнести их в разряд радикально не операбельных. Существенно реже опухоль имела небольшой размер и характеризовалась глубинным расположением.

СТБ выполнялась с применением жесткой фиксации головы пациента с использованием аппарат CRW (Cosman-Roberts-Wells). В качестве обезболивания использовалась местная анестезия, обычно раствором Ропивакаина гидрохлорида. Для внутривенной седации в ряде случаев применялся дексметомидин.

Операция разделена на 3 этапа: фиксация головы пациента, КТ-сканирование для получения расчетных снимков и выполнение расчетов, чаще с использованием слияния данных МРТ и интраоперационного КТ на специальном оборудовании (Рисунок 10) и непосредственно забора биопсийного материала на основании выполненных расчетов (Рисунок 11).



Рисунок 10 - Фото расчетного сканирования с «корзинкой»



Рисунок 11 - Фото головы пациента в раме CRW: игла Нашольда в левой заднелобной области

При КТ-сканировании мы использовали минимальный шаг томографа – 0,625 или 1 мм. Во всех случаях осуществлялось внутривенное введение контрастного препарата. Современное оборудование дает возможность планировать доступ на виртуальной модели черепа с визуализацией сосудистых и нервных структур, желудочков мозга и иных анатомических образований, что обуславливает снижение риска проведения операции и повышение частоты информативных результатов биопсии. При заборе опухолевого материала обычно производилась аспирация из точки цели (в 4 положениях иглы Нашольда), а также на 5-8 мм выше и ниже ее.

Во всех случаях нам удалось получить достаточное количество опухолевого материала для установления диагноза астроцитомы или олигодендроглиомы grade 3, однако в 13 случаях из 34 (38%) проведение молекулярно-генетических исследований оказалось невозможным ввиду малого объема материала опухоли.

2.4 Морфологические и генетические исследования

Необходимое уточнение: настоящее исследование носило ретроспективный характер. Сбор клинического материала, разработка и утверждение дизайна исследования проводились в период действия классификации опухолей WHO CNS

Tumours 2016, поэтому в работе присутствует такая нозологическая единица, как астроцитома grade 3 без мутации IDH. В следующем пересмотре классификации в 2021 году такие опухоли рассматриваются как глиобластомы и, очевидно, должны быть исключены из исследования. Однако более поздние работы, в том числе решение консорциума cIMPACT-NOW Update 3, утверждают, что к глиобластомам следует относить астроцитомы grade 3 IDH-дикого типа только в том случае, если они демонстрируют амплификацию EGFR и/или мутацию промотера TERT и/или хромосомную аберрацию (+7/-10). При этом решение консорциума не уточняет, как следует классифицировать IDH-негативные астроцитомы grade 2 и grade 3 без названных изменений.

Исходя из этих условий, в настоящей работе наряду с классификацией WHO CNS Tumours 2021 года используется классификация предыдущего пересмотра.

Гистологическое исследование

Подготовка гистологических препаратов проводилась по стандартной схеме. После описания и ориентирования фрагментов опухоли в гистологической кассете осуществлялась проводка блоков по спиртам для обезвоживания и обезжиривания, пропитывание парафином. После этого проводилось удаление парафина со срезов в двух ксилолах, по две минуты в каждом. Срезы отмывались от ксилола в двух абсолютных спиртах по 1 минуте и в двух 96С° спиртах по 1 минуте. Затем срезы промывались в воде и опускались в гематоксилин для окраски ядер клеток на 5 минут (гематоксилин Майера, Sigma-Aldrich, USA). После гематоксилина проводилось промывание срезов водой для удаления избытка красителя. Затем срезы погружались в 5% эозин (Sigma-Aldrich, USA) для окраски цитоплазмы клеток на 30 секунд и снова промывались водой для удаления избытка красителя. После чего проводилось обезвоживание срезов в двух 96С° спиртах по одной минуте и просветление в растворе карбол-ксилола, отмывание стекла от карбол-ксилола в ксилоле. Препарат заключался под покровное стекло.

Далее каждый препарат оценивался тремя опытными патологами с компетенциями в нейропатологии. На основании диагностических критериев,

рекомендованных ВОЗ в рамках классификации опухолей центральной нервной системы 4 пересмотра от 2016 и 2021 года, а также Ассоциацией онкологов России, Ассоциацией нейрохирургов России и Российским обществом клинической онкологии в рамках клинических рекомендаций, и утвержденных Министерством Здравоохранения Российской Федерации, выставлялся патогистологический диагноз. На рисунке 12 представлены препараты астроцитомы grade 3.

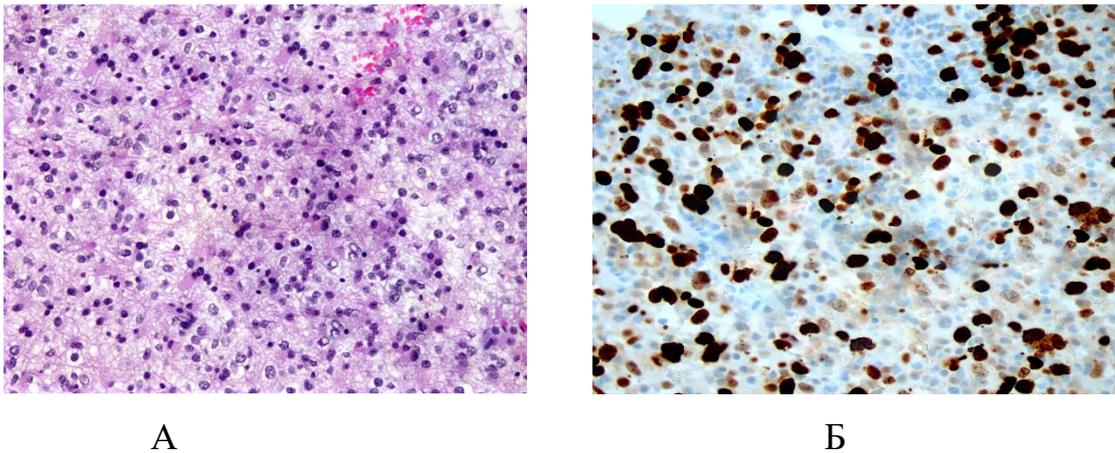


Рисунок 12 - Препараты астроцитомы grade 3: А - Гистологическая картина новообразования с диагнозом астроцитомы, grade 3, окраска гематоксилином и эозином, увеличение 20х; Б – Картина, полученная при иммуногистохимическом окрашивании ткани диффузной глиомы с помощью моноклональных антител к пролиферативному маркеру Ki-67, увеличение 20х

Иммуногистохимия

Из парафиновых блоков с фиксированными в них образцами опухоли изготавливали срезы толщиной 3-микронметра, депарафинировали с использованием ксилола и повторно гидратировали с помощью различных концентраций этанола, срезы высушивали в термостате при 45°C. Затем срезы инкубировали с кроличьими моноклональными антителами против антигена Ki-67 человека (CONFIRM anti-Ki67, «Roche-Ventana») и после этого конъюгировали с антикроличьими мышинными IgG антителом против пероксидазы хрена. Сайты связывания антител визуализировали с использованием тетрагидрохлорида 3,3'-диаминобензидина («Ventana Medical Systems», США), ядра клеток окрашивали гематоксилином. Подсчет индекса мечения Ki-67 осуществляли по стандартной

методике в виде процента клеток с позитивной экспрессией данного маркера.

Иммунофлуоресценция

Из парафиновых блоков с фиксированными в них образцами тканей изготавливали серийные срезы толщиной 3-микронметра. Сначала образцы депарафинировали и регидратировали, последовательно погружая предметные стекла в ксилол, 100%, 95%, 70%, 50% этанол, деионизированную воду. Срезы высушивали в термостате при 45 °С. Затем срезы инкубировали с первичными моноклональными антителами к NMDA рецепторам глутамата («Sigma-Aldrich», США) с метками зеленого цвета, разведенными в 1% растворе PBS при комнатной температуре в течение 1 – 2 часов. Затем образцы в течение ночи инкубировали при 4°С во влажной камере. После этого срезы дважды промывали с 1% раствором PBS-T в течение 10 минут. Далее добавляли флуоресцентную метку конъюгированного вторичного антитела, разведенного в 1% растворе PBS, и инкубировали при комнатной температуре в течение 1 – 2 часов. Далее срезы дважды промывали с 1% PBS-T в течение 10 минут. Затем наносили краситель DAPI. После инкубации с красителем слайды промывали один раз в течение 5 минут с PBS. Далее препараты подвергались конфокальной лазерной сканирующей микроскопии с использованием конфокальной микроскопической системы Aperio VERSA (Leica, Германия). Результат исследования представлен на рисунке 13.

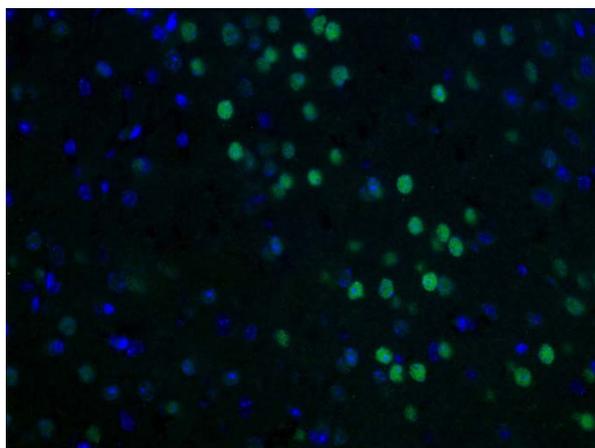


Рисунок 13 - Картина, полученная после проведения иммунофлуоресцентного исследования ткани диффузной глиомы с помощью моноклональных антител к NMDA рецепторам глутамата, увеличение 20x

ПЦР-исследование

Сначала проводили выделение тотальной РНК из всех образцов опухоли с применением набора RNeasy FFPE Kit (Qiagen, Германия) согласно рекомендациям производителя. Тотальную РНК растворяли в 10 мкл воды, обработанной диэтилпиноксикарбонатом, и 1 мкг каждого образца РНК подвергали обратной транскрипции в кДНК с помощью набора RT EasyTM II (первая цепь кДНК для ПЦР в реальном времени) (Qiagen, Германия). ОТ-ПЦР выполняли с использованием набора EasyTM-SYBR Green I для ПЦР в реальном времени (Qiagen, Германия) в соответствии с инструкциями производителя. Условия состояли из начальной стадии денатурации при 95°C в течение 2 минут, за которыми следовали 40 циклов из 30-секундных шагов денатурации при 95°C, 30-секундной стадии отжига при 53,5°C до 56,5°C и 1-минутной стадии удлинения при 72°C. Также была проведена заключительная стадия удлинения продолжительностью 5 мин при 72°C. Продукты амплификации ПЦР анализировали электрофорезом в 1% агарозном геле.

Все результаты ПЦР были получены с номером цикла, дающим сигнал на линейной части кривой амплификации. В качестве прямого праймера применяли 5'-СТТГААГГСААТГАГСГСТАТ-3', в качестве обратного праймера 5'-АСССАААТГТТТГГСГАТТ-3'. Ген β -актина использовали в качестве внутреннего стандарта, и данные выражали как отношение мРНК NMDA рецепторов глутамата к мРНК β -актина. На рисунке 14 представлен результат исследования мутации IDH путем ПЦР.

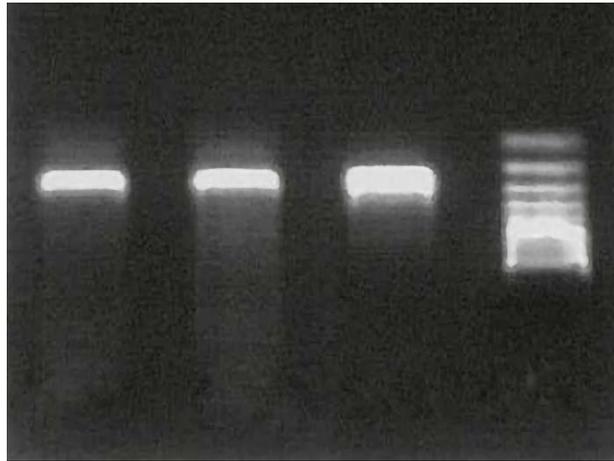


Рисунок 14 - Результаты проведения электрофореза при ПЦР исследовании для выявления мутационного статуса генов IDH1 и IDH2

Секвенирование

Для проведения полноэкзомного ДНК секвенирования из всей когорты были случайным образом выбраны 208 астроцитом grade 3 и 122 олигодендроглиомы grade 3. ДНК выделялась из опухолевого материала с помощью DNeasy Blood & Tissue Kit (Qiagen, Германия). Целостность ДНК и размер фрагментов были определены на биоанализаторе (Harvard Bioscience, США). Процедура полноэкзомного ДНК секвенирования проводилась по ранее описанной методике с помощью прибора NextSeq 1000 (Illumina, США). Также был проведен анализ покрытия с помощью пакета R bioconductor TEQC, который вычисляет соотношение считываний с целевыми и нецелевыми значениями, покрытие на целевую область, а также среднее покрытие на образец. Графики изменения числа копий были созданы с помощью пакета R bioconductor «seqCNA». Результат геномного секвенирования для исследования наличия мутации IDH представлен на рисунке 15.

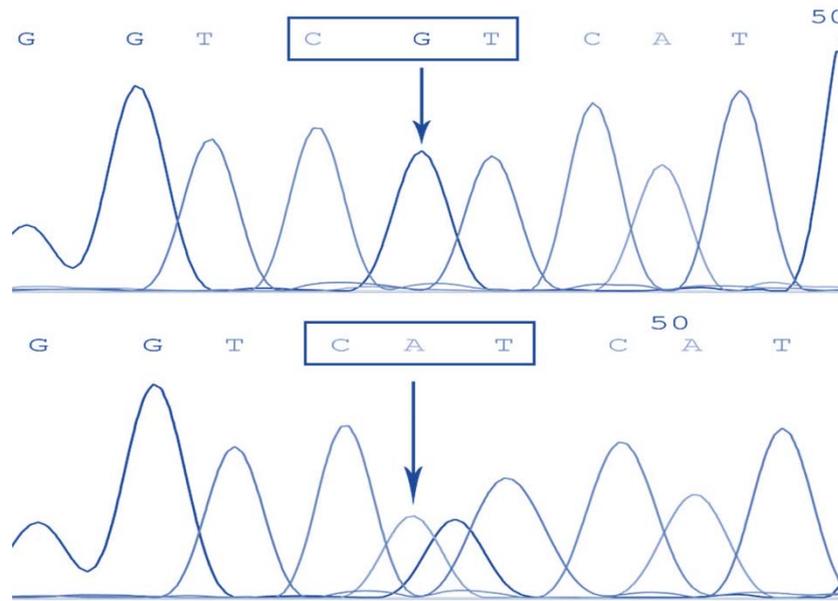


Рисунок 15 - Результаты проведения секвенирования для выявления мутационного статуса генов IDH1 и IDH2, сверху показан результат для дикого типа, снизу приведен вариант с мутацией

Single-cell секвенирование

Для реализации преданалитических стадий применяли приведенный выше протокол секвенирования. Количественно выраженность экспрессии определяли как $E_{i,j} = \log_2(\text{TPM}_{i,j}/10+1)$, где $\text{TPM}_{i,j}$ относится к количеству транскриптов на миллион для гена i в образце j , рассчитанному с помощью RSEM. Значения TPM делились на 10, поскольку проводилось выявление сложности библиотек отдельных клеток порядка 100 000 транскриптов. Для каждой клетки рассчитывались две меры качества: количество генов, для которых было картировано хотя бы одно чтение, и средний уровень экспрессии курируемого списка генов домашнего хозяйства. Затем проводилось консервативное исключение всех клеток с менее чем 2500 обнаруженными генами или со средним уровнем экспрессии генов домашнего хозяйства ниже 2.5 единиц в клетке. Для других клеток проводился расчёт совокупной экспрессии каждого гена как $E_a(i) = \log_2(\text{average}(\text{TPM}_{i,1...n})+1)$. Для других клеток и генов проводилось выявление относительной экспрессии с центрированием уровней экспрессии в клетке.

2.5 Катамнестическое исследование

В ретроспективное исследование были включены все 720 пациентов с диагнозами «астроцитомы/олигодендроглиома/плеоморфная астроцитомы grade 3 головного мозга».

Критериями включения стали возраст старше 18 лет; вышеназванные диагнозы, установленные на основании гистологических и молекулярно-генетических критериев классификации ВОЗ опухолей ЦНС пересмотра 2016 года; операция, проведенная в Центре нейрохирургии.

Исследование носило катамнестический характер и основывалось на анализе данных из электронной истории болезни, заключений патоморфологического исследования, а также информации об общей и безрецидивной выживаемости, полученной путем контакта с пациентом или его родными по телефону. Неврологический дефицит оценивался по шкале NANO (основные параметры оценки – сила в конечностях, (а)симметрия лица, чувствительность, речевые и зрительные нарушения, расстройства походки и поведения) [221].

Среди факторов, влияющих на ОБ и БРВ, изучались следующие: пол; возраст; дебюта заболевания; тип манифестации (бессимптомные, головная боль, пароксизмальная симптоматика, неврологический дефицит); распространенность опухоли (оценивалась условно по количеству вовлеченных в опухолевый процесс долей мозга); также 121 пациенту выполнена МР-волюметрия; вид операции (удаление или стереотаксическая биопсия); динамика неврологического дефицита до и после операции, оцененного по шкале NANO; значение индекса Ki67; проведение лучевой терапии после операции; проведение химиотерапии (количество курсов, схемы лечения).

Охват катамнеза в исследуемых группах оказался достаточно высоким – среднее значение 98,75% (подробные данные представлены в таблице 4).

Таблица 4 - Охват катамнеза в группах пациентов

Гистологическая природа опухоли	Общее количество пациентов	Оценка катамнеза абсолютн.	Оценка катамнеза %
астроцитомы grade 3, полушарная	389	384	98,7
олигодендроглиома grade 3, полушарная	229	225	98,2
плеоморфная ксантоастроцитомы grade 3	42	42	100
астроцитомы grade 3, мозжечковая	15	15	100
(в том числе группа контроля полушарные опухоли)	45	45	100
Всего / Среднее значение	720	711	98,75

2.6 Статистические методы

Для оценки общей и безрецидивной выживаемости использованы следующие статистические методы:

- Для визуализации кривых общей и безрецидивной выживаемости были построены кривые выживаемости Каплана-Майера.

- Для оценки *общих различий* в выживаемости между двумя и более группами пациентов использовались логарифмический ранговый критерий и статистический критерий Хи-квадрата для оценки пропорций. В случае с более чем двумя группами пациентов, данные тесты позволяют оценить, есть ли различия в выживаемости *в целом*, но не могут показать, какая из групп точно отличается от других и насколько одна из групп отличается от другой.

- Для сравнения кривых выживаемости между разными группами пациентов и параметрической оценки выживаемости в зависимости от нескольких предикторов одновременно использовалась регрессионная модель пропорциональных рисков Кокса. Коэффициенты в регрессии Кокса для каждого из предикторов показывают влияние каждого их предикторов на функцию риска: при увеличении значений предиктора X_j на единицу (при том, что значения

остальных предикторов остаются постоянными), риск наступления события возрастает в $exp(\beta_j)$ раз. Регрессия Кокса позволяет оценить, насколько риск смертности или рецидива возрастает или снижается при изменении каждого из предикторов по сравнению с референтной группой. Выбор референтной группы условен и определяется заранее до начала анализа.

Перед применением регрессии Кокса, данные проверялись на соблюдение гипотезы о пропорциональности рисков. Гипотеза пропорциональности рисков предполагает, что риск не зависит от времени и остается постоянным. Гипотеза пропорциональных рисков проверялась как для всей модели в целом, так и отдельно для каждого из предикторов в ней. При нарушении гипотезы о пропорциональных рисках одним из предикторов (как было в случае с фактором наличия рецидива для оценки общей выживаемости), этот фактор включался в модель как стратификатор.

Анализ взаимосвязи различных признаков между собой

Все изучаемые признаки (наличие определённой, мутации, плотность опухоли, сигнал МРТ в определённом режиме и другие) являются категориальными факторами. Для их анализа были построены таблицы сопряженности. Для анализа сопряженных таблиц применялись тесты на сравнение пропорций Chi-квадрат. В случае, когда количество случаев не превышало 20, применялся точный тест Фишера.

Наряду с частотными тестами для проверки гипотез наличия или отсутствия различий в распределении плотностей в сопряженных таблицах также использовался тест оценки вероятностей по Байесовской статистике.

Анализ радикальности удаления

Для анализа радикальности удаления исчисляемой в процентах (от 0%-100%) от плотности опухоли был использован однофакторный дисперсионный анализ (one-way ANOVA) с тремя типами плотности (мягкая, гетерогенная и плотная) как уровнями фактора.

Для анализа радикальности удаления, исчисляемой в процентах (от 0%-100%) была использована множественная линейная регрессия со всеми

изучаемыми предикторами.

Все вычисления проводились на языке R (4.2.1) [R Core Team (2022). R: A language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria. URL <https://www.R-project.org/> с применением пакетов [Therneau T (2022). A Package for Survival Analysis in R. R package version 3.4-0, <https://CRAN.R-project.org/package=survival>], [Kassambara A, Kosinski M, Biecek P (2021). `_survminer`: Drawing Survival Curves using 'ggplot2'. R package version 0.4.9, <https://CRAN.R-project.org/package=survminer>].

Во всех тестах значимыми признавались результаты со статистической вероятностью $p < 0,05$.

Глава 3 Особенности нейровизуализации астроцитом и олигодендроглиом grade 3

3.1 Особенности МР-картины астроцитом и олигодендроглиом grade 3

Астроцитомы grade 3 – особенности МР-семиотики

При анализе МР-изображений было установлено, что среди 389 пациентов опухоль занимала 1 долю в 190 случаях (48,8%), 2 доли в 91 случае (23,4%), 3 доли в 66 случаях (17%), 4 доли у 26 пациентов (6,7%), 5 долей у 11 пациентов (2,8%) и 6 анатомических единиц в 5 случаях (1,3%). Следует подчеркнуть, что в данной главе рассматриваются только полушарные опухоли, то есть случаи с поражением ствола головного мозга и таламусов, были исключены, а опухоли, изолированно поражающие мозжечок, рассматриваются в главе Редкие виды глиом grade 3.

Пациенты с изолированным и множественным поражением долей мозга распределились практически поровну (190:198).

Среди 190 пациентов с изолированным поражением одной анатомической единицы головного мозга в 82 случаях (43,2%) опухоль локализовалась в лобной доле, в 72 случаях (37,9%) в височной, в 20 (10,5%) в теменной, в 6 случаях (3,1%) была поражена область базальных ганглиев, в 5 случаях (2,6%) было зарегистрировано поражение островковой и затылочной долей, соответственно. Изолированного поражения мозолистого тела отмечено не было. При изолированном поражении одной анатомической единицы локализация опухоли слева встречалась чаще (108 случаев, 56,84%), чем справа (82 случая, 43,16%).

Среди 198 пациентов с поражением более чем 1 доли головного мозга опухолью было зарегистрировано поражение 539 анатомических единиц. В этой когорте лобная доля была вовлечена в опухолевый процесс в 124 случаях (23%), височная в 107 (19,9%), область подкорковых ганглиев в 78 случаях (14,5%), островковая доля в 74 (13,7%), мозолистое тело в 68 случаях (12,6%), теменная доля в 65 (12%) случаях и затылочная доля в 23 (4,3%) случаях. В 91 случае (46%) отмечалось поражение нескольких анатомических единиц только левого

полушария, в 81 случае (41%) – только правого, а в 26 (13%) билатеральное поражение, причем вовлеченность мозолистого тела была зарегистрирована у 21 из 26 пациентов этой группы (таким образом, первично-множественных астроцитом grade 3 в данной когорте было лишь 5 – 1,3%).

Соотношения вовлеченности различных анатомических единиц при изолированном и множественном поражении головного мозга показаны на рисунках 16 и 17.

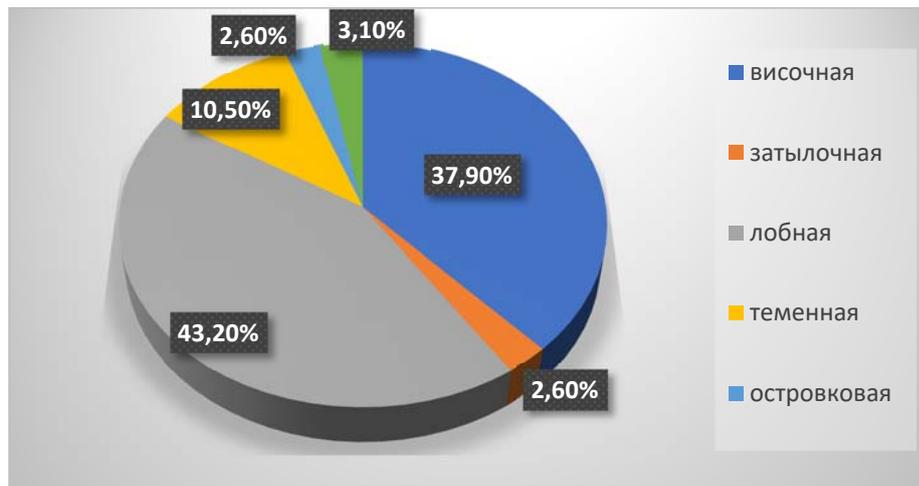


Рисунок 16 - Соотношение различных анатомических единиц мозга при изолированном поражении одной из них опухолевым процессом (астроцитом grade 3)

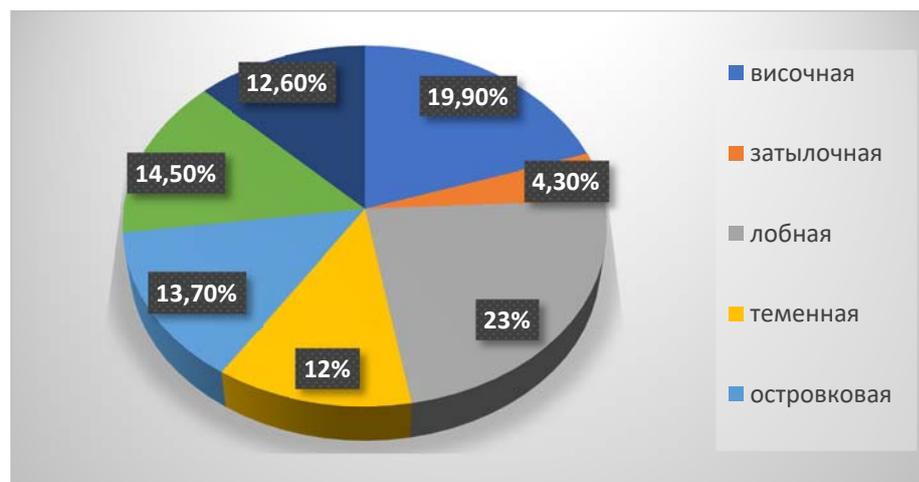


Рисунок 17 - Соотношение различных анатомических единиц мозга при множественном поражении (астроцитом grade 3)

Стандартный набор режимов МР-исследования был доступен для анализа у 151 пациента, поэтому изучение особенностей МР-семиотики астроцитом grade 3 проводилось в этой группе пациентов.

Было установлено, что опухоли демонстрировали гипоинтенсивный сигнал в режиме T1WI в 130 случаях (86,1%), гетерогенный в 20 случаях (13%) и у 1 пациента (0,7%) отмечен гиперинтенсивный сигнал от опухоли.

Во всех случаях опухоли демонстрировали гиперинтенсивный сигнал в режиме T2WI, различия между ними заключались в его гомогенности. Было установлено, что сигнал от опухоли был гомогенным по его интенсивности в 96 случаях (63,6%), гетерогенным у 55 пациентов (36,4%).

В большинстве случаев опухоли были солидные - 96 пациентов (63,6%), в 55 случаях (36,4%) имели смешанное, кистозно-солидное строение.

Контакт опухоли с боковым желудочком был зарегистрирован на 92 МР-изображениях (61%) и не обнаружен у 59 пациентов (39%).

Мы детально изучили паттерны контрастирования астроцитом grade 3 и установили 7 типов. В исследуемой популяции пациентов опухоли накапливали контрастный препарат следующим образом:

1. гетерогенно интенсивно – 22 пациента (14,6%)
2. гетерогенно неинтенсивно – 28 пациентов (18,5%)
3. гомогенно интенсивно – 7 пациентов (4,6%)
4. гомогенно неинтенсивно – 1 пациент (0,7%)
5. очагово интенсивно – 11 пациентов (7,3%)
6. очагово неинтенсивно – 17 пациентов (11,3%)
7. кольцевидный тип накопления - 9 пациентов (6%)
8. не накапливает контрастный препарат – 56 пациентов (37%)

Соотношение вариантов накопления контрастного препарата астроцитомами grade 3 представлено на рисунке 18.

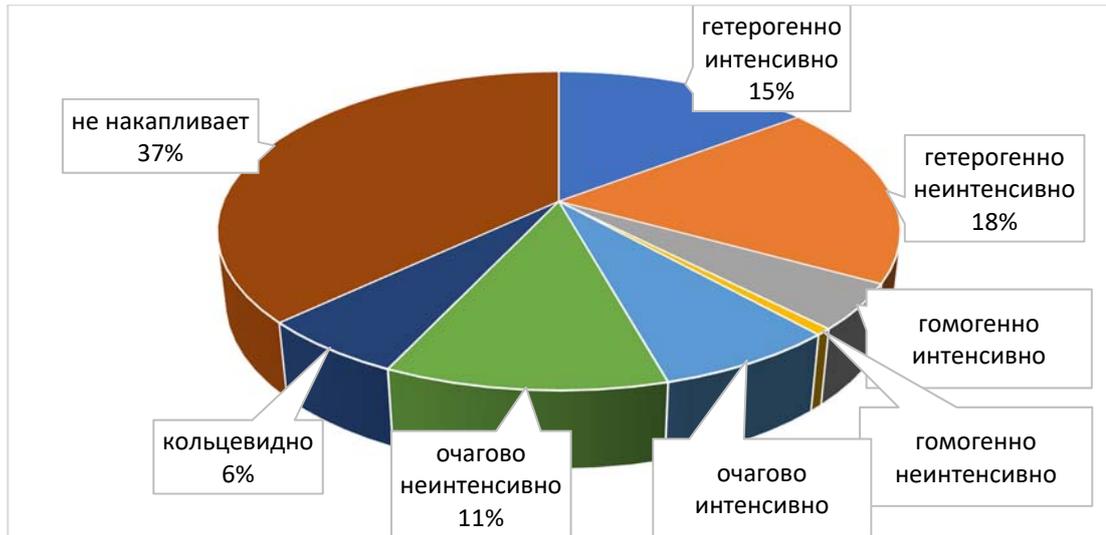


Рисунок 18 - Варианты накопления контрастного препарата астроцитомами grade 3

Среди 95 пациентов с опухолями, накапливающими контрастный препарат, лишь в 9 случаях (9,5%) было отмечено его накопление эпендимой боковых желудочков и в 3 случаях (3,15%) – оболочками головного мозга.

Варианты контрастирования астроцитом представлены на рисунках ниже. На рисунках 19-21 варианты без накопления контрастного препарата и с гомогенным его накоплением.

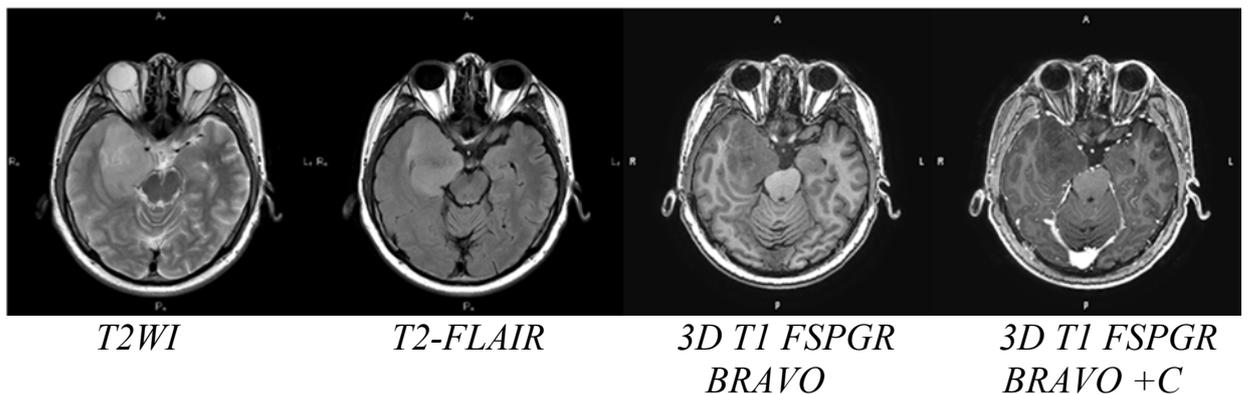


Рисунок 19 - Пациент А-ов, астроцитома grade 3 правой височной доли, МРТ в режимах T2WI, T2-FLAIR, 3D T1 FSPGR BRAVO и 3D T1 FSPGR BRAVO с контрастным усилением демонстрирует отсутствие накопления контрастного препарата стромой опухоли

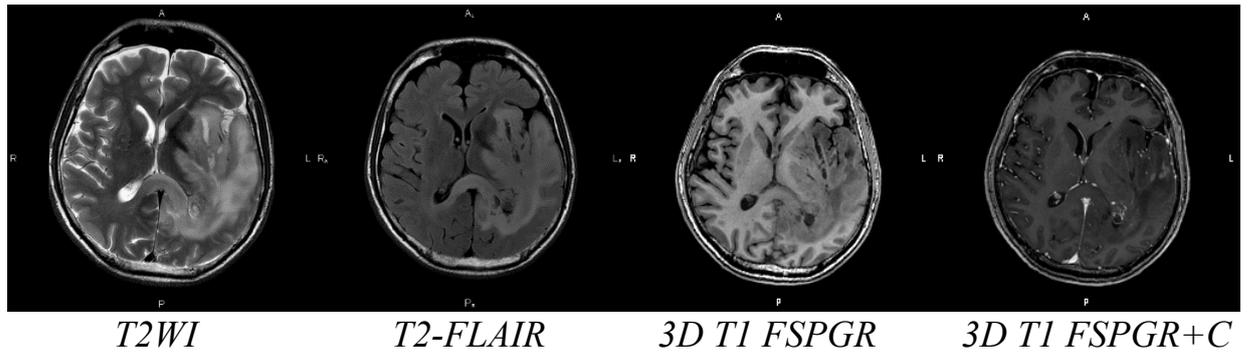


Рисунок 20 - Пациент Ев-ев, распространенная астроцитома grade 3 левой височно-островковой области, теменной доли мозолистого тела, МРТ в режимах T2WI, T2-FLAIR, 3D T1 FSPGR и 3D T1 FSPGR с контрастным усилением демонстрирует гомогенное неинтенсивное накопление контрастного препарата стромой опухоли

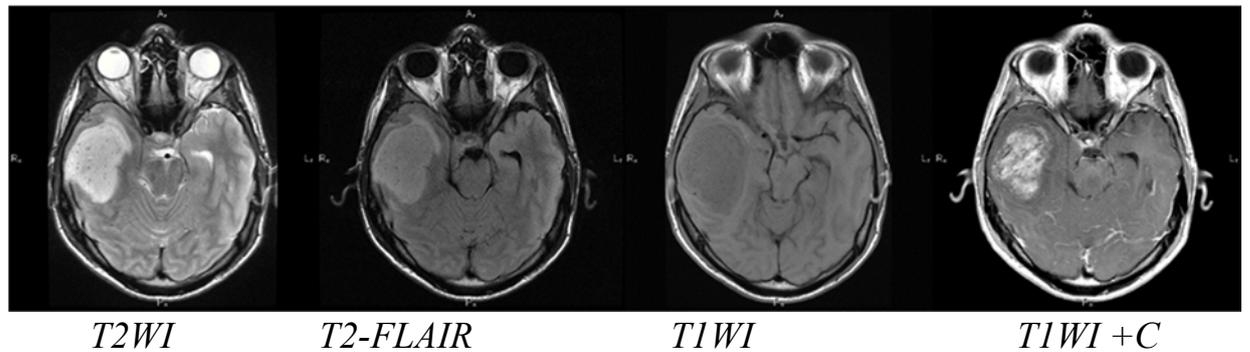


Рисунок 21 - Пациент Б-ев, распространенная астроцитома grade 3 правой височной доли, МРТ в режимах T2WI, T2-FLAIR, T1WI и T1WI с контрастным усилением демонстрирует гомогенное интенсивное накопление контрастного препарата стромой опухоли

На рисунках 22 и 23 представлены варианты гетерогенного накопления контрастного препарата.

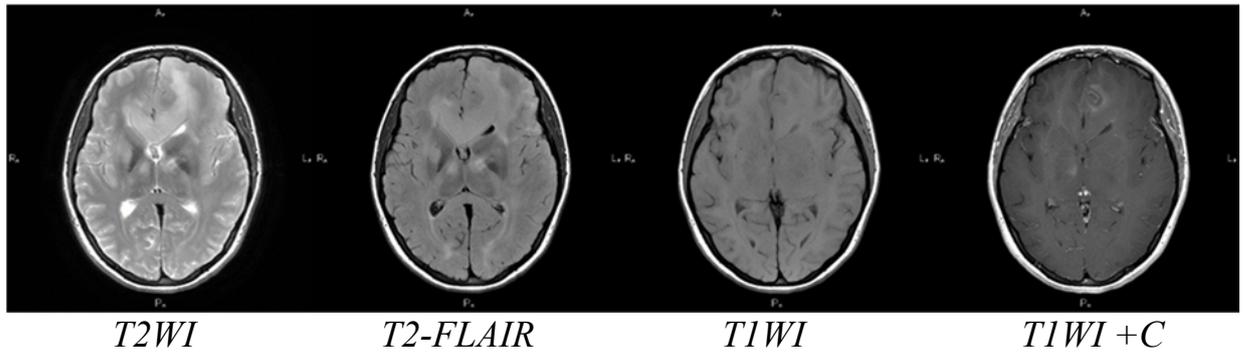


Рисунок 22 - Пациентка В-на, распространенная первично-множественная астроцитома grade 3, МРТ в режимах T2WI, T2-FLAIR, T1WI и T1WI с контрастным усилением демонстрирует гетерогенное неинтенсивное накопление контрастного препарата стромой опухоли

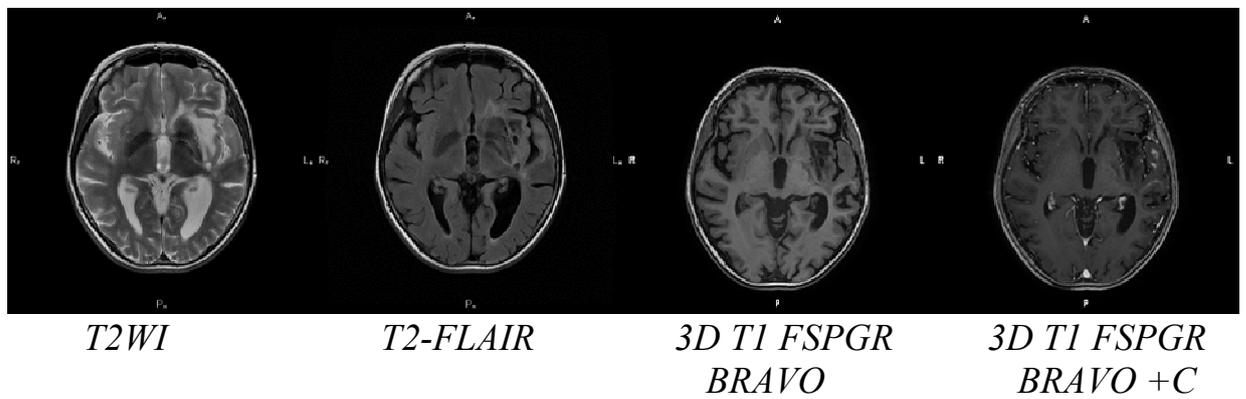


Рисунок 23 - Пациентка Б-ва, астроцитома grade 3 левой лобно-височно-островковой области, МРТ в режимах T2WI, T2-FLAIR, T1 BRAVO и T1 BRAVO + C с контрастным усилением демонстрирует гетерогенное интенсивное накопление контрастного препарата стромой опухоли

На рисунках 24-26 представлены очаговые и кольцевидный варианты накопления контрастного препарата.

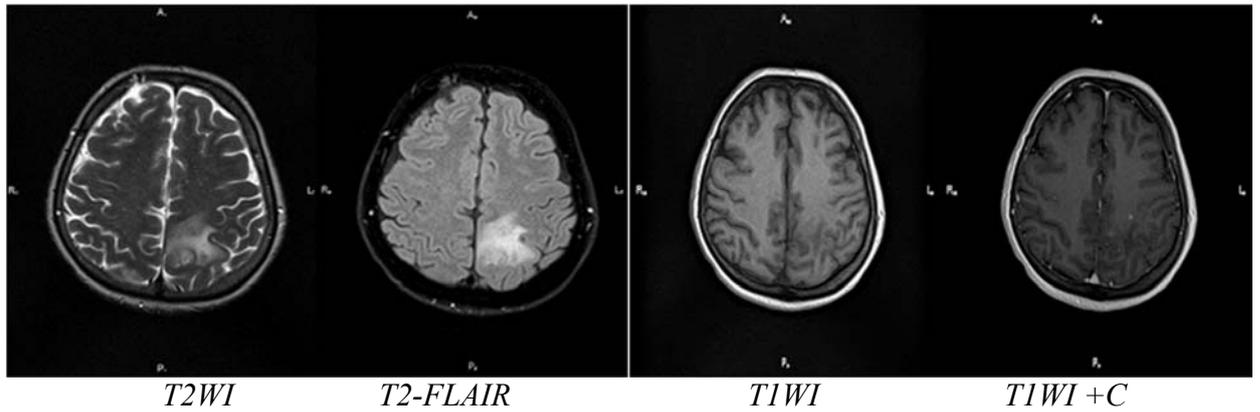


Рисунок 24 - Пациент Л-к, астроцитома grade 3 левой лобной доли, МРТ в режимах T2WI, T2-FLAIR, T1WI и T1WI с контрастным усилением демонстрирует очаговое неинтенсивное накопление контрастного препарата стромой опухоли

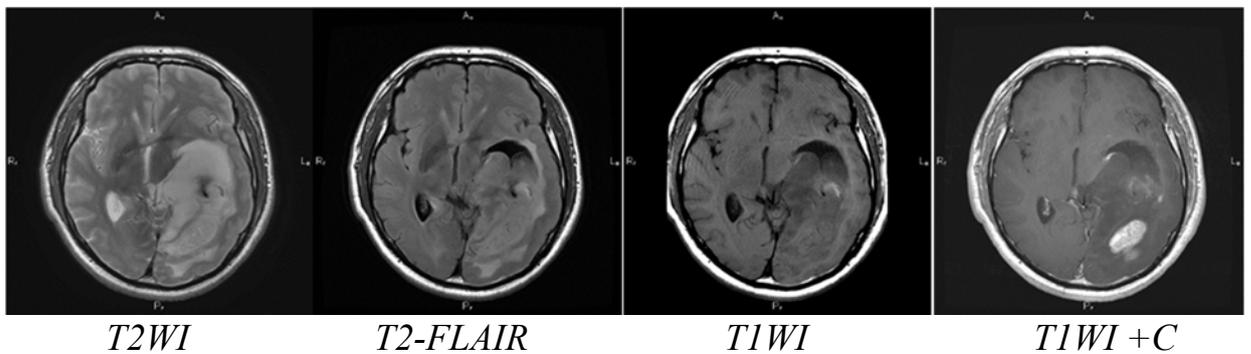


Рисунок 25 - Пациент Б-ов, распространенная астроцитома grade 3 левой теменно-височно-затылочной области, МРТ в режимах T2WI, T2-FLAIR, T1WI и T1WI с контрастным усилением демонстрирует очаговое интенсивное накопление контрастного препарата стромой опухоли

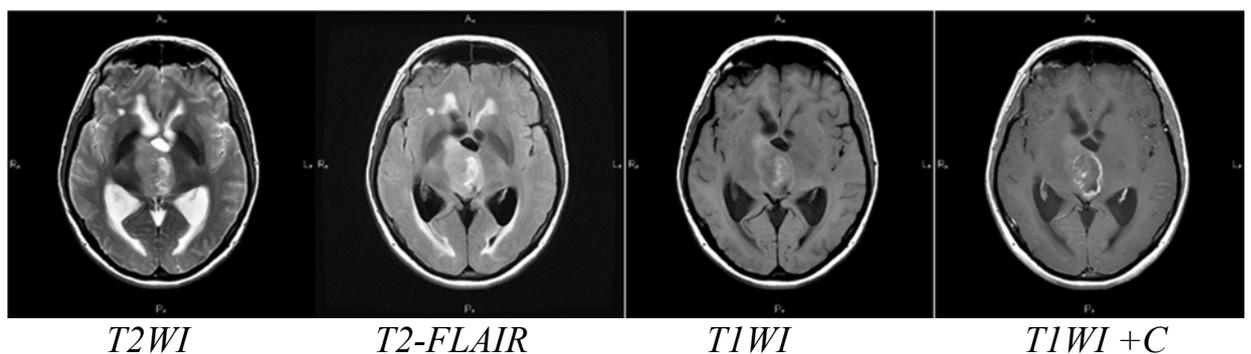


Рисунок 26 - Пациентка Б-ова, астроцитома grade 3 III желудочка, МРТ в режимах T2WI, T2-FLAIR, T1WI и T1WI с контрастным усилением демонстрирует кольцевидное накопление контрастного препарата стромой опухоли

Олигодендроглиомы grade 3 – особенности МР-семиотики

При анализе МР-изображений было установлено, что среди 229 пациентов с олигодендроглиомами grade 3 опухоль занимала 1 долю в 121 случае (52,8%), 2 доли в 50 случаях (21,8%), 3 доли в 35 случаях (15,3%), 4 доли у 16 пациентов (7%), 5 долей у 7 пациентов (3%). Интересно, что процентное соотношение по распространенности опухоли на число анатомических единиц было практически идентичным в группах астроцитом и олигодендроглиом grade 3. Следует подчеркнуть, что в данной главе также рассматриваются только полушарные опухоли, то есть случаи с поражением структур ствола головного мозга и таламусов были исключены.

Пациенты с изолированным и множественным поражением долей мозга распределились практически поровну (121:108), однако соотношение было в пользу пациентов с поражением 1 доли – в противоположность аналогичному сравнению для пациентов с астроцитомами grade 3.

Среди 121 пациента с изолированным поражением одной анатомической единицы головного мозга в 87 случаях (71,9%) опухоль локализовалась в лобной доле, в 20 случаях (16,5%) в височной, в 12 (10%) в теменной, в 1 случае (0,8%) было зарегистрировано поражение островковой и затылочной долей, соответственно. Изолированного поражения мозолистого тела или базальных ганглиев отмечено не было. Следует отметить существенно более частое поражение лобной доли, чем в группе астроцитом grade 3. При изолированном поражении одной анатомической единицы локализация опухоли слева встречалась чаще (62 случая, 51,2%), чем справа (59 случаев, 48,8%).

Среди 108 пациентов с поражением более чем 1 доли головного мозга опухолью было зарегистрировано поражение 287 анатомических единиц. В этой когорте лобная доля была вовлечена в опухолевый процесс в 83 случаях (28,9%), височная в 44 (15,3%), область подкорковых ганглиев в 39 случаях (13,6%), островковая доля в 34 (11,8%), мозолистое тело в 42 случаях (14,6%), теменная доля в 38 (13,2%) случаях и затылочная доля в 7 (2,4%) случаях. В 48 случаях (44,4%) отмечалось поражение нескольких анатомических единиц только левого

полушария, в 46 случае (42,6%) – только правого, а в 14 (13%) билатеральное поражение, причем вовлеченность мозолистого тела была зарегистрирована у 12 из 14 пациентов этой группы (таким образом, первично-множественных олигодендроглиом grade 3 в данной когорте было лишь 2 – 1,85%).

Соотношения вовлеченности различных анатомических единиц при изолированном и множественном поражении головного мозга показаны на рисунках 27 и 28.

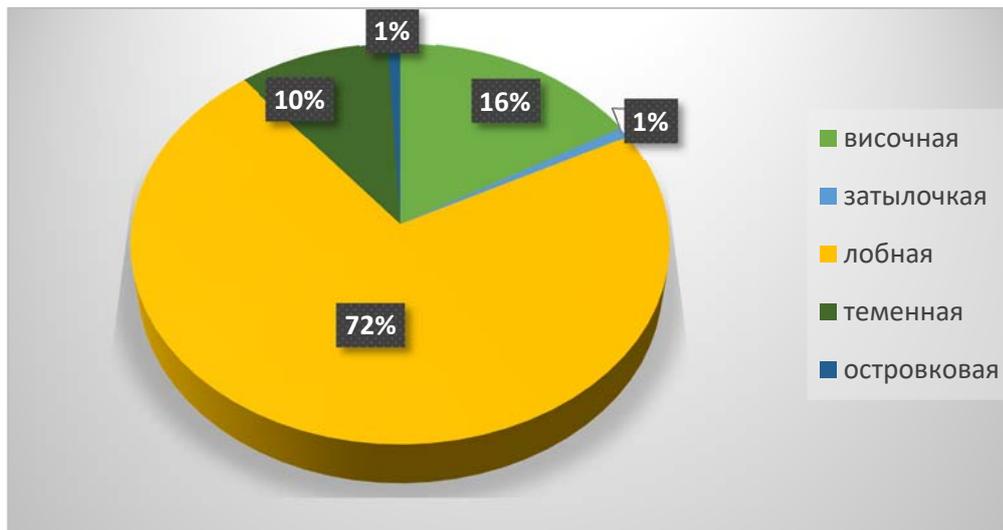


Рисунок 27 - Соотношение различных анатомических единиц мозга при изолированном поражении одной из них опухолевым процессом (олигодендроглиома grade 3)

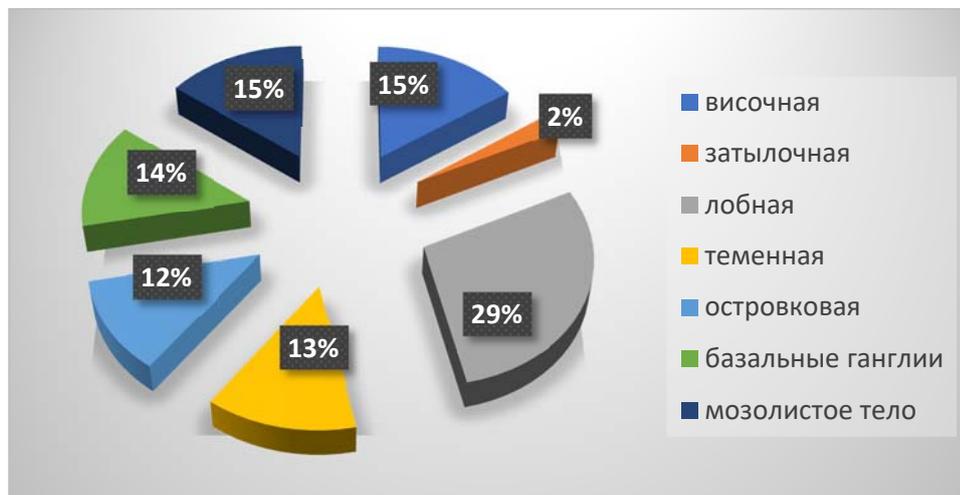


Рисунок 28 - Соотношение различных анатомических единиц мозга при множественном поражении (олигодендроглиома grade 3)

Стандартный набор режимов МР-исследования был доступен для анализа у 87 пациентов, поэтому изучение особенностей МР-семиотики олигодендроглиом grade 3 проводилось в этой группе пациентов. Было установлено, что опухоли демонстрировали гипоинтенсивный сигнал в режиме T1WI в 67 случаях (77%), гетерогенный - в 19 (21,8%), гиперинтенсивный сигнал отмечен в 1 (1,2%).

Во всех случаях опухоли демонстрировали гиперинтенсивный сигнал в режиме T2WI, различия между ними заключались в его гомогенности. Было установлено, что сигнал от опухоли был гомогенным по его интенсивности в 57 случаях (65,5%), гетерогенным у 30 пациентов (34,5%).

В большинстве случаев опухоли были солидные - 54 пациента (62%), в 33 случаях (38%) имели смешанное, кистозно-солидное строение. Интересно, что соотношение форм опухолей оказалось идентичным группе астроцитом grade 3.

Контакт опухоли с боковым желудочком был зарегистрирован на 24 МР-изображениях (27,6%) и не обнаружен у 63 пациентов (72,4%), то есть существенно реже, чем в группе астроцитом grade 3.

Мы также детально изучили паттерны контрастирования олигодендроглиом grade 3 и установили те же 7 типов. В исследуемой популяции пациентов опухоли накапливали контрастный препарат следующим образом: гетерогенно интенсивно – 6 (6,9%); гетерогенно неинтенсивно – 23 (26,4%); гомогенно интенсивно – 3 (3,4%); гомогенно неинтенсивно – 2 (2,3%); очагово интенсивно – 6 (6,9%); очагово неинтенсивно – 4 (4,6%); кольцевидный тип накопления - 3 (3,4%); не накапливает контрастный препарат – 40 (46%). Соотношение вариантов накопления контрастного препарата стромой олигодендроглиом grade 3 представлено на рисунке 29.

Среди 47 пациентов с опухолями, накапливающими контрастный препарат, лишь у 1 (2,1%) было отмечено его накопление эпендимой боковых желудочков и у 4 (8,5%) – оболочками головного мозга.

Варианты контрастирования опухолей представлены на рисунках ниже.

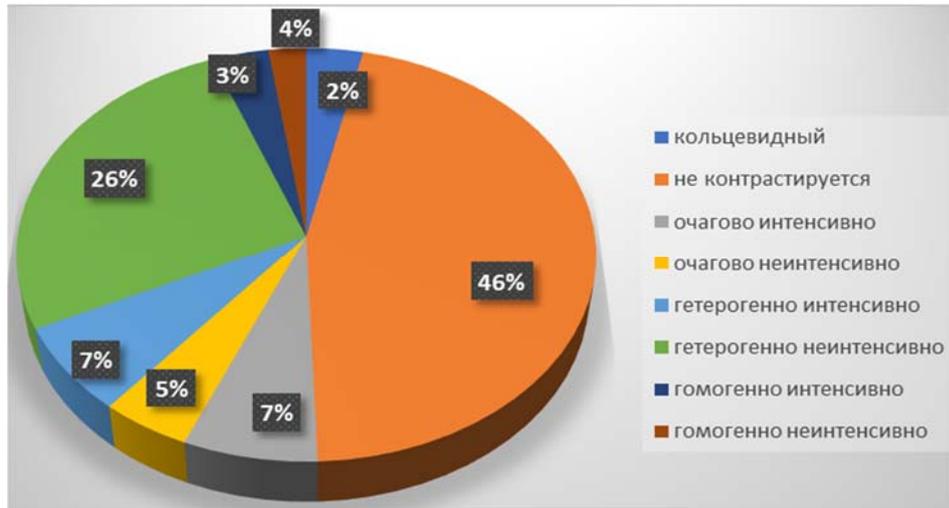


Рисунок 29 - Варианты накопления контрастного препарата олигодендроглиомами grade 3

На рисунках 30-32 варианты без накопления контрастного препарата и с гомогенным его накоплением.

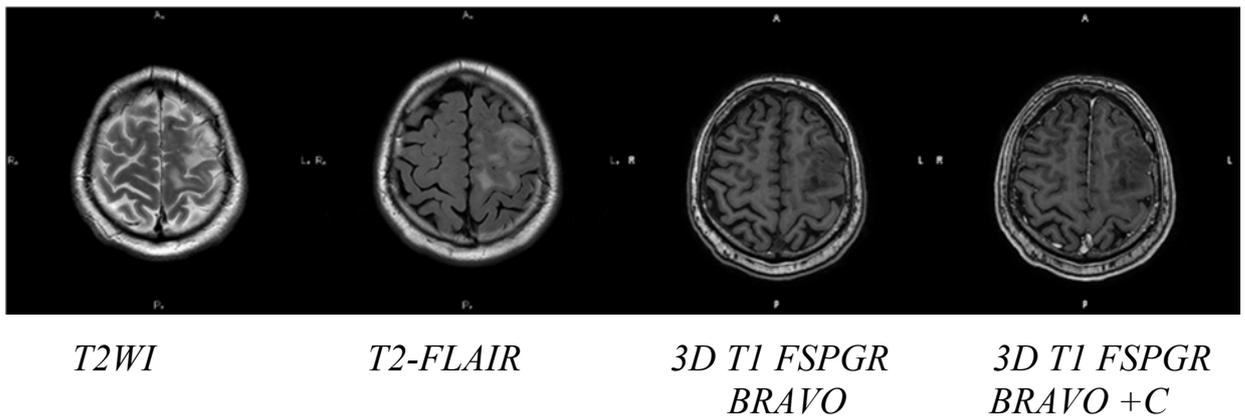


Рисунок 30 - МРТ с контрастным усилением: олигодендроглиома grade 3 левой лобной доли - отсутствие накопление контрастного препарата стромой опухоли

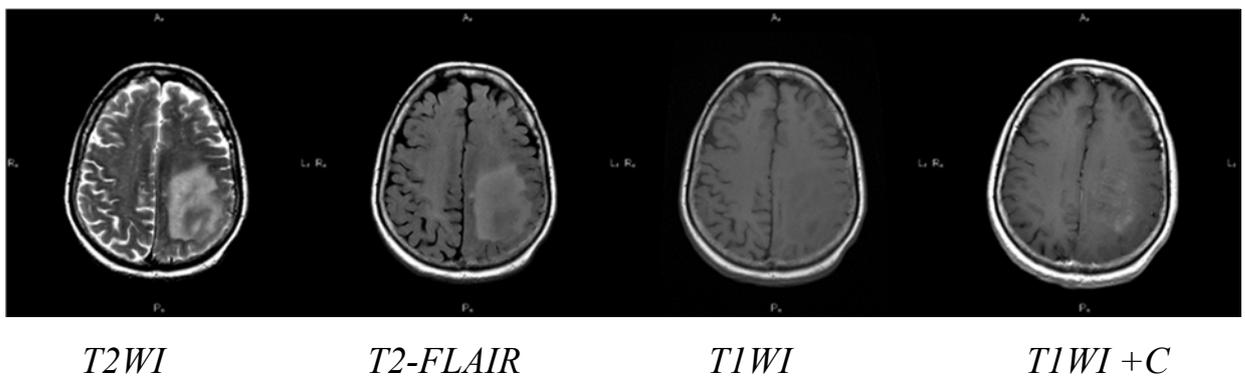


Рисунок 31 - МРТ с контрастным усилением: олигодендроглиома grade 3 левой лобно-теменной области - гомогенное неинтенсивное накопление контрастного препарата стромой опухоли

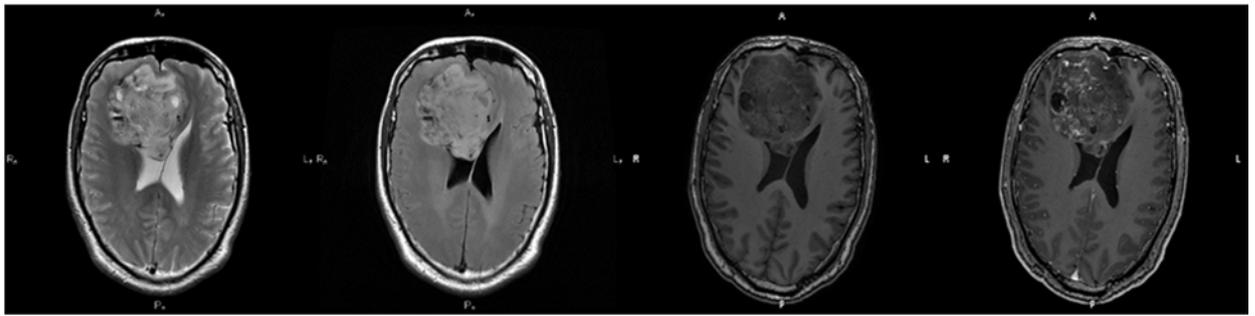
*T2WI**T2-FLAIR**3D T1 FSPGR
BRAVO**3D T1 FSPGR
BRAVO + C*

Рисунок 32 - МРТ с контрастным усилением: распространенная олигодендроглиома grade 3 правой лобной доли и мозолистого тела с распространением в боковой желудочек - гомогенное интенсивное накопление контрастного препарата стромой опухоли

На рисунках 33-36 представлены примеры гетерогенного и очагового вариантов накопления контрастного препарата, на рисунке 37 – кольцевидный.

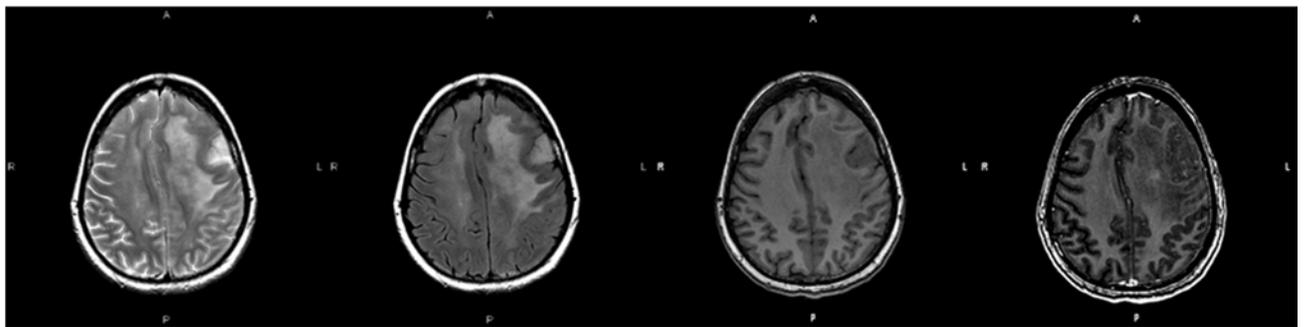
*T2WI**T2-FLAIR**3D T1 FSPGR
BRAVO**3D T1 FSPGR
BRAVO + C*

Рисунок 33 - МРТ с контрастным усилением: распространенная олигодендроглиома grade 3 левой лобной доли - гетерогенное неинтенсивное накопление контрастного препарата стромой опухоли

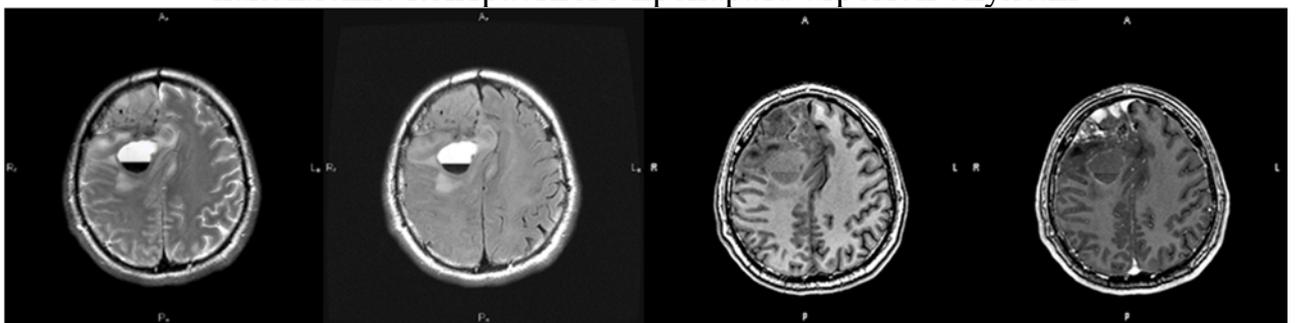
*T2WI**T2-FLAIR**3D T1 FSPGR
BRAVO**3D T1 FSPGR
BRAVO + C*

Рисунок 34 - МРТ с контрастным усилением: олигодендроглиома grade 3 правой лобной доли - гетерогенное интенсивное накопление контрастного препарата стромой опухоли

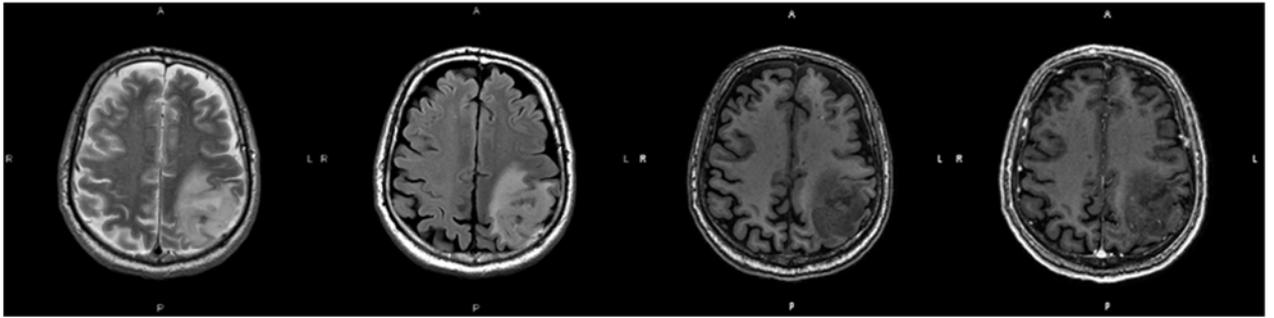
*T2WI**T2-FLAIR**3D T1 FSPGR
BRAVO**3D T1 FSPGR
BRAVO + C*

Рисунок 35 - МРТ с контрастным усилением, олигодендроглиома grade 3 левой теменной доли - очаговое неинтенсивное накопление контрастного препарата стромой опухоли

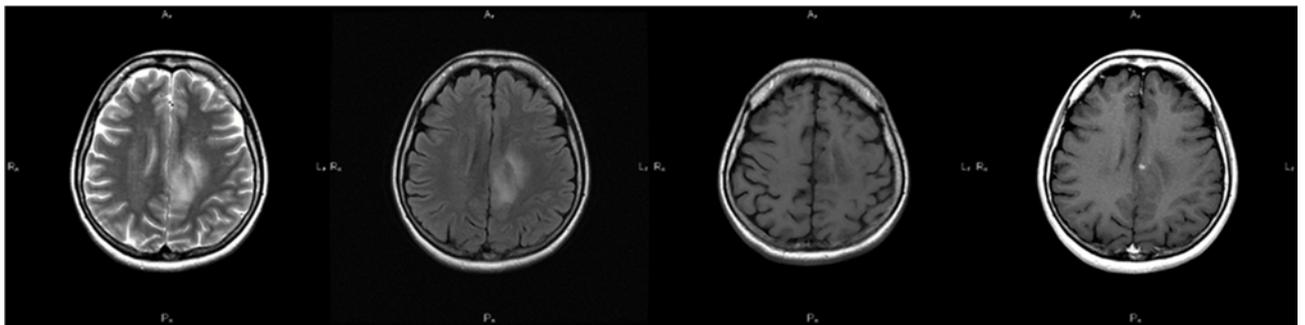
*T2WI**T2-FLAIR**T1WI**T1WI + C*

Рисунок 36 - МРТ в режимах T2WI, T2-FLAIR, T1WI и T1WI с контрастным усилением: олигодендроглиома grade 3 левой лобной доле - очаговое интенсивное накопление контрастного препарата стромой опухоли

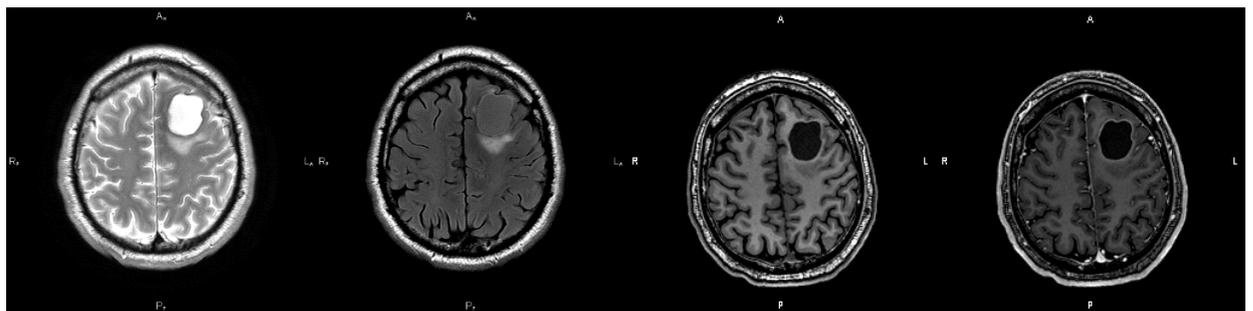
*T2WI**T2-FLAIR**3D T1 FSPGR
BRAVO**3D T1 FSPGR
BRAVO + C*

Рисунок 37 - МРТ в режимах T2WI, T2-FLAIR, T1 BRAVO и T1 BRAVO + C с контрастным усилением: олигодендроглиома grade 3 левой лобной доли, кольцевидный тип накопления контрастного препарата стромой опухоли

Детальный анализ МР-изображений позволил установить ряд не описанных

ранее закономерностей. Первично-множественные опухоли названных групп встречаются крайне редко, менее, чем в 2% случаев, поэтому при множественном поражении головного мозга диагноз астроцитомы grade 3 или олигодендроглиомы grade 3 должен быть в конце дифференциального ряда. Ни в одном случае из 618 не было обнаружено изолированного поражения мозолистого тела; очевидно, что при подобной МР-картине следует думать о глиоме grade 4. Контакт опухоли с боковым желудочком наблюдается существенно чаще в группе астроцитом grade 3, нежели олигодендроглиома grade 3. В противовес описанным ранее 4 типам накопления контрастного препарата, мы выделили и описали 7 типов для каждой из двух групп изучаемых опухолей. В каждой из них наиболее часто встречался вариант гетерогенного неинтенсивного накопления.

Феномен «несоответствия» режимов T2 и T2-FLAIR в диагностике астроцитом grade 3

Анализ МР-изображений

Были изучены дооперационные МР-изображения 242 пациентов с астроцитомами grade 3 и олигодендроглиомами grade 3. Эти пациенты были отобраны из общей группы пациентов на основании наличия дооперационных МР-изображений достаточного для анализа интересующего нас признака качества. Среди 242 пациентов были выявлены 23 (9,5%), результаты МР-исследования которых удовлетворяли условию несоответствия МР-сигналов в режимах T2 и T2-FLAIR и гомогенности в режиме T2. Анализ данных МРТ проводился 3 квалифицированными нейрорентгенологами и изображения считались удовлетворяющими условию T2-FLAIR mismatch только в случае единодушной интерпретации. Оценивались режимы T2 и T2-FLAIR в каждом исследовании по бинарной системе по 4 параметрам:

- 1) наличие/отсутствие гомогенного сигнала от опухоли в режиме T2;
- 2) наличие/отсутствие гипоинтенсивного сигнала в T2-FLAIR режиме от всей структуры опухоли (за исключением гиперинтенсивной периферической границы);
- 3) относительно четкие границы новообразования;

4) наличие/отсутствие перитуморального отека.

Результаты исследования

Окончательный список пациентов состоял из 242 пациентов с глиомами grade 3, в том числе 154 (63,6%) астроцитомы grade 3 и 88 (36,4%) олигодендроглиом grade 3. Средний возраст пациентов в общей группе составил 42,7 лет (варьировал от 18 до 75 лет). В общей группе было 128 женщин и 114 мужчин. Мутация IDH1 была выявлена в 150 случаях (71,8% от тестированных), не выявлена в 59 случаях (28,2% от тестированных) и у 33 пациентов исследование мутационного статуса IDH1 не проводилось. Мутация IDH2 исследовалась в 110 случаях (45,4%) и во всех случаях результат оказался отрицательным. Ко-делеция 1p/19q была исследована в 84 случаях (34,7%) и была выявлена у 51 пациента (60,7%) и не обнаружена у 33 (39,3%) пациентов.

Среди всех пациентов, которым проводилось тестирование статуса мутации IDH1 и ко-делеции 1p/19q, генетический профиль опухоли IDH1+ и 1p/19q- был выявлен в 26 случаях.

При исследовании МР-изображений 242 пациентов признак несоответствия интенсивности сигнала в режимах T2 и T2-FLAIR был выявлен у 23 пациентов (9,5%). Во всех остальных случаях подобного несоответствия не наблюдалось, либо оно было не столь убедительным.

Во всех 23 случаях генетический профиль опухоли был IDH1+ и 1p/19q-. Кроме того, еще у 3 пациентов был выявлен идентичный генетический профиль опухоли, однако анализ их МР-изображений не позволил выявить признака T2-FLAIR mismatch. В связи с тем, что исследование мутационного статуса IDH1 и ко-делеции 1p/19q выполнено не всем пациентам основной группы из 242 человек, достоверно судить о чувствительности и специфичности метода на основании полученных результатов не представляется возможным.

При сравнении возраста пациентов в общей группе и в подгруппе с верифицированным по данным МРТ признаком T2-FLAIR mismatch (после исключения из нее 3 пациентов с результатами молекулярно-генетических

исследований, не соответствовавших описанной выше концепции), было установлено, что в данной подгруппе средний возраст был достоверно ниже и составил 34 года (варьировал между 24 и 54 годами). В подгруппе было 9 женщин и 14 мужчин, то есть, в отличие от основной группы, соотношение было в пользу мужского пола, но различия не достигали статистической достоверности.

Межэкспертное соглашение

Независимая оценка данных МРТ проводилась 3 нейрорентгенологами. Было достигнуто межэкспертное соглашение по признаку T2-FLAIR mismatch с κ (каппа) равным 0,85 ($p < 0,001$; 95%; доверительный интервал 0,73-0,91). Все 3 специалиста посчитали убедительным наличие признака T2-FLAIR mismatch в 19 (7,5%) случаях и отсутствие в 229 случаях (90,9%). В 4 случаях отмечалось возникновение разногласий между нейрорентгенологами и каждый из случаев был тщательно пересмотрен коллегиально. В конечном итоге названные 4 случае также трактовались как положительные по наличию признака T2-FLAIR mismatch, что в итоге привело к повышению общего числа до 23 случаев (9,1%).

Для гомогенности сигнала от опухоли в режиме T2 межэкспертное соглашение было существенно ниже – κ (каппа) 0,58 ($p < 0,001$; 95%; доверительный интервал 0,46-0,73), однако во всех 23 случаях исследователи пришли к консенсусу относительно гомогенности гиперинтенсивного сигнала.

Контрастирование опухоли

В основной группе среди 242 пациентов МР-исследование с использованием контрастного усиления проведено 221 пациенту (91,3%). Среди них накопление контрастного препарата стромой опухоли было отмечено у 135 пациентов (55,8%), накопление контраста не выявлено у 88 пациентов (44,2%).

Внутри гистологических подгрупп астроцитомы grade 3 реже демонстрировали патологическое контрастирование (79 из 154 пациента, 51,3%), чем олигодендроглиомы grade 3 (56 из 88 пациентов, 63,6%), хотя различия не достигли статистической значимости. При этом выраженное накопление

контрастного препарата было достоверно ниже в подгруппе олигодендроглиом grade 3 (23 пациента из 56; 41%), чем в подгруппе астроцитом grade 3 (40 пациентов из 79; 50,6%).

У пациентов, демонстрирующих по результатам МРТ наличие признака T2-FLAIR mismatch, внутривенное контрастное усиление при исследовании использовалось в 22 случаях из 23. Среди этих пациентов у 8 отмечалось контрастирование стромы опухоли (36,4%), при этом у 3 пациентов накопление оказалось достаточно выраженным (37,5%). Примеры феномена T2-FLAIR mismatch представлены на рисунках 38 и 39.

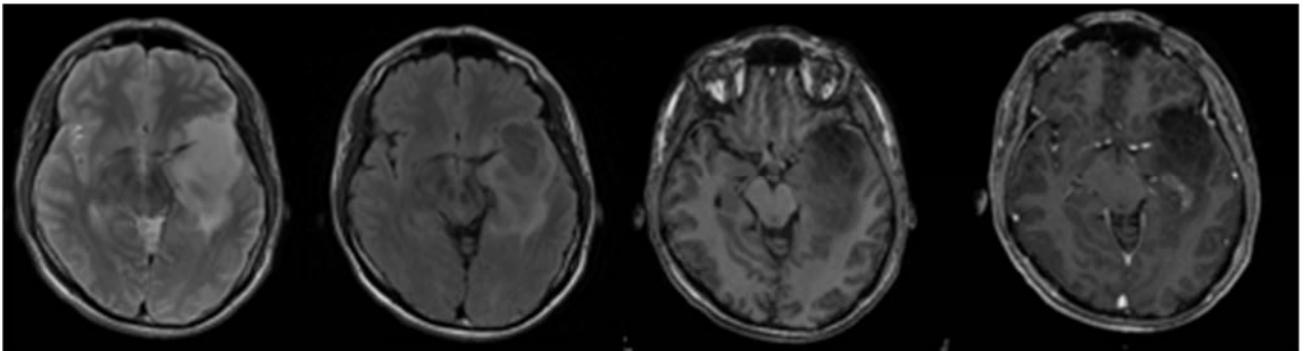
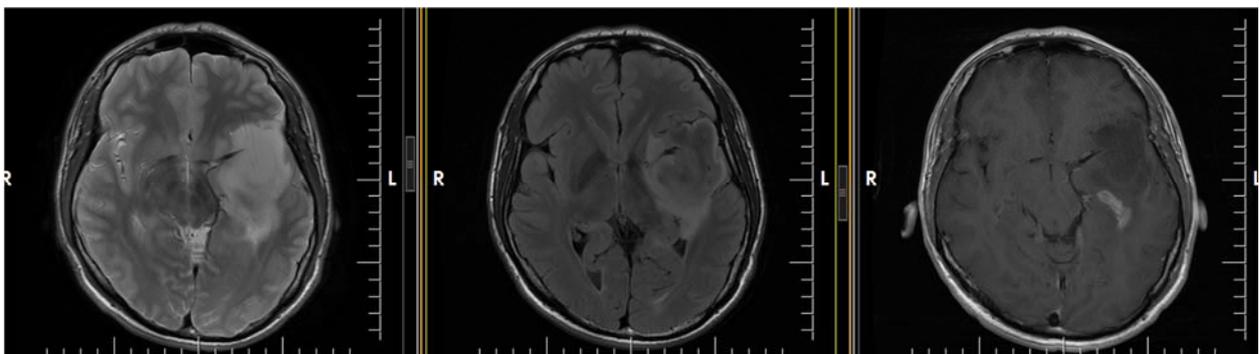


Рисунок 38 - Пациент С. 29 лет анапластическая астроцитома IDH11+, 1p/19q-
Пример феномена T2-FLAIR mismatch (слева направо): T2WI гиперинтенсивный сигнал от опухоли левой лобно-височно-островковой области; FLAIR – гипоинтенсивный сигнал с гиперинтенсивным ободком; T1WI, T1 с контрастным усилением – очаговое интенсивное накопление контрастного препарата в задне-медиальных отделах опухоли



T2WI гомогенно гиперинтенсивный сигнал

T2-FLAIR гипоинтенсивный сигнал с гиперинтенсивным «ободком»

T1+C накопление контрастного препарата

Рисунок 39 - Пациент С., 40 лет анапластическая астроцитома IDH11+, 1p/19q-

Признак T2-FLAIR mismatch – высокоспецифичный неинвазивный биомаркер для выявления молекулярно-генетической подгруппы опухолей IDH1+1p/19q- как для диффузных глиом, так и для анапластических глиом, вне зависимости от накопления ими контрастного препарата. Этот простой анализ МР-данных позволяет улучшить дооперационную диагностику и оптимизировать тактику консультирования и хирургического лечения пациентов.

3.2 ПЭТ-КТ с ^{11}C -метионином в диагностике астроцитом и олигодендроглиом grade 3

В исследуемую группу вошли 78 пациентов, из них с диагнозом астроцитомы grade 3 - 48 (61,5%) и олигодендроглиомы grade 3 - 30 (38,5%); во всех случаях супратенториальной локализации. Среди них было 38 (48,7%) женщин и 40 (51,3%) мужчин. Средний возраст составил $44,3 \pm 13,2$ лет (17-71 год). Внутривенное введение контрастного препарата выполнялось 72 пациентам.

В 71 случае выполнено удаление опухоли, в 8 – верификация гистологического диагноза путем стереотаксической биопсии.

По результатам проверки на нормальность распределения полученных результатов (тест Шапиро-Уилка), для описательной статистики были выбраны медиана и межквартильный размах (определенный 1 и 3 квартилями распределения), а для оценки статистически значимой разницы между рассматриваемыми группами был использован непараметрический критерий Манна-Уитни. Для параметров с уровнем значимости $p < 0,05$ были рассчитаны чувствительность и специфичность с определением площади под ROC-кривой (AUC) и пороговых значений с использованием критерия Юдена $J = \max(\text{sensitivity}(t) + \text{specificity}(t) - 1)$, где t – измеряемая в эксперименте величина. Пороговое значение t соответствует максимальному значению индекса Юдена.

Кроме того, были рассчитаны долевыми объемы контрастирования и метаболической активности опухоли в виде отношений $V_{\text{контр}}/V_{\text{общ}}$, $V_{\text{PET}}/V_{\text{общ}}$, а также долевой объем контрастирования в метаболически активной части опухоли ($V_{\text{контр}}/V_{\text{PET}}$).

Проведен корреляционный анализ изучаемых объемов опухоли между собой и с уровнем метаболической активности (ИН РФП), а также с выживаемостью общей (ОВ) и безрецидивной (БРВ) с использованием коэффициента ранговой корреляции Спирмена. Корреляционная связь считалась сильной при значении коэффициента R_s выше 0,7 и значимой при $p < 0,05$.

Результаты исследования

Контраст-позитивными были 43% случаев ($n=31$), при отдельном рассмотрении контраст-позитивных опухолей ($n=31$) среднее значение объема контрастирования при МР-исследовании составило $7,08 \text{ см}^3$ (от 0,05 до $39,74 \text{ см}^3$). Средний объем опухоли в общей группе исследуемых по данным ПЭТ (V_{PET}) составил $23,91 \text{ см}^3$ (от 0 до 134 см^3), среднее значение ИН РФП в общей группе составило 2,36 (0,78-5,79).

По результатам гистологического исследования пациенты были разделены на 3 группы: олигодендроглиомы grade 3 (анапластические олигодендроглиомы (АОД) с мутацией IDH и ко-делецией 1p/19q; астроцитомы grade 3 (анапластические астроцитомы) с и без мутации гена IDH1 (AA IDH1+ и AA IDH1-, соответственно). Были изучены волюметрические показатели опухоли по данным МРТ и ПЭТ/КТ. медианы и межквартильный размах объемных показателей, а также данные метаболической активности ^{11}C -метионина в опухолевом узле представлены в таблице 5.

Таблица 5 - Медиана и межквартильный размах показателей объемов опухоли по данным МРТ и ПЭТ/КТ, метаболической активности МЕТ и показателей выживаемости в общей группе, группе анапластических астроцитом (IDH+ и IDH-) и олигодендроглиом

Параметры	AA IDH+	AA IDH-	p (AA IDH+ vs AA IDH-)	AA	АОД	p (AA vs АО)
N	25	23		48	30	
Vобщий	70,9 (38,4-97,6)	41,7 (29,8-107)	0,474	53,6 (31-107)	44,2 (36,0-57,5)	0,108
V контр (без 0 значений - n=31)	1,93 (0,28-6,54)	3,73 (1,58-5,26)	0,525	2,52 (0,3-5,36)	5,79 (1,13-9,79)	0,336
V_PET	7,23 (0-18,6)	21,9 (10,8-33,9)	0,011	13,5 (4,51-28,1)	18 (8,35-33,4)	0,324
ИН	1,81 (1,26-2,41)	2,46 (2,10-2,96)	0,013	2,12 (1,58-2,73)	2,34 (1,75-2,94)	0,329
Vконтр/Vобщий	0 (0-0,012)	0 (0-0,001)	0,322	0 (0-0,007)	0 (0-0,08)	0,132
V_PET/Vобщ	0,119 (0-0,414)	0,47 (0,17-0,92)	0,001	0,227 (0,05-0,636)	0,49 (0,19-0,58)	0,082
Vcontr/V_PET	0,006 (0-0,129)	0 (0-0,005)	0,104	0 (0-0,042)	0 (0-0,129)	0,372
ОВ	19±11,1	17±9,34	0,520	18±10,2	24,6±9,59	0,008
БРВ	16,4±11,4	14,7±10,2	0,725	15,5±10,7	23,1±9,34	0,004

По общему объему и объему контрастирования опухоли при МР-исследовании во всех группах статистически значимых отличий выявлено не было.

Результаты оценки данных ПЭТ/КТ показали, что ИН РФП и V_PET в группе AA IDH- статистически значимо ($p=0,011$ и $0,013$, соответственно) был выше, чем AA IDH+. Пороговые значения и диагностическая значимость этих показателей

составили - ИИ=2,09 (Se=78%, Sp=64%; AUC=0.71); V_PET=5,1 см³, (Se=96%, Sp=44% AUC=0.71).

При оценке долевого объема контрастирования (V_{contr}/V_{общий}) и накопления РФП (V_PET/V_{общ}) статистические отличия были выявлены только по данным ПЭТ, что показало более высокие значения долевого объема накопления ¹¹C-метионина в группе АА IDH- (медиана V_PET/V_{общ}=0,47) по сравнению с АА IDH+ (медиана V_PET/V_{общ}=0,119), p=0,001.

При сравнении групп по значениям ОБ и БРВ значимые отличия проявлялись только между общими группами АА и АО (p=0,008; 0,004 соответственно).

Сравнительный анализ объемных и метаболических характеристик групп пациентов в зависимости от наличия или отсутствия контрастирования по данным МРТ (Рисунок 40) показал, что контраст-позитивные и контраст-негативные группы АА IDH+ и АОД распределились примерно в равном соотношении 50/50, а в группе АА IDH- опухоли в 2 раза чаще не накапливали МР-контрастный препарат.

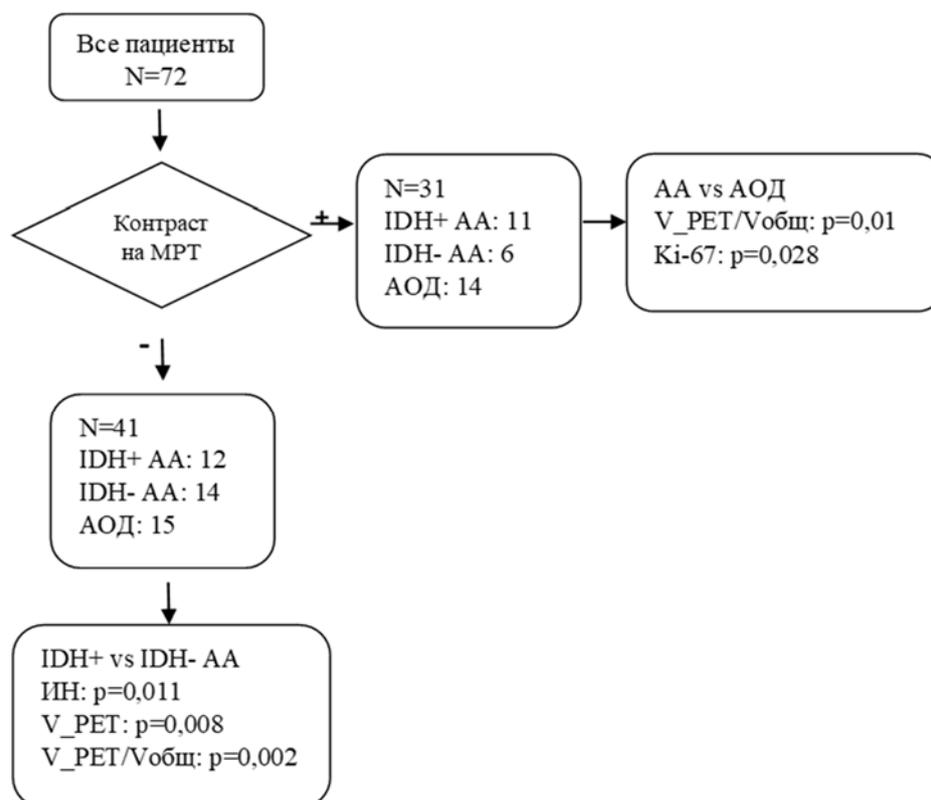


Рисунок 40 - Анализ данных пациентов

Что в *группе контраст-негативных опухолей* были получены статистически значимые отличия между мутированными АА и АА дикого типа в пользу более высокого уровня накопления РФП и его объёма в АА IDH-. Пороговые значения составили: ИН=1,6 ($p=0,011$; Se 100%, Sp= 67%, AUC 0,8); $V_{PET}=8,2\text{см}^3$; ($p=0,08$; Se=100%, Sp=67%, AUC=0,81); $V_{PET}/V_{\text{общ}}=0,15$ (Se=100%, Sp=75%, AUC=0,86). Таким образом, накопление контрастного препарата не столь информативно с точки зрения метаболической активности опухоли.

В *группе контраст-позитивных опухолей* были выявлены достоверные отличия АА от АОД по значениям долевого объёма накопления МЕТ ($p=0,01$), но при проведении ROC-анализа чувствительность и специфичность оказались низкими (Se=65%, Sp=57%, AUC=0,55).

Проведенный корреляционный анализ между отдельными диагностическими параметрами, такими как объёмы опухоли по МРТ и ПЭТ, их долевые соотношения, активность накопления РФП (ИН), и данными общей и без рецидивной выживаемости (ОВ и БРВ) показал статистически достоверные взаимосвязи как в общей группе пациентов, так и в группах отдельных молекулярно-генетических подтипов опухолей, что наглядно представлено в таблице 6.

Таблица 6 - Корреляции изучаемых параметров объема опухоли на МРТ и ПЭТ/КТ, а также их отношения (долевого объема контрастирования и метаболической активности) между собой, с ИН и показателями выживаемости пациентов в общей группе, группе анапластических астроцитом (АА IDH+ и АА IDH-) и анапластических олигодендроглиом (АОД). По степени значимости (Note. * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$, *** $p < 0,001$)

	Параметры	ALL	АА IDH +	АА IDH -	АОД
V _{общ}	V _{контр}	0.359**	0.482*		
	V _{ПЭТ}	0.322**			0.738***
	ИН				0.444*
	V _{контр} /V _{общ}	0.262*			
	V _{ПЭТ} /V _{общ}			-0.639**	
	V _{контр} /V _{ПЭТ}	0.314**			
	Выживаемость				
	БРВ		-0.46*		
V _{контр}	V _{ПЭТ}	0.304**			0.505**
	ИН	0.315**	0.442*		0.428*
	V _{контр} /V _{общ}	0.987***	0.984***	0.993***	0.982***
	V _{ПЭТ} /V _{общ}				0.455*
	V _{контр} /V _{ПЭТ}	0.977***	0.963***	0.986***	0.979***
	Выживаемость				-0.418*
	БРВ				
V _{ПЭТ}	ИН	0.802***	0.873***	0.689***	0.787***
	V _{контр} /V _{общ}	0.281*			0.432*
	V _{ПЭТ} /V _{общ}	0.791***	0.897***	0.732***	0.759***
	V _{контр} /V _{ПЭТ}				0.393*
	Выживаемость	-0.29*		-0.371*	
	БРВ	-0.273*		-0.434*	
ИН	V _{контр} /V _{общ}	0.323**	0.408*		0.425*
	V _{ПЭТ} /V _{общ}	0.817***	0.854***	0.752***	0.833***
	V _{контр} /V _{ПЭТ}				
	Выживаемость				
	БРВ	-0.246*			
V _{контр} /V _{общ}	V _{ПЭТ} /V _{общ}				0.463*
	V _{контр} /V _{ПЭТ}	0.975***	0.977***	0.977***	0.985***
	Выживаемость				-0.422*
	БРВ				
V _{ПЭТ} /V _{общ}	V _{контр} /V _{ПЭТ}				
	Выживаемость	-0.232*		-0.434*	
	БРВ			-0.441*	-0.407*

Отмечаются статистически значимые корреляции $V_{\text{общ}}$ с V_{PET} и $V_{\text{контр}}$ и V_{PET} только в общей группе пациентов ($R_s=0,322$ и $R_s=0,304$) и в группе АОД ($R_s=0,738$ и $R_s=0,505$), при этом в обеих группах астроцитом grade 3 таких зависимостей не наблюдалось. Тем не менее $V_{\text{контр}}$ коррелировал с $V_{\text{общ}}$ только в общей группе пациентов и группе АА IDH+.

Во всех группах отмечалась значимая взаимосвязь между V_{PET} и ИН МЕТ. Интересно, что $V_{\text{общ}}$ коррелировал с ИН МЕТ только в группе АОД, а $V_{\text{контр}}$ – в общей группе и в группе АА IDH + и АОД.

При сопоставлении изучаемых объемов с показателями выживаемости были выявлены следующие умеренные значимые отрицательные корреляционные взаимосвязи: $V_{\text{общ}}$ и БРВ только в группе АА IDH + ($R_s= -0,46$); $V_{\text{контр}}$ и ОВ только в группе АОД ($R_s= -0,418$); V_{PET} с ОВ и БРВ в общей группе пациентов ($R_s= -0,29$ и $R_s= -0,273$, соответственно) и в группе АА IDH- ($R_s= -0,371$ и $R_s= -0,434$).

При этом наблюдалась слабая отрицательная значимая корреляция между ИН РФП и БРВ в общей группе пациентов ($R_s= -0,246$), при разделении на отдельные подгруппы аналогичных взаимосвязей выявлено не было.

Помимо количественных параметров объемов мы оценили взаимосвязи долевого накопления контрастного препарата и метаболической активности РФП в общем объеме опухоли, то есть отношение $V_{\text{контр}}/V_{\text{общ}}$ и $V_{\text{PET}}/V_{\text{общ}}$. В сопоставлении вышеописанных отношений объёмов с выживаемостью пациентов были получены значимые корреляции только с долевым объёмом накопления РФП ($V_{\text{PET}}/V_{\text{общ}}$), при этом в общей группе была выявлена слабая отрицательная взаимосвязь только с ОВ ($R_s= -0,232$). В группе АА IDH- с ОВ ($R_s= -0,434$) и БРВ ($R_s= -0,441$). В группе АА IDH+ корреляций выявлено не было, а среди АОД – взаимосвязь выявлена только с БРВ ($R_s= -0,407$).

Таким образом, наиболее значимые результаты, связанные с выживаемостью пациентов, показывают наличие слабой взаимосвязи в общей группе исследованных пациентов с V_{PET} , которая усиливается в группе АА дикого типа. При этом в группе мутантных АА IDH+ БРВ в большей степени связана с общим

объемом опухоли по данным МРТ, а в группе АОД выявлена корреляция ОВ с объемом контрастирования опухоли на МРТ.

Клинические наблюдения вариантов соотношения различных паттернов контрастирования опухоли (по МРТ) и величины индекса накопления радиофармпрепарата (по данным ПЭТ-КТ) представлены ниже.

В клиническом наблюдении, представленном на рисунке 41, объем опухоли по МРТ практически совпадает с объемом по ПЭТ-КТ, тогда как на рисунке 42 имеется диссоциация данных МРТ и ПЭТ - опухоль не накапливает контрастный препарат, а РФП накапливается гетерогенно.

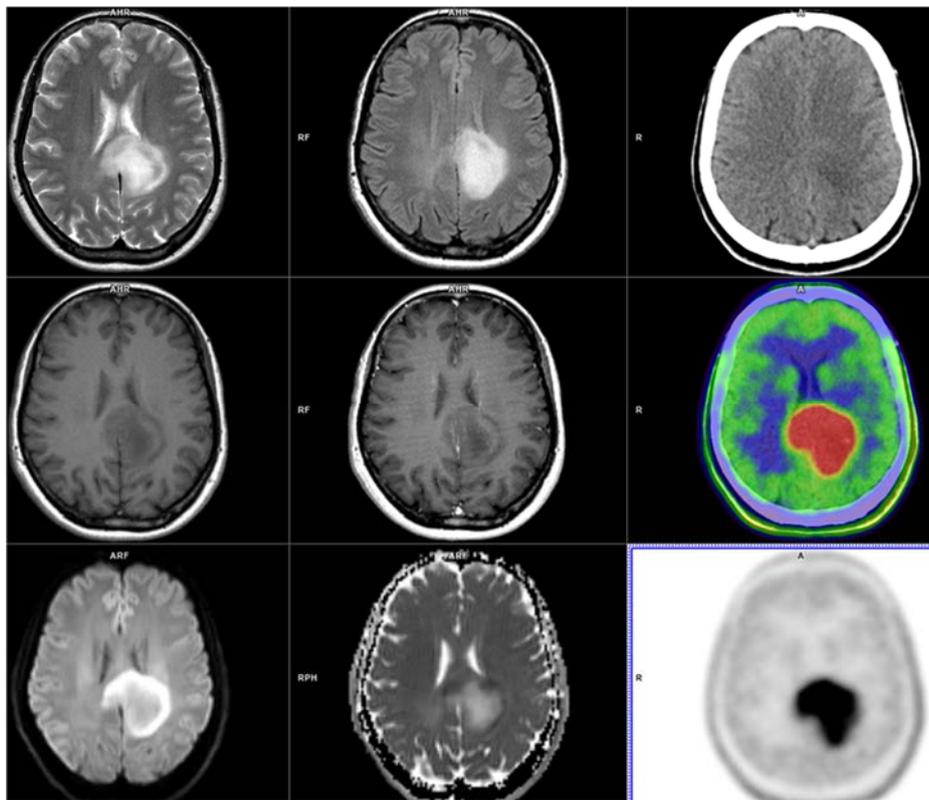


Рисунок 41 - Пациентка Л-а, олигодендроглиома grade 3, IDH+, 1p/19q+ :накопление РФП высокое, объем на ПЭТ практически совпадает с объемом опухоли на МРТ

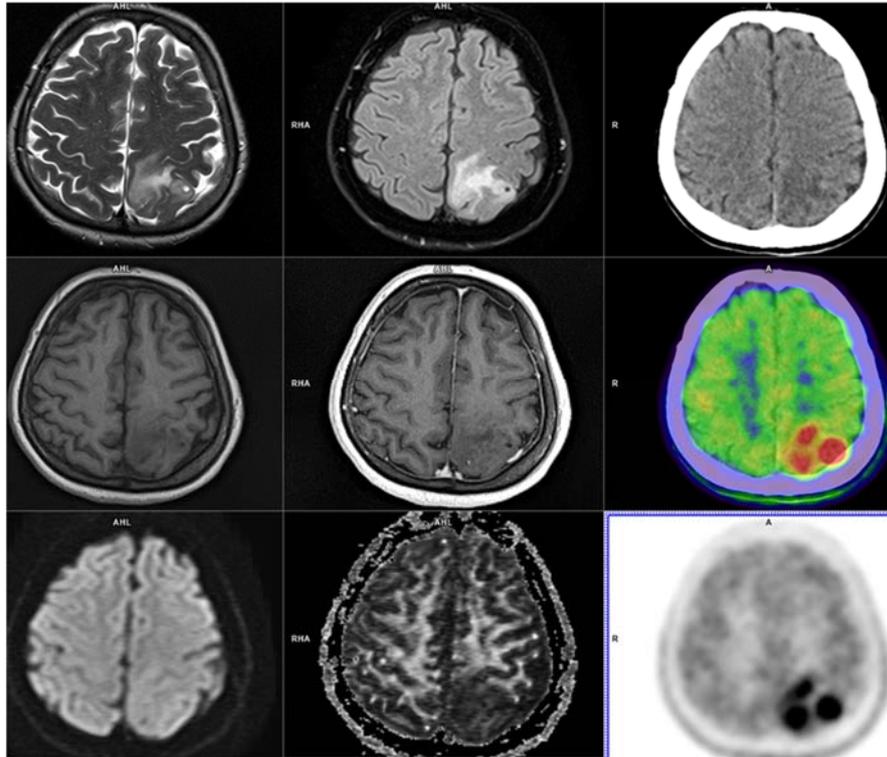


Рисунок 42 - Пациент Л-к, астроцитома grade 3, IDH- Опухоль не накапливает контрастный препарат по данным МРТ. Неоднородное включение РФП, ИН высокий (выше, чем AA+)

Рисунок 43 иллюстрирует идентичность данных МРТ и ПЭТ-КТ - опухоль не накапливает ни контрастный препарат, ни радиофармпрепарат.

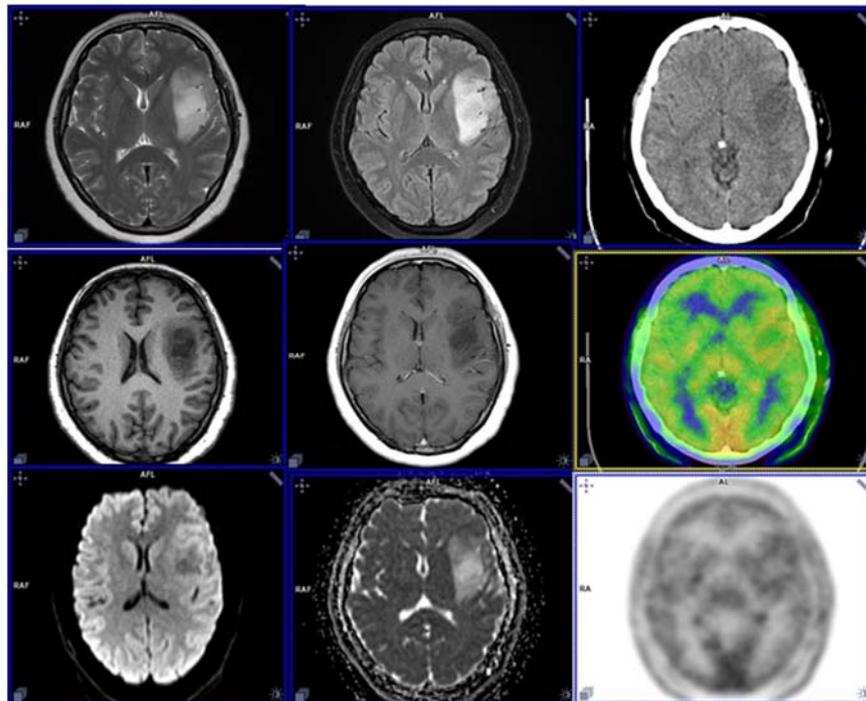


Рисунок 43 - Пациентка А-а, астроцитома grade 3, IDH+ Опухоль не накапливает контрастный препарат. Низкое накопление РФП во всем объеме опухоли

На рисунке 44 приведена аналогичная ситуация - совпадение зон накопления контрастного препарата и радиофармпрепарата, тогда как рисунок 45 демонстрирует диффузное накопление обоих препаратов опухолью по данным МРТ и ПЭТ-КТ.

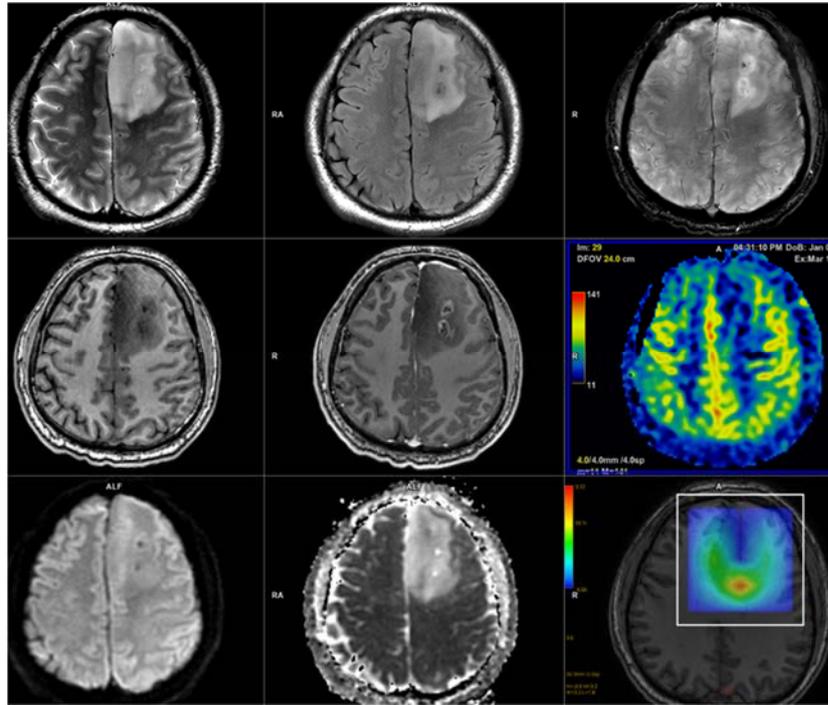


Рисунок 44 - Пациент У-в, астроцитома grade 3, IDH-, MGMT+ Фокальное накопление контрастного препарата по данным МРТ совпадает с очаговым повышением ИН РФП по данным ПЭТ-КТ

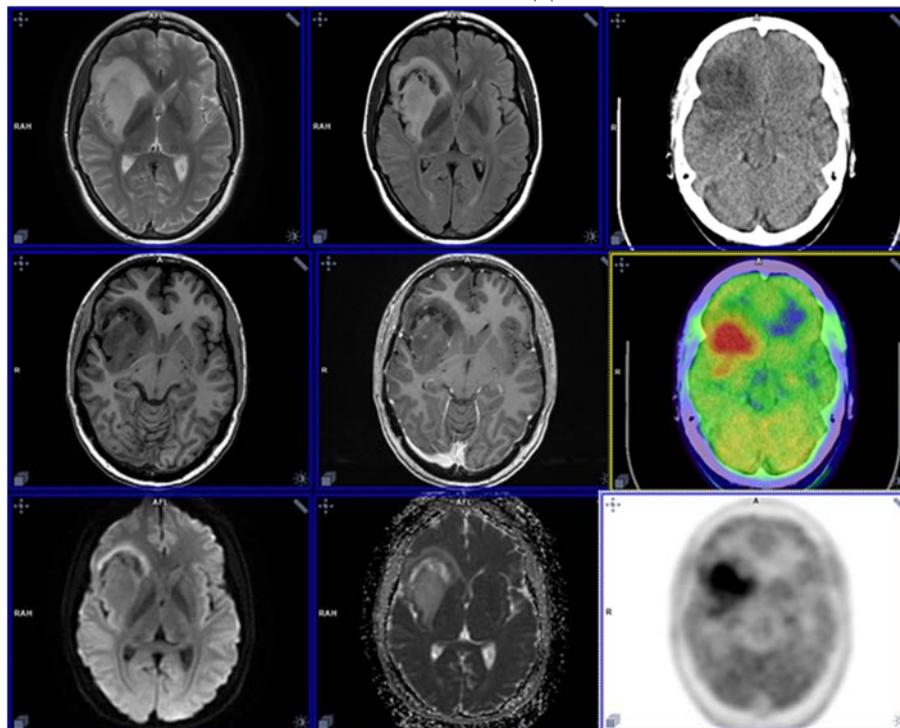


Рисунок 45 - Пациентка К-а, астроцитома grade 3, IDH+ Очаговое накопление контрастного препарата соответствует диффузному повышению ИН РФП во всем объеме опухоли

Настоящая глава анализирует результаты сравнения МР- и ПЭТ-характеристик глиом grade 3 и выполнена на материале крупнейшей серии пациентов с этой редкой патологией. Наибольший метаболический объем по данным ПЭТ-КТ среди АА IDH+, АА IDH- и АОД демонстрируют АА IDH-. Общий объем опухоли по данным МРТ достоверно коррелирует с объемом по ПЭТ, а также с ИН РФП только в группе АОД. Гипотеза о том, что ИН РФП всегда выше в группе опухолей с олигодендроглиальным компонентом, чем среди астроцитом, претерпевает изменения: значения ИН РФП нарастают в ряду АА IDH+ → АОД → АА IDH-.

Глава 4 Хирургическое лечение

Изучение различных вариантов хирургических доступов и методик удаления глиом grade 3 не было задачей настоящей работы: опухоли, которым посвящено исследование, подчиняются общим принципам хирургического лечения, разработанным для внутримозговых опухолей любой степени злокачественности. Иными словами, парадигма хирургического лечения достаточно давно сформулирована и заключается в удалении максимально возможного объема опухоли, не вызывающем возникновения нового или усугубления имеющегося неврологического дефицита, и она вполне актуальна и для этой небольшой группы опухолей.

Поэтому в данной главе проводится изучение хирургической плотности астроцитом и олигодендроглиом grade 3, анализ радикальности их удаления, а также изучение целесообразности интраоперационного поиска «фокусов анаплазии» в глиомах grade 3 с целью их корректной морфологической диагностики.

4.1 Хирургическая плотность опухолей

Проведен анализ хирургической плотности астроцитом и олигодендроглиом grade 3 и ее взаимосвязь с рядом факторов – нейровизуализационных, морфогенетических и популяционных (общей и безрецидивной выживаемости).

Оценка хирургической плотности опухоли проводилась субъективно каждым хирургом в процессе удаления на основании тактильных ощущений, а также вида инструментов, которые применялись для резекции опухоли, по трехбалльной шкале: 1 – мягкая; 2 – гетерогенная; 3 – плотная.

В целом, мягкие опухоли характеризовались возможностью их вакуум-аспирации; плотные требовали для резекции использования ультразвукового деструктора-аспиратора на различной мощности деструкции, а также применения микроножниц для фрагментации опухоли (редко); гетерогенные опухоли совмещали в себе признаки мягких и плотных в различных фокусах своей стромы.

Исследование хирургической плотности опухолей проводилось путем анализа протоколов операций. Для анализа были доступны все 618 протоколов хирургических вмешательств (389 пациентов с астроцитомами grade 3 и 229 пациентов с олигодендроглиомами grade 3). В 34 случаях была выполнена СТБ опухоли, и эти пациенты по очевидным причинам исключены из исследования. Из оставшихся 584 пациентов хирургическая плотность в протоколе операции была однозначно указана в 576 случаях (98,6%), и на этой группе пациентов строилось исследование; среди них было 353 пациента с астроцитомой grade 3 и 223 пациента с олигодендроглиомой grade 3.

При распределении опухолей на группы по плотности и гистологической природе мы получили следующие результаты: доля плотных опухолей в группе астроцитом grade 3 была ниже (36%), чем в группе олигодендроглиом grade 3 (48%); доля мягких, естественно, имела обратное соотношение – 43% среди астроцитом grade 3 и 36% среди олигодендроглиом grade 3; соотношение гетерогенных опухолей в названных группах было более сбалансированным (21% и 15%). Соотношения гистологической природы опухолей и их плотности представлено на рисунке 46.

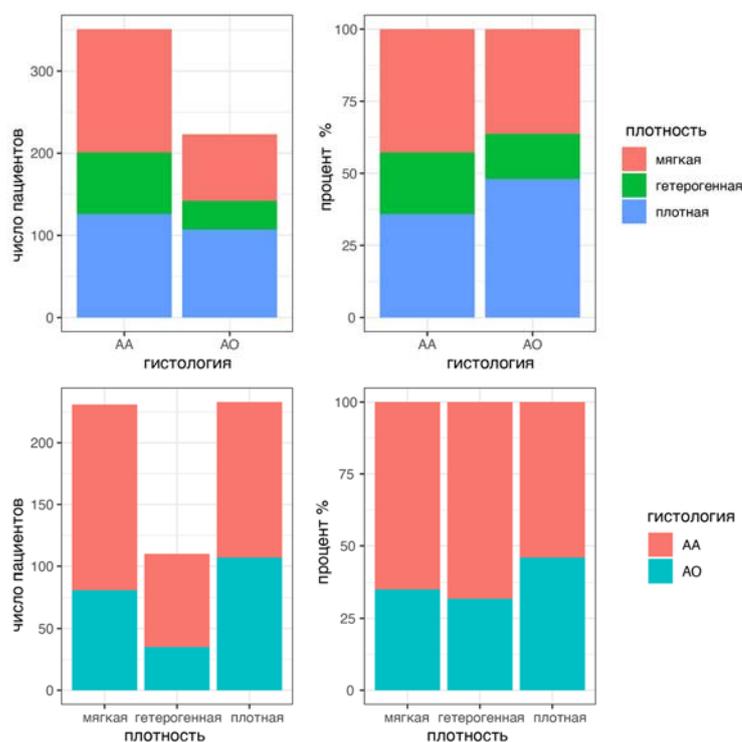


Рисунок 46 - Соотношения гистологической природы опухолей и ее плотности

Мы также изучили взаимосвязь плотности опухоли и интенсивности сигнала МРТ (гипоинтенсивный / гетерогенный) в режиме T1WI (А) и T2WI (Рисунок 47) и соотношение случаев накопления контрастного препарата опухолью и ее хирургической плотности (Рисунок 48).

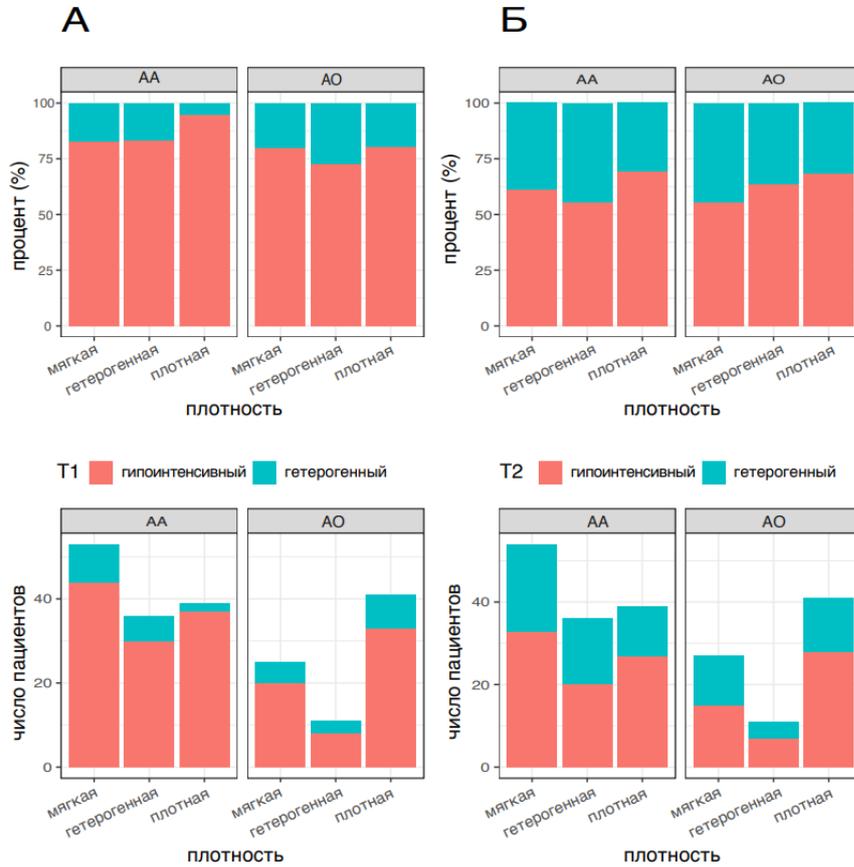


Рисунок 47 - Соотношение плотности опухоли и интенсивности сигнала МРТ (гипоинтенсивный/гетерогенный) в режиме T1WI (А) и T2WI (Б)

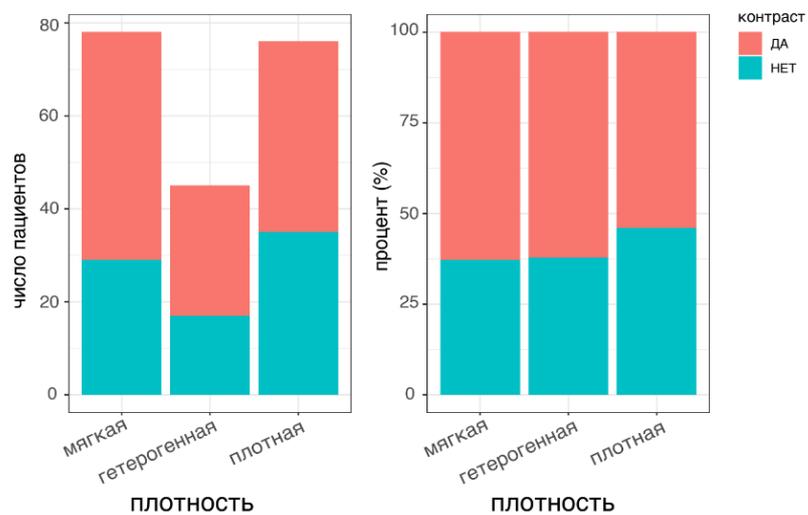


Рисунок 48 - Соотношение случаев накопления контрастного препарата опухолью и ее хирургической плотности

4.2 Радикальность удаления опухоли

Методика оценки радикальности удаления опухоли

Поскольку контрольная МРТ в раннем послеоперационном периоде после удаления опухоли рутинно не выполнялась, а доступные контрольные МР-изображения имели различный катамнестический период давности и не всегда отражали реальный процент удаленной опухоли (возможный рецидив), то в большинстве случаев оценка радикальности проводилась путем анализа послеоперационных компьютерных томограмм, выполняемых на 0-1 сутки после хирургического вмешательства всем пациентам исследуемой группы.

С целью валидации точности данной методики мы провели ряд сравнений объемов опухоли доступных МРТ- и КТ-изображений, выполненных до и непосредственно после операции. Рисунок 49 – сравнение зоны измененного сигнала по данным МРТ, КТ и их слияния (fusion).

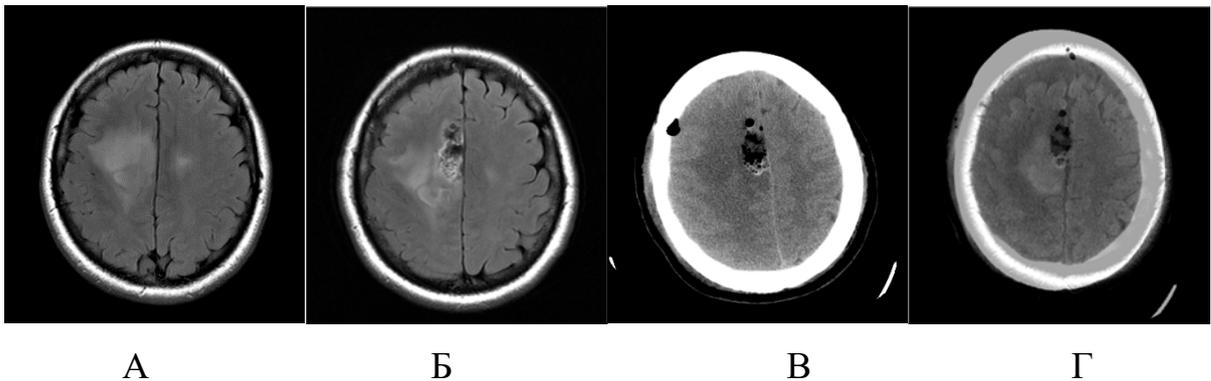
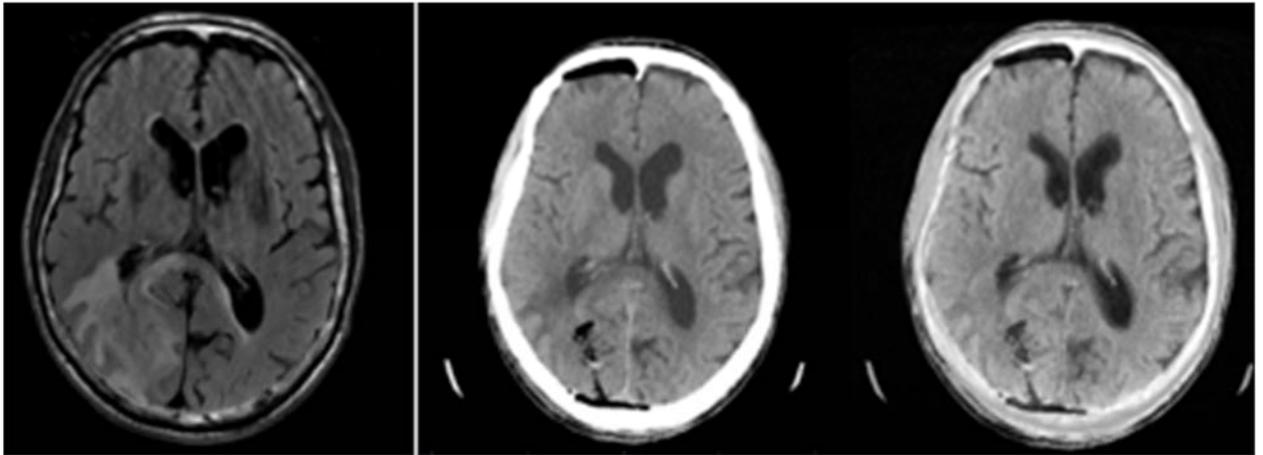


Рисунок 49 - Пациентка Ч-на Н.С., астроцитома grade 3, IDH-wt:A – дооперационные снимки МРТ, режим T2-FLAIR, Б - послеоперационные снимки МРТ, режим T2-FLAIR (на 1 сутки после вмешательства), В – послеоперационные КТ-изображения (на 1 сутки после вмешательства), Г - слияние (fusion) послеоперационных КТ и МРТ. Размеры удаленной опухоли, а также интактной зоны отека-инфильтрации, соответствующей остаточной части опухоли, отчетливо видны на обеих модальностях изображений и идентично отражают степень радикальности удаления опухоли

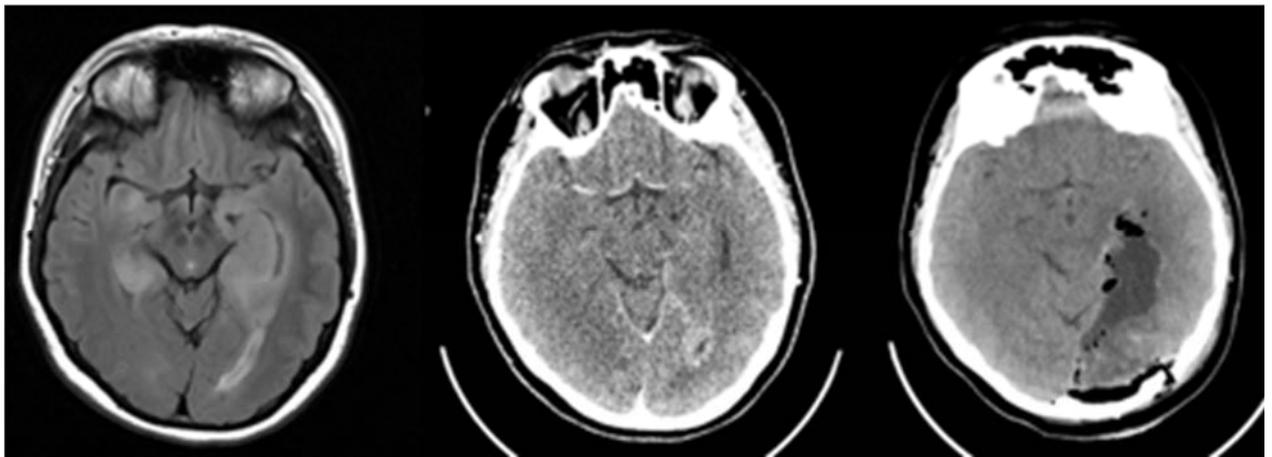


А

Б

В

Рисунок 50 - Пациент Ж-н А.В., олигодендроглиома grade 3, IDH+, 1p/19q+:
 А – дооперационные МР-изображения в режиме T2-FLAIR: видна опухоль в правой затылочной доле, окруженная зоной отека и инфильтрации;
 Б – послеоперационная КТ на 1 сутки, картина парциального удаления опухоли; В – слияние (fusion) КТ и МРТ, позволяющее визуально сравнить остаточную часть опухоли в обоих модальностях изображений



А

Б

В

Рисунок 51 - Пациента Род-ва О.В., астроцитома grade 3, IDH1/IDH2 –wt с билатеральным поражением височных долей
 А – дооперационные МР-изображения в режиме T2-FLAIR – картина распространенной опухоли медиальных отделов левой затылочно-височной области и правой височной доли; Б – дооперационная КТ; В – послеоперационная КТ на 1 сутки (картина радикального удаления опухоли в левой височно-затылочной области)

Таким образом, сравнение МР- и КТ-изображения показало высокую степень совпадения зон изменения сигнала/плотности на них, которые соответствовали

опухоли, а также участкам отека-инфильтрации мозговой ткани. Это позволило нам провести визуальный анализ радикальности опухоли с высокой степенью точности.

Анализ взаимосвязи радикальности удаления опухоли от ее хирургической плотности проведен на материале 552 пациентов, у которых были одновременно доступны МР- и КТ-изображения.

Радикальность удаления опухолей в общей группе оказалась достаточно высокой и составила 82,6%.

В целом, радикальность в случае удаления астроцитом grade 3 была ниже (80+/-1,18%), чем для олигодендроглиом grade 3 (87,3+/-1,42%), разница достигла статистической значимости ($p=0,0001$). Для плотных и гетерогенных опухолей степень радикальности их удаления оказалась несколько выше (Рисунок 52).

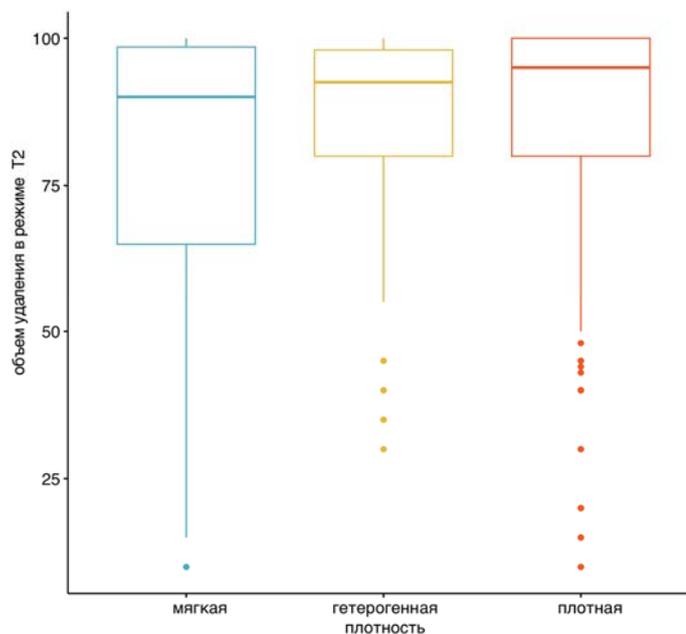


Рисунок 52 - Взаимосвязь хирургической плотности опухоли и радикальности ее удаления

При проведении статистического анализа было выяснено, что существуют достоверные различия в степени радикальности при удалении плотных и мягких опухолей ($p=0,034$), а также мягких и гетерогенных опухолей ($p=0,037$); при этом статистически значимых отличий в радикальности между плотными и гетерогенными опухолями обнаружено не было ($p=0,89$).

Влияние хирургической плотности опухоли на радикальности ее удаления оставалось значимым и при проведении мультифакторного анализа (учете таких факторов как возраст, пол, гистологическая природа, количество долей, вовлеченных в опухолевый процесс по бинарной системе – 1 или более 1).

Проведение мультифакторного анализа показало, что гетерогенная плотность увеличивает радикальность удаления на 6%, а плотный характер опухоли увеличивает радикальность удаления на 18% ($p = 0,05$). Эти значения могут меняться в зависимости от того, какие факторы включены в модель, однако в целом фактор плотности остается значимым.

При анализе радикальности удаления с учетом отдельных факторов значимыми остались лишь два:

1. Распространенность опухоли (оцененная по бинарному типу – 1 или несколько вовлеченных в опухолевый процесс долей мозга): при мультилобулярном поражении радикальность удаления опухоли снижается на 20% ($p=0,02$);

2. Гистологическая природа опухоли: радикальность удаления олигодендроглиом grade 3 на 32,7% выше, чем астроцитом grade 3 ($p=0,00005$).

При этом важно отметить, что вне зависимости от гистологии, вид плотности опухоли влияет на радикальность ($p<0,025$). Нужно уточнить, что эффекта взаимодействия факторов нет, иными словами, эффекты аддитивны и уровни факторов не влияют друг на друга (то есть было бы неверным, например, считать, что для астроцитом grade 3 радикальность удаления выше для мягких опухолей, а для олигодендроглиома grade 3 – для плотных, или наоборот).

При изучении взаимосвязи радикальности удаления опухоли с ее локализацией стало очевидным, что в сравнении с референтной группой радикальность снижалась на 5,9% в группе пациентов с локализацией опухоли в теменной доле ($p=0,047$) и на 10,1% - в островковой ($p<0,001$).

Оценка взаимосвязи радикальности удаления опухоли и показателей общей и безрецидивной выживаемости

Стереотаксическая биопсия против удаления опухоли

Анализ результатов лечения при сравнении этих двух групп был затруднен с математической точки зрения ввиду грубой диспропорции групп пациентов, перенесших резекцию опухоли и ее стереотаксическую биопсию (для астроцитом grade 3 соотношение было 360:29, в группе олигодендроглиом grade 3 - 224:5).

При сравнении методов хирургического лечения в общей группе пациентов было установлено, что резекция опухоли определяет более благоприятный прогноз лечения, чем ее СТБ: продолжительность периода общей выживаемости в группе резекции составила 85,8 месяцев, а группе СТБ 22,3 месяца ($p < 0,0001$). Визуально в виде кривых Каплана-Майера эти результаты представлены на рисунке 53.

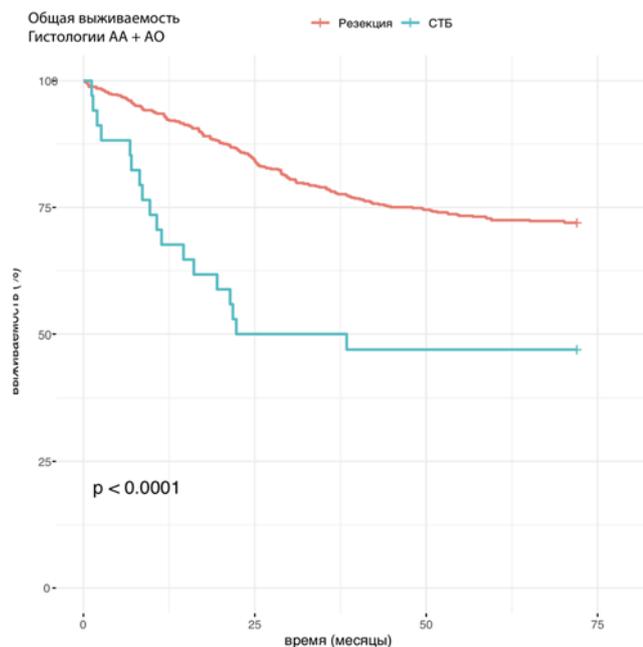


Рисунок 53 - Кривые Каплана-Майера для общей группы пациентов в зависимости от вида хирургического лечения (СТБ против резекции опухоли)

Выявлено, что в промежутке 72 месяцев резекция опухоли определяет более благоприятный вариант течения заболевания, чем СТБ и остается значимым предиктором даже при добавлении рецидива как стратификатора ($p = 0.003$).

При отдельном анализе по гистологической природе опухоли для

астроцитом grade 3 получены аналогичные результаты, что и для общей группы пациентов (Рисунок 54).

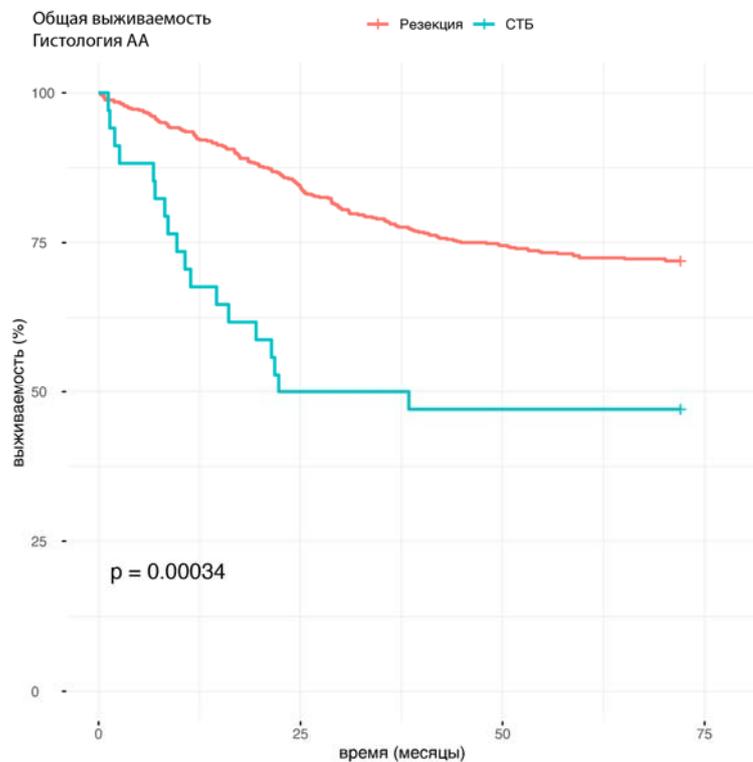


Рисунок 54 - Кривые Каплана-Майера для пациентов с астроцитомами grade 3 в зависимости от вида хирургического лечения (СТБ против резекции опухоли)

Общая выживаемость в этой группе значимо лучше в случае резекции опухоли ($p=0,00034$), при этом эффект сохраняется при включении рецидива как стратификатора и при включении других факторов ($p = 0,005$).

Для олигодендроглиом grade 3 получить каких-либо различий между резекцией опухоли и СТБ не удалось ввиду крайней диспропорции объема сравниваемых групп.

Оценка эффективности увеличения степени радикальности резекции

В целом, оценка влияния радикальности удаления на прогноз общей и безрецидивной выживаемости была несколько затруднена ввиду высокого среднего показателя и обусловленной этим гомогенностью группы. После детального статистического анализа было установлено, что значением

радикальности, определяющим прогноз общей выживаемости во всей группе пациентов, стало 82% от исходного объема опухоли ($p=0,016$). Удаление более 82% объема опухоли снижает риск наступления смерти в 1,46 раз в течение 90 месяцев (Рисунок 55). Следует отметить, что при проведении мультифакторного анализа (то есть с учетом пола, возраста, вариантов адъювантной терапии и других факторов) данная зависимость сохранялась.

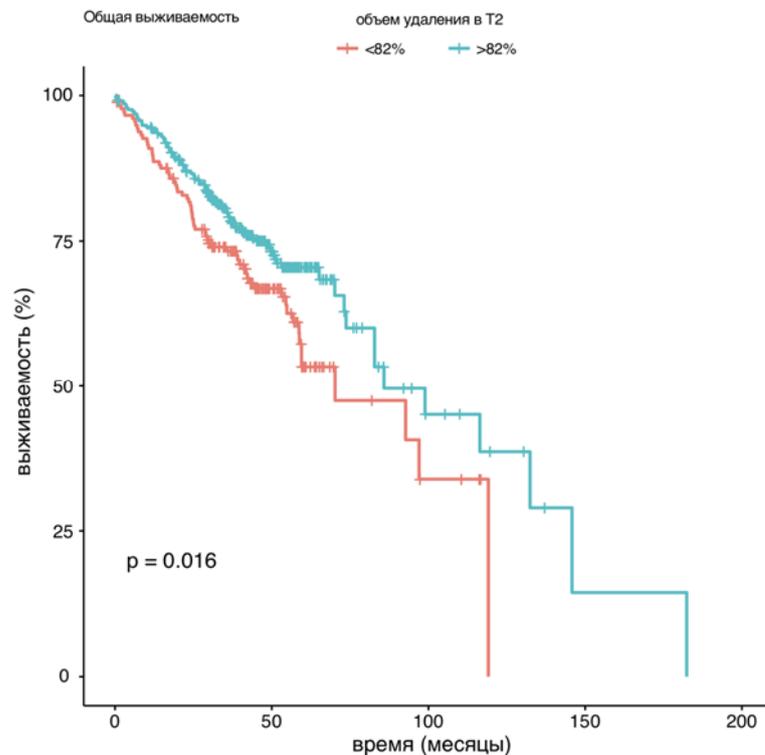


Рисунок 55 - График зависимости общей выживаемости от объёма удаленной опухоли (в%) в общей группе пациентов

При проведении отдельного анализа для астроцитом grade 3 и олигодендроглиом grade 3 были получены следующие результаты:

Для группы астроцитом grade 3 пороговыми значениями были выбраны: радикальная резекция (более 88% от объема опухоли, измеренного в режиме T2); субтотальная резекция (70-88% от объема опухоли) и частичная резекция (менее 70% от объема опухоли). Различия значений общей выживаемости для этих групп были статистически значимы ($p= 0,035$). Данная зависимость представлена на рисунке 56.

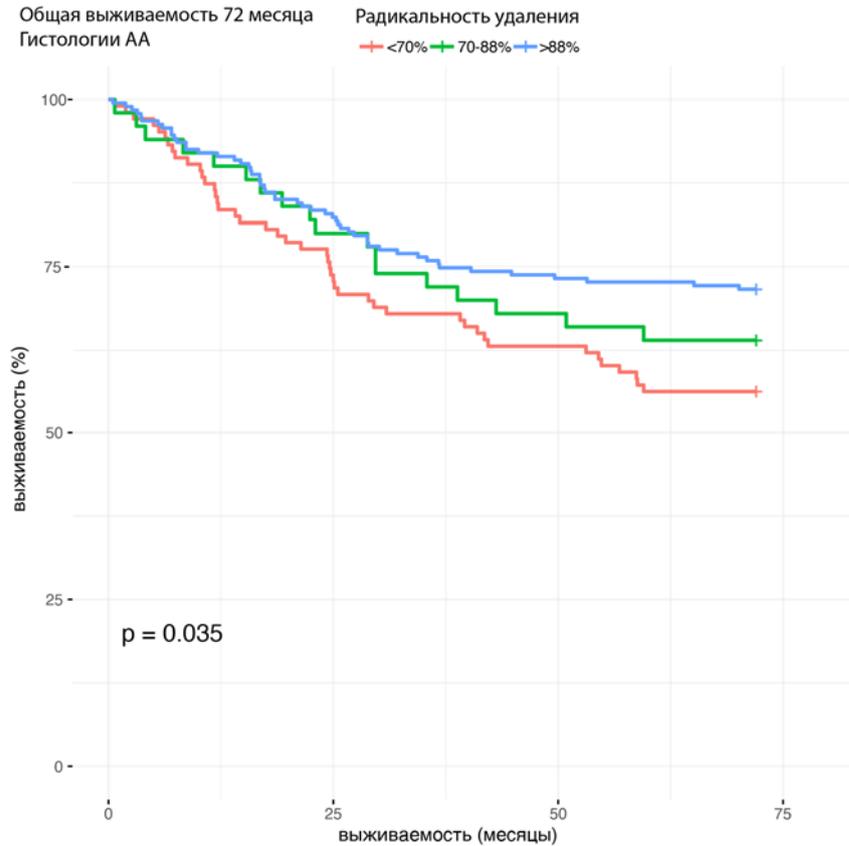


Рисунок 56 - График зависимости общей выживаемости от объёма удаленной опухоли (в%) для пациентов с астроцитомами grade 3

При этом, однако, при отдельном проведении анализа для IDH-положительных и IDH-отрицательных астроцитом grade 3 были получены принципиально другие взаимоотношения. Для астроцитом grade 3 с мутацией IDH фактор радикальности удаления опухоли продолжал играть значимую роль в формировании длительности периода общей выживаемости, а для IDH-отрицательных опухолей подобной зависимости не прослеживалось (Рисунок 57).

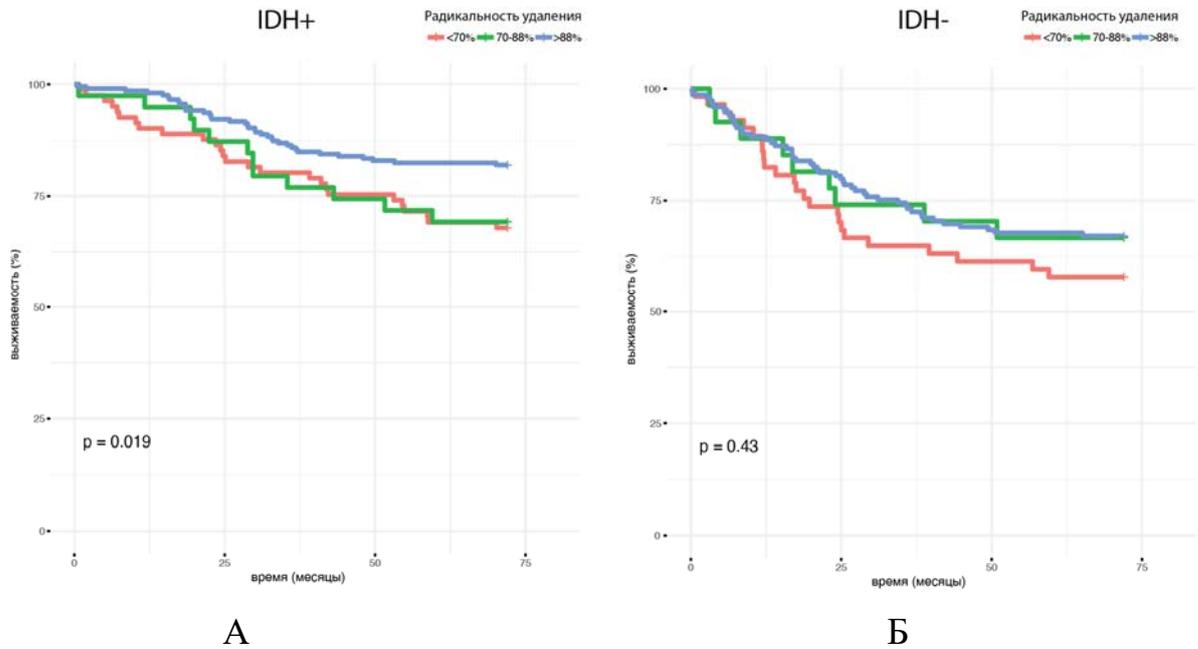


Рисунок 57 - Кривые Каплана-Майера в зависимости от объёма удаленной опухоли (в%) для пациентов с IDH-мутантными (А) астроцитомами grade 3 и опухолями IDH-дикого типа (Б)

Для олигодендроглиом кривые Каплана-Майера начинают расходиться только после 60 месяцев наблюдений, когда кривая парциальной резекции резко снижается, а радикальной и субтотальной формируют относительное «плато». Различия в выживаемости начиная с этого периода достигают значимости на уровне тенденции ($P=0,058$) – рисунок 58.

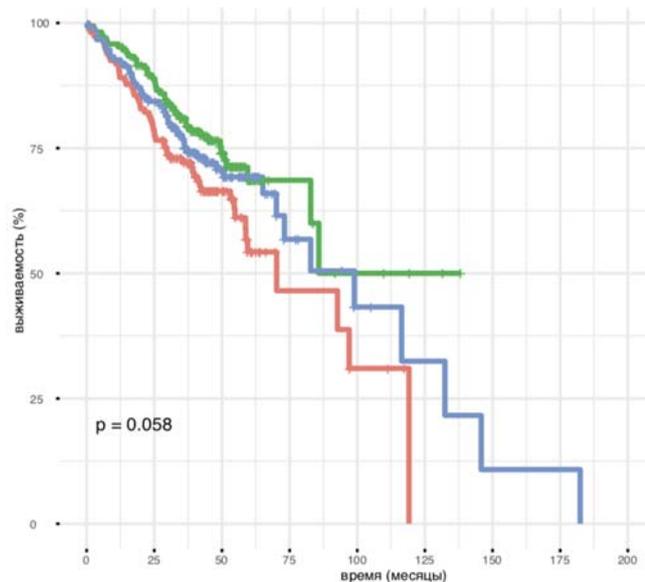


Рисунок 58 - Кривые Каплана-Майера в зависимости от объёма удаленной опухоли (в%) для пациентов с олигодендроглиомами grade 3

Для безрецидивной выживаемости в группе астроцитом grade 3 пороговое значение составило 70% ($p < 0,0001$) – удаление более 70% от объема опухоли снижает риск возникновения рецидива в 1,44 раза на промежутке первых 62 месяцев лечения. При этом повышение степени радикальности удаления опухоли на 1% снижает риск возникновения рецидива в 1,21 раза ($p = 0,004$); разница между группами с удаленной порцией $>70\%$ и $<70\%$ оказалась статистически значимой ($p = 0.003$) – рисунок 59.

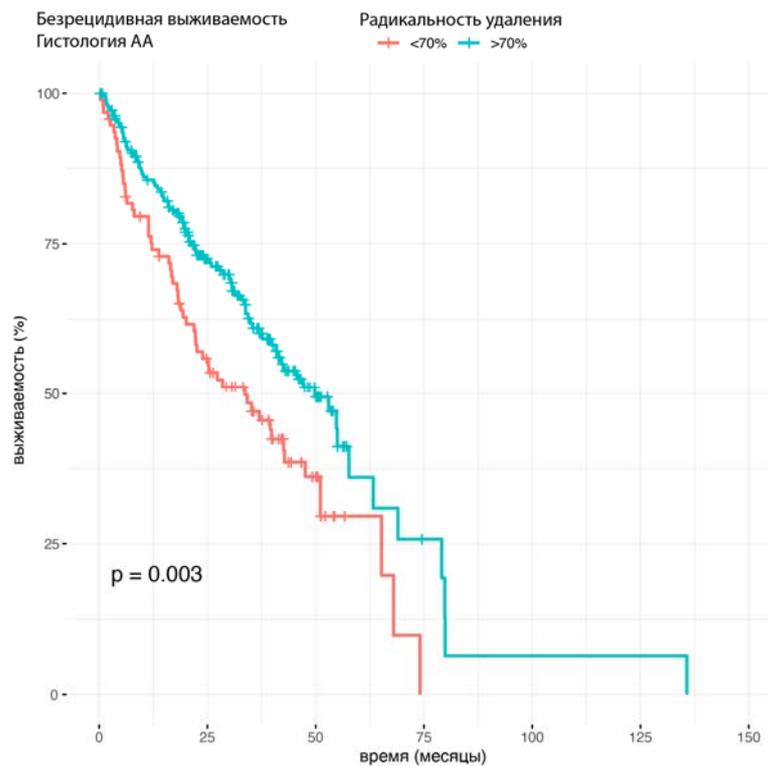


Рисунок 59 - График зависимости безрецидивной выживаемости пациентов с астроцитомами grade 3 от объема резекции опухоли

Радикальность остается значимым фактором, определяющим прогноз безрецидивной выживаемости, даже при проведении мультифакторного анализа. При *постоянстве других факторов*, значимыми факторами в этой модели, определяющими длительность периода безрецидивной выживаемости, помимо радикальности, стали:

- гистология опухоли: олигодендроглиальная природа опухоли снижает риск развития рецидива в 2,05 раза в сравнении с астроцитарной ($p < 0,001$);

- возраст;

- наличие IDH-мутации (для астроцитом grade 3): наличие мутации снижает риск рецидива в 1,66 раза;

- проведение химиотерапии снижает риск рецидива в 2,37 раза;

- проведение лучевой терапии снижает риск рецидива в 2,47 раза.

В случае олигодендроглиом grade 3 этот порог составил 60%, однако различия между двумя группами не достигли статистически значимых ($p=0,18$) – рисунок 60.

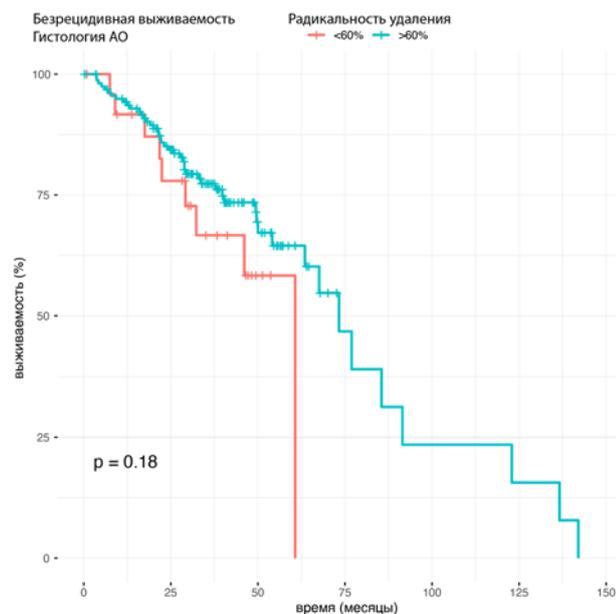


Рисунок 60 - График зависимости безрецидивной выживаемости пациентов с олигодендроглиомами grade 3 от объема резекции опухоли

Таким образом, радикальность удаления опухоли в большей степени влияет на безрецидивную выживаемость, чем на общую. Для безрецидивной фактор радикальности удаления остаётся значимым как при континуальном анализе, так и при разделении пациентов на группы по пороговому значению (70%). Общая выживаемость зависит от радикальности удаления в несколько меньшей степени и для общей группы пациентов пороговое значение здесь составило 82%.

Анализ хирургической плотности опухолей позволил установить, что олигодендроглиомы grade 3 достоверно чаще демонстрировали более плотную строму, чем астроцитомы grade 3. Более плотные олигодендроглиомы grade 3 в режиме МРТ T2WI статистически достоверно чаще демонстрируют гомогенный, а не гетерогенный сигнал. При этом факт накопления контрастного препарата

опухолью не определял ее хирургическую плотность ни в одной из исследуемых групп.

После попарного сравнения до- и послеоперационных КТ, и МРТ, выполненных на 0-1 сутки после операции, в том числе путем слияния названных изображения, была установлена высокая корреляция между ними в информативности о степени радикальности удаления опухоли.

Радикальность удаления астроцитом grade 3 оказалась достоверно ниже, чем олигодендроглиом grade 3 – возможно, это связано с их более низкой хирургической плотностью, а значит, с менее четкими границами с окружающей интактной мозговой тканью. Наименее радикально (в сравнении с референтной группой) были удалены опухоли с локализацией в теменной доле и островковой доле. Это вполне объяснимо функциональной значимостью названных анатомических образований и ограничением радикальности вмешательств в них на фоне проведения операций с нейрофизиологическим мониторингом.

В целом, радикальность удаления опухоли в большей степени влияет на безрецидивную выживаемость, чем на общую. «Порог радикальности» для астроцитом и олигодендроглиом grade 3 для обоих показателей различен, что во многом определяется биологической природой опухолей.

4.3 Повышение точности гистологической верификации опухоли с помощью вспомогательных хирургических методик

Для этой части исследования пациенты набирались проспективно: анализ МР-изображений на дооперационном этапе позволял предположить гистологическую природу астроцитомы или олигодендроглиомы grade 3 – в этих случаях применялся один из методов интраоперационной детекции так называемых «участков анаплазии». В качестве рабочей гипотезы было принято утверждение о том, что эти «участки анаплазии» соответствуют зонам накопления контрастного препарата на МРТ и участкам повышенного накопления радиофармпрепарата при ПЭТ-КТ. Для идентификации этих участков использовались флуоресцентная (метаболическая) навигация, интраоперационное

УЗ-сканирование, нейронавигационные системы, а также возможности слияния (fusion) данных МРТ и ПЭТ-КТ для расчета точки цели для проведения стереотаксической биопсии опухоли.

Интраоперационное ультразвуковое сканирование

Использование УЗ-сканера интраоперационно основывалось на гипотезе, что «участки анаплазии» в строме опухоли будут отличаться от нее по своей эхогенности. Исследование проводилось как минимум дважды во время операции – через твердую мозговую оболочку и после ее вскрытия. Среднее число исследований за операцию составило 4 (колебалось от 2 до 8). В качестве анатомических ориентиров использовались участки накопления контрастного препарата на МРТ. Ограничениями методики стали: малый размер контрастируемого участка (менее 1 см в максимальном измерении), особенно в сочетании с глубинным его расположением, а также незначительные отличия в эхогенности предполагаемого участка анаплазии и основной стромы опухоли.

Эта часть исследования базировалась на материале 18 пациентов, у которых в дооперационном периоде был установлен предположительный диагноз астроцитомы и/или олигодендроглиомы grade 3.

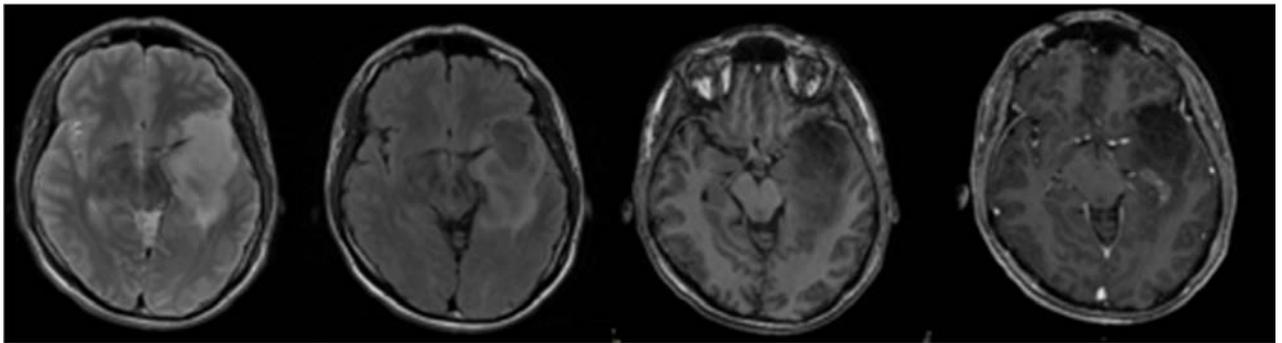
В 7 случаях окончательное патоморфологическое исследование установило диагноз глиобластомы и эти пациенты были исключены из изучаемой группы.

Среди оставшихся 11 в 2 случаях не удалось убедительно лоцировать «участок анаплазии». Среди 9 пациентов в 2 случаях отдельное гистологическое исследование «участка анаплазии» и основной стромы опухоли выявило, соответственно, опухоль grade 3 и grade 2.

В 7 случаях достоверных различий в гистологической картине опухолей в полученных образцах выявлено не было – в материал обеих пробирок был представлен глиомой grade 3.

Клиническое наблюдение 1

Пациент Су-ч А.Я. 40 лет. Анамнез: Первые абсансы появились около 1 года назад. К врачам не обращался. В последнее время отмечается тенденция к учащению эпилептических приступов. Антиконвульсанты не принимает. По данным МРТ головного мозга от 31.01.2019 года выявлена большая внутримозговая опухоль левой лобно-височно-островковой области. Опухоль накапливает контрастный препарат (Рисунок 61).



А

Б

В

Г

Рисунок 61 - МРТ пациента до операции в режимах: А – T2WI, Б – T2-FLAIR, В – T1WI, Г – T1WI с контрастным усилением

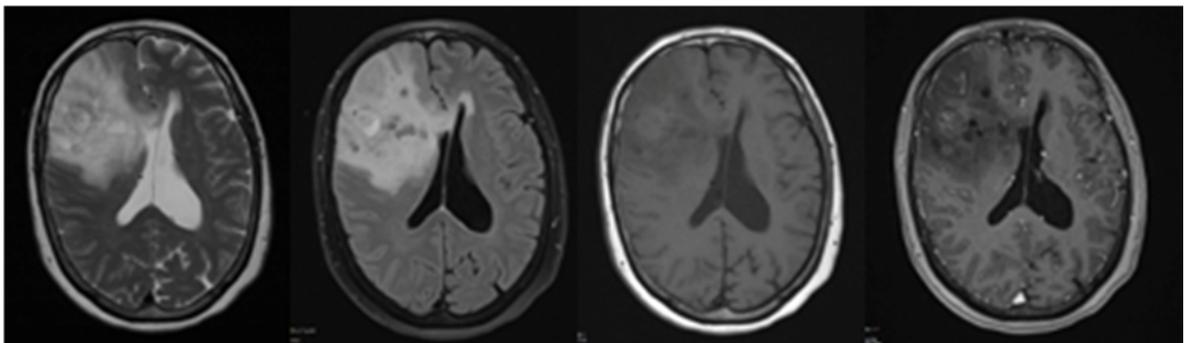
Протокол операции: Осуществлена миниптериональная трепанация. С помощью УЗ лоцирован височный рог левого бокового желудочка, а также фрагмент опухоли, соответствующий фокусу накопления контрастного препарата при МР-сканировании в задних отделах опухоли. ТМО напряжена умеренно, она вскрыта полуовальным разрезом, основанием, обращенным к базису. Сильвиева щель раскрыта широко вдоль височной вены и обнажена поверхность островка. Полюс височной доли коагулирован и рассечен и под тонким слоем мозгового вещества обнаружена опухоль сероватой окраски, гомогенного строения. Начато удаление опухоли с помощью отсоса и окончатого пинцета. Опухоль скудного кровоснабжения, она занимает передние отделы левой височной доли и распространяется на медиальный комплекс. В процессе операции широко вскрыт височный рог левого бокового желудочка, при этом установлено, что левый гиппокамп также проращён опухолью. В самых задних отделах опухоли обнаружен

участок, который отличался по структуре от той порции опухоли, которая была расположена в передних отделах височной доли. Из этого участка также взята биопсия. Опухоль грубо инфильтрирует окружающие структуры, распространяется на островковую долю, а в заднем направлении доходит до треугольника бокового желудочка. Тем не менее опухоль постепенно мобилизована и резецирована в пределах неизмененного мозгового вещества. В процессе удаления опухоли была широко обнажена поверхность среднего мозга. Хорошо визуализируется сонная, задняя мозговая артерии и третий нерв. Мозг значительно запал. При электростимуляции, которая проводилась неоднократно, пирамидные пути в толще правые полушария не обнаружены. В течение всей операции ТКВП не менялись по своей амплитуде.

Результат гистологического исследования (в обеих пробирках): Морфологическая картина в большей степени может соответствовать анапластической астроцитоме, WHO Grade 3. IDH1 R132 H – мутантная.

Клиническое наблюдение 2

Пациентка Во-ва, 54 года. Анамнез: начало заболевания около 2 месяцев назад в виде появления приступов шума в ушах на фоне изменения положения тела. По собственной инициативе выполнила МРТ, при которой выявлена внутримозговая опухоль правой лобной доли больших размеров (Рисунок 62).



А

Б

В

Г

Рисунок 62 - МРТ пациентки до операции в режимах: А – T2WI, Б – T2-FLAIR, В – T1WI, Г – T1WI с контрастным усилением

Протокол операции: ТМО умеренно напряжена. С помощью УЗ лоцирован гиперэхогенный узел в строме опухоли. Дальнейшие этапы операции проводились под микроскопом. Оболочка вскрыта х-образным разрезом. Опухоль выходит на поверхность коры мозга, светло-серая, мягкая, малокровоточивая. Она удалялась путем вакуум-аспирации и с помощью CUSA. После повторного УЗ-сканирования обнаружен гиперэхогенный узел, который отличался по цвету и консистенции от основной стромы опухоли – был темнее и более плотным (Рисунок 63). Он удален и отправлен на гистологическое исследование в отдельной пробирке. Процесс удаление контролировался с помощью методики "электрод-аспиратор" - получены ответы в глубинных отделах задней части ложа - в проекции внутренней капсулы, здесь процесс удаления был прекращен. Удален полюс лобной доли, ее медиальные отделы до мозолистого тела, латеральные до силвиевой щели. Тщательный гемостаз.

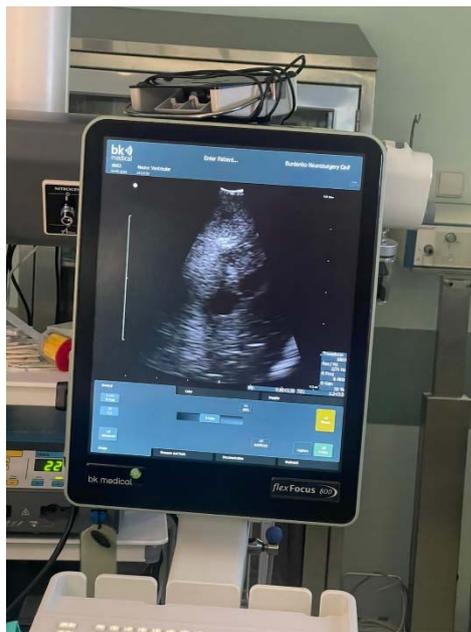


Рисунок 63 - Фотография интраоперационной УЗ-картины – визуализируется гиперэхогенный узел в строме опухоли

При контрольном КТ-исследовании видно, что опухоль удалена субтотально, однако и гиперэхогенный узел, и окружающая его ткань опухоли удалены (Рисунок 64).



Рисунок 64 - Послеоперационная КТ пациентки

Гистологический диагноз (в обеих пробирках): олигодендроглиома grade 3, IDH1-мутантная, с ко-делецией 1p/19q.

Таким образом, несмотря на явные отличия «очага анаплазии» по данным МРТ и интраоперационного УЗ-сканирования от основной стромы опухоли, окончательное гистологическое исследование не выявило принципиальных различий между двумя образцами. Иными словами, поиск «очага анаплазии» не всегда должен быть обязательной целью операции, поскольку корректная морфологическая диагностика при достаточном объеме удаленной опухоли возможна и по материалу ее стромы вне так называемых очагов анаплазии.

Интраоперационная метаболическая навигация с использованием 5-аминолевулиновой кислоты

Применение этой методики основывалось на опубликованных данных о том, что глиомы grade 2 в очень редких случаях (по данным ряда авторов – почти никогда) демонстрируют флуоресценцию в УФ-лучах, при этом глиомы grade 3, наоборот, почти всегда флуоресцируют. Таким образом, поиск «участков анаплазии» в строме опухоли может быть достаточно эффективным.

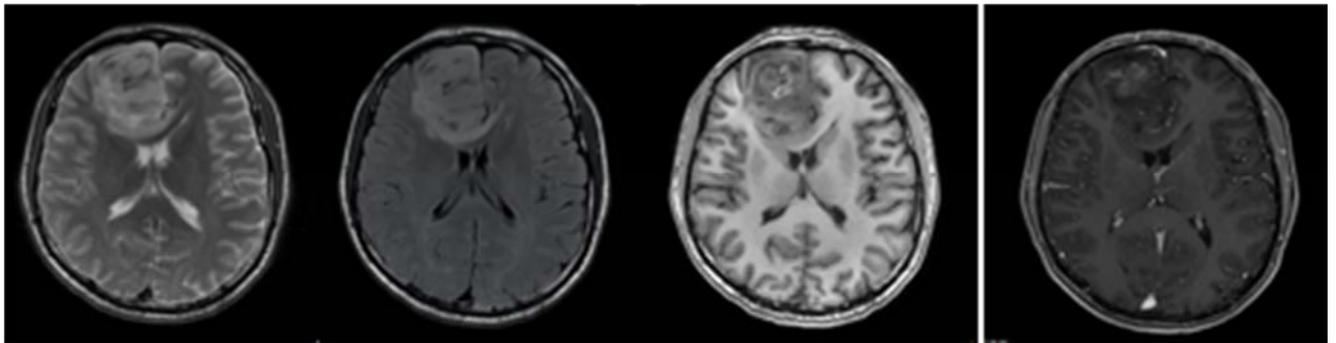
Настоящее исследование базировалось на материале 28 пациентов. Все они

до операции перорально получили раствор 5-аминолевулиновой кислоты, а операция проводилась с использованием микроскопа с УФ-фильтром.

В процессе операции флуоресценция была зарегистрирована у 26 из 28 пациентов. При этом в 8 случаях отмечалось свечение целых «пластов» опухоли, без отграниченных «участков анаплазии». В оставшихся 18 случаях забор биопсии из стромы опухоли без флуоресценции и из светящегося в УФ-лучах предполагаемого «участка анаплазии» позволил получить следующие результаты: у 4 пациентов флуоресцирующий фрагмент оказался глиомой grade 3, а оставшаяся строма опухоли – глиомой grade 2. При этом в 14 случаях гистологических различий между материалом из пробирок флуоресцирующего очага и нефлуоресцирующей стромы не было – во всех образцах зарегистрирована картина глиомы grade 3.

Клиническое наблюдение 3

Пациент К-цов А.Г. Анамнез: в течение 5 лет страдал генерализованными эпилепсиями. При МРТ выявлена внутримозговая опухоль правой лобной доли (Рисунок 65).



А

Б

В

Г

Рисунок 65 - МРТ пациента до операции в режимах: А – T2WI, Б – T2-FLAIR, В – T1WI, Г – T1WI с контрастным усилением

Протокол операции: Бикоронарный разрез, костно-пластическая трепанация черепа над правой лобной долей кпереди от коронарного шва с открытием средней линии. Кора визуально изменена в медиальной части в передних отделах - взята прицельная биопсия (глиобластома/злокачественная глиома). Поверхностная часть

опухоли не светилась. Начато удаление - опухоль гетерогенная, местами типичная диффузная LGG, местами флуоресцировала, по структуре HGG (большая часть опухоли по виду доброкачественная), таким образом, вероятно, глиома в стадии трансформации (рисунок 66). Постепенно опухоль уменьшена в объеме, удалены ее медиальная часть - открылись ветви передней мозговой артерии. ТК МВП без динамики. К концу основного этапа открылся боковой желудочек. Контрольная сонография - визуализирован остаток опухоли в задних отделах, доудален. Визуализирован фалькс, медиальная поверхность противоположного полушария, широко открылось основание ПЧЯ. Опухоль удалена субтотально. Гемостаз.

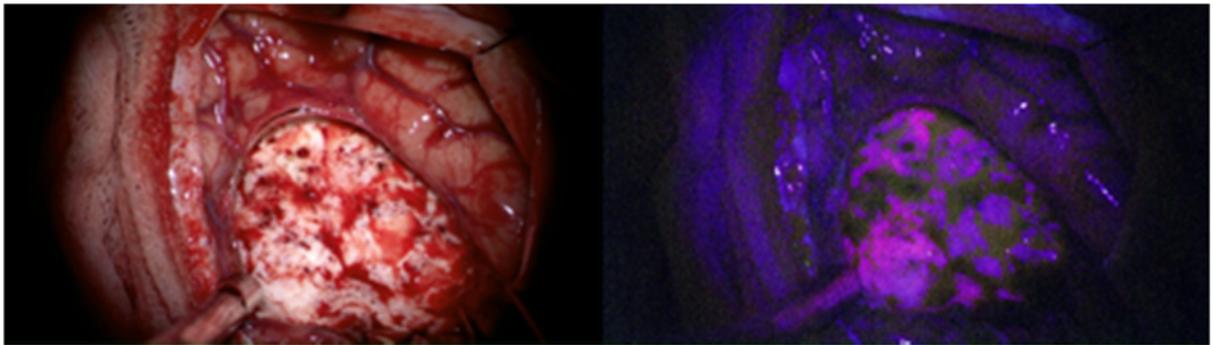


Рисунок 66 - Интраоперационная картина в белом свете и в УФ (свечение предполагаемого «участка анаплазии»)

Контрольное МР-исследование, выполненное на 1 сутки, демонстрирует субтотальное удаление опухоли, в том числе предполагаемого «очага анаплазии» и окружающей его опухолевой ткани предположительно более низкого grade (Рисунок 67).

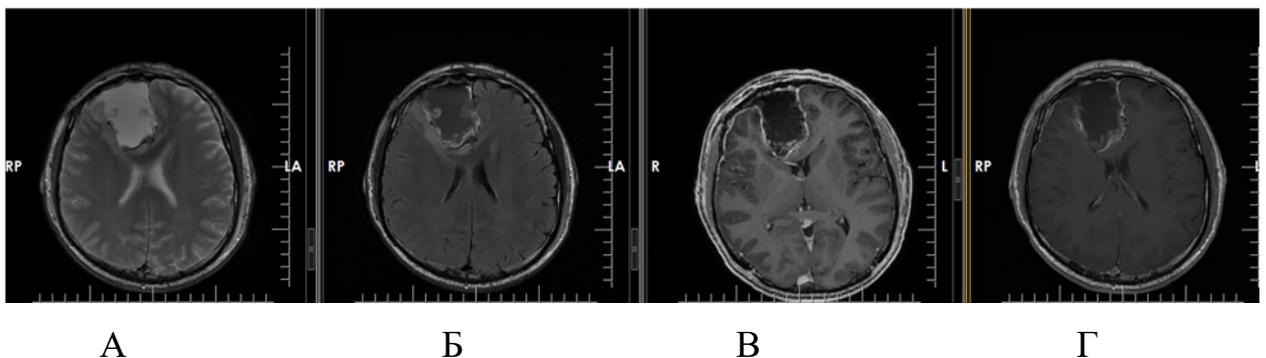


Рисунок 67 - Контрольная МРТ. Режимы: А- T2WI, Б – T2-FLAIR, В – SPGR BRAVO, Г – T1 с контрастным усилением

Гистологическое заключение: морфологическая картина во всех образцах не противоречит анапластической олигодендроглиоме (WHO grade 3).

Таким образом, несмотря на макроскопическую гетерогенность опухоли и неоднородность характера ее флуоресценции, окончательное гистологическое исследование не выявило признаков олигодендроглиомы grade 2 ни в одном из образцов опухоли.

Клиническое наблюдение 4

Пациент В-ев И.И. 42 года. Анамнез: оперирован по месту жительства по поводу опухоли правой лобной доли, выполнена СТБ, гистологический диагноз «фибрилярная астроцитома». Контрольные снимки МРТ выявляют прогрессию опухоли (рисунок 68). Поступил для удаления опухоли.

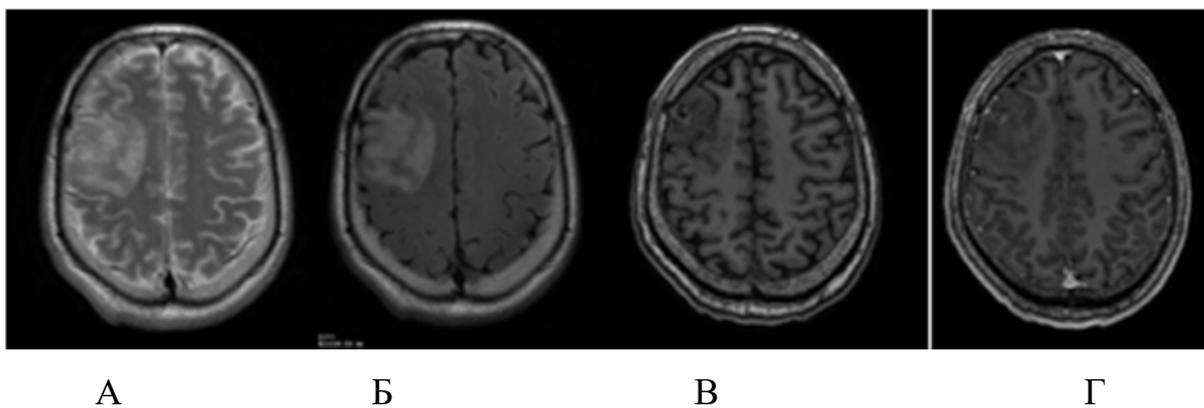


Рисунок 68 - МРТ пациента до операции в режимах: А – T2WI, Б – T2-FLAIR, В – SPGR, Г – SPGR с контрастным усилением

Протокол операции: Визуально кора не изменена. УЗ локация: визуализируется субкортикально опухолевый узел. Удаление опухоли - по виду типичная глиома Grade 2 (бессосудистая, тянущаяся). Опухоль имела фокус флуоресценции (взята прицельная дополнительная биопсия). Спектроскопия в этой зоне до 6 ед, светорассеяние в опухолевых участках и в ложе значимо отличалось от перифокальной зоны и было существенно ниже. В процессе удаления проводился непрерывный нейрофизиологический контроль - в конце этапа удаления найдены пирамидный тракт (отсос+монопорлярный стимулятор на токе

10мА) ответы от контралатеральной руки, ноги, при проверке биполярным стимулятором на этом же токе ответы в ложе также получились (фото микроскопа). ТК МВП без динамики. Промежуточное УЗ сканирование - выявлены остатки опухоли медиально и латеральнее полости, в глубине, доудаление. Небольшой фрагмент в задних отделах ложа оставлен (опасность нарастания дефицита вследствие повреждения пирамидного тракта). Гемостаз.

Гистологическое заключение: Присланный материал (во всех пробах - № I, II и III) представлен фрагментами олигодендроглиомы WHO Grade 3 с мутацией гена IDH1 и ко-делецией 1/19q

Таким образом, несмотря на гетерогенную картину опухоли при макроскопическом исследовании и наличие отдельных четко отграниченных фокусов флуоресценции, все фрагменты удаленной опухоли продемонстрировали гистологическую картину олигодендроглиомы grade 3.

Клиническое наблюдение 5

Пациент Ва-в А.Р. 41 год. Анамнез: в течение года отмечает фокальные приступы, которые трансформировались в первично-генерализованные. При КТ и МРТ выявлена внутримозговая опухоль правой лобной доли.

Протокол операции: Твердая мозговая оболочка обычного цвета, слегка напряжена, истончена; подшита по периметру костного окна. Проведена УЗ-локация опухоли лобной доли. ТМО крестообразно вскрыта. Кора этой области изменена. Коагуляция коры длиной до 1,5 см, при продвижении вглубь мозгового вещества на глубине 3 см. обнаружен основной узел опухоли серого цвета «ячеисто-сетчатого» строения, плотно-эластической консистенции. Последовательно (с разных полюсов) начато удаление опухолевой ткани. Во время удаления объёмного образования отмечено незначительное кровотечение; гемостаз биполярной коагуляцией. Опухоль удалена в пределах микроскопической визуализации. При постоянной флуоресцентной ассистенции (при флуороскопии в режиме VL 400) флуоресцировала небольшая (3x2 см) часть опухоли, соответствующая петрифицированному участку опухоли; основная же масса

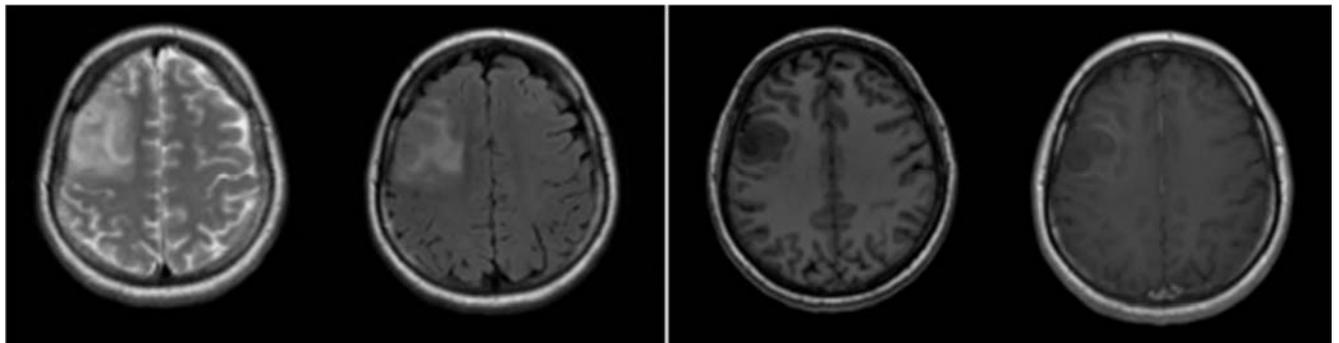
опухоли не флуоресцировала. Тщательный гемостаз.

Результат гистологического исследования: Олигоастроцитома, индекс мечения пролиферации Ki 67 менее 5%. Методом флуоресцентной гибридизации *in situ* выявлена кооперативная делеция 1p19q. Диагноз изменен - олигодендроглиома (WHO grade 2).

Таким образом, несмотря на наличие отдельного участка флуоресценции, который, возможно, мог бы соответствовать «зоне анаплазии», весь материал опухоли был представлен олигодендроглиомой grade 2.

Клиническое наблюдение 6

Пациентка Са-ина Т.А, 32 года. Анамнез: впервые в жизни развился генерализованный эпилептический приступ с судорогами. При МРТ головного мозга выявлена внутримозговая опухоль задних отделов правой лобной доли без накопления контрастного препарата и без масс-эффекта (Рисунок 69).



А

Б

В

Г

Рисунок 69 - МРТ пациентки до операции в режимах: А – T2WI, Б – T2-FLAIR, В – T1WI, Г – T1WI с контрастным усилением

Протокол операции: УЗИ сканирование: опухоль визуализируется на коре и субкортикально. ТМО вскрыта крестообразно, начато удаление опухоли - опухоль бессосудистая, взята срочная биопсия. Постепенное удаление опухоли с помощью ультразвукового аспиратора. По заднему краю опухоли при стимуляции монополярным стимулятором выявляются моторные ответы, на силе тока 10мА. При стимуляции биполярным стимулятором моторных ответов не получено. При

флуоресценции получено слабое точечное свечение в виде единичного узла. Из этой зоны ткань взята на дополнительную биопсию. Ложе опухоли после удаления маркировано ватниками (показана зона моторных ответов). Постепенно опухоль удалена в границах функциональных зон (сзади моторные ответы от контрлатеральных конечностей). Гемостаз.

Результат гистологического исследования: Материал маркирован под №1 - изоморфноклеточная глиома с зоной врастания в мозговую ткань; под №2- олигодендроглиома; под №3- край опухоли с мозговой тканью; под №4 - олигодендроглиома в зоне диффузного роста в мозговой ткани и участком малигнизации с митозами, ИМ Ki67 до 8%. Экспрессия MAP2 положительная, экспрессия DN 1 (R132H) положительная. Заключение: Олигодендроглиома с участком анаплазии WHO grade 3 и с положительной ИГХ экспрессией IDH 1 (R132H). В этом клиническом наблюдении зона флуоресценции четко коррелировала с «участком анаплазии» в строме опухоли.

Метаболическая навигация – метод, позволяющий достаточно четко визуализировать так называемые «очаги анаплазии» в строме опухоли. Тем не менее, ряд приведенных выше клинических примеров демонстрирует, что применение методики с этой целью может давать как ложноположительные, так и ложноотрицательные результаты. В целом, получение морфологом достаточно объема опухоли служит залогом верной гистологической диагностики, при этом поиск так называемого «очага анаплазии» должен рассматриваться как вторичная задача.

Использование нейронавигации

Применение этой методики основывалось на возможностях нейронавигационных систем с высокой точностью (до 1 мм и менее) определять локализацию объемных образований в мозговой ткани, а значит, и различных фрагментов опухоли в ее строме.

Используемые нейронавигационные системы – Fiagon и Medtronic Stealth 7.

Исследование базировалось на клиническом материале 56 пациентов с глиальными опухолями различной степени злокачественности. По предоперационным снимкам в каждом из них нельзя было исключить возможный гистологический диагноз глиомы grade 3.

На дооперационном этапе на МР-изображениях устанавливались 3 точки: референтная (мозговой ткани), в строме опухоли, не накапливающей контрастный препарат (предположительно, порция глиомы grade 2) и в строме опухоли, накапливающей контрастный препарат («участок анаплазии», или порция глиомы grade 3). Планирование хирургического доступа производилось с помощью навигационной системы. После краниотомии и вскрытия ТМО на основании расчетов выбиралась точка цели в «очаге анаплазии» и траектория подхода к ней, выполнялся забор биопсии (пробирка 1). Затем аналогичным образом производился забор материала из неконтрастируемой порции опухоли (пробирка 2) и референтной точки = мозговой ткани (пробирка 3).

Распределение окончательного гистологического диагноза среди 56 пациентов представлено в таблице 7. Следует отметить, что во всех 13 случаях опухолей grade 3 гистологический диагноз – астроцитомы grade 3 или олигодендроглиома grade 3 – был идентичен в обеих пробирках, в первой и второй пробах.

Таблица 7 - Гистологическая принадлежность пациентов исследуемой группы

Гистологический диагноз	Количество пациентов
Астроцитомы grade 2	3
Олигодендроглиома grade 2	3
Астроцитомы grade 3	6
Олигодендроглиома grade 3	7
Глиобластома	37
Итого	56

Клиническое наблюдение 7

Пациент Б-н 42 года. Анамнез: около года назад стал отмечать слабость в правой руке, лечился консервативно, с временным эффектом. 28.12.2018 г. генерализованный эпилептический приступ, при исследовании выявлена опухоль головного мозга (Рисунок 70).

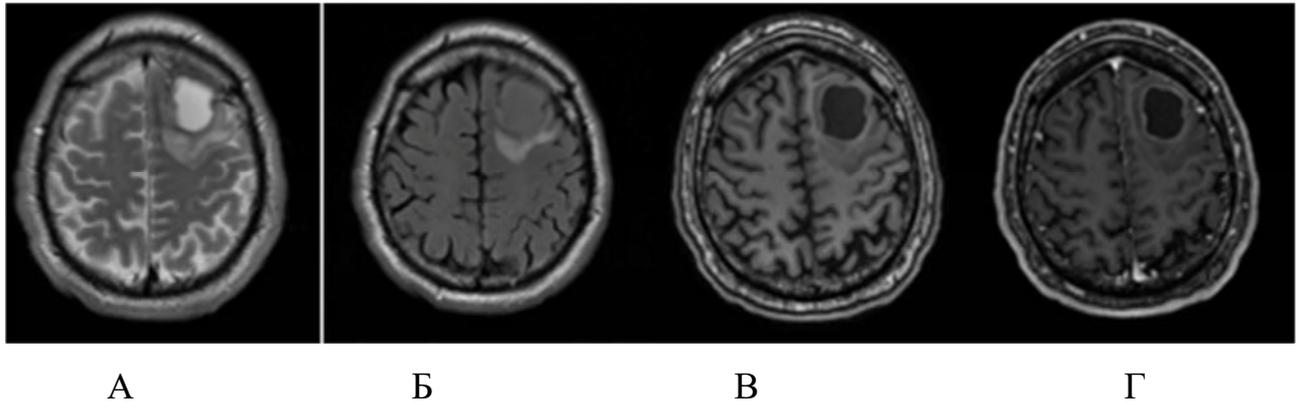


Рисунок 70 - МРТ пациента до операции в режимах: А – T2WI, Б – T2-FLAIR, В – SPGR, Г – SPGR с контрастным усилением

Протокол операции: С помощью навигационной системы Fiagon произведена разметка для выполнения трепанации черепа. В положении супинации произведен линейный разрез мягких тканей в лобной области слева. Осуществлена костнопластическая трепанация в этой области. Твердая мозговая оболочка напряжена умеренно. Она вскрыта микрохирургическими инструментами подковообразным разрезом, основанием, обращенным к ВСС. С помощью навигационной системы рассчитана точка цели в опухоли, соответствующая точке 1 на расчетных снимках. По запланированной траектории с помощью наведимых инструментов осуществлен забор биопсии из этой точки. Аналогичные манипуляции произведены для точек 2 и 3 (Рисунок 71). Материал в 3 пробирках отправлен для гистологического исследования.

В проекции верхней лобной извилины кора коагулирована и обнаружена больших размеров киста с жидким желтым содержимым. По краям кисты определяется серого цвета опухолевая ткань. Начато ее удаление с помощью отсоса и окончатого пинцета. Опухоль распространяется на передние отделы

прецентральной извилины. Произведена прямая стимуляция ложа опухоли. Ответов не получено. Опухоль удалена до внешне неизмененного мозгового вещества. Тщательный гемостаз.

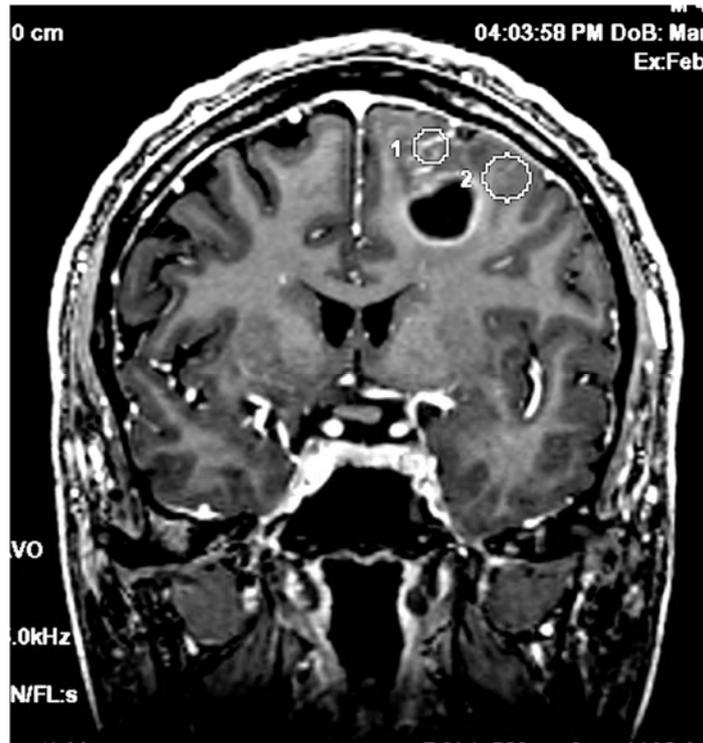
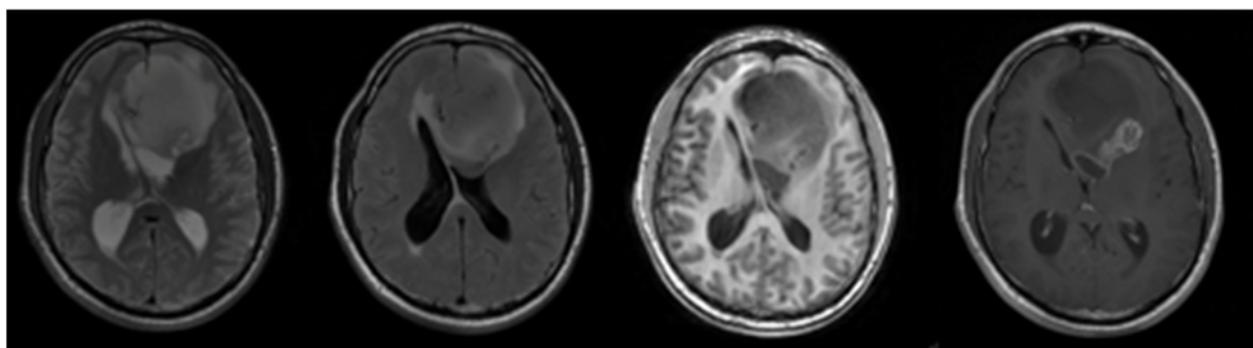


Рисунок 71 - МРТ в режиме SPGR с контрастным усилением. Показаны точки забора гистологического материала: 1 – в зоне предполагаемой анаплазии (grade 3); 2 – в зоне предполагаемой опухоли grade 2

Гистологический диагноз (в обеих пробирках) - Анапластическая олигодендроглиома, IDH1-мутантная с ко-делецией 1p/19q, WHO grade 3.

Клиническое наблюдение 8

Пациент Ла-ин Т.С.33 года. Анамнез: жалобы на двоение в глазах, периодические головные боли и головокружение. появились 1 месяц назад. При обследовании были выявлены признаки опухоли левой лобной доли и окклюзионной гидроцефалии (Рисунок 72).



А

Б

В

Г

Рисунок 72 - МРТ пациента до операции в режимах: А – T2WI, Б – T2-FLAIR, В – SPGR, Г – T1WI с контрастным усилением

Протокол операции: ЭТН. Пациент в положении супинации, голова фиксирована в скобе Mayfield. С помощью навигационной системы Fiagon произведена разметка для выполнения трепанации черепа. Полукружный разрез кожи и мягких тканей в левой лобно-височной области. Выполнена костно-пластическая трепанация. ТМО не напряжена. Выполнен полукружный разрез ТМО над лобной долей. С помощью навигационной системы рассчитана точка цели в опухоли, соответствующая точке 1 на расчетных снимках. По запланированной траектории с помощью навигируемых инструментов осуществлен забор биопсии из этой точки. Аналогичные манипуляции произведены для точек 2 и 3 (Рисунок 73). Материал в 3 пробирках отправлен для гистологического исследования.

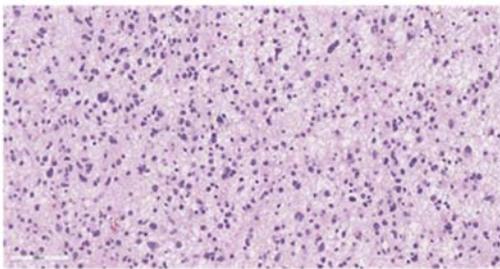
Начато удаление опухоли с помощью окончатого пинцета и аспиратора. Опухоль гетерогенна по структуре, плотной консистенции. Рост опухоли был инфильтративным, и границей резекции выступала нормальная на вид мозговая ткань. В процессе удаления опухоли были визуализированы мозолистое тело, которое также было инфильтрировано опухолью, а также обе передние мозговые артерии. Опухоль распространялась на медиальную часть противоположной лобной доли. Для резекции этих отделов был рассечен фалькс. В глубинных отделах опухоль распространялась на верхне-боковую стенку переднего рога бокового желудочка, после резекции данной части было создано сообщение с его полостью. Выполнялась прямая стимуляция мозга, сигналов от моторной коры при

этом в зоне удаления получено не было*. После окончания удаления сформировалась большая полость. Гемостаз.

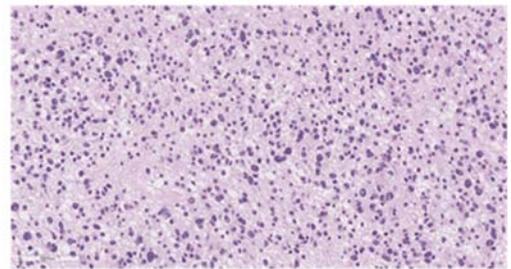


Рисунок 73 -. МРТ в режиме T1WI с контрастным усилением. Показаны точки забора гистологического материала: 1 – в зоне предполагаемой анаплазии (grade 3); 2 – в зоне предполагаемой опухоли grade 2.

Гистологический диагноз (в обеих пробирках): морфологическая картина соответствует анапластической астроцитоме, WHO grade 3 в пределах исследуемого биоптата. IDH1 R132 H – мутантная (Рисунок 74).



А



Б

Рисунок 74 - Гистологическое исследование материала из первой (А) и второй (Б) пробирок демонстрирует их идентичность – астроцитоме grade 3

Клиническое наблюдение 9

Пациентка Л-на Л.И. 43 года. Анамнез: в течение месяца беспокоит головная боль. Обратилась к неврологу, направлена на МРТ, при которой выявлена гигантская опухоль левой лобной доли (Рисунок 75).

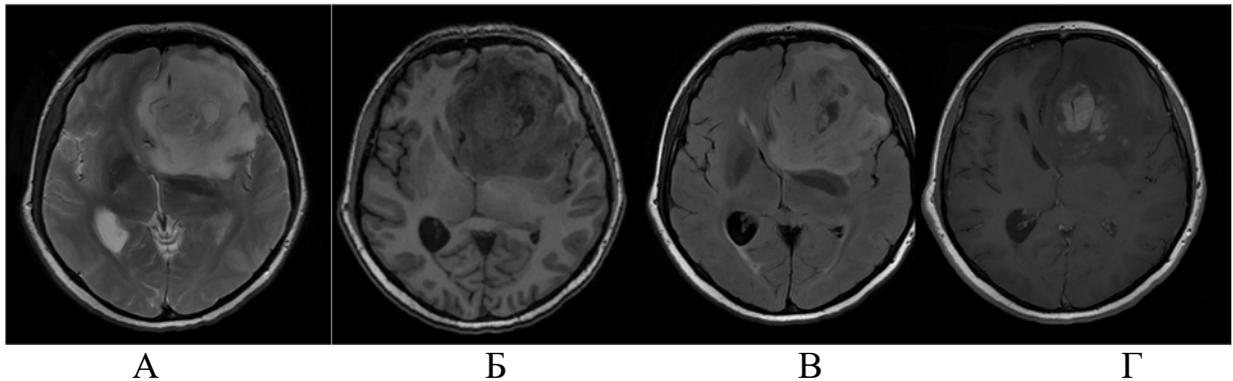


Рисунок 75 - МРТ пациентки до операции в режимах: А – T2WI, Б – T2-FLAIR, В – SPGR, Г – T1WI с контрастным усилением

Протокол операции: С помощью навигационной системы Medtronic произведена разметка для выполнения трепанации черепа. В положении супинации произведен дугообразный разрез мягких тканей в лобно-височной области слева. Осуществлена костнопластическая трепанация в этой области. Твердая мозговая оболочка напряжена умеренно. Она вскрыта полуовальным разрезом, основанием, обращенным к ВСС с помощью микрохирургических инструментов. С помощью навигационной системы рассчитана точка цели в опухоли, соответствующая точке 1 на расчетных снимках. По запланированной траектории с помощью наведимых инструментов осуществлен забор биопсии из этой точки. Аналогичные манипуляции произведены для точек 2 и 3 (Рисунок 76). Материал в 3 пробирках отправлен для гистологического исследования.

Кора средней лобной извилины коагулирована и на глубине примерно 2 см обнаружена опухолевая ткань серой окраски с большим количеством патологических сосудов. Начато ее удаление с помощью окончатого пинцета и отсоса. В процессе резекции опухоли производилась транскраниальная регистрация соматосенсорных потенциалов, которая не обнаружила каких-либо значимых отклонений. В процессе удаления визуализировалось основание

передней черепной ямки и крыла основной кости. Также открылся левый зрительный нерв. В каудальном направлении опухоль распространяется на переднее продырявленное вещество и базальные ядра. На этом уровне ограничили парциальное удаление опухоли. Тщательный гемостаз. Твердая мозговая оболочка зашита наглухо. Кость уложена на место и фиксирована костными швами. Послойное зашивание мягких тканей. Результат срочной биопсии - злокачественная глиома.

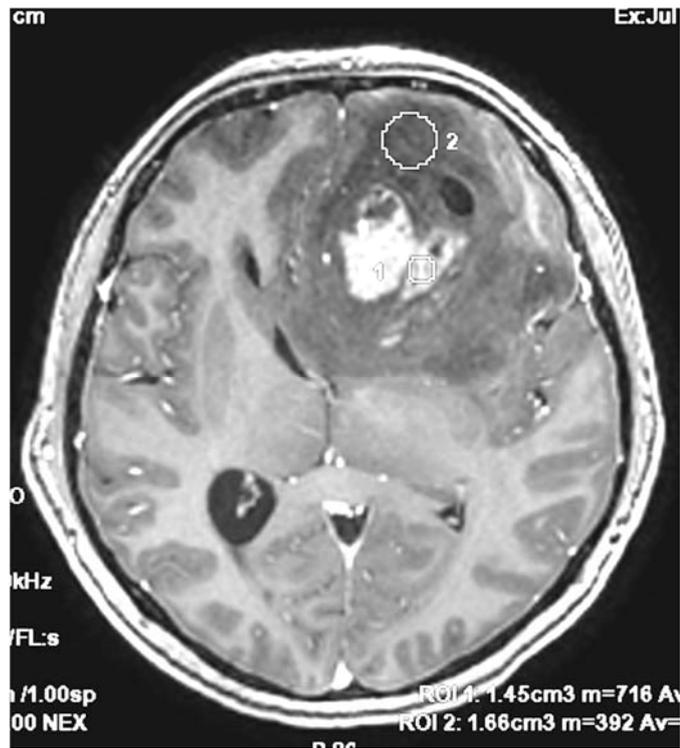


Рисунок 76 - МРТ в режиме T1WI с контрастным усилением. Показаны точки забора гистологического материала: 1 – в зоне предполагаемой анаплазии (grade 3); 2 – в зоне предполагаемой опухоли grade 2

Гистологический диагноз (в обеих пробирках): анапластическая астроцитома, IDH1-мутантная, с метилированной промоторной областью гена MGMT, WHO grade 3 (Рисунок 77).

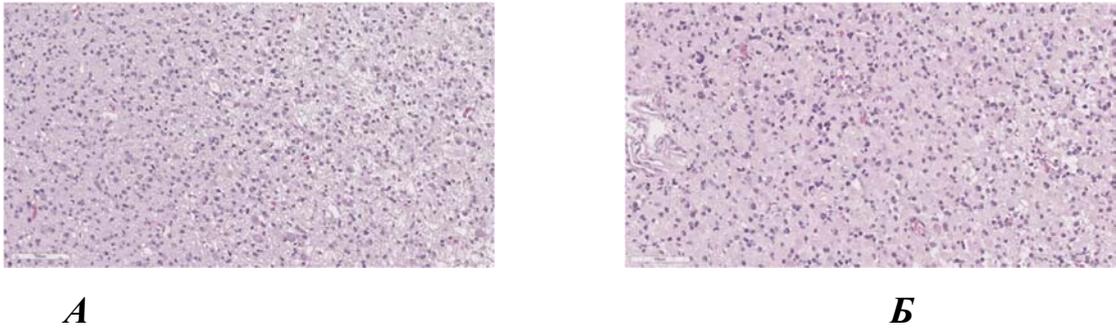


Рисунок 77 - Гистологическое исследование материала из первой (А) и второй (Б) пробирок демонстрирует их идентичность – астроцитома grade 3

Таким образом, применение одной из наиболее точных методик для поиска «очагов анаплазии» продемонстрировало, что столь гетерогенные по данным МРТ участки опухоли при окончательном гистологическом исследовании оказываются идентичными фрагментами одного grade, что в целом нивелирует необходимость намеренного поиска «более злокачественного» участка.

Использование для определения точки цели при стереотаксической биопсии методики слияния (fusion) МРТ и ПЭТ-КТ с ^{11}C -метионином

Применение этой методики основано на широко известных данных о гетерогенности опухолей относительно степени накопления их стромой радиофармпрепарата. Очевидно, что попытка забора фрагмента из очага с более высоким РФП сопряжена с меньшим риском получения так называемой «неинформативной биопсии» и/или неточного, в сторону снижения grade, гистологического диагноза (undergrading).

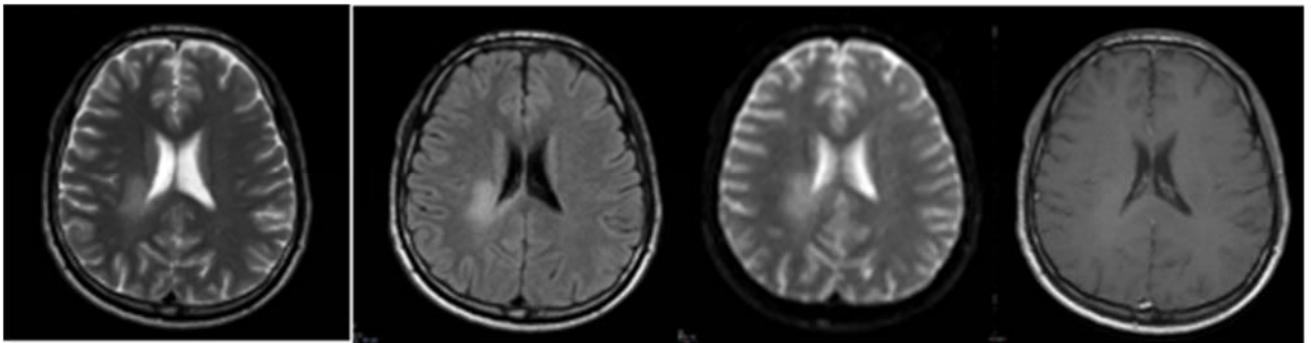
Для расчетов использовались изображения МРТ и ПЭТ-КТ с ^{11}C -метионином, которые совмещались (fusion) в специальной программе. Точка цели рассчитывалась в очаге с максимальным накоплением РФП. Дальнейшие этапы биопсии проводились стандартно, за исключением того, что после получения материала из точки цели выполнялось еще 2 забора ткани по траектории – на 5- 8 мм выше и ниже точки цели.

Всего выполнено 11 вмешательств. Во всех случаях гистологическая картина опухоли была идентичной в обеих пробирках – глиома grade 3.

Клиническое наблюдение 10

Пациент Ел-ян А.О. Анамнез: в ноябре 2021 году получил легкую ЧМТ (удар мячом по голове, профессиональный футболист), сопровождавшийся кратковременной утратой сознания и головной болью.

В декабре 2021 г. - январе 2022 г. травмировал колено левой ноги, после чего стал хромать на левую ногу. В процессе обследования по поводу травмы колена осмотрен неврологом, направлен на МРТ головного мозга, при которой выявлен очаг измененного сигнала в режиме FLAIR в области заднего бедра внутренней капсулы справа. Очаговой неврологической симптоматики не отмечалось. Был госпитализирован в Научный центр неврологии с диагнозом "энцефалит", где проводилось лечение метотрексатом, с некоторым положительным эффектом. В марте 2022 г, на 2-е сутки после выписки из стационара - ухудшение состояния: стал отмечать слабость в левых конечностях (гемипарез до 4 баллов), снижение всех видов чувствительности в них. Также отмечается парез лицевого нерва слева по центральному типу. При ПЭТ-КТ с ^{11}C -метионином (Институт мозга человека): выявлено 2 очага: в правой лобной и височной долях; в стволе мозга. ИН РФП 2,7.



А

Б

В

Г

Рисунок 78 - МРТ пациента до операции А – T2WI, Б – T2-FLAIR, В – DWI, Г – T1WI с контрастным усилением

Протокол операции: М/а + в/в седация. Фиксировано кольцо СТ-аппарата. Выполнено интраоперационное расчетное СКТ, а затем по полученным снимкам - расчетное сканирование. После fusion снимков МРТ и ПЭТ-КТ с ^{11}C -метионином на станции Medtronic рассчитана точка цели в глубинных отделах правой теменной доли, а также точка входа и траектория биопсии (Рисунок 79). На фантоме

смоделирована траектория биопсии. Произведена трепанация кости в правой теменной области. После этого по расчетной траектории выполнена биопсия с помощью иглы Нашольда - получена ткань светло-серого цвета. После этого произведен забор ткани на 8 мм выше по траектории. Шов на кожу. Снято кольцо СТ-аппарата. Ас. наклейки.

Результат срочной биопсии -злокачественная глиома.

При контрольной СКТ данных за послеоперационные осложнения нет, воздух в проекции точки цели в патологическом очаге.

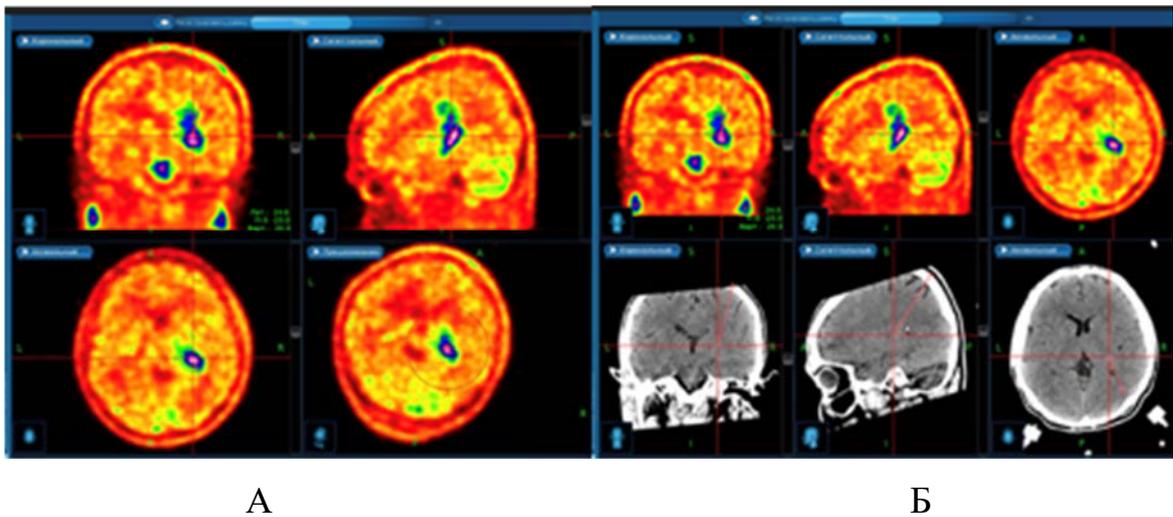


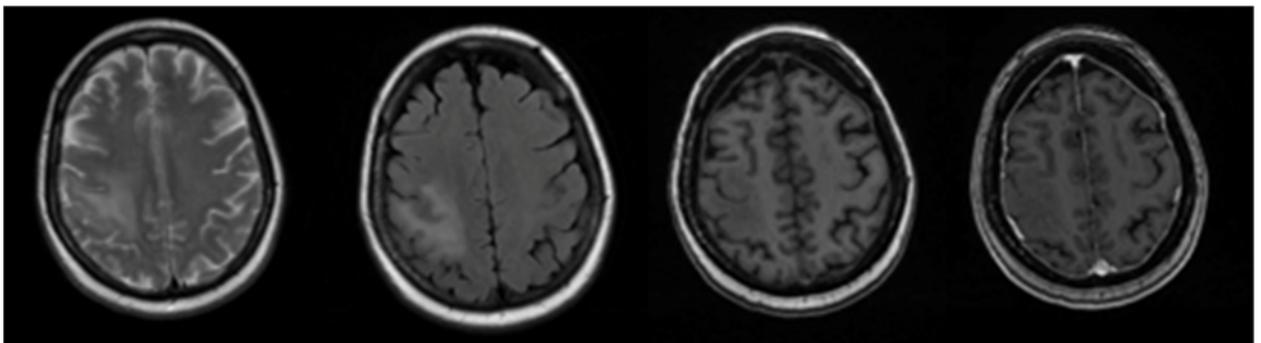
Рисунок 79 - Изображения расчетного сканирования (выбор траектории и точки забора материала из очага в правой теменной доле)
А – результат fusion МРТ и ПЭТ-КТ; Б – расчетное сканирование

Результат гистологического исследования в обеих пробах – астроцитома grade 3 без мутации IDH1/IDH2.

Клиническое наблюдение 11

Пациентка Под-ва И.П. Анамнез: Со слов пациента, головные боли появились несколько месяцев назад, ухудшение состояния в середине августа 2020 года, когда резко появилось головокружение, шаткость при походке, тошнота. При МРТ от 17.09.2020 выявлена картина диффузно растущего образования, с обширным распространением и поражением области центральных извилин,

теменной области справа, тела мозолистого тела (преимущественно переднюю треть), внутренней капсулы справа, среднего мозга, моста, оральных отделов продолговатого мозга, червя, правой гемисферы мозжечка и частичным переходом на контрлатеральную сторону, после в/в введения контрастного вещества его патологического накопления интракраниально не выявлено (рисунок 80). На ПЭТ/КТ от 17.09.2020г - в головном мозге определяется распространенная диффузно-растущее новообразование с низкой и умеренной метаболической активностью ^{11}C -метионина, что более вероятно, соответствует LGG, возможно с участками анаплазии, регистрируются разрозненные участки умеренно повышенного патологического накопления РФП, наиболее крупный и активный - в области центральных извилин справа.



А

Б

В

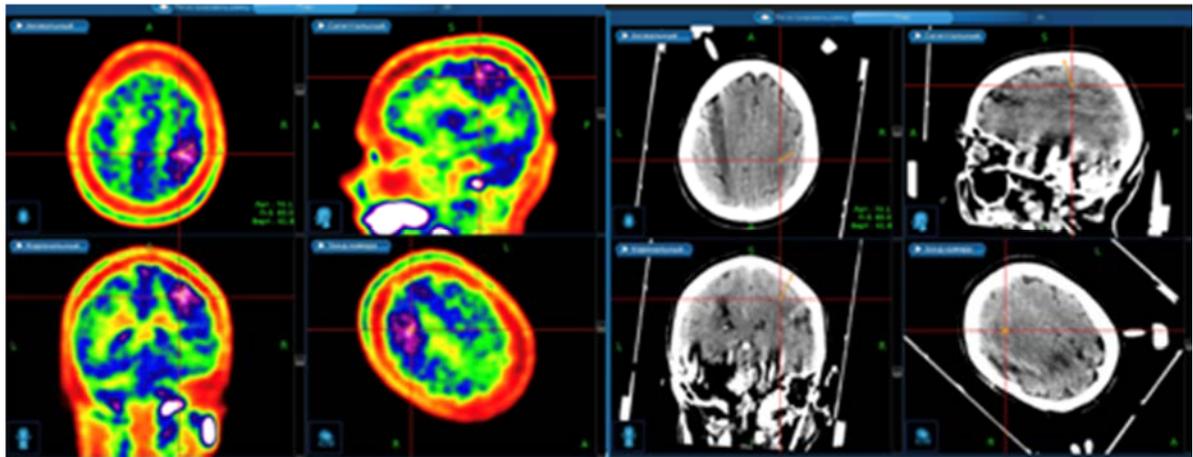
Г

Рисунок 80 - МРТ до операции: А – T2WI, Б – T2-FLAIR, В – SPGR BRAVO, Г – SPGR BRAVO с контрастным усилением

Протокол операции: Местная анестезия наропином, внутривенный наркоз. На голове пациентки жестко фиксировано базовое кольцо стереотаксического аппарата Lexion G. Проведена СКТ головного мозга с локализатором. Стереотаксическое планирование проведено на станции Medtronic StealthStation S7, с использованием T1, T2 изображений от МРТ и результатов ПЭТ-КТ с метионином. За точку цели принят участок в правой теменной доле с высокой метаболической активностью ^{11}C -метионина на ПЭТ-КТ (Рисунок 81). Смоделирована траектория, получены стереотаксические координаты.

Разрез мягких тканей в правой теменной области по расчетной траектории,

трефинация. Точечно вскрыта ГМО. Произведено погружение иглы Нашольда до точки цели. Взята биопсия на уровне РТЦ и на 0,5-0,8 см глубже и поверхностей по расчетной траектории. Результат срочной биопсии - глиома. Материал отправлен на окончательную биопсию. Игла удалена. Шов на рану. Проведена контрольная СКТ, данные обработаны в Medtronic StealthStation S7, место биопсии совпадает с расчетной точкой. Асептическая повязка.



А

Б

Рисунок 81 - Изображения расчетного сканирования (выбор траектории и точки забора материала из очага в правой теменной доле) А – результат fusion МРТ и ПЭТ-КТ; Б – расчетное сканирование

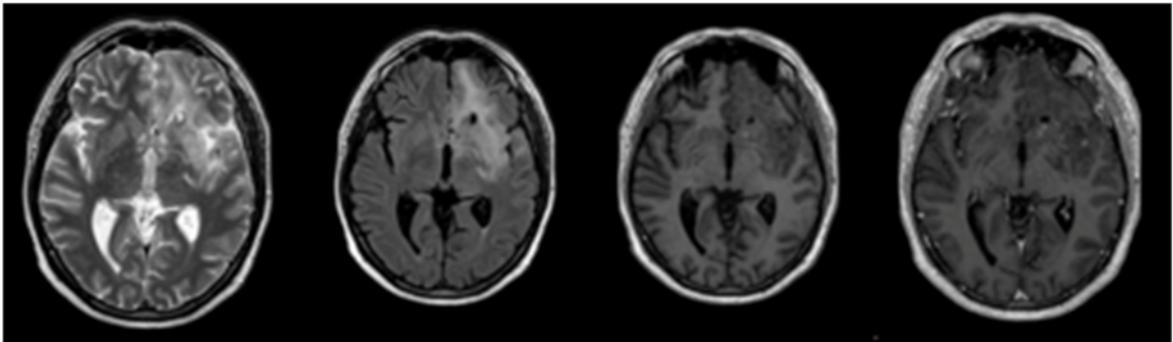
Результат гистологического исследования (во всех пробах): астроцитомы grade 3 IDH1/2 дикого типа.

Клиническое наблюдение 12

Пациент Я-н С.В, 46 лет. Анамнез: При МРТ от 07.06.2022г. выявлена мультифокальная глиальная опухоль левой лобной, височной, островковой, теменной затылочной долей, правой гемисферы мозжечка, очаговое контрастирование опухолью. 23.06.2022г. В Вологде выполнена СТБ опухоли. Гистология расценена как анапластическая астроцитомы. Пересмотр гистологии в НМИЦ нейрохирургии им. ак. Н.Н. Бурденко невозможен ввиду малого количества материала. В августе-сентября 2022 получил 2 курса МХТ Темозоломидом 280 мг

5/23.МРТ ГМ от 10.2022 - минимальная положительная динамика (Рисунок 82).

ПЭТ КТ ГМ с метионином 17.10.2022г - в лобно-височной области левого полушария регистрируется диффузно-узловая зона неравномерно повышенного патологического накопления РФП, ИНмах 3,11, метаболическим объемом около 12,96 см³, распространяющаяся на область подкорковых ядер. Кроме того, в корковых отделах левой теменной области регистрируется очаг неравномерно повышенного патологического накопления РФП ИНмах 1,91, метаболическим объемом 2,8см³. Указанные изменения частично соответствуют контраст-позитивным участкам и зонам измененного МР-сигнала в режиме T2 FLAIR по данным МРТ от 6 октября 2022 г.



А

Б

В

Г

Рисунок 82 - МРТ до операции: А – T2WI; Б – T2-FLAIR4 В – T1WI; Г – T1WI с контрастным усилением

Протокол операции: Фиксировано кольцо СТ-аппарата. Пациент транспортирован на КТ, где после внутривенного контрастирования выполнено расчетное сканирование (области правой лобной доли). Пациент транспортирован в операционную. После fusion КТ, МРТ и ПЭТ-КТ произведены расчеты точки цели, траектории биопсии, точки входа (Рисунок 83). На фантоме смоделирована траектория биопсии. Произведена трепанация кости в правой лобной области. После этого по расчетной траектории выполнена биопсия с помощью иглы Нашольда - получена ткань светло-серого цвета. Игла извлечена. Шов на кожу. Снято кольцо СТ-аппарата. Ас. наклейки. Срочная биопсия: глиома grade III-IV.

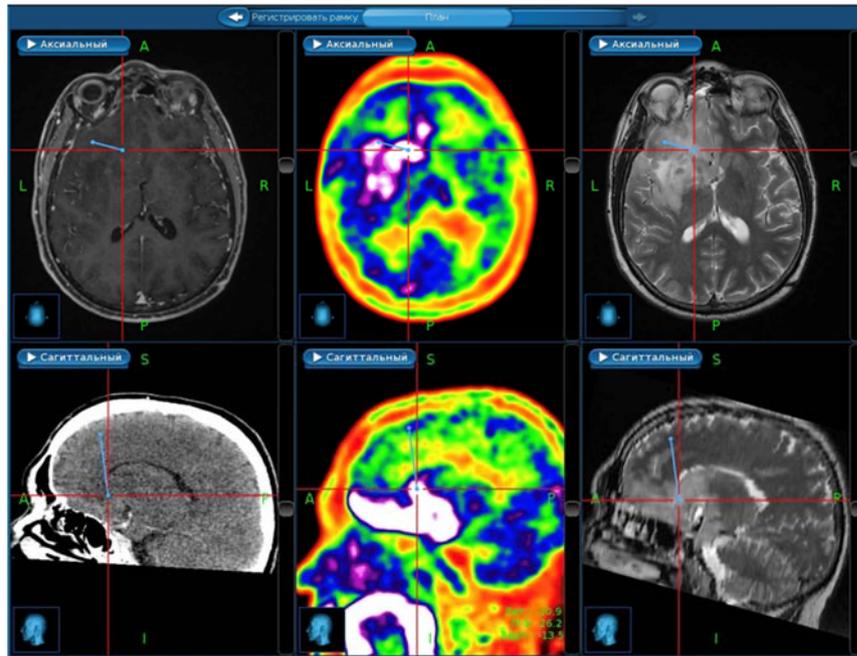


Рисунок 83 - Изображения расчетного сканирования (выбор точки забора материала из очага в левой лобной доле) и результатов слияния данных МРТ и ПЭТ-КТ

Опыт использования вспомогательных методик для повышения точности забора материала и, значит, гистологической верификации опухоли показал, что наиболее эффективными в точки зрения поиска «участков анаплазии» являются метаболическая навигация и методика слияния данных МРТ и ПЭТ-КТ для поиска точки цели при проведении стереотаксической биопсии.

При этом, однако, более важным выводом является то, что макроскопически гетерогенная опухоль, неоднородная также и при МР-исследовании и интраоперационном УЗ-сканировании, при гистологической верификации в большинстве оказывается глиомой grade 3 во всех образцах, что может быть объяснено, как «первичным» возникновением опухоли grade 3, так и иным, противоречащим привычным, путям трансформации глиомы grade 2 в глиому grade 3 не через четко отличающиеся «участки анаплазии».

И хотя полученные данные, ввиду недостаточность клинического материала не позволяют делать какие-либо однозначные выводы относительно процессов глиомагенеза, совершенно очевидно, что целью хирургического вмешательства (в рамках получения адекватного гистологического материала) является не поиск

«очагов анаплазии», а забор большого объема опухоли для полного и всестороннего его изучения морфологической лабораторией. Это может принципиально менять тактику хирургического лечения, когда небольшой по объему фрагмент опухоли – «очаг анаплазии» - локализуется в функционально значимой зоне.

Глава 5 Морфология и генетика астроцитом и олигодендроглиом grade 3

Необходимое уточнение, объясняющее использование наряду с классификацией WHO CNS Tumours 2021 также и классификацию предыдущего пересмотра в данной главе и работе в целом, представлено в главе «Материалы и методы».

5.1 Внутриопухолевая молекулярная гетерогенность астроцитом и олигодендроглиом grade 3

Астроцитомы grade 3 (анапластические астроцитомы, АА)

Среди новообразований астроцитарного ряда 225 (57.84%) несли мутацию в гене IDH1 (астроцитомы grade 3 IDH+), 164 (42.16%) не имели мутаций в генах IDH1 или IDH2 (астроцитомы grade 3 IDH-дикого типа = IDH-). Усредненная патогистологическая картина астроцитарных глиом включала в себя диффузное инфильтрирующее новообразование глиальной гистиоархитектоники с повышенной митотической активностью (рисунок 84) – среднее число митозов в астроцитомах grade 3 IDH+ составляло 4.42 ± 0.80 на 10 полей зрения при большом увеличении, при том в рамках астроцитом grade 3 IDH- митотическая активность составила 4.48 ± 0.82 на 10 полей зрения при большом увеличении. Также наблюдалась отчетливая ядерная атипия, которая выявлялась в 82,41% случаев астроцитом grade 3 IDH+ и 83.22% астроцитом grade 3 IDH- (Рисунок 84).

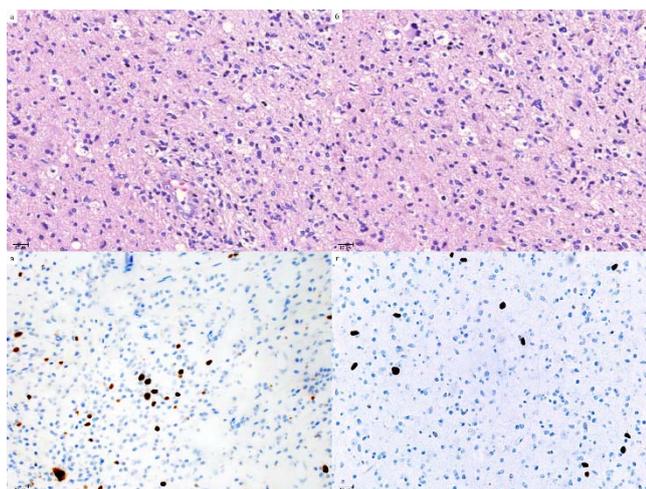


Рисунок 84 - Классическая гистологическая картина астроцитомы, grade 3, окраска гематоксилин и эозин. Два нижних рисунка демонстрируют степень выраженности маркера Ki-67

Другой характерный признак астроцитом grade 3 в виде высокой плотности клеточного слоя выявлялся в 76,38% случаев астроцитом grade 3 IDH+ и 76,51% случаев астроцитом grade 3 IDH-. Крупные, уродливые ядра встречались в 42,21% случаев астроцитом grade 3 IDH+, что было значимо выше по сравнению с астроцитомами grade 3 IDH-, в которых подобный признак наблюдался в 35,57% случаев ($p=0,004$). Значительные внутриопухолевые колебания формы ядра – пойкилоцитоз – наблюдались в 54,27% случаев астроцитом grade 3 IDH+ и 52,34% случаев астроцитом grade 3 IDH-. Маргинация хроматина в ядре выявлялась в значительном количестве в 36,18% случаев астроцитом grade 3 IDH+, что было ниже, чем для астроцитом grade 3 IDH-, в которых данная особенность визуализировалась в 41,16% случаев ($p=0,002$). Многоядерные клетки в опухолевой ткани также значимо чаще встречались в астроцитомах grade 3 IDH- по сравнению с астроцитомами grade 3 IDH+ ($p=0,002$), наравне с патологическими митозами, наблюдавшимися в 38,19% случаев астроцитом grade 3 IDH+ и в 42,95% случаев астроцитом grade 3 IDH- ($p < 0,001$). В то же время в соответствии с патогистологическими критериями диагностики астроцитом grade 3, ни в астроцитомах grade 3 IDH+, ни в астроцитомах grade 3 IDH- не выявлялись микроваскулярная пролиферация и некротические фрагменты (Рисунок 84).

Дополнительная характеристика ткани образцов с помощью

иммуногистохимии показала, что пролиферативный потенциал астроцитом grade 3 IDH-, выраженный в среднем ИМ Ki-67 $12,78 \pm 2,42\%$, был значимо выше пролиферативного потенциала астроцитом grade 3 IDH+, в которых ИМ Ki-67 в среднем составил $8,54 \pm 2,48\%$ ($p < 0,001$).

С помощью регрессионного анализа было показано, что число митозов и патологических митозов оказывало значимое влияние как на безрецидивную ($p=0,024$ и $p=0,028$, соответственно, для числа обычных и патологических митозов), так и на общую выживаемость пациентов ($p < 0,001$ для всех). Кроме того, ИМ Ki-67 также четко коррелировал с общей и безрецидивной выживаемостью пациентов ($p < 0,001$ для всех) (Рисунок 85).

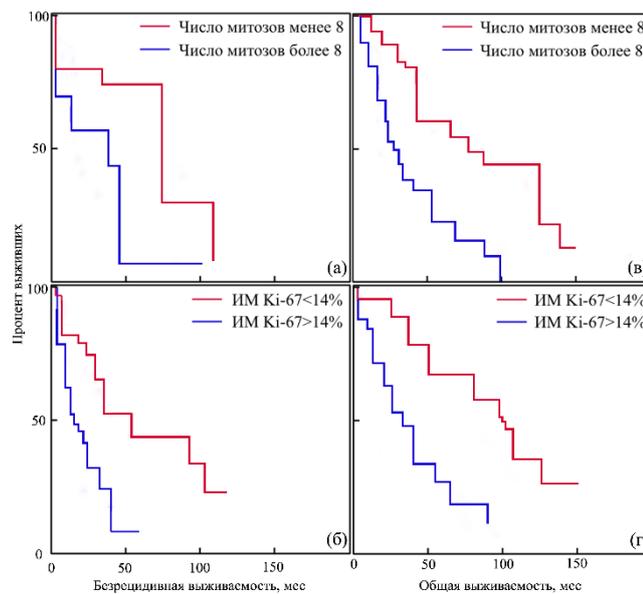


Рисунок 85 - Кривые Каплана-Майер безрецидивной и общей выживаемости для диффузных астроцитом с различным уровнем митотической активности и выраженности маркера Ki-67

Различия IDH+ и IDH- астроцитом grade 3 по ряду параметров представлены в таблице 8.

Таблица 8 - Внутриопухолевая гетерогенность астроцитом grade 3

Признак	IDH+	IDH-	Степень достоверности
Мутация IDH	57,90%	42,10%	
Число митозов на 10 полей зрения	4.42±0.80	4.48±0.82	
Ядерная атипия	82.41%	83.22%	
Крупные уродливые ядра	42.21%	35.57%	p = 0,004
Пойкилоцитоз	54.27%	52.34%	
Высокая плотность клеточного слоя	76.38%	76.51%	
Маргинация хроматина в ядре	36.18%	41.16%	
Многоядерные клетки	реже	чаще	p = 0,002
Патологические митозы	38.19%	42.95%	
ИМ Ki-67	8.54±2.48%	12.78±2.42%,	p < 0,001

Олигодендроглиомы grade 3 (анапластические олигодендроглиомы, АО)

В составе олигодендроглиом grade 3 90.48% имели мутацию в гене IDH1 (олигодендроглиом grade 3 IDH+), в то время как 9.52% новообразований не несли мутаций в генах IDH1 или IDH2 (олигодендроглиом grade 3 IDH-). В большинстве случаев, вошедших в настоящую работу, для олигодендроглиом grade 3 выявлялась классическая патогистологическая картина, включавшая в себя диффузно инфильтрирующее глиальное новообразование со значительно повышенной плотностью клеточного слоя, которая была характерна для 88,89% всех образцов (Рисунок 86).

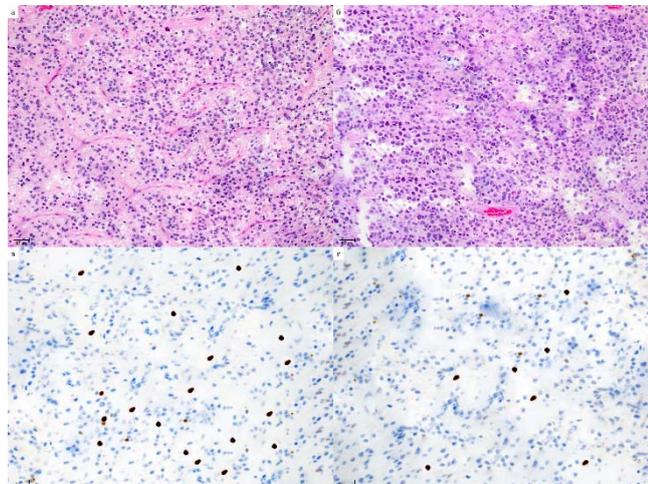


Рисунок 86 - Классическая гистологическая картина олигодендроглиомы, grade 3, окраска гематоксилин и эозин. Два нижних рисунка демонстрируют степень выраженности маркера Ki-67

В массе своей в опухолевых клетках выявлялись типичные признаки олигодендроглиальной дифференцировки, в том числе округлые гиперхромные ядра, перинуклеарные светлые ободки цитоплазмы и несколько клеточных отростков. В 84,12% случаев присутствовали очаговые микрокальцификации. Наблюдалась заметная пролиферативная митотическая активность – в олигодендроглиомах grade 3 IDH+ она составила $6,48 \pm 1,28$ митозов на 10 полей зрения при большом увеличении, в олигодендроглиомах grade 3 IDH- данный параметр был достоверно выше и составлял $8,48 \pm 1,34$ на 10 полей зрения при большом увеличении ($p < 0,001$). Для некоторой части олигодендроглиом grade 3 – 12,69% случаев – был характерен выраженный клеточный плеоморфизм с наличием многоядерных гигантских клеток, данная разновидность патогистологической картины получила название полиморфноклеточный вариант Цульха, при том рассматриваемый вариант значимо чаще наблюдался в олигодендроглиомах grade 3 IDH+ по сравнению с олигодендроглиомами grade 3 IDH- ($p < 0,001$). Также в 2,12% случаев наблюдались саркомоподобные веретенновидные участки, то есть присутствовали признаки так называемого патогистологического варианта олигосаркомы, все рассматриваемые случаи принадлежали когорте олигодендроглиом grade 3 IDH-. Характерный сосудистый рисунок с наличием ветвящихся капилляров достаточно отчетливо выявлялся в 64,55% случаев. Патологическая микроваскулярная пролиферация была заметна в 56,08% случаев, причем в олигодендроглиомах grade 3 IDH- рассматриваемый признак выявлялся значимо чаще нежели в олигодендроглиомах grade 3 IDH+ ($p < 0,001$). В зонах опухолевой инфильтрации коры в 60,32% случаев наблюдалось образование вторичных структур в форме перинейронального сателлитоза. Любопытно заметить, что в 35,09% случаев олигодендроглиом grade 3 IDH+ наблюдалось наличие палисадных некрозов, напоминающих таковые при глиобластоме, в то время как в олигодендроглиомах grade 3 IDH- данный признак встречался значимо чаще и выявлялся в 38,89% ($p < 0,001$). Наличие заметного астроцитарного патогистологического компонента, включающего не менее 20% клеточной массы, наблюдалось в 48,68% случаев новообразований.

Для более подробного рассмотрения пролиферативного профиля новообразований были проанализированы результаты определения ИМ Ki-67, показавшие значимое превосходство олигодендроглиом grade 3 IDH- со средним ИМ Ki-67 $14,82 \pm 2,26\%$ над олигодендроглиомами grade 3 IDH+, в которых данный параметр составил $10,44 \pm 2,38\%$ ($p < 0,001$). Различия олигодендроглиом grade 3 с мутацией IDH и без нее суммированы в таблице 9.

Таблица 9 -Внутриопухолевая гетерогенность олигодендроглиом grade 3

Признак	IDH+	IDH-	Степень достоверности
Мутация IDH	90,48%	9,52%	
Число митозов на 10 полей зрения	6.48 ± 1.28	8.48 ± 1.34	$p < 0,001$
Вариант Цульха = клеточный полиморфизм + многоядерные клетки (12,69%)	чаще	реже	$p < 0,001$
Саркомоподобные веретенovidные участки (2,12%)	0%	100%	
Микроваскулярная пролиферация	реже	чаще	$p < 0,001$
Палисадные некрозы	35.09%	38.89%	$p < 0,001$
ИМ Ki-67	$10.44 \pm 2.38\%$	$14.82 \pm 2.26\%$	$p < 0,001$

Применение регрессионного анализа показало, что наличие сосудистой пролиферации, некрозов, число митозов и наличие более 20% площади препарата, занятой саркомоподобными участками, значимо влияют на прогноз не только безрецидивной ($p=0,008$ для саркомоподобных фрагментов, $p < 0,001$ для других признаков), но также общей выживаемости пациентов ($p=0,006$ для саркомоподобных фрагментов, $p < 0,001$ для других признаков). Также стоит заметить, что ИМ Ki-67 значимо влиял на безрецидивную и общую выживаемость пациентов ($p < 0,001$ для всех) (Рисунок 87).

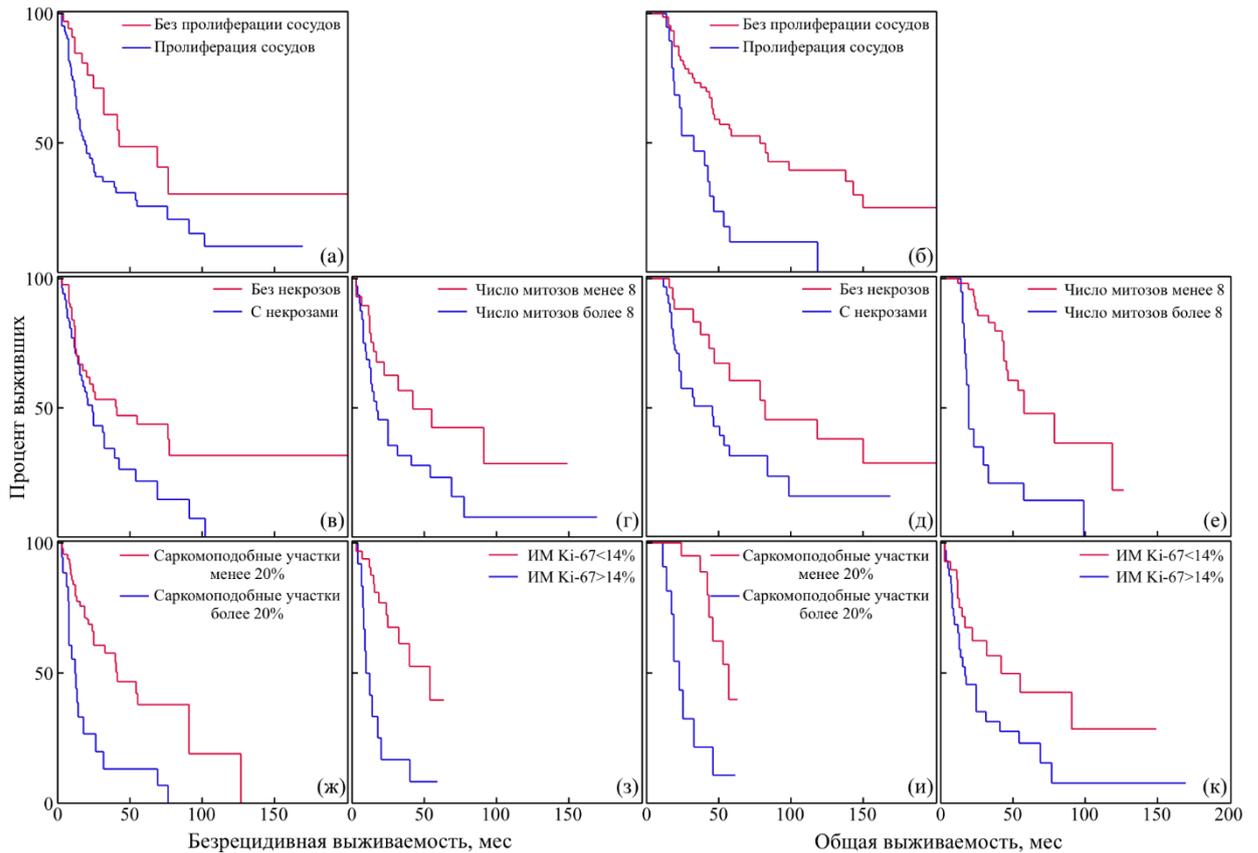


Рисунок 87 - Безрецидивная выживаемость и общая выживаемость пациентов с олигодендроглиомами grade 3 в формате кривых Каплан-Майер. Выживаемость пациентов приведена в зависимости от значимых патогистологических факторов, в том числе пролиферации сосудов (а, б), некрозов (в, д), количества митозов (г, е), наличия саркомоподобных патологических фрагментов (ж, и), пролиферативного маркера Ki-67 (з, к)

Внутриопухолевая гетерогенность глиом с IDH1 или IDH2 мутациями

Было проведено изучение клеточно-популяционного состава в астроцитомах grade 3 IDH+, grade 3 IDH-, и олигодендроглиом grade 3 IDH+, grade 3 IDH-, с помощью single-cell РНК секвенирования и сравнение полученных результатов с диффузными глиомами, IDH+, grade 2, данные для сравнения были получены с помощью базы single cell секвенирования The Cancer Genome Atlas. Большую часть клеточной массы составляли AC-like (astrocyte-like) и OPC-like (oligodendrocyte-progenitor-like) клеточные популяции в приблизительно равной пропорции, в качестве камбиального пула выступали PGSC. При сравнении с диффузными глиомами, IDH+, grade 2, качественный состав клеточных популяций сохранялся, равно как и количественное соотношение AC-like и OPC-like клеточных

популяций, тем не менее, количество PGSC значительно возросло в диффузных глиомах, IDH+, grade 3 по сравнению с диффузными глиомами, IDH+, grade 2 ($p < 0.001$) (Рисунок 88).

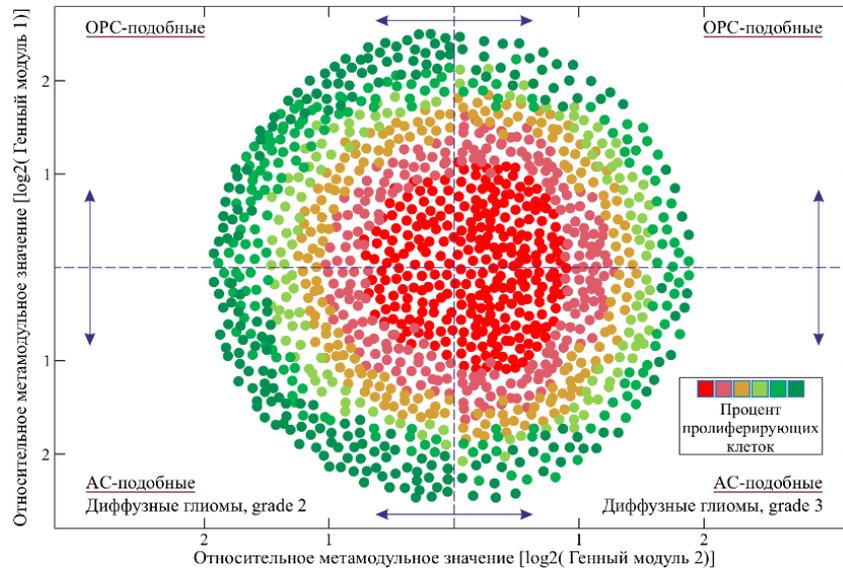


Рисунок 88 - Результаты single-cell РНК секвенирования астроцитом и олигодендроглиом с мутацией в генах IDH1 и IDH2. На диаграмме каждая точка соответствует одной клетке, цвет точки демонстрирует пролиферативную активность клетки, положение по осям показывает степень дифференцировки клеточных элементов по суммарным молекулярным параметрам в виде относительных метамодульных значений, отражающих выраженность астроцито-подобной (АС-подобной) или олигодендроглиально-подобной (ОРС-подобной) клеточной дифференцировки

Внутриопухолевая гетерогенность глиом без IDH1 или IDH2 мутаций

При рассмотрении состояния внутриопухолевой гетерогенности астроцитом grade 3 IDH- и олигодендроглиом grade 3 IDH- было выявлено продолжение намеченной ранее тенденции с сохранением паритета AC-like и OPC-like клеточных популяций, а также дальнейшим значимым нарастанием числа PGSC. В то же время, в рамках рассматриваемых новообразований в значимом количестве стала выявляться принципиально новая клеточная популяция, ранее в диффузных глиомах IDH+ не наблюдавшаяся – MES-like клеток. Причем преимущественно определялось наличие клеток MES2 подтипа, и лишь небольшое количество клеток MES1 подтипа (Рисунок 89).

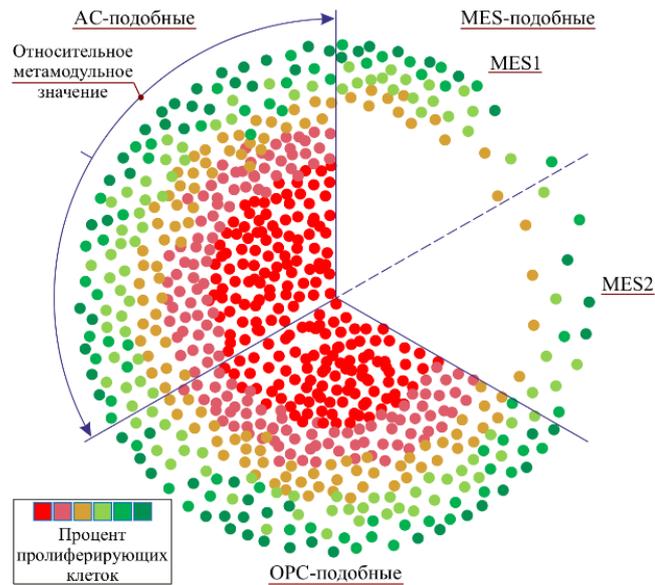


Рисунок 89 - Результаты single-cell РНК секвенирования астроцитом и олигодендроглиом без мутаций в генах IDH1 и IDH2. На диаграмме каждая точка соответствует одной клетке, цвет точки демонстрирует пролиферативную активность клетки, положение по осям, в том числе дуговым секторальным, показывает степень дифференцировки клеточных элементов по суммарным молекулярным параметрам в виде относительных метамодульных значений, отражающих выраженность астроцито-подобной, олигодендроглиально-подобной или мезенхимально-подобной (MES-подобной) клеточной дифференцировки с подразделением на два субтипа в виде MES1 и MES2 клеточных субпопуляций

Настоящее исследование показало, что астроцитомы и олигодендроглиомы grade 3 демонстрируют гистологическую и молекулярно-генетическую неоднородность даже внутри нозологических групп: были выявлены отличия по признакам плотности клеточного слоя, ядерной атипии, количеству ядер в клетке, их форме и размерам, а также индексам пролиферативной активности Ki-67. И если для мутантных опухолей качественный состав клеточных популяций сохранялся, то для глиом IDH-дикого типа наблюдалось формирование новой популяции мезенхимально-подобных клеток.

5.2 Значение NMDA-рецепторов глутамата в астроцитомах grade 3

В ретроспективное исследование было включено 62 пациента с астроцитомой grade 3, намеренно отобранных из базы Центра таким образом, что у 50% из них опухоль имела мутацию IDH1, а у 50% - нет. Все пациенты подверглись оперативному вмешательству в Центре нейрохирургии в 2016-2020 годах. Среди них было 28 женщин и 34 мужчины. Средний возраст составил 40,4 года (варьировал от 26 до 57 лет). В подавляющем большинстве случаев пациентам выполнена операция удаления опухоли – 57 (91,9%), стереотаксическая биопсия (СТБ) - 5 (8,1%). Среднее значение индекса Ki 67 составило 10% (9.95 ± 2.1).

В послеоперационном периоде все пациенты были консультированы на онкологическом консилиуме в Центре нейрохирургии и им рекомендовано проведение адъювантной терапии. По данным катamnестического исследования, лучевая терапия была проведена в 54 случаях (87,1%), не проводилась в 5 (8,1%) и для 3 пациентов (4,8%) нет данных о ее проведении. Химиотерапия проводилась в 52 случаях (83,9%), 7 пациентов (11,3%) не получили данный вид лечения по различным причинам и в 3 случаях (4,8%) не получено достоверных данных о проведении химиотерапии. Глубина катamnеза составила 56,7 месяца. Достоверные данные о рецидиве опухоли доступны для 59 пациентов: он произошел у 27 из них (45,8%) и не случился у 32 (54,2%).

К моменту окончания исследования (апрель 2022 года) 36 пациентов из 62 (58,1%) были живы, 26 пациентов (41,9%) скончались. Общая выживаемость составила 41,2 месяца (варьировала от 21.58 до 50.13 месяцев).

Среднее значение активности экспрессии NMDA рецепторов в опухолевых образцах составило $53,46 \pm 17,2$ (варьировало от 16,24 до 94,24). При сравнении этого показателя в группах IDH-позитивных и IDH-негативных астроцитом grade 3 стало очевидно, что для IDH+ опухолей значение NMDA достоверно ($p < 0,001$) ниже, чем для IDH- астроцитом grade 3: 44.49 ± 15.5 против 62.42 ± 13.9 . Ожидаемо, распределение мРНК NMDA также было достоверно выше в группе опухолей без мутации IDH1 (6.81 [6.14, 8.46] против 4.54 [3.20, 5.43], $p < 0,001$).

Анализ зависимости распространенности опухоли не продемонстрировал

взаимосвязи между вовлечением в опухолевый процесс нескольких долей мозга и значением активности NMDA экспрессии в опухолевых клетках: 50.05[37.79; 62.78] для пациентов с поражением одной доли против 55.16[44.62;68.47] с поражением 2 и более долей, $p=0,235$.

Значение индекса Ki67 для IDH-негативных астроцитом grade 3 составило 10,29, для IDH-позитивных 9,61 (различия не достигли статистической значимости).

Корреляционный анализ показал, что взаимосвязь между экспрессией NMDA-рецепторов и значением индекса Ki67 статистически значима ($p = 2.286981810^{-21}$, коэффициент корреляции составил 0.8829519). Ожидается, распределение мРНК NMDA также продемонстрировало статистически достоверную взаимосвязь с индексом Ki67 ($p = 9.649245910^{-16}$, коэффициент корреляции составил 0.8133192).

При анализе общей выживаемости было установлено, что ее медиана составила 65,1 месяца (Рисунок 90).

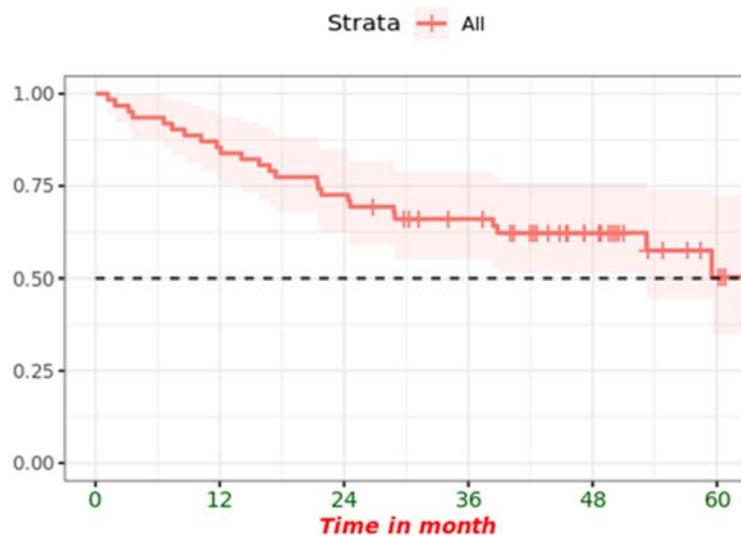


Рисунок 90 - Кривая Каплана-Майера для общей выживаемости

Сравнение показателей общей выживаемости в зависимости от принадлежности к мужскому или женскому полу не выявили статистически достоверных различий. В то же время фактор возраста оказался статистически значимым по результатам 3 различных статистических методов (Wald test,

Likelihood ratio test, Score (logrank) test) – с увеличением возраста на момент диагноза продолжительность периода общей выживаемости снижается.

Количество вовлеченных в опухолевый процесс долей мозга также достоверно оказывало влияние на показатель общей выживаемости – с увеличением количества пораженных опухолевым процессом долей мозга срок общей выживаемости снижался ($p=0,009$).

Вид хирургического вмешательства также оказывал влияние на продолжительность общей выживаемости – у пациентов, перенесших СТБ опухоли этот показатель был статистически достоверно ниже, чем у пациентов после микрохирургического удаления опухоли ($p=0,029$).

При сравнении сроков общей выживаемости в зависимости от распределения активности экспрессии NMDA-рецепторов, а также интенсивности экспрессии мРНК NMDA рецепторов не было выявлено статистически достоверных различий при использовании какого-либо из 3 вышеназванных тестов ($p=0,13$).

Наличие IDH1-мутации являлось фактором, определяющим более благоприятный прогноз лечения (увеличивало продолжительность периода общей выживаемости, $p=0,04$).

Адьювантная терапия, в зависимости от ее вида, оказывала различное влияние на показатель общей выживаемости в исследуемой группе: проведение лучевой терапии достоверно повышало этот показатель ($p=0,00013$), в то время как химиотерапия не оказывала статистически значимого влияния на него ($p=0,13$).

При проведении Cox regression analysis наиболее значимыми неблагоприятными предикторами, влияющими на выживаемость, являются: мужской пол, принадлежность к старшей возрастной группе, локализация опухоли в теменной или островковой доле, отсутствие IDH-мутации, высокий показатель мРНК NMDA рецепторов.

Медиана безрецидивной выживаемости составила 45,7 месяцев (Рисунок 91).

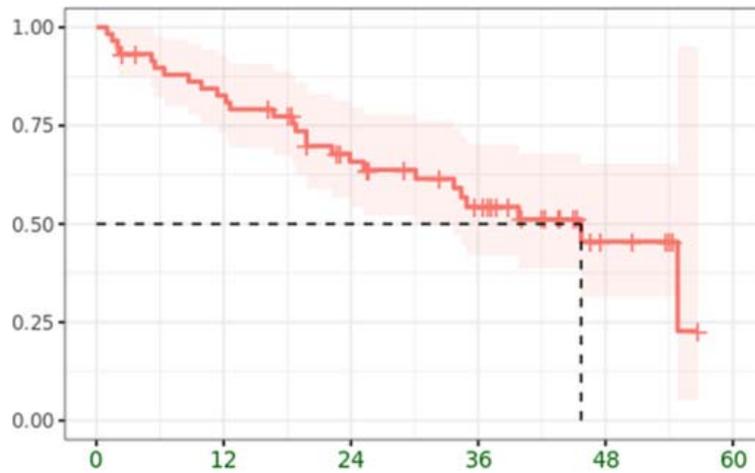


Рисунок 91 - Кривая Каплана-Майера для безрецидивной выживаемости

При анализе различных факторов было установлено, что половая принадлежность не оказывала влияния на показатель БРВ, в то время как возраст дебюта заболевания четко коррелировал с продолжительностью безрецидивного периода (обратная зависимость). Размер опухоли, косвенно оцениваемый по числу вовлеченных долей мозга, оказывал статистически значимое влияние на безрецидивную выживаемость. Вид операции (СТБ против удаления) продемонстрировал различия на границе статистической достоверности ($p=0,054$), а значения индекса Ki-67 не оказывали влияния на БРВ. Интересно, что экспрессия NMDA-рецепторов и, соответственно, мРНК NMDA, четко коррелировали с БРВ ($p=0,0333$ по трем различным тестам), хотя, как сказано выше, эти показатели не коррелировали с общей выживаемостью. Фактор наличия мутации IDH1, как и для общей выживаемости, не оказывал влияния на БРВ. Наиболее сильная корреляция отмечена между фактом проведения лучевой терапии и длительностью периода БРВ ($p<0,0001$); при этом проведение химиотерапии достоверно не оказывало влияния на безрецидивную выживаемость.

Наиболее значимыми неблагоприятными предикторами, влияющими на риск рецидива, являются: возраст дебюта заболевания, вид хирургического вмешательства, отсутствие лучевой терапии в структуре адъювантного лечения и уровень экспрессии рецепторов NMDA.

Полученные нами данные свидетельствуют о том, что выраженность клеточной пролиферации тем выше, чем выше продукция в клетках NMDA рецепторов глутамата. Таким образом, активация глутаматэргической нейромедиаторной системы посредством NMDA рецепторов может служить важным механизмом повышения степени биологической агрессивности опухоли и злокачественности ее клинического течения.

Тем не менее, хотя связь активности экспрессии NMDA рецепторов на протеомном и транскриптомном уровнях действительно статистически значима, влияние глутаматэргического фактора на общую выживаемость не достигает уровня статистической достоверности, хотя оказывает статистически значимое влияние на безрецидивную выживаемость.

Глава 6 Варианты лечения и факторы, определяющие прогноз

6.1 Астроцитомы grade 3

По причине редкости встречаемости астроцитом grade 3 количество работ, анализирующих взаимосвязь общей (ОВ) и безрецидивной выживаемости (БРВ) и различных факторов относительно невелико. Все подобные работы делятся на две основные группы: относительно небольшие по объему проспективные исследования, изучающие, в основном, роль различных режимов адъювантной терапии, и ретроспективные серии, базирующиеся на достаточно большом клиническом материале, полученном из баз данных. И те, и другие работы имеют ряд ограничений, основным из которых является отсутствие молекулярно-генетических исследований для существенной части опухолей. Настоящая глава посвящена анализу факторов, оказывающих влияние на ОВ и БРВ в группе пациентов с астроцитомами grade 3 и базируется на одной из крупнейших клинических серий.

Медиана катамнеза в исследуемой группе составила 37,3 месяца для общей выживаемости и 33,9 месяцев для безрецидивной выживаемости, глубина катамнеза - 146 месяцев для общей выживаемости, 135 мес. - для безрецидивной.

Подтвержденные данные об общей выживаемости были доступны для 384 пациентов (98,7%). Из 384 пациентов, для которых удалось получить данные об ОВ, 148 скончались (38,5%), 236 к моменту завершения исследования были живы (61,5%)

Подтвержденные данные о безрецидивной выживаемости оказались доступны для 361 пациента (92,8%). Среди пациентов этой группы рецидив был зафиксирован у 180 пациентов (49,9%), к моменту окончания исследования рецидива не было выявлено у 181 пациента (50,1%) При анализе индивидуальной значимости различных факторов в прогнозе ОВ и БРВ установлены следующие взаимосвязи.

1. Распространённость опухоли, измеренная условно целым числом вовлеченных в опухолевый процесс долей. При анализе протоколов операций было установлено, что среди 389 пациентов опухоль занимала: 1 долю - у 190 (48,8%), 2 доли - у 91 (23,4%), 3 доли - у 66 (17%), 4 доли - у 26 (6,7%), 5 долей - у 11 (2,8%) и 6 анатомических единиц - у 5 (1,3%). Измеренный подобным образом размер опухоли оказывал влияние на показатели выживаемости обратно пропорционально – при увеличении количества вовлеченных в опухолевый процесс долей эти показатели достоверно снижались: ОВ ($p=0,016$) и БРВ ($p=0,023$). Распространенность более, чем на 1 долю мозга повышает риск возникновения рецидива в 1,46 раза, $p = 0,02$.

В 79 случаях был проанализирован объем опухоли в режимах T2-FLAIR и T1-ВИ с контрастным усилением до и после (через 1-3 месяца) операции: объем остаточной опухоли в режиме T1-ВИ с контрастным усилением негативно коррелировал с показателями ОВ на уровне тенденции ($P=0,08$). При анализе доступных снимков МРТ и проведении МР-волюметрии для 42 пациентов стало очевидным, что больший объем опухоли, измеренный в режиме T2-FLAIR (а точнее, увеличение объема опухоли на 1 стандартное отклонение – 22%) повышает риск летального исхода в 3,15 раза ($p = 0,01$).

2. *Локализация опухоли в лобной доле.* Как и в ряде других исследований, локализация опухоли в лобной доле (вне зависимости от включения моторной коры и латерализации опухолевого процесса), по результатам нашей работы, была ассоциирована с более благоприятным прогнозом общей выживаемости ($p=0,033$), причем этот эффект сохранялся при введении рецидива как стратификатора; однако подобной зависимости для БРВ проследить не удалось. Ожидаемо, что эффекта влияния локализации опухоли в лобной доле на развитие рецидива нет.

3. *Влияние возраста.* В нашей серии пациентов обнаружена зависимость между возрастом дебюта заболевания и показателями общей выживаемости: в среднем, принадлежность к старшей возрастной группе повышает риск

летального исхода в 1.03 раза ($p = 0,03$). Для безрецидивной выживаемости, фактор возраста оказался не значим ($p = 0,81$).

4. *Вариант манифестации заболевания.* Ведущим клиническим проявлением астроцитом grade 3 стало развитие пароксизмальной симптоматики – зарегистрировано у 200 пациентов (51,4%), у 24 пациентов (6,1%) заболевание было выявлено случайно (КТ/МРТ головного мозга было выполнено после травмы или по поводу другого заболевания, общего обследования и так далее); у 90 пациентов дебютом заболевания стало появление приступов головной боли (23,1%); у 75 пациентов иные проявления стали первыми в клинике заболевания (19,3%). Анализ зависимости прогноза заболевания от варианта его манифестации позволил установить, что наиболее неблагоприятным фактором является дебют заболевания в виде неврологического дефицита в сравнении со всеми другими вариантами (для ОВ $p < 0,0001$, для БРВ $p = 0,00059$). Наличие любого неврологического дефицита в дебюте заболевания повышает риск развития рецидива в 2,22 раза (Рисунок 92).

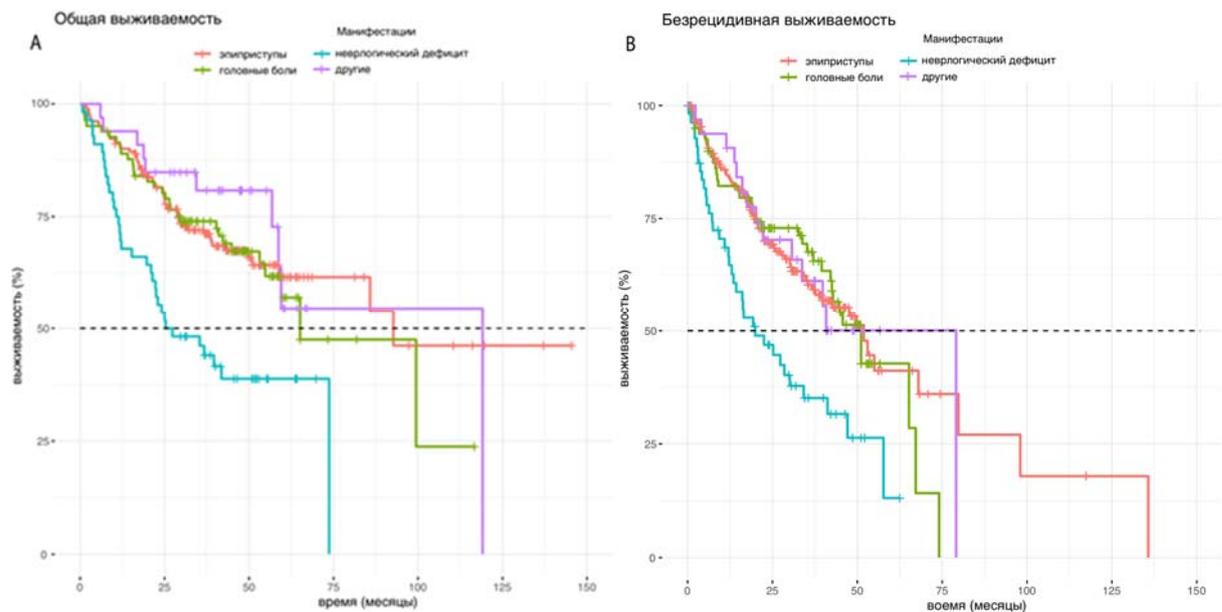


Рисунок 92 - Зависимость общей (А) и безрецидивной (Б) выживаемости от варианта манифестации заболевания

5. Вид операции и степень радикальности резекции опухоли: при сравнении показателей общей и безрецидивной выживаемости в группах пациентов, которым проведено удаление опухоли или ее стереотаксическая биопсия показатель общей выживаемости в группе резекции был значимо выше ($p = 0,00034$), при этом эффект сохраняется при включении рецидива как стратификатора и при включении других факторов ($p = 0,005$).

Степень радикальности удаления опухоли (в случае ее резекции) оставалась независимым предиктором более благоприятного исхода заболевания – увеличения периода общей выживаемости – только для IDH-положительных астроцитом grade 3 ($p=0,019$) и не оказывала влияния на данный показатель в группе IDH-негативных опухолей.

Безрецидивная выживаемость достоверно отличалась в группах с резекцией более и менее 70% от объема опухоли, измеренной по МРТ в режиме T2WI ($p<0,0001$).

6. Влияние динамики неврологического дефицита (до и после операции), оцененного по шкале NANO. Нарастание неврологического дефицита после операции было отмечено у 20 пациентов (5,1%), при этом значимая отрицательная динамика (3 и более балла по шкале NANO) зарегистрирована лишь у 6 (1,5%); регресс (в том числе частичный) неврологической симптоматики - у 103 (26,5%), стабильным неврологический статус оставался у 266 (68,4%). При последующем анализе установлено, что нарастание неврологического дефицита на уровне тенденции коррелирует с продолжительностью периода ОВ ($p = 0,07$) - это факт, увеличивающий риск смертности в 1,11 раза. Нарастание неврологического дефицита, оцененное по шкале NANO, повышает риск рецидива в 1,13 раза (даже при учете других факторов) - $p = 0,01$.

7. Индекс пролиферативной активности Ki 67. Данные о значении этого индекса были доступны для 302 пациентов (77,6%). Его значения варьировали от 6 до 30% и среднее значение составило 10,3%. После разделения пациентов на 2 группы в соответствии с полученными значениями медианы, стало

очевидно, что пациенты со значением индекса Ki-67 больше 10% демонстрировали достоверно более низкие показатели ОВ ($p=0,00011$) и БРВ ($p=0,0038$). Повышение значения Ki-67 на одно стандартное отклонение увеличивает риск смертности в 1,17 раз, $p=0,05$. Значение индекса Ki-67 выше 10% увеличивает риск рецидива опухоли в период первых 52 месяцев лечения в 1,85 раз, $p = 0,004$ (Рисунок 93).

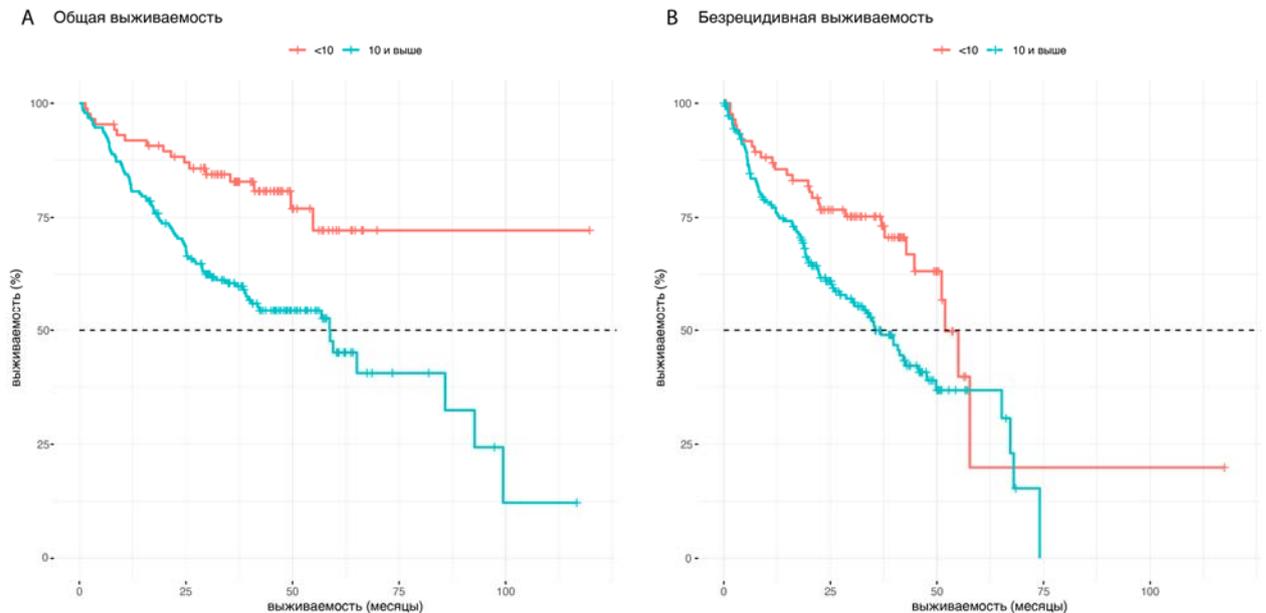


Рисунок 93 - Зависимость общей (А) и безрецидивной (В) выживаемости от значений индекса Ki-67

8. *Контакт с боковым желудочком.* В 235 случаях (60,4%) опухоль контактировала с перивентрикулярной зоной, в 154 (39,5%) - нет. Средняя продолжительность периода общей выживаемости в группе пациентов, опухоль у которых имела контакт с желудочковой системой, составила 33 месяца, во второй группе – 35,2 месяца, однако эти различия не достигли статистической значимости.

9. *Наличие мутации IDH.* Данные о наличии/отсутствии мутации были доступны для 359 пациентов (92,3%). Этот признак стал одним из самых сильных факторов, влияющих на продолжительность периода ОВ, снижая риск наступления летального исхода $HR=0.37$, $p<0,0001$. Наличие мутации IDH снижает риск рецидива опухоли в 2,33 раза ($p < 0,0001$) в течение первых

60 месяцев лечения. Если рассматривать группы с рецидивом и без по отдельности, то мутация благоприятно влияет на выживаемость в обеих группах, однако сильнее в группе с рецидивом: без рецидива $n = 194$ HR = 0.43 в 2,304 раза, $p = 0,048$; с рецидивом $n=158$ HR = 0.42 в 2,63 раза, $p < 0,0001$ (Рисунок 94).

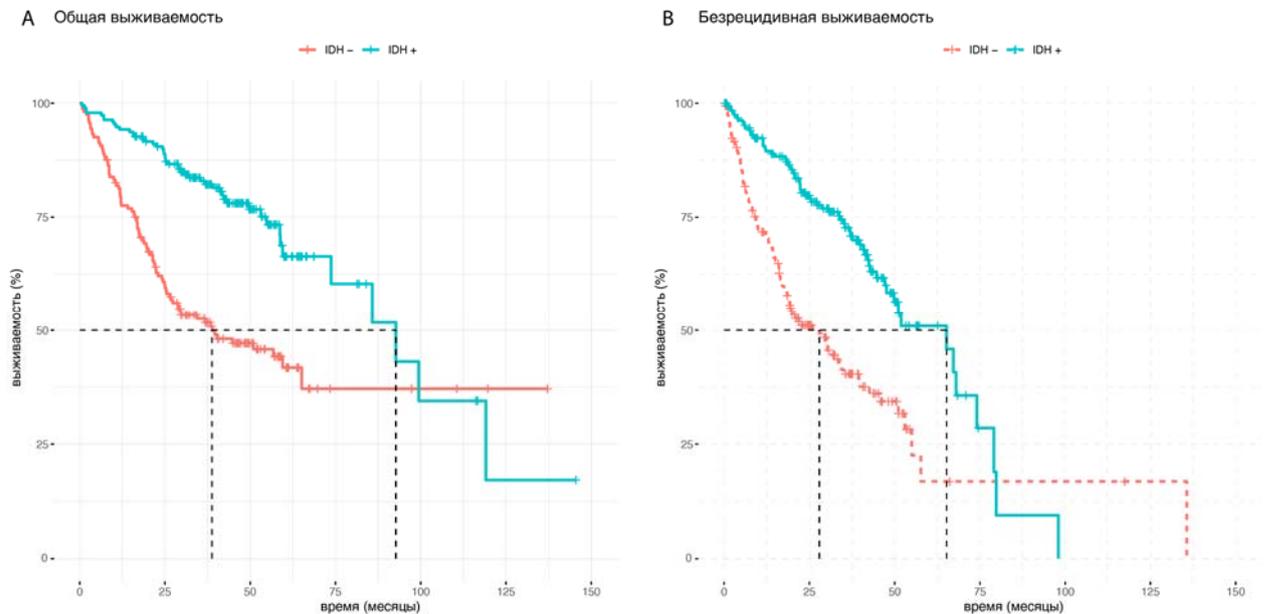


Рисунок 94 - Зависимость общей (А) и безрецидивной (Б) выживаемости от наличия мутации IDH

Адьювантная терапия

Данные о проведении адьювантной терапии в структуре лечения были доступны для 368 пациентов (94,6%). Из них в 281 случае (76,4%) проводилась и лучевая, и химиотерапия; 33 пациентам (9%) проводилась только лучевая терапия; 28 пациентам (7,6%) только химиотерапия; для 5 пациентов (1,4%) есть информация только о проведенном им лучевом лечении; 21 пациент (5,7%) по различным причинам не получил адьювантного лечения.

10. Применение химиотерапии в структуре адьювантного лечения

Данные о проведении химиотерапии известны для 364 пациентов (93,6%). Среди них ХТ проводилась в 309 случаях (84,9%) и не проводилась в 55 (15,1%).

Результаты нашего исследования показывают, что исходы лечения при применении различных режимов химиотерапии (изолированная терапия

темозоломидом или его комбинация с другим агентом против отсутствия химиотерапии) статистически достоверно отличались по показателям общей и безрецидивной выживаемости ($p < 0,0005$ для каждого показателя). Применяв метод регрессии Кокса, мы обнаружили, что в период первых 57 месяцев лечения использование режима темозоломида снижает риск смертности в 2,28 раз, а любого другого режима – в 2,25 раза. При этом комбинация темозоломид + другой агент достоверно не оказывала влияния на увеличение периода ОВ.

При включении рецидива как стратифицирующего фактора значимость химиотерапевтического агента сохраняется только в группе без рецидива опухоли: применение темозоломида снижает риск наступления летального исхода при сравнении с группой без ХТ ($p = 0,0001$). Другие режимы демонстрируют подобную зависимость лишь на уровне тенденции ($p = 0,01$).

Для того, чтобы изучить интегральный эффект химиотерапии на выживаемость, мы оценили зависимость ее влияния на этот показатель от вклада всех иных анализируемых в работе факторов с помощью регрессии Кокса и установили, что значимым остается факт проведения ХТ, но не ее вид (агент). Иными словами, регрессия Кокса демонстрирует, что существуют более значимые факторы (как, например, лучевая терапия), которая превышает силу влияния ХТ на показатель общей выживаемости при их общем анализе.

Количество сессий химиотерапии достоверно влияет на показатели ОВ вне зависимости от факта рецидива опухоли (как стратификатора): у пациентов без рецидива опухоли увеличение количества циклов приводит к снижению риска смерти в 1,26 раза ($p = 0,0005$) в течение первых 59 месяцев лечения, в группе с рецидивом - в 1,05 раза ($p = 0,004$) в течение первых 53 месяцев. Таким образом, эффект от увеличения количества сессий в группе с рецидивом ожидаемо хуже.

Если рассматривать количество сессий химиотерапии как категории 1-5, 6-8 или более 8 сессий, то значимый положительный эффект на выживаемость начинается с 6 сессий, а наибольший эффект виден для числа

сессий больше 8: по сравнению с отсутствием химиотерапии количество сессий числом 6-8 повышает выживаемость в 1,85 раз ($p = 0,003$), а больше 8 сессий - в 2,31 раза ($p = 0,0005$) – рисунок 95.

При сравнении эффективности режимов химиотерапии стало очевидным, что группы существенно отличаются по объему (159 в группе темозоломида и 25 в группе PCV). Результаты показали отсутствие статистически значимых различий в показателях общей ($p = 0,54$) и безрецидивной выживаемости ($p = 0,77$).

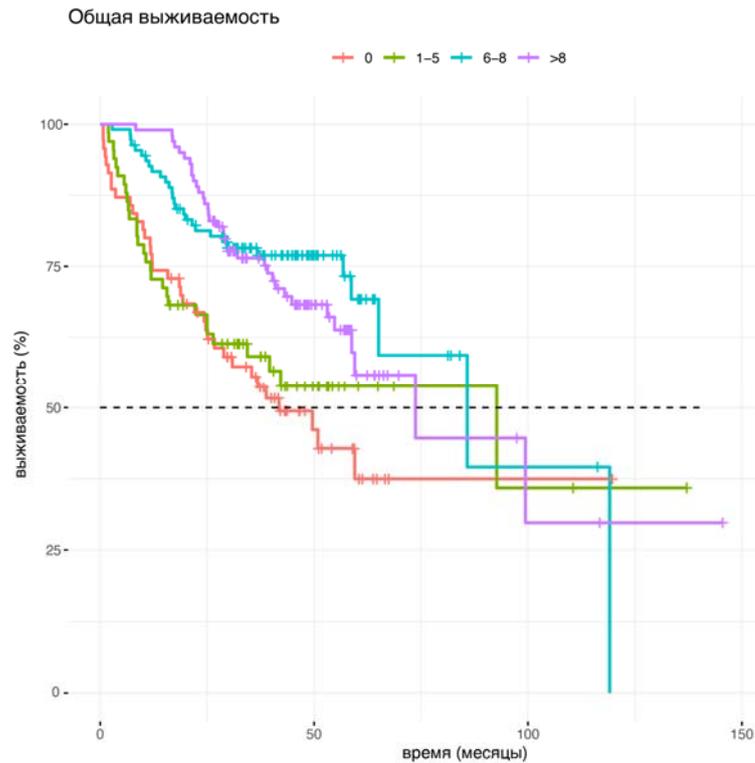


Рисунок 95 - Взаимосвязь количества сессий химиотерапии с общей выживаемостью

Согласно результатам нашей работы, проведение химиотерапии темозоломидом (изолированно или в сочетании с другим агентом) было достоверно более эффективным у пациентов с наличием IDH-мутации в опухоли, снижая риск смертности с 3,08 раза ($p < 0,0001$). Аналогичные результаты получены и для безрецидивной выживаемости: в группе пациентов с наличием мутации IDH химиотерапия изолированным темозоломидом снижала риск наступления рецидива с достоверностью $p = 0,00014$, в группе

комбинированного использования нескольких агентов (в том числе темозоломида) с достоверностью $p < 0,0001$. При изучении сравнительной значимости влияния терапии темозоломидом и наличия IDH-мутации, стало очевидным, что они независимы друг от друга, но фактор мутации обладает большим влиянием на показатели как общей, так и безрецидивной выживаемости.

11. *Лучевая терапия.* Данные о лучевой терапии были доступны для 368 пациентов (94,6%). Среди них ЛТ проводилась в 319 случаях (86,7%) и не проводилась в 49 (13,3%).

Проведение лучевой терапии в схеме адъювантного лечения также достоверно увеличивало продолжительность периодов общей и безрецидивной выживаемости, снижая риск наступления летального исхода в 4,7 раза ($p < 0,0001$) на протяжении первых 40 месяце лечения. При включении рецидива опухоли как стратификатора были полученные результаты сохраняли свое значение (Рисунок 96).

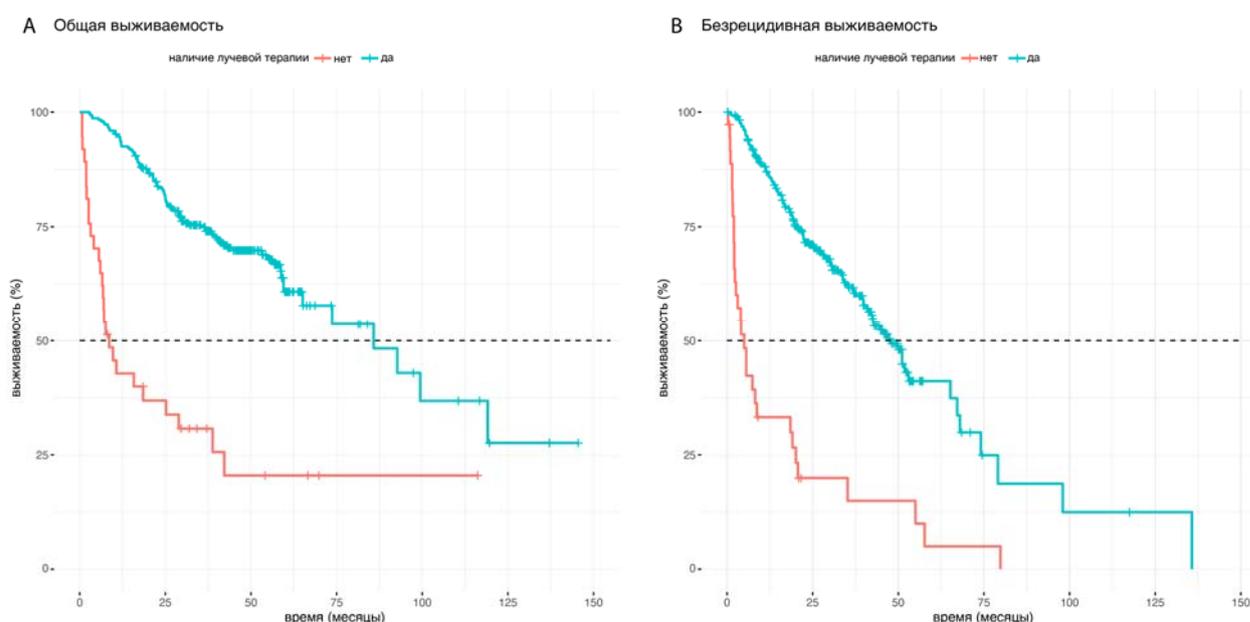


Рисунок 96 - Влияние лучевой терапии на общую и безрецидивную выживаемость

При сравнении вариантов лечения пациентов с астроцитомами grade 3 было установлено, что, вне зависимости от наличия IDH-мутации, схема адъювантного лечения, включавшая и ЛТ, и ХТ, была более эффективной (что отражалось в увеличении продолжительности периодов общей и безрецидивной выживаемости) в сравнении с изолированным применением ЛТ либо ХТ и тем более с вариантом отсутствия адъювантной терапии как таковой: наиболее эффективным оказалось сочетание ХТ и ЛТ – при таком режиме адъювантного лечения риск смертности снижался в 5,67 раза ($HR = 0.17626$ в 5,67 раз, $p < 0,001$) по сравнению с отсутствием терапии; изолированно лучевая снижала риск смертности в 4.06 раз ($HR = 0.247$, $p=0,00082$); при этом изолированная химиотерапия продемонстрировала существенно менее выраженный эффект ($HR= 0,75$, $p=0,47$). При включении фактора рецидива опухоли как стратификатора полученные результаты существенно не изменились. При анализе совместной значимости лучевой и химиотерапии в прогнозе заболевания стало очевидным, что лучевая терапия имеет существенно больший эффект ($p<0.0001$); при этом включение рецидива опухоли как страты лишь подчеркивает это взаимоотношение: у пациентов с рецидивом разница более выражена. Однако в группе пациентов без рецидива обе модальности адъювантной терапии оказались значимы: для ЛТ $p<0,0001$, для ХТ $p= 0,002$.

Комбинация ЛТ и ХТ снижает риск развития рецидива опухоли в 8 раз, изолированная ЛТ в 4,55 раза, а ХТ в 2,2 раза (Рисунок 97).

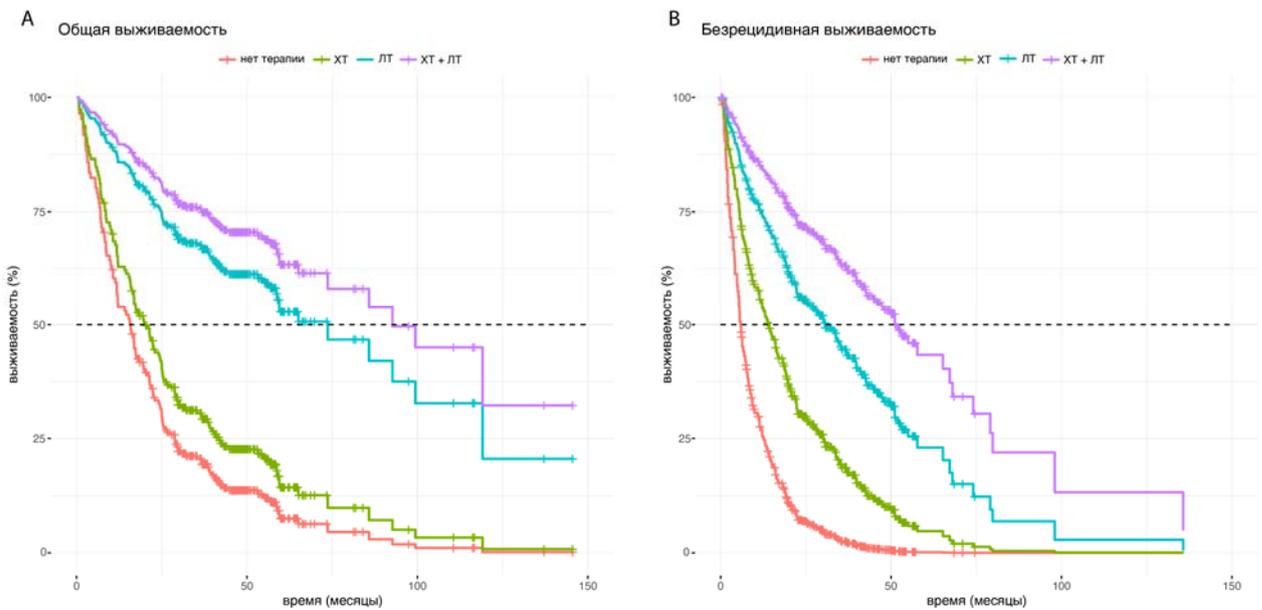


Рисунок 97 - Значимость видов адъювантного лечения в прогнозе общей (А) и безрецидивной (В) выживаемости

Астроцитома grade 3 – диффузно растущая, инфильтративная злокачественная опухоль. Астроцитома grade 3 составляет около 6-7% от всех глиом и 1,7% от всех опухолей. Эта опухоль встречается у мужчин несколько чаще, чем у женщин. Средний возраст дебюта заболевания 41 год [196], хотя астроцитомы grade 3 с мутацией IDH могут встречаться и в более раннем возрасте [265]. В нашем исследовании получены аналогичные результаты относительно возраста дебюта заболевания и соотношения пациентов по полу (40,85 лет и 54% мужчин против 46% женщин соответственно).

Средняя продолжительность периода общей выживаемости на фоне комбинированного лечения у пациентов с астроцитомами grade 3 составляет около 3 лет, при этом 5-летний рубеж переживают лишь около 30% пациентов. IDH-негативные астроцитомы grade 3 демонстрируют более агрессивный вариант течения заболевания (несмотря на морфологическую схожесть с мутантными формами), более характерную для IDH-негативных глиобластом [83]. Следует подчеркнуть, что в отсутствие IDH-мутации гистопатологические критерии диагноза (пролиферация эндотелия сосудов, некроз) утратили свою прогностическую значимость; и наоборот: в опухолях с IDH-мутацией наличие названных особенностей морфологии опухоли играет

ключевое значение в постановке диагноза. Значимость IDH-мутации в прогнозе лечения глиальных опухолей освещена многократно [105, 157, 265, 295]. В нашей работе также выявлены существенные различия в показателях как общей, так и безрецидивной выживаемости в зависимости от наличия мутации IDH (в пользу увеличения данных показателей в пациентов с ее наличием, $p < 0,0001$), однако интересно отметить, что на длительных сроках (160 месяцев) эффект наличия мутации в прогнозе продолжительности периода общей выживаемости снижается, что видно из рисунка 94. Вероятно, причиной этому может быть накопление «поломок» ДНК в ускоренно делящихся опухолевых клетках, что ускоряет процесс глиомагенеза и ведет к более агрессивному поведению опухоли.

Вариант манифестации заболевания в виде наличия неврологических выпадений и степень нарастания неврологического дефицита в послеоперационном периоде, по результатам нашей работы, оказались факторами, достоверно определявшими прогноз лечения. Аналогичные результаты получены в ряде других исследований [210, 257]. Это кажется нам вполне закономерным, поскольку у пациентов с вариантом манифестации в виде неврологического дефицита опухоль обычно локализуется в функционально значимых зонах мозга и/или характеризуется большой распространенностью, а также с большей вероятностью вовлекает функционально значимые зоны мозга и потому имеет меньше шансов быть радиально удаленной. Кроме того, пациенты этой группы, наряду с пациентами, неврологический статус которых ухудшился после операции, с меньшей вероятностью получают весь необходимый объем адъювантного лечения ввиду их меньшей мобильности. Этот фактор («положительная дельта» неврологического дефицита по шкале NANO) оказался значимым на уровне тенденции ($p=0,07$), даже несмотря на то, что в общей группе пациентов таких пациентов было лишь 5,1%.

Принадлежность пациента к старшей возрастной группе оказалась фактором, достоверно влияющим на длительность периода ОВ, укорачивая

его – данный результат согласуется с множеством работ для глиом в целом и для глиом grade 3 в частности [120, 340]. Это может быть объяснимо не только большей частотой IDH-негативных астроцитом grade 3 среди пациентов старшей возрастной группы [364], но и худшей переносимостью химиотерапии этими пациентами и наличием большего числа сопутствующих заболеваний.

Контакт опухоли с перивентрикулярной зоной является доказанным негативным прогностическим фактором для пациентов с глиобластомой – этот феномен проанализирован в многочисленных исследованиях. Работы, посвященные анализу подобной зависимости для глиом grade 3, встречаются существенно реже, однако также обнаруживают названную закономерность [192]. В нашем исследовании различия в продолжительности периода общей выживаемости между двумя этими группами пациентов также были выявлены (в пользу пациентов без контакта опухоли с желудочковой системой), однако они не достигли статистической значимости, возможно, ввиду относительно небольшого объема выборки и различных критериев отнесения пациентов в ту или иную группу.

Основным принципом хирургического лечения астроцитом grade 3 является безопасное удаление максимально возможного ее объема [350]. Несколько нерандомизированных исследований продемонстрировали взаимосвязь степени радикальности удаления опухоли и периодами общей и безрецидивной выживаемости. Вариант стереотаксической биопсии обычно зарезервирован лишь для не доступных для удаления опухолей ввиду их локализации/размера. Повторные операции рекомендованы при частичном удалении опухоли или в случае ее рецидива, поскольку наилучшие показатели выживаемости зарегистрированы у пациентов, перенесших тотальное или субтотальное удаление опухоли [118]. Вывод о необходимости максимально возможного удаления опухоли был подтвержден рядом более поздних исследований, изучавших влияние степени радикальности удаления опухоли на общую и безрецидивную выживаемость у пациентов с IDH-позитивными

глиомами: в этой группе даже небольшая остаточная часть опухоли может иметь негативное влияние на прогноз, поскольку радикальное удаление значительно увеличивает периоды ОВ и БРВ [358]. С этой точки зрения особенно интересна работа [157], выполненная на основе клинического материала глиом grade 3 с учетом не только их морфологических, но и молекулярно-генетических характеристик. Результаты исследования показали, что радикальное удаление опухоли (gross-total resection) достоверно коррелировало с продолжительностью периода ОВ только для IDH-мутантных астроцитом grade 3, тогда как для астроцитом grade 3 IDH-дикого типа и олигодендроглиом grade 3 подобной взаимосвязи не наблюдалось. В нашей клинической серии лишь одному из каждых тринадцати пациентов выполнялась СТБ опухоли, во всех остальных случаях – ее удаление. Тем не менее, сравнение даже таких диспропорциональных групп позволило установить, что резекция опухоли определяет более благоприятный прогноз лечения, чем ее СТБ. Эти выводы подтверждаются внушительным количеством исследований, посвященных этой теме. Однако следует оговориться, что СТБ выполняется, как правило, в случаях очень распространенных, диффузных опухолей, что само по себе может быть фактором отрицательного прогноза.

Остаточный объем опухоли в настоящей работе удалось оценить путем совместного анализа МРТ и КТ-изображений. На основании этих данных, радикальность операции оказывает достоверный эффект на общую выживаемость, но только в группе IDH-положительных астроцитом.

Локализация опухоли в лобной доле оказалась достоверно связанной с более высокой продолжительностью периода ОВ ($p=0,033$). Подобная зависимость была замечена неоднократно в ряде исследований, в частности в работе Carrol et al. [70], основанной на 1429 пациентах с астроцитомами grade 3 и 12537 пациентах с глиобластомой: риск развития летального исхода у пациентов с астроцитомами grade 3, локализованной в лобной доле, снижался вдвое. Эти результаты могут быть, в частности, объяснены возможностями

более радикального удаления опухоли. При этом в нашей работе продолжительность безрецидивного периода не была статистически достоверно связана с фактом локализации опухоли в лобной доле. Очевидно, что биологическая природа опухоли остается неизменной вне зависимости от ее локализации в какой-либо из долей мозга (пациенты с опухолями ствола мозга и таламуса исключались из настоящего исследования). Стоит также отметить, что на фоне множества работ, единогласно признающих локализацию опухоли в лобной доле наиболее предпочтительной с точки зрения прогноза заболевания, особняком стоит исследование китайских авторов [187], доказывающих, что локализация опухоли (глиобластомы) в височной доле является наиболее прогностически благоприятной, вне зависимости от латерализации опухолевого процесса.

Известно, что индекс пролиферативной активности опухоли Ki-67 демонстрирует обратную корреляцию с продолжительностью периода ОВ как в группе астроцитом grade 3, так и для других глиальных опухолей, что было продемонстрировано в POLA French study [101] и ряде других исследований [77, 256]. В настоящей работе среднее значение индекса пролиферативной активности составило 10,3%. Интересно, что данный показатель оказался не только медианой, но и прогностическим «водоразделом», относительно которого показатели общей и безрецидивной выживаемости существенно отличались. Следует отметить, что в аналогичных работах среднее значение индекса Ki-67 для опухолей grade 3 было сравнимо с полученными нами результатами – среднее значения этого показателя для астроцитом grade 3 на основании мета-анализа, проведенного [148], составило $11,8 \pm 3,4\%$, но в некоторых работах цитируются существенно более высокие значения, чем в настоящем исследовании: например, в работе [313] он составил $28,24 \pm 6,23\%$.

Выбор оптимальной схемы адъювантной терапии для пациентов с астроцитомами grade 3 остается предметом дебатов в течение длительного времени. Эффективность добавления химиотерапии в схему адъювантного лечения была показана в работах RTOG 9204 и EORTC 26951 [68, 324] – двух

крупных рандомизированных исследованиях, стартовавших в 1990х годах, которые доказали эффективность применения полихимиотерапии по схеме прокарбазин + ломустин (CCNU) и винкристин (PCV). Применение темозоломида продемонстрировало его эффективность в группе пациентов с глиобlastомами [303] и анапластическими глиомами [325]. С появлением данных об эффективности темозоломида в лечении первичных глиобlastом (Stupp regimen) [303] и рецидивов глиальных опухолей [367], парадигма в химиотерапевтическом лечении данной патологии сдвинулась в сторону использования этого агента. Однако публикация результатов исследований RTOG 9402 и EORTC 26951 вновь подчеркнула важность использования схемы PCV (прокарбазин, ломустин и винкристин), позволяя повторно рассматривать вопрос о сравнении эффективности этих двух схем химиотерапии [68, 324]. Режим PCV продемонстрировал эффективность в лечении олигодендроглиом grade 2 и III, а также IDH-мутантных астроцитом [68]. При этом эффективность режима PCV для IDH-негативных глиом grade 2-III неоднозначна [68, 324], а для глиобlastом недопустимо низка [69].

Несмотря на то, что по результатам исследования CATNON, применение темозоломида было достаточно эффективным в группе пациентов с астроцитомами [325], остается неясным, насколько идентичны режимы – темозоломид и PCV – в лечении пациентов с IDH-мутантными астроцитомами grade 3.

В настоящее время общепринятым протоколом является безопасное удаление максимального объема опухоли с последующим применением лучевой терапии и химиотерапии темозоломидом [350]. Он в значительной мере основан на предварительных результатах исследования CATNON [325], сравнивавшего эффективность трех вариантов адьювантной терапии (лучевая терапия как единственный метод; комбинация лучевой и химиотерапии; комбинация лучевой терапии с химиотерапией с последующим продолжением химиотерапевтического лечения темозоломидом) на ОВ и БРВ в группе астроцитом grade 3. Это одна из основополагающих научных работ в вопросе

комплексного лечения астроцитом grade 3.

Первые опубликованные результаты CATNON продемонстрировали значимый эффект химиотерапии на ОВ и БРВ вне зависимости от выбранного режима лечения (промежуточный анализ) и определили новый стандарт лечения пациентов с глиомами grade 3 без выявленной ко-делеции 1p/19q (астроцитомами grade 3). Этот результат был достаточно быстро внедрен в клиническую практику за неимением альтернативных исследований подобного уровня и масштаба. Более поздний, второй промежуточный анализ исследования, разделил post-hoc астроцитомы grade 3 на IDH-позитивные и IDH-негативные опухоли. Стало очевидным, что эффективность применения темозоломида обусловлена его назначением после лучевой терапии (адьювантный режим), а не одновременно с ней, и ограничена группой пациентов с IDH-позитивными опухолями. [328]. Кроме того, было показано, что назначение темозоломида в комбинации с лучевой терапией не увеличивало ОВ в общей группе пациентов, а в группе IDH+ астроцитом grade 3 отмечалась лишь тенденция к увеличению этого показателя. Помимо этого, оказалось, что MGMT-статус в группе пациентов с IDH-негативными астроцитомами grade 3 также не оказывает влияния на показатели общей и безрецидивной выживаемости при добавлении в схему адьювантного лечения темозоломида. Авторы работы, опираясь на классификацию WHO 2021 года, рассуждают о том, что поскольку IDH-негативные глиомы с мутациями TERT, EGFR и/или хромосомной aberrацией 7+/10-, приравниваются к глиобластомам по своему течению заболевания и прогнозу («молекулярные глиобластомы»), то результаты ранее опубликованной одной из основополагающих работ по адьювантной терапии пациентов этой группы могут быть поставлены под сомнение. Тем не менее, при тщательном анализе статьи становится очевидным, что среди IDH-негативных пациентов исследуемой группы лишь 78% имели одну из названных мутаций/генетических aberrаций. Оставшиеся 22% не могли быть отнесены к группе «молекулярных глиобластом» и с этой позиции должны быть

рассмотрены как IDH-негативные астроцитомы grade 3. К сожалению, отдельно анализа эффективности применения темозоломида в этих 2 группах не проводилось (очевидно, по причине существенных количественных различий в них).

Учитывая результаты вышеперечисленных работ и международные протоколы для пациентов с IDH-мутантными астроцитомами grade 3 рекомендуют применение либо темозоломида, либо схемы PCV после лучевой терапии, считая их одинаково эффективными. Поскольку масштабных проспективных исследований, сравнивающих эффективность этих двух схем, к настоящему времени проведено не было, выбор терапии определяется в каждом конкретном случае на основании опыта врача/предпочтений клиники или других факторов. Существенное увеличение ОБ при добавлении в схему лечения темозоломида наблюдается только в популяции IDH-мутантных астроцитом grade 3 [327], что согласуется с результатами French POLA study. Несмотря на то, что эти 2 крупных исследования подчеркивают эффективность использования темозоломида в группе IDH-мутантных астроцитом grade 3, режим применения PCV также был достаточно хорошо изучен: существенное увеличение ОБ для пациентов с IDH+ астроцитомами было продемонстрировано при добавлении к лучевой терапии химиотерапии в режиме PCV [69], а также в исследовании RTOG 9802 в группе пациентов с доброкачественными глиомами высокого риска [48].

В нашем исследовании было показано, что применение темозоломида снижает риск смертности в 2,28 раз, а любого другого режима химиотерапии – в 2,25 раза. При этом комбинирование темозоломида с другими препаратами достоверно не отражалось на показателях общей выживаемости. Возможно, это обусловлено тем, что темозоломид обычно назначается как препарат первой линии, а изменение схемы химиотерапии происходит на поздних стадиях заболевания, после (повторных) рецидивов опухоли. Этим же можно объяснить и столь существенную разницу в значимости применения темозоломида для показателя общей выживаемости в группах с рецидивом

опухоли и без него. Интересно, что другие режимы химиотерапии также продемонстрировали подобный эффект, что согласуется с проведенными ранее цитируемыми нами исследованиями, но в существенно меньшей степени и лишь на уровне тенденции. Отсутствие статистической достоверности в этом сравнении в данной работе, вероятно, обусловлено небольшим размером группы пациентов с альтернативными темозоломиду режимами химиотерапии, а также диспропорцией сравниваемых групп.

В 2006 году опубликованы результаты работы [56], сравнивавшей эффективность режимов химиотерапии – PCV и темозоломида – для астроцитом grade 3 в нерандомизированном проспективном исследовании: результаты работы не обнаружили различий в ОВ и БРВ между двумя исследуемыми группами. Цитируемая работа, однако, проводилась на основании классификации WHO CNS tumors 2000 года. Разделение опухолей на группы по их молекулярным характеристикам позволяет обнаружить иные взаимоотношения и установить более эффективные схемы лечения.

Интересно, что количество сессий химиотерапии достоверно влияет на показатели ОВ вне зависимости от факта рецидива опухоли (как стратификатора), но в группе с рецидивом эффект от эскалации циклов был ожидаемо хуже.

Важно отметить, что вклад различных видов адъювантной терапии в результат лечения неодинаков: по итогам нашей работы стало очевидным, что значение лучевой терапии в эффективности постхирургического лечения пациентов с астроцитомами grade 3 выше, чем химиотерапии. И в целом, генетический профиль опухоли, а именно наличие мутации IDH, в большей степени влияют на результаты лечения, чем схема адъювантной терапии.

В исследовании RTOG 9813, опубликованном в 2017 году, проводилось сравнение эффективности темозоломида и нитрозомочевины в группе пациентов с астроцитомами grade 3 (рандомизирован 201 пациент). В этой популяции 44% пациентов продемонстрировали IDH-мутантную астроцитому grade 3. Несмотря на то, что исследование было закрыто ввиду недостаточного

количества включенных в него пациентов, его результаты могут быть интересны, поскольку показали сравнимый уровень эффективности используемых режимов химиотерапии (ОВ для ЛТ+ темозоломид 3,9 года, для ЛТ+ PCV 3,8 года) с меньшим количеством токсических осложнений в группе темозоломида. Результаты цитируемого исследования, так же, как и CATNON, говорят о преимуществе темозоломида, рекомендуя его применение в этой группе пациентов.

Настоящее исследование представляет собой анализ факторов, оказывающих влияние на общую и безрецидивную выживаемость у пациентов с астроцитомами grade 3, основанное на одной из крупнейших клинических серий пациентов, оперированных в одном центре, и выполненное в «молекулярную эру». Результаты работы во многом согласуются с проведенными ранее исследованиями, отличаясь изолированным изучением группы астроцитом grade 3, что позволило валидировать полученные ранее результаты. Несмотря на попытку охватить весь спектр факторов, влияющих на прогноз, даже в столь крупном по масштабу исследовании не удалось убедительно осветить особенности биологии астроцитом grade 3 IDH-дикого типа без молекулярных признаков глиобластомы ввиду редкости как самих астроцитом grade 3 в целом, так и ее названных форм в частности.

6.2 Олигодендроглиомы grade 3

Олигодендроглиома grade 3 (анапластическая олигодендроглиома) – редкая опухоль, составляющая около 0,5% от всех интракраниальных новообразований [241]. Пересмотр классификации опухолей ЦНС в 2016 году ввел молекулярно-генетическую составляющую в формулирование диагноза и даже сделал ее ведущей в ряде случаев, в том числе для олигодендроглиом grade 2 и grade 3 [13, 197]. Анализ имеющейся литературы, посвященный изучению факторов, влияющих на общую и безрецидивную выживаемость у пациентов с олигодендроглиомами grade 3, показал, что подобных исследований, результаты которых действительно заслуживают интереса, немного. Это обусловлено не только редкостью данной опухоли, но и тем фактом, что в более ранних работах олигодендроглиомы grade 3 объединялись с ныне не существующими «анапластическими олигоастроцитомами» (АОА) либо научные работы базировались на материале, в котором зачастую большая часть опухолей не исследовалась на наличие IDH1/2 мутации и/или 1p/19q делеции [186, 256, 277]. Результаты подобных исследований следует оценивать с серьезной долей критики ввиду того, что подтверждение гистологического диагноза олигодендроглиомы grade 3 после проведения генетических исследований происходит не чаще, чем в 80% случаев [53, 364]. Кроме того, материалом для проведения подобных исследований в большинстве случаев становились описания клинических серий пациентов, что обусловлено низкой частотой встречаемости данной патологии, и зачастую не позволяет провести полноценный анализ индивидуальной и групповой значимости различных факторов на показатели выживаемости. Чтобы преодолеть это ограничение некоторые исследователи воспользовались такими базами медицинской информации как SEER database (Surveillance, Epidemiology and End Results) [193] или объединили отобранные ретроспективно данные о пациентах с диагнозом олигодендроглиомы grade 3 из баз различных отделений и даже отдельных практикующих врачей [179]. Очевидно, что использование подобного дизайна исследования отражалось на

возможности оценки влияния разных факторов на общую (ОВ) и безрецидивную выживаемость (БРВ) и достоверности результатов. Настоящая глава представляет анализ результатов одной из крупнейших серий пациентов с олигодендроглиомами grade 3, прооперированных в одном центре в «молекулярную эру», и ставит перед собой задачу оценить значимость различных факторов в прогнозе лечения.

Для 229 пациентов медиана катамнеза составила 43 месяца для общей выживаемости и 33.8 месяцев для безрецидивной выживаемости, глубина катамнеза - 182.4 месяца для общей выживаемости, 142 мес - для безрецидивной.

Подтвержденные данные об общей выживаемости были доступны для 197 пациентов (98,5%). Из 197 пациентов, для которых удалось получить данные об ОВ, 40 скончались (20,3%), 157 к моменту завершения исследования были живы (79,7%)

Подтвержденные данные о безрецидивной выживаемости оказались доступны для 175 пациентов (87,5%). Среди пациентов этой группы рецидив был зафиксирован у 51 пациента (29,15%), к моменту окончания исследования рецидива не было выявлено у 124 пациентов (70,85%) При анализе индивидуальной значимости различных факторов в прогнозе ОВ и БРВ установлено следующее.

1. *Распространённость опухоли, измеренная условно целым числом вовлеченных в опухолевый процесс долей.* При анализе протоколов операций было установлено, что среди 229 пациентов опухоль распространялась 1 долю в 117 случаях (51%), 2 доли в 50 случаях (22%), 3 доли в 38 случаях (16,5%), 4 доли у 16 пациентов (7%), 5 долей у 8 пациентов (3,5%).

Измеренный подобным образом размер опухоли оказывал влияние на ОВ (чем больше долей вовлечено, тем короче период ОВ), однако различия не достигали статистической значимости ($p=0,12$). Для безрецидивной выживаемости значимость оказалась еще менее существенной ($p=0,67$).

При анализе доступных снимков МРТ и проведении МР-волуметрии

для 42 пациентов стало очевидным, что больший объем опухоли, измеренный в режиме T2-FLAIR повышает риск летального исхода в 3,15 раза ($p = 0,01$).

2. *Вариант манифестации заболевания.* Ведущим клиническим проявлением олигодендроглиом grade 3 стало развитие пароксизмальной симптоматики – зарегистрировано у 116 пациентов (58%), у 16 пациентов (8%) заболевание было выявлено случайно (КТ/МРТ головного мозга было выполнено после травмы или по поводу другого заболевания, общего обследования и так далее); у 43(21,5%) - дебютом заболевания стало появление приступов головной боли; у 25 (12,5%) - иные проявления заболевания.

При анализе различных вариантов дебюта заболевания (включая бессимптомный), было установлено, что наименее благоприятный прогноз течения болезни ассоциирован с вариантом развития неврологического дефицита в дебюте заболевания (влияние на ОВ на уровне тенденции $p=0,057$), рисунок 98.

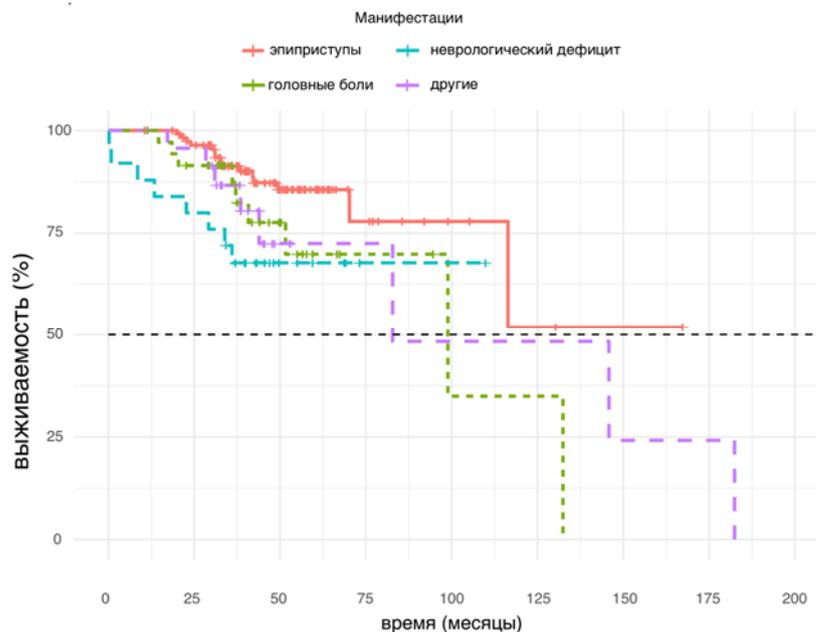


Рисунок 98 - Взаимосвязь общей выживаемости и типа манифестации заболевания

3. *Индекс пролиферативной активности Ki 67.* Данные о значении этого индекса были доступны для 138 пациентов (69%). Его значения варьировали от 7 до 30% и среднее значение составило 12%. Обнаружена взаимосвязь между значениями индекса Ki67 и ОВ: увеличение индекса Ki67 на одно стандартное отклонение (в данном случае это $3,8 = 31,7\%$) повышает риск развития летального исхода в 1,87 раз $HR = 1.87, p < 0,001$ (Рисунок 99).

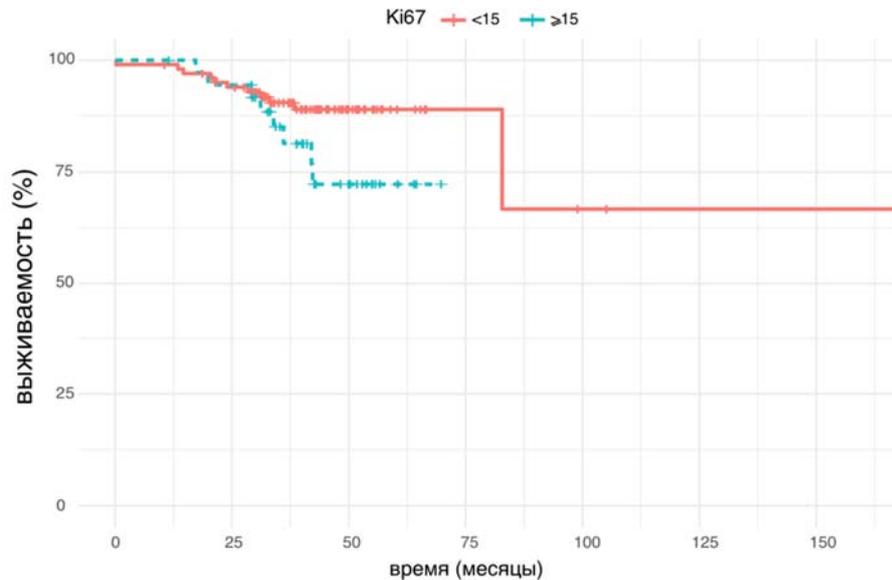


Рисунок 99 - Взаимосвязь общей выживаемости и значений индекса Ki-67

4. *Применение химиотерапии в структуре адъювантного лечения.* Данные о проведении химиотерапии известны для 183 пациентов (91,5%). Среди них ХТ проводилась в 162 случаях (88,5%) и не проводилась - в 21 (11,5%).

Использование темозоломида удлиняет период общей выживаемости в 4,28 раз в сравнении с отсутствием химиотерапии ($p=0,008$). При этом использованием темозоломида снижает риск развития рецидива опухоли в 12,7 раз ($p=0,02$). Использование иного химиотерапевтического агента снижает риск летального исхода в 3,3 раза ($p=0,047$).

5. *Количество циклов химиотерапии.* Суммарное количество циклов химиотерапевтического лечения (различными схемами и препаратами в комбинациях) существенно варьировало в группе пациентов с олигодендроглиомами grade 3 – от 1 до 49 (среднее число курсов – 7,4). При

анализе взаимосвязи между количеством курсов ХТ и показателями ОВ и БРВ было установлено, что промежуточное количество ХТ-сеансов (1-8) приводило к несколько лучшим показателя общей выживаемости, хотя значения не достигали статистически значимых. После того, как пациенты были разделены на 2 группы (с рецидивом заболевания и без него) стало очевидным, что в группе без рецидива опухоли количество курсов химиотерапии от 6 и выше достоверно ассоциировано со снижением риска летального исхода в 6,9 раз ($p=0,02$), рисунок 100.

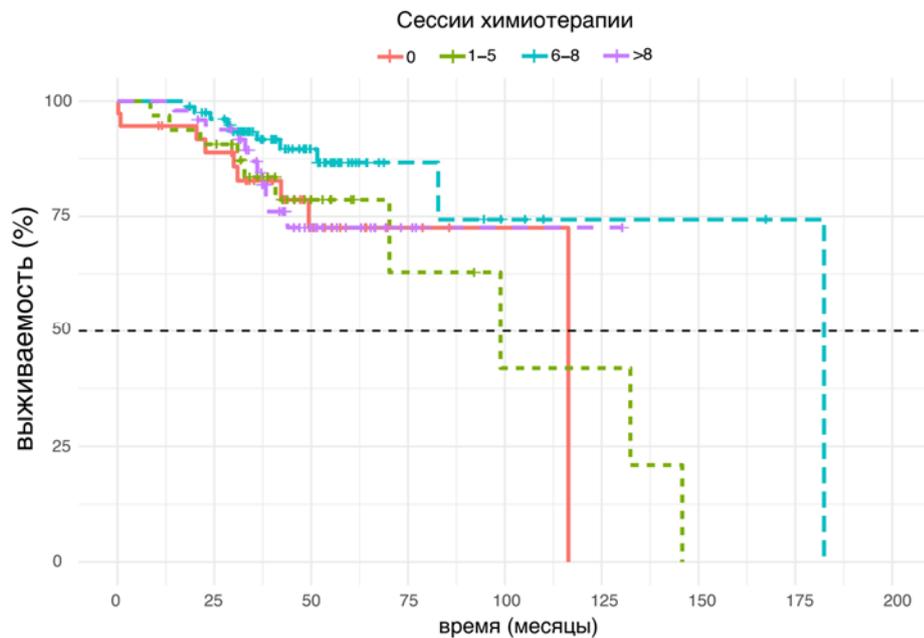


Рисунок 100 - Взаимосвязь общей выживаемости и режимов химиотерапии

При сравнении схем химиотерапевтического лечения между собой (темозоломид в сравнении с РСV – ломустин, винкристин, прокарбазин) статистически достоверных различий в показателях общей и безрецидивной выживаемости обнаружено не было.

6. Данные о лучевой терапии были доступны для 186 пациентов (93%). Среди них ЛТ проводилась в 169 случаях (91%) и не проводилась в 17 (9%). Применение лучевой терапии в схеме адъювантного лечения достоверно не оказывало влияния на показатели общей и безрецидивной выживаемости. Эффекта от ЛТ не наблюдается также при использовании фактора рецидива опухоли как стратификатора (однако следует указать, что 91% пациентов

получали ЛТ в схеме адъювантного лечения и такое несоответствие размеров изучаемых групп могло оказать влияние на полученный результат) – рисунок 101.

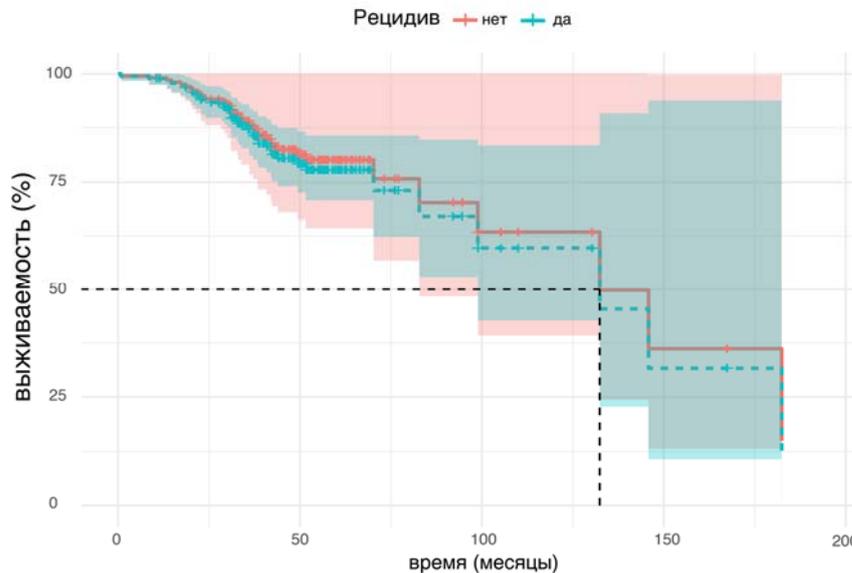


Рисунок 101 - Взаимосвязь общей выживаемости с проведением лучевой и химиотерапии (Модель Кокса)

7. Вид операции и степень радикальности резекции опухоли. При сравнении показателей общей и безрецидивной выживаемости в группах пациентов, которым проведено удаление опухоли или ее стереотаксическая биопсия не удалось получить статистически достоверных результатов ввиду значимого несоответствия объемов сравниваемых групп (224 пациента перенесли удаление опухоли и 5 – СТБ).

При оценке вклада степени радикальности удаления опухоли в показатель общей выживаемости было установлено, что различия между группами становятся очевидными после 60 месяцев наблюдения, когда в группе частичного удаления кривая Каплана-Майера резко снижается, а в группах радикальной и субтотальной резекции наблюдается определенное «плато». Различия между группами радикальной (>88%), субтотальной (70-88%) и парциальной (<70%) резекции опухоли оставались близкими к статистически значимым, на уровне тенденции ($p=0,058$). Безрецидивная выживаемость отличалась в группах с резекцией более и менее 60% от объема

опухоли, измеренной по МРТ в режиме T2WI, однако различия не достигли статистической значимости.

8. *Влияние динамики неврологического дефицита (до и после операции), оцененного по шкале NANO.* Нарастание неврологического дефицита после операции было отмечено у 48 пациентов (24%), при этом значимая отрицательная динамика неврологического дефицита (3 и более балла по шкале NANO) зарегистрирована лишь у 15 пациентов (7,5%). При изучении взаимосвязи между динамикой неврологического дефицита и показателями ОВ и БРВ статистически достоверных коррелятов обнаружено не было.

9. *Влияние возраста на ОВ и БРВ.* В нашей серии пациентов обнаружена зависимость между возрастом дебюта заболевания и показателями общей выживаемости: в среднем, принадлежность к старшей возрастной группе возраст повышает риск летального исхода в 1,03 раза ($p = 0,03$). Для безрецидивной выживаемости, фактор возраста оказался не значим ($p=0,81$).

Исследования, посвященные изучению факторов, влияющих на общую и безрецидивную выживаемость в группе пациентов с олигодендроглиомами grade 3 (анапластическими олигодендроглиомами), сопряжены с рядом сложностей. Прежде всего, это связано с редкостью встречаемости данной нозологии, о чем было сказано выше, а также с относительно благоприятным прогнозом лечения для пациентов с диагнозом злокачественной глиомы – средняя продолжительность периода общей выживаемости достигает 14 лет. В этой связи краткосрочные исследования рискуют «не накопить» достаточное количество событий (рецидив опухоли и/или смерть пациента) для полноценного статистического анализа исследуемого материала. С другой стороны, более продолжительные исследования, как например, широко цитируемый CODEL trial, которое продолжалось почти 30 лет, получили достаточное количество событий для оценки влияния каждого из факторов на ОВ и БРВ, однако за время, прошедшее с начала исследования, изменилась

классификация WHO CNS tumours и лишь часть пациентов исследуемой группы (30 из всего 36) удовлетворяли требованиям классификации 2016 и 2021 годов) [141]. Аналогичная ситуация сложилась с не менее значимыми исследованиями RTOG 9402 и EORTC 26951 [67, 324], где существенная часть пациентов была включена в анализ с диагнозом «анапластической олигоастроцитомы», позднее упраздненным. И даже в тех публикациях, где заявлено выполнение всех требований классификации 2016 года, при тщательном анализе выясняется, что не во всех случаях они были применены. Так, в работе [283] базирующейся, судя по названию, на клиническом материале 95 пациентов из одного центра, в действительности одновременное исследование IDH-1/2 мутации и 1p/19q ко-делеции было выполнено лишь в 31 случае.

Попытка избежать названных недостатков в исследовании путем объединения ретроспективных данных из различных клиник и баз данных решает проблему количества пациентов – в ряде исследований оно оказывалось достаточно внушительным (более 1000 пациентов), но все же и эти работы имели ряд ограничений. Прежде всего, различная оценка гистологических препаратов разными морфологами; отсутствие генетической информации в SEER database и в ряде источников медицинской информации, собранной ретроспективно; отсутствие данных о проведенном адьювантом лечения – лучевой и химиотерапии (в SEER database – полностью, в медицинских записях отдельных врачей – не всегда полная и корректная информация); ретроспективный характер исследований. В этой ситуации «золотой серединой», на наш взгляд, может быть лишь исследование из крупного центра, в котором существует возможность сбора достаточного количества клинического материала с учетом всех современных требований к гистологической и молекулярной диагностике олигодендроглиом grade 3.

В настоящем исследовании анализируются факторы, влияющие на общую и безрецидивную выживаемость в достаточно крупной по объему группе из 229 пациентов с олигодендроглиомами grade 3, прооперированных

в одном центре, диагноз которым был установлен в соответствии с классификацией ВОЗ опухолей ЦНС 2016 года.

Как и для многих других злокачественных глиом, возраст является значимым фактором, обуславливающим прогноз заболевания у пациентов с олигодендроглиомами grade 3. Наиболее часто этот феномен объясняется естественным течением развития глиом с возрастом в виде повышения уровня пролиферации клеток, ее злокачественной трансформации и большего объема опухоли [104]. В нашем исследовании также обнаружена достоверная корреляция между возрастом дебюта заболевания и продолжительностью как общего, так и безрецидивного периода. При этом следует сказать, что у ряда пациентов манифестация заболевания в пожилом возрасте отражала лишь длительный бессимптомный период развития опухолевого процесса.

Положительное влияние увеличения объема резекции злокачественной глиомы (повышения радикальности ее удаления) на прогноз лечения отражено во многих исследованиях – как для злокачественных глиом в целом [61, 80, 167, 181, 193], так и отдельно для олигодендроглиом grade 3 [162]. При этом, однако, не во всех работах, посвященных данному вопросу и выполненных на материале олигодендроглиом grade 3, подобная взаимосвязь была выявлена: в исследовании [283] радикальность резекции опухоли коррелировала с безрецидивной выживаемостью, однако для общей выживаемости статистически достоверных результатов получено не было. Lassman et al. [179], основываясь на результатах исследования, включившего 1000 взрослых пациентов с олигодендроглиомами grade 3, называют подобную зависимость для этой группы опухолей «неоднозначной».

В настоящем исследовании мы также не получили статистически достоверной взаимосвязи между распространенностью опухоли (измеренной в количестве пораженных долей мозга) и показателями общей и безрецидивной выживаемости. При этом, однако, анализ радикальности удаления опухоли позволил установить взаимосвязь между объемом резекции и риском летального исхода/рецидива. Столь неоднозначные результаты, на

наш взгляд, могут быть объяснены природой олигодендроглиом grade 3: несмотря на свою формальную принадлежность к злокачественным глиомам, ее биологическое поведение относительно благоприятно (высокая продолжительность периода ОБ), что может в некоторой степени нивелировать влияние объема удаленной опухоли на прогноз. Возможно, эта же причина обуславливает отсутствие четкой взаимосвязи между возрастом дебюта и продолжительностью безрецидивного периода в группе олигодендроглиом grade 3.

Зависимость показателей общей и безрецидивной выживаемости пациентов с олигодендроглиомами grade 3 от значений индекса пролиферативной активности исследовалась в ряде работ и авторами каждой из них получены идентичные результаты: величина индекса Ki67 обратно пропорционально коррелирует с продолжительностью безрецидивного периода и длительностью общей выживаемости [253, 256, 282]. В нашем исследовании пограничным значением индекса стало 15% - у пациентов с более высокими значениями продолжительность периода ОБ была достоверно ниже. Интересно отметить, что в исследовании [283] средняя величина индекса Ki67 была 20% (больше характерно для глиомы grade 4), что существенно выше полученных нами значений.

Первые сообщения об успешном использовании химиотерапевтических агентов в лечении пациентов с олигодендроглиомами grade 3 датируются концом 1980-х годов [65]. Стандартом адъювантной терапии для олигодендроглиом grade 3 стала комбинация лучевой и химиотерапии по схеме PCV (прокарбазин, ломустин и винкристин). Наиболее крупными исследованиями эффективности лечения олигодендроглиом grade 3 стали многоцентровые исследования – RTOG 9402 и EORTC 26951 [67, 324]. Первыми результатами этих исследований стало увеличение безрецидивной (но не общей!) выживаемости в группе пациентов с олигодендроглиомами grade 3, получивших химиотерапию в дополнение к лучевой терапии. Однако при анализе пациентов с известными данными о наличии IDH-1 мутации и

1p/19q ко-делеции (то есть, фактически предваряя классификацию ВОЗ опухолей ЦНС 2016 года) была выявлена достоверная разница в показателях выживаемости в пользу комбинированного лечения с применением лучевой терапии и химиотерапии по схеме PCV [68]. Это вызвало критику исследования RTOG 9402 в связи с тем, что подобные исследования, для полноценного анализа результатов которых требуется около 20 лет, недостаточно обоснованны. При этом, однако, одним из важных выводов работы стало понимание возможности трансполировать результаты безрецидивной выживаемости на ранних этапах исследования на результаты общей выживаемости в длительной перспективе. Четыре рандомизированных исследования III фазы поставили своей целью изучение оптимального сочетания и сроков адъювантной терапии [67, 141, 322, 352]. Следует отметить, что все они начаты до пересмотра классификации опухолей ЦНС в 2016 году, то есть до того момента, когда диагноз олигодендроглиомы мог быть установлен исключительно при наличии в опухоли и ко-делеции 1p/19q, и мутации IDH. С учетом особенностей биологического поведения этих опухолей, понадобилось 12 лет для завершения этих исследований, но даже тогда первые публикации полученных результатов расценивались отдельными критиками как «преждевременные». Интересна историческая перспектива эволюции взглядов на лечение пациентов с олигодендроглиомами grade 3. До 1990 года лучевая терапия была наиболее часто назначаемой модальностью адъювантного лечения после операции по поводу олигодендроглиом grade 3. Начиная с 1990 года, около 50% получали комбинированное лечение и со временем использование лучевой терапии как единственного метода послеоперационного лечения становится все более редким фактом (до 1985 года таких пациентов было около 67%, в то время как после 2005 года – лишь 5%) [243]. Постепенно менялись взгляды и на эффективность используемого химиотерапевтического агента: начиная с 2000 года «золотой стандарт» химиотерапии олигодендроглиом grade 3 – схема PCV – поэтапно замещается на темозоломид. И если в 2000 году пациентов,

получающих лечение по схеме PCV было около 29%, то в 2007 году – лишь 2% [243].

В данной серии пациентов нам не удалось обнаружить достоверной взаимосвязи между проведением лучевой терапии и продолжительностью периодов ОБ и БРВ. Эти результаты противоречат полученным ранее в многочисленных исследованиях и могут быть объяснены лишь тем фактом, что среди пациентов с известной схемой адъювантной терапии лучевое лечение не проводилось лишь в 9% случаев, что делает группы сравнения непропорционально различными по размеру и не позволяет получить статистически достоверных результатов.

Применение химиотерапии в структуре адъювантного лечения в нашей работе ожидаемо увеличивало продолжительность периодов общей и безрецидивной выживаемости. При этом ретроспективный дизайн исследования и особенность проведения адъювантного лечения (частая комбинация режимов химиотерапии) не позволила провести достоверную сравнительную оценку эффективности темозоломида и PCV. Интересны полученные результаты относительно взаимосвязи количества курсов химиотерапии и длительности ОБ и БРВ: увеличение количества курсов коррелировала с благоприятным исходом заболевания только в группе пациентов без рецидива опухоли, что вполне объяснимо с логических позиций: в случае развития рецидива опухоли различные химиотерапевтические агенты назначаются последовательно или в комбинации как терапия «последней линии», но эффективность их на этом этапе развития заболевания остается не столь высокой.

Несмотря на названные выше недостатки работ, основанных на материале из SEER database и/или баз данных из различных клиник, по ряду вопросов эти исследования могут представлять существенный интерес. В частности, работа Liu et al. [193], анализирующая клинический материал 1899 пациентов с олигодендроглиомами grade 3, предоставляет крайне важные данные по возрасту дебюта олигодендроглиом grade 3 (49,2 года),

соотношению мужчин и женщин среди пациентов (1,3:1) и, главное, срокам выживаемости: общая выживаемость через 1, 3,5 и 10 лет в данном исследовании составила 78,7%, 60%, 50,2% и 36,2% соответственно. В работе Shin et al. [282], авторы которой проанализировали клинический материал 1692 пациентов, получив его из National Cancer Data Base (NCBD), при сравнении групп пациентов, получавших параллельно лучевую и химиотерапию (единственный агент - темозоломид) с последовательным проведением (ЛТ, а затем ХТ, также единственный агент - темозоломид) не было обнаружено статистически достоверных различий в 5-летней выживаемости. Безусловно, результаты, полученные на столь внушительном клиническом материале, заслуживают внимания.

Настоящее исследование, основанное на достаточно большом (для данной нозологии) клиническом материале пациентов, прооперированных в «молекулярную эру» в стенах одного центра, позволяет достоверно судить о ряде факторов, обуславливающих длительность периодов общей и безрецидивной выживаемости у пациентов с олигодендроглиомами grade 3. Значимым ограничением данной работы является ретроспективный дизайн исследования и относительно короткий период катамнестического наблюдения для этой группы злокачественных глиом, что не позволило выявить большего числа изучаемых взаимосвязей. Тем не менее, в условиях достаточно динамично меняющихся взглядов на классификация внутримозговых опухолей подобные исследования могут быть определенным компромиссом, на который следует идти для продвижения наших знаний в области прогнозирования течения заболевания у пациентов с олигодендроглиомами grade 3, столь необходимыми в вопросах консультирования пациентов.

6.3 Значение TERT-мутации в определении биологического поведения IDH-негативных астроцитом grade 3

Настоящее исследование анализирует значимость TERT-мутации для IDH-негативных астроцитом grade 3 путем сравнения вариантов течения заболевания у пациентов в группах опухолей с наличием и отсутствием TERT-мутации.

В исследование включены 45 пациентов, отобранных из базы Центра нейрохирургии на основании результатов морфогенетического анализа – все опухоли демонстрировали гистологические признаки астроцитом grade 3 и при молекулярно-генетическом исследовании у них не было выявлено IDH-мутации (случайная выборка: первоначально отобраны все пациенты с диагнозом IDH-негативной астроцитомы grade 3, а затем из них случайным образом 45 пациентов). Среди пациентов было 23 женщины и 22 мужчины. Средний возраст составил 45,5 лет (варьировал от 28 до 69 лет). Все пациенты, за исключением двоих, были прооперированы в Центре нейрохирургии. В 3 случаях выполнена верификация гистологического диагноза путем стереотаксической биопсии опухоли (СТБ), в 42 проведено ее микрохирургическое удаление.

Катамнез был прослежен для 44 из 45 пациентов (один – гражданин другого государства). В послеоперационном периоде всем пациентам рекомендовано проведение лучевой и химиотерапии (согласно заключению онкологического консилиума). Медиана катамнеза составила 38,6 месяцев, глубина катамнеза – 82,8 месяца. При этом лучевая терапия проведена 35 пациентам, не проводилась в 7 случаях и относительно 3 пациентов нет достоверной информации об этом виде адьювантного лечения. Химиотерапия проведена 34 пациентам (в основном применялся темозоломид, реже другие препараты – бевацизумаб, иринотекан итд), не проведена в 7 случаях и для 4 пациентов нет информации о ее проведении.

Убедительные данные о наличии/отсутствии рецидива опухоли были доступны для 41 пациента, из них рецидив был зафиксирован у 23 пациентов,

а у 18 на момент окончания исследования он не был зафиксирован. Следует отметить, что лишь в 6 случаях из этих 18 при молекулярно-генетическом исследовании опухоли была выявлена TERT-мутация.

Средняя продолжительность безрецидивного периода в общей группе из 41 пациента с уточненным катамнезом составила 24,9 месяца (варьировала от 0,2 до 79,9 месяцев). Наличие TERT-мутации в астроцитоме grade 3 характеризовалось более агрессивным течением болезни: снижалось время до прогрессирования (на уровне тенденции).

Медианные значения безрецидивной выживаемости у пациентов с TERT-позитивными астроцитомами grade 3 составили 13,3 месяцев, для пациентов с TERT-негативными глиомами 57,7 месяцев. Безрецидивная выживаемость оказалась выше в группе пациентов с астроцитомами grade 3 без TERT-мутации на всех интервалах, но особенно на ранних стадиях: 12 и 24 месяца (Рисунок 102).

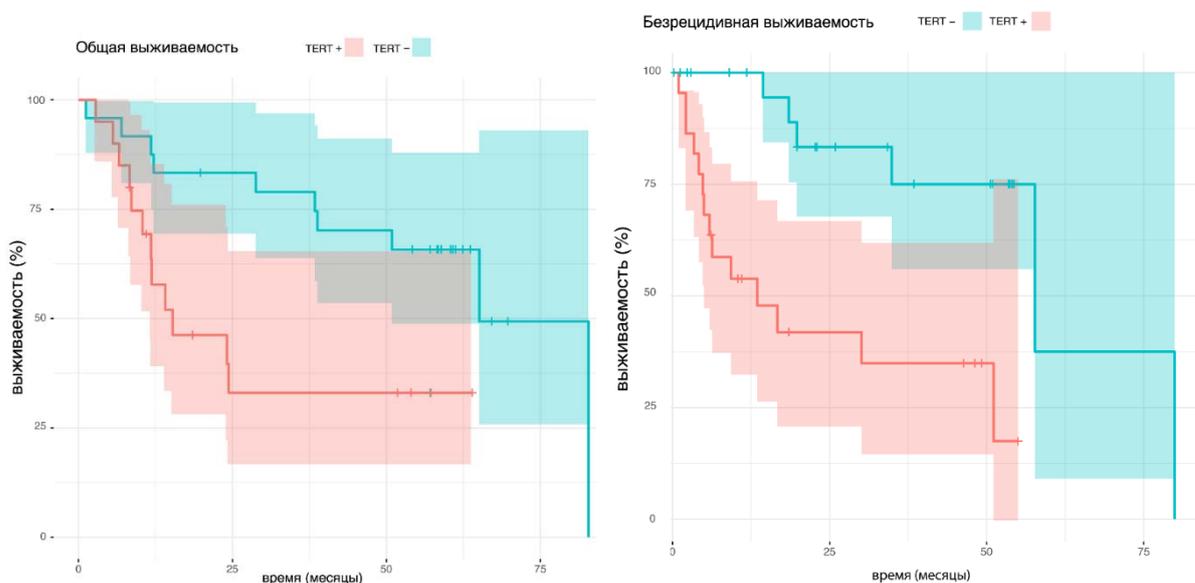


Рисунок 102 - Кривые выживаемости Каплана-Майера для общей и безрецидивной выживаемости в зависимости от наличия мутации TERT

Данные об общей выживаемости были доступны для 44 из 45 пациентов. На момент окончания исследования 22 пациента оказались живы и 22 скончались. Средний показатель общей выживаемости составил 36,7 месяца (варьировал от 1,2 до 82,8 месяца). Общая выживаемость между двумя

группами пациентов демонстрировала различия: в группе пациентов с TERT-мутацией медианные значения выживаемости составили 15,3 месяца, для пациентов с TERT-негативными опухолями - 65,1 месяца. При этом полученные различия не достигли статистической значимости (очевидно, ввиду малого объема выборки).

При проведении мультифакторного анализа стало очевидным, что на общую и безрецидивную выживаемость (ожидаемо) оказывали влияние возраст пациента, а также проведение лучевой и химиотерапии, причем значение химиотерапии было более значимым, чем лучевой терапии.

Учитывая относительно небольшой объем выборки и короткий катамнез, мы использовали Cox model with a parametric assumption (a proportional hazards assumption) – «продолжив» распределение данных во времени в соответствии с полученными закономерностями. В этом случае отличия в группах TERT+ и TERT- оказались статистически значимыми как для общей ($p=0,01$), так и для безрецидивной выживаемости ($p=0,001$).

TERT – обратная транскриптаза теломеразы – каталитическая субъединица фермента теломеразы. Мутация промотора TERT (Рисунок 103) впервые была открыта в клетках меланомы. Данный фермент катализирует РНК-зависимое удлинение 3'-концов хромосом с помощью 6-нуклеотидного теломерного повтора. Мутация промотора гена TERT приводит к значительному усилению активности процессов удлинения теломерных фрагментов хромосом, что сопровождается ростом их пролиферативного потенциала. Наличие TERT-мутации обычно связано с более агрессивным поведением опухоли и худшим прогнозом лечения. В глиальных опухолях эта мутация описана в 2013 году [39]. Она относительно часто встречается в медуллобластомах, эпендимомах и менингиомах, а также в глиобластомах и олигодендроглиомах у взрослых пациентов [164, 172].



Рисунок 103 - Мутации в промоторе гена TERT. Желтым обозначены праймерные регионы. Мутации, вызывающие гиперактивность теломераз, располагаются в промоторной зоне и представляют собой две точечные мутации – 124G>A (C228T) и –146G>A(C250T), которые формируют новые точки связывания для транскрипционных факторов, что проявляется повышенной экспрессией теломераз

По результатам ряда работ стало очевидным, что TERT-мутация стабильна в процессе глиомагенеза, то есть она сохраняется (или не возникает вновь) в процессе малигнизации опухоли. В совокупности, это наталкивает исследователей на вывод о том, что мутация TERT играет ключевую роль в процессе глиомагенеза, на самых его ранних стадиях, если не является основной мутацией для возникновения глиобластом [40].

Прогностическая значимость наличия TERT-мутации в глиомах неоднозначна: для глиом grade 4 IDH-дикого типа ряд исследований показали негативное влияние мутации TERT на выживаемость [163, 227], однако другие исследователи не получили таких результатов [222, 176]. Наличие TERT-мутации в IDH-мутантных глиобластомах оказывало негативное влияние на прогноз лечения [42, 249]. Однако, по мнению Arita et al. [41], прогностическая значимость TERT-мутации для глиобластом значительно ниже, чем IDH-мутации или метилирования MGMT.

В группе глиом grade 2-III, обнаруживающих и IDH-мутацию, и TERT-мутацию, прогноз лечения более благоприятный [41, 108, 249], чем для опухолей тех же групп с изолированной IDH-мутацией.

Несколько сложнее обстоит дело в группе IDH-негативных глиом grade 2-III, относящимися, согласно классификации 2021 года, к «диффузным астроцитарным глиомам без мутации IDH с молекулярными признаками глиобластомы, WHO grade 4», называемыми отдельными авторами «молекулярной глиобластомой» (МГБ) в том случае, если опухоль демонстрирует наличие хотя бы одного из 3 генетических маркеров – мутации TERT промотора, амплификации EGFR или добавочной 7 хромосома/потери 10 хромосомы. По результатам работы Fujimoto et al. [312], только наличие TERT-мутации из 3 названных генетических маркеров оказывало негативное влияние на выживаемость в данной группе пациентов. Это и самая частая из 3 мутаций. Согласно результатам работы Aibaidula et al. [33], частота встречаемости TERT-мутации в группе «молекулярных глиобластом» составила 94%.

Стоит отметить, что влияние TERT-мутации на выживаемость и прогноз лечения достаточно хорошо изучены в группе глиобластом (как IDH-позитивных, так и IDH-негативных), а также в смешанной группе IDH-негативных grade 2-III астроцитарных глиом («молекулярных глиобластом»). При этом полноценных попыток проведения анализа влияния TERT-мутации отдельно для групп grade 2 и grade 3 IDH-негативных глиом в литературе нам обнаружить не удалось.

По результатам настоящего исследования, пациенты с IDH-негативной астроцитомой grade 3 и наличием TERT-мутации продемонстрировали более короткие периоды общей и безрецидивной выживаемости, чем пациенты той же группы без мутации TERT. При этом фактор возраста, а также проведения адьювантной терапии (в большей степени – химиотерапии) оставался значимым.

Медиана выживаемости для пациентов, опухоль которых имела TERT-мутацию (так называемая «молекулярная глиобластома») в нашей группе составила 15,3 месяца (варьировала от 2,3 до 58,9 месяцев). Этот показатель сравним с результатами других работ – в исследовании Aibaidula et al. [33] он

составил 14,8 месяцев, в работе Ma et al.[203] - 16,6 месяцев; в исследовании Reuss et al.[265] 19,4 месяца, в работе Ramos-Fresnedo et al.[259] – 26 месяцев. С высокой долей вероятности можно предположить, что на показатель общей выживаемости повлиял метод выбора хирургического лечения – например, в работе Ma et al. [203] указано, что в 59% случаев была проведена стереотаксическая биопсия опухоли.

Следует учесть, что в цитируемых исследованиях группу «молекулярных глиобластом» составили IDH-негативные астроцитомы grade 2 и grade 3. Наша работа основывалась только на пациентах с астроцитомами grade 3, это, в совокупности с данными о выживаемости в исследуемых группах, в очередной раз подтверждает преимущество современной молекулярной классификации глиом перед широко используемой ранее классификацией WHO grade.

Интересно, что в вышеназванных исследованиях общая продолжительность жизни пациентов с «молекулярной» глиобластомой была хотя и не достоверно, но выше, чем у пациентов с «гистологической» глиобластомой, причем в работе Ma et al. [203] эти различия сохранялись и при проведении мультифакторного анализа с учетом наличия/отсутствия таких факторов, как делеция CDKN2A/B и статус EGFR амплификации. Возможно, менее благоприятный прогноз заболевания у пациентов с «гистологической» глиобластомой обусловлен более поздней стадией развития заболевания, на которой оно клинически проявляется и откуда начинается «отсчет» времени общей и безрецидивной выживаемости, с формированием соответствующих морфологических изменений, наблюдаемых патологами.

В целом, результаты нашей работы согласуются с проведенным ранее исследованиями: наличие TERT-мутации в группе IDH-негативных глиом ухудшает прогноз лечения (показатели общей и безрецидивной выживаемости). Эти различия сохранялись и при проведении мультифакторного анализа.

Различия в прогнозе лечения пациентов в группе IDH-негативных астроцитом существенно разнятся в зависимости от наличия или отсутствия TERT-мутации, поэтому включение TERT мутации в обязательную панель исследования глиом вообще и, в частности, глиом grade 2 и III без IDH-мутации, с накоплением статистически значимых величин может привести в ближайшем будущем к субклассификации этих групп опухолей. Исследование TERT-мутации должно быть, по нашему мнению, рутинным для когорты этих пациентов с целью корректного медицинского консультирования пациента в вопросах прогноза, а главное, для формулирования адекватной тактики адъювантного лечения.

6.4 Влияние варианта биологического развития опухоли («первичные» или «вторичные» астроцитомы или олигодендроглиомы grade 3) на прогноз заболевания

Процесс глиомагенеза к настоящему моменту изучен достаточно хорошо, и его концепция представлена в ряде публикаций [52, 217]. Согласно ей, диффузные глиомы grade 2 подвергаются спонтанной злокачественной трансформации в опухоли более высокого grade (анапластические глиомы или глиобластомы) в 23-72% случаев и средний срок трансформации составляет 2,7-5,4 года [72, 209, 324, 336].

Этот процесс злокачественной трансформации глиом более низкого grade в grade 4, а также отличия в биологическом поведении «первичных» (de novo) и «вторичных» глиобластом изучены достаточно подробно [234]. При этом работы, освещающие трансформацию глиомы grade 2 в глиомы grade 3 встречаются существенно реже, а исследований, посвященных анализу различий в биологическом поведении «первичных» и «вторичных» глиом grade 3 нам не удалось обнаружить.

Исследование носило ретроспективный характер. В исследуемую группу («вторичные» опухоли) вошли 56 пациентов, оперированных в НМИЦ нейрохирургии им. ак. Н.Н. Бурденко по поводу астроцитомы grade 3 или

олигодендроглиомы grade 3, которые ранее перенесли удаление диффузной астроцитомы (ДА) или олигодендроглиомы (ОДГ), соответственно, той же анатомической локализации. В ряде случаев первая операция (по поводу глиомы grade 2) проводилась вне Центра, но все препараты были пересмотрены в лаборатории нейроморфологии Центра и диагноз глиомы grade 2 был подтвержден. Во группу сравнения («первичные» опухоли) вошли 79 пациентов с «первичными» астроцитомами и олигодендроглиомами grade 3. Характеристики обеих групп представлены в таблице 10.

Таблица 10 - Характеристика клинического материала

	Первичные опухоли	Вторичные опухоли
Н пациентов	79	56
Пол		
мужчины	41	23
женщины	38	33
Средний возраст	44 года	49 лет
Гистология		
АА (%IDH+)	48 (27% IDH+)	30 (80% IDH+)
АО	31	26
Операция		
удаление	90%	100%
СТБ	10%	0%
Лучевая терапия	64 (81%)	39 (69,6%)
АА	37	21
АО	27	18
Химиотерапия	59 (74,7%)	47 (83,9%)
АА	36	27
АО	23	21
Рецидив	20 (25,3%)	25 (44,6%)
Средний срок до рецидива, мес	18.2 (14.3-23.6; CI 95%)	24.5 (12.9 - 32.3; CI 95%)
АА	14.3 (9.0 -20.9; CI 95%)	24.7 (9.3-34.4; CI 95%)
АО	22.3 (17.5 - 28.9; CI 95%)	24.3 (12.3-33.8; CI 95%)
Общая выживаемость, мес	16.8 (12.0 - 20.7; CI 95%)	39.7 (29.6 - <u>42.4</u> ; CI 95%)
АА	12.9 (7.6- 19.8; CI 95%)	36.95 (29.10 -52.70; CI 95%)
АО	22.2 (15.6-28.9; CI 95%)	40.05 (28.10-41.80; CI 95%)

Группа 1 (79 пациентов) – пациенты со «первичной» глиомой grade 3. В этой группе было 38 женщин и 41 мужчина. Средний возраст составил 44 года. Среди пациентов этой группы было 49 с астроцитомой grade 3 (62%) и 30 с олигодендроглиомами grade 3 (38%). Мутация IDH1 выявлена у 13 пациентов с астроцитомой grade 3 (27%). Всем пациентам этой группы проводилось хирургическое лечение, причем в 8 случаях выполнена СТБ опухоли, а в 71 – ее удаление. В послеоперационном периоде пациентам проводилась адъювантное лечение: лучевая терапия выполнена в 64 случаях (37 астроцитом grade 3 и 27 олигодендроглиом grade 3), 7 пациентам она не проводилась, по 8 нет информации о данном виде лечения. Из 64 случаев проведенной лучевой терапии в 61 она выполнена по протоколу (60 гр). Химиотерапия проводилась 59 пациентам (36 астроцитом grade 3 и 23 олигодендроглиом grade 3), не выполнялась в 11 случаях и для 9 пациентов нет информации об этом виде лечения. Среди 59 пациентов в 41 случае темозоломид был выбран как единственный препарат для химиотерапии, в 13 случаях применялась схема PCV, в 2 – авастин, в 1 – препараты нитрозомочевины, в 1 – комбинация препаратов и в 1 нет данных о точной схеме химиотерапии. Рецидив опухоли зарегистрирован у 20 пациентов (25,3%), у 50 признаков рецидива не было и у 9 пациентов нет данных. Из 20 пациентов с рецидивом 14 были пациенты с астроцитомами grade 3 (70%) и 6 – пациенты с олигодендроглиомами grade 3 (30%). Средний срок до рецидива составил 18,2 месяца в общей группе, 14,3 месяца в группе астроцитом grade 3 и 22,3 месяца в группе олигодендроглиом grade 3.

Лишь 3 из 20 пациентов с рецидивом опухоли подверглись проведению повторной операции; в остальных 17 случаях, как и в группе 1, анатомическая локализация не позволяла провести хирургическое вмешательство. Данные об общей выживаемости были доступны для 72 пациентов и среднее ее значение составило 16,8 месяца (12,9 месяца для астроцитом grade 3 и 22 месяца для олигодендроглиом grade 3).

Группа 2 (56 пациентов) – пациенты со «вторичной» глиомой grade 3. В этой группе было 33 женщины и 23 мужчины. Средний возраст составил 41,9 лет. Во всех случаях – операции по поводу глиомы grade 2 и глиомы grade 3 – проводилось удаление опухоли. У 30 пациентов была диагностирована диффузная астроцитома, впоследствии трансформировавшаяся в астроцитому grade 3, из них у 24 пациентов выявлена мутация IDH1 (80%); 26 пациентам установлен диагноз олигодендроглиомы, которая впоследствии перенесла злокачественную трансформацию в олигодендроглиомы grade 3. Средний срок трансформации глиомы из grade 2 в grade 3 составил 79 месяцев, причем в группе астроцитом grade 3 он составил 62,6 месяца, а в группе олигодендроглиом grade 3 – 98,6 месяцев.

Лучевая терапия (ЛТ) проведена 39 пациентам (69,6%), причем в 30 случаях пациенты получили полный курс по протоколу лечения – 60 Гр, в 5 случаях он был редуцированным и в 4 детальной информации о лучевом лечении не было. ЛТ проведена 18 пациентам с олигодендроглиомами grade 3 (69,23%) и 21 пациенту с астроцитомой grade 3 (70%). У 3 пациентов с астроцитомами grade 3 и 1 с олигодендроглиомами grade 3 нет данных о возможно проводимой ЛТ после второй операции.

Химиотерапия выполнена 47 пациентам (83,9%), преимущественно для лечения использовался темозоломид (43 случая) и схема PCV – прокарбазин, ломустин, винкристин (4 случая). Химиотерапия проведена 21 пациенту с олигодендроглиомами grade 3 (80,7%) и 27 пациентам с астроцитомами grade 3 (90%).

Несмотря на проводимое лечение, рецидив опухоли (глиомы grade 3) был зарегистрирован в 25 случаях (44,6%), у 24 пациентов (42,8%) к моменту окончания наблюдения рецидива не было и для 7 пациентов (12,5%) информация о рецидиве заболевания оказалась недоступной. Средний срок до рецидива составил 24,5 месяца в общей группе, 24,7 месяца в группе астроцитом grade 3 и 24,3 месяца в группе олигодендроглиом grade 3.

Среди пациентов с рецидивом опухоли 9 пациентов имели диагноз

олигодендроглиомы grade 3 (36%) и 16 пациентов – астроцитомы grade 3 (34%). Повторная операция по поводу рецидива опухоли была проведена лишь 4 пациентам, поскольку в остальных случаях размеры и локализация опухоли не позволяли провести безопасное (суб)тотальное ее удаление.

К моменту окончания исследования 37 пациентов оказались живы, 16 скончались, 3 были недоступны для сбора катamnестических сведений (все трое - олигодендроглиомы grade 3). Среди выживших астроцитомы grade 3 и олигодендроглиомы grade 3 распределились примерно в равном соотношении (19 и 18 пациентов соответственно), среди скончавшихся пациентов было 11 с астроцитомой grade 3 и 5 с олигодендроглиомой grade 3. Данные об общей выживаемости были доступны для 49 пациентов и среднее ее значение составило 39,7 месяца (37 месяцев для астроцитом grade 3 и 40 месяцев для олигодендроглиом grade 3).

Общая выживаемость пациентов с астроцитомами и олигодендроглиомами grade 3 представлена на рисунке 104.

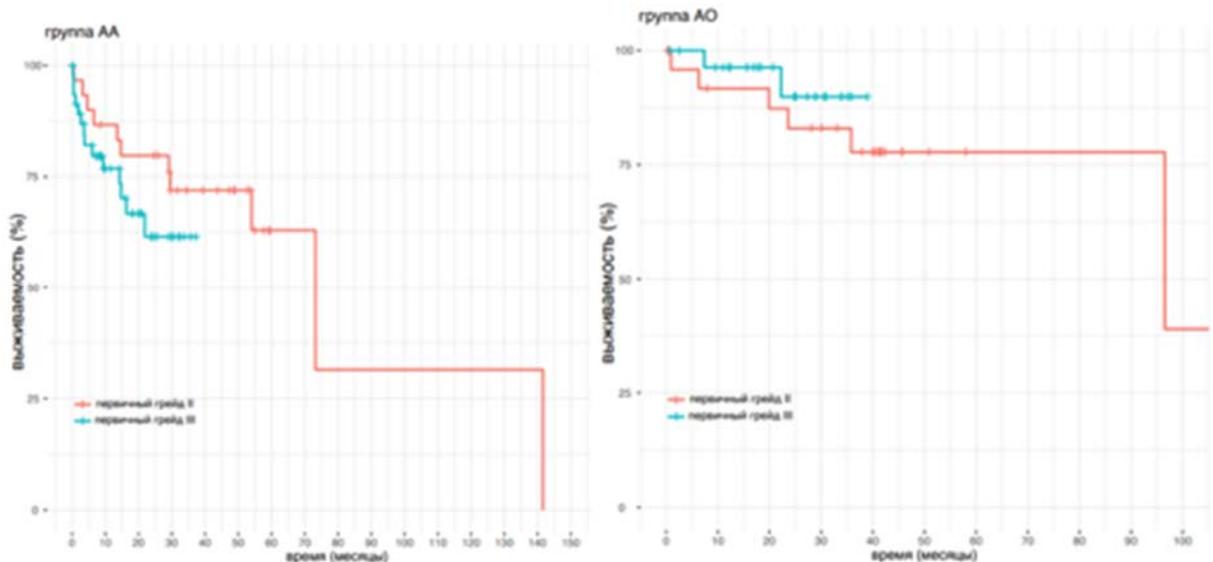


Рисунок 104 - Кривые выживаемости пациентов с первичной и вторичной астроцитомой и олигодендроглиомой grade 3

Более 80 лет назад – в 1940 году – немецкий нейроморфолог Scherer впервые описал «первичные» и «вторичные» глиобластомы и указал на отличия в их биологическом поведении [248, 278]. Согласно результатам многочисленных исследований, первичные и вторичные глиобластомы развиваются по-разному [232, 233]. При этом, однако, до открытия мутации IDH1 как маркера вторичной глиобластомы, различные паттерны генетических мутаций и aberrаций не позволяли однозначно разделить эти 2 подтипа [225]. Последующие исследования показали, что эти мутации выявляются достаточно часто (более чем в 80% случаев) во вторичных глиобластомах и очень редко (менее 5% случаев) в первичных [46, 347]. Работ, посвященных изучению данной закономерности для астроцитом grade 3, нам обнаружить не удалось.

В настоящее время в научной среде общепризнанным является мнение о том, что наличие в опухоли мутации IDH есть определяющий признак вторичного характера возникновения глиобластомы, причем более объективный и достоверный, чем клинические и/или патоморфологические критерии [234]. Также все чаще высказываются мнения о том, что вторичные глиобластомы без мутации IDH1 развиваются путем трансформации астроцитомы grade 3 в более злокачественную форму, а вторичные глиобластомы с названной мутацией (астроцитомы grade 4 с мутацией IDH) – путем озлокачествления диффузной астроцитомы grade 2 [225]. Таким образом, остается вероятность того, что некоторые опухоли, диагностированные как астроцитомы grade 3, на самом деле являются первичными глиобластомами, а ошибочный диагноз обусловлен непопаданием в биоптат ключевых для глиобластомы изменений (некроз, микроваскулярная пролиферация итд). До открытия IDH1-мутации основанием для отнесения глиобластомы в группу первичных или вторичных опухолей являлись ее клинические проявления: первичными называли глиобластомы, если такой морфологический диагноз устанавливался при первой операции и при этом не имелось нейровизуализационных и/или

патоморфологических доказательств малигнизации ранее существовавшей опухоли – диффузной или анапластической астроцитомы [232, 233]. Процент вторичных глиобластом был в тот период времени достаточно низким – результатам ряда исследований, не превышал 5% [232, 97]. Если же в качестве критерия установления диагноза вторичной глиобластомы использовать наличие IDH1 мутации, то эта цифра, подсчитанная на основании клинических наблюдений, составляет 6-13% [46, 134, 177, 364].

Общее количество пациентов с диффузными и анапластическими глиомами почти в 2 раза превышает число пациентов с вторичными глиобластомами [235, 241]. Это отчасти объясняется тем фактом, что в ряде случаев пациенты погибают от первичной опухоли до ее трансформации в более злокачественную форму.

Различия между первичными и вторичными глиобластомами достаточно четкие и прослеживаются по ряду параметров. Полученные в нашем исследовании результаты для первичных и вторичных астроцитом grade 3 и олигодендроглиом grade 3 согласуются с этим утверждением, однако демонстрируют не столь значимые различия между данными группами опухолей:

Возраст пациента: для первичных глиобластом в среднем составляет 56-62 года, для вторичных 31-48 лет; в нашей работе возраст пациентов отличался не столь существенно – 44 и 49 лет для первичных и вторичных опухолей, соответственно.

Глиобластомы чаще развиваются у мужчин (пропорция М/Ж варьирует от 1,28 до 1,32). При этом диффузные астроцитомы поражают мужчин существенно реже (М/Ж = 1,17). Это отражается и в половой принадлежности первичных и вторичных глиобластом: индекс М/Ж в этих группах составляет 1,46 и 1,12 соответственно [117, 232]. В настоящем исследовании индексы половой принадлежности М/Ж для первичных и вторичных опухолей составили 1,08 и 0,7 соответственно для первичных и вторичных опухолей. Если оставить для анализа только пациентов с астроцитомой grade 3, то

названные индексы изменятся до значений 1,8 и 0,76 для первичных и вторичных астроцитом grade 3 соответственно, что согласуется с установленным соотношением для первичных и вторичных глиобластом.

Клиническая манифестация в случае первичных глиобластом в 2/3 случаев составляет менее 3 месяцев [233], а вторичных – в среднем 16,8 месяцев [232]. В нашем исследовании этот показатель был доступен только для второй группы (вторичные опухоли) и составил 19,2 месяца.

Эффективность лечения пациентов с вторичной глиобластомой существенно выше, поскольку показатели общей выживаемости в этой группе практически в 2 раза выше, чем у пациентов с первичными одноименными опухолями (27,1-31 месяц против 11,3 месяца) [225, 364]. По результатам нашего исследования, безрецидивная выживаемость для астроцитом grade 3 в группе первичных и вторичных опухолей отличалась значимо (14,3 месяца против 24,7 месяцев), а для олигодендроглиом grade 3 этот показатель был почти идентичен (22,3 месяца против 24,3 месяца). При этом показатели общей выживаемости не отклонялись от тенденции, установленной для первичных и вторичных глиобластом: для астроцитом grade 3 этот показатель в группе вторичных опухоль почти втрое (12,9 и 37 месяцев) превышал аналогичный в группе первичных, а для олигодендроглиом grade 3 – почти вдвое (22,2 и 40 месяцев).

В целом, оценка подобных взаимоотношений в группах первичных и вторичных астроцитом grade 3 и олигодендроглиом grade 3 затруднена ввиду очень редкой встречаемости названных опухолей: по данным CBTRUS [241], частота встречаемости астроцитомы grade 3 составляет лишь 1,7% от всех опухолей ЦНС, а олигодендроглиомы grade 3 - около 0,5%. К тому же, исследования, основанные на крупных сериях пациентов с астроцитомами grade 3 и олигодендроглиомами grade 3, базировались на гистологическом диагнозе, а не на молекулярном [154, 193]. Кроме того, как уже было сказано выше, никто из исследователей не ставил задачей проследить различия в биологическом поведении первичных и вторичных астроцитом grade 3 и

олигодендроглиом grade 3.

В целом, полученные нами результаты по безрецидивной выживаемости для олигодендроглиом grade 3 согласуются с результатами ранее проведенных исследований – в работе Shin et al. [283] этот показатель составил 24,7 месяца (в нашем исследовании 22,3 для первичных и 24,3 для вторичных олигодендроглиом grade 3); сравнение общей выживаемости в этой группе пациентов нам представлялось некорректным ввиду короткого периода катамнестического наблюдения в настоящем исследовании и относительно благоприятном прогнозе лечения у пациентов с олигодендроглиомами grade 3.

Для астроцитом grade 3 общая выживаемость, в среднем по данным литературных источников, составляет 19 месяцев [271]. В нашей группе она была зарегистрирована на уровне 12,9 месяцев для первичных астроцитом grade 3 и 37 месяцев для вторичных астроцитом grade 3. Столь значительная разница обусловлена, по нашему мнению, разной частотой встречаемости мутации IDH1 в этих группах (27% и 80%, соответственно), эффект наличия которой на общую и безрецидивную выживаемость хорошо изучен [364].

В настоящей работе впервые проанализированы различия в биологическом поведении первичных и вторичных астроцитом и олигодендроглиом grade 3. По ее результатам можно утверждать, что астроцитомы grade 3 повторяют характеристики глиобластом с точки зрения прогноза заболевания для первичных и вторичных опухолей. При этом в группе олигодендроглиом grade 3 эти различия также прослеживаются для показателей общей, но не безрецидивной выживаемости, по-видимому, по причине их более благоприятного клинического течения.

Глава 7 Редкие виды глиом grade 3

7.1 Астроцитомы grade 3, локализующиеся изолированно в мозжечке

В настоящей главе проанализированы 15 случаев астроцитом grade 3 с изолированным поражением мозжечка у взрослых пациентов с акцентом на нейровизуализационные особенности, генетический профиль опухоли, а также показатели общей и безрецидивной выживаемости путем сравнения с супратенториальными астроцитомами grade 3 в идентичной по полу и возрасту группе.

Клиническая база Центра нейрохирургии была изучена за период времени с января 2000 по март 2020 года с целью поиска пациентов, удовлетворяющих следующим условиям: локализация опухоли в черве и полушариях мозжечка (случаи, в которых в опухолевый процесс вовлекался ствол мозга, исключены из исследования); наличие дооперационных снимков МРТ, выполненных по стандартному протоколу (T1WI, T2WI, FLAIR, DWI, T1 +C); гистологический диагноз астроцитомы grade 3; наличие результатов молекулярно-генетических исследования (или возможность их проведения); метод хирургического лечения – удаление опухоли.

Среди пациентов, получавших лечение в Центре нейрохирургии за указанный период времени, было обнаружено 15 пациентов, удовлетворяющих условиям включения в исследование.

Для формирования группы сравнения из клинической базы Центра нейрохирургии было выделено 45 пациентов с полушарными астроцитомами grade 3 таким образом, чтобы группы оказались идентичными по полу, возрасту, количественному соотношению опухолей с IDH+ и IDH- статусом, а также условиям проведения адъювантного лечения. В обеих группах оказалось по 2 пациента с первично-множественной глиомой.

В исследуемой группе было 8 мужчин и 7 женщин, в возрасте от 19 до 72 лет (средний возраст - 39 лет) (Таблица 11).

Таблица 11 - Характеристика пациентов исследуемой группы

№ №	Пол	Возраст	Локализация опухоли	Супра-тенториальная опухоль	Удаление	IDH-мутация	метил MGMT	Адьювантное лечение	Общая выживаем (мес.)
1	М	27	гемисфера, червь	лев лоб доля +МТ	радикально +шунт	+	-	ХТ, ЛТ	9
2	М	39	гемисфера, червь	нет	биопсия +шунт	-	-	ХТ	48,9
3	Ж	31	гемисфера, червь	нет	радикально	-	-	ЛТ	5,4
4	Ж	47	гемисфера	нет	радикально	+	+	ХТ, ЛТ	110,6 жив
5	Ж	54	гемисфера, червь	нет	субтотально +шунт	+	+	ХТ, ЛТ	6,3
6	М	42	червь	нет	радикально	-	-	ЛТ	8,1
7	М	72	1- гемисфера 2- гемисфера, червь, ствол	нет	1 - радикально 2 - субтотально	-	-	не проводилось	20
8	М	21	червь	нет	радикально +шунт	+	-	ХТ, ЛТ	100,4 жив
9	Ж	58	гемисфера	нет	радикально	-	+	ХТ, ЛТ	7,4
10	Ж	51	гемисфера, червь	нет	радикально	-	+	ХТ, ЛТ	62,7
11	Ж	40	гемисфера	прав теменн доля	радикально	+	-	ХТ, ЛТ	9,3
12	М	21	червь	нет	субтотально	+	?	ХТ, ЛТ	159 жив
13	М	19	гемисфера	нет	радикально	-	-	ХТ	30,8
14	М	46	червь	нет	радикально	-	+	ХТ, ЛТ	??
15	Ж	22	гемисфера, червь	нет	субтотально	-	-	ХТ, ЛТ	121,8 жив

У одного (6,7%) пациента зарегистрирован нейрофиброматоз I типа; ещё у одной пациентки в анамнезе имелось онкологическое заболевание (рак шейки матки). Клиническая манифестация была представлена в основном синдромами повышения внутричерепного давления (головная боль, тошнота, рвота) – 60% и мозжечковыми расстройствами (нарушения письма, походки) – 47%. У одного из двух пациентов с первично-множественными глиомами (второй очаг супратенториальной локализации) отмечена пароксизмальная симптоматика.

Гистологические и молекулярные характеристики

Гистологические препараты были независимо оценены тремя квалифицированными патоморфологами и включение пациента в исследование происходило только в случае однозначного решения всех трех специалистов о принадлежности данной опухоли к группе астроцитом grade 3 = анапластических астроцитом (согласно классификации WHO CNS tumors 2016 года). Среднее

значение индекса Ki-67 составило 15% (колебалось от 8% до 50%). Молекулярно-генетическое исследование выявило наличие IDH1-мутации в 6 случаях, метилирование промотера гена MGMT в 5 случаях и мутацию H3F3AK27 у 1 пациента.

Гистологические и иммуногистохимические признаки астроцитом grade 3 мозжечка представлены на рисунке 105

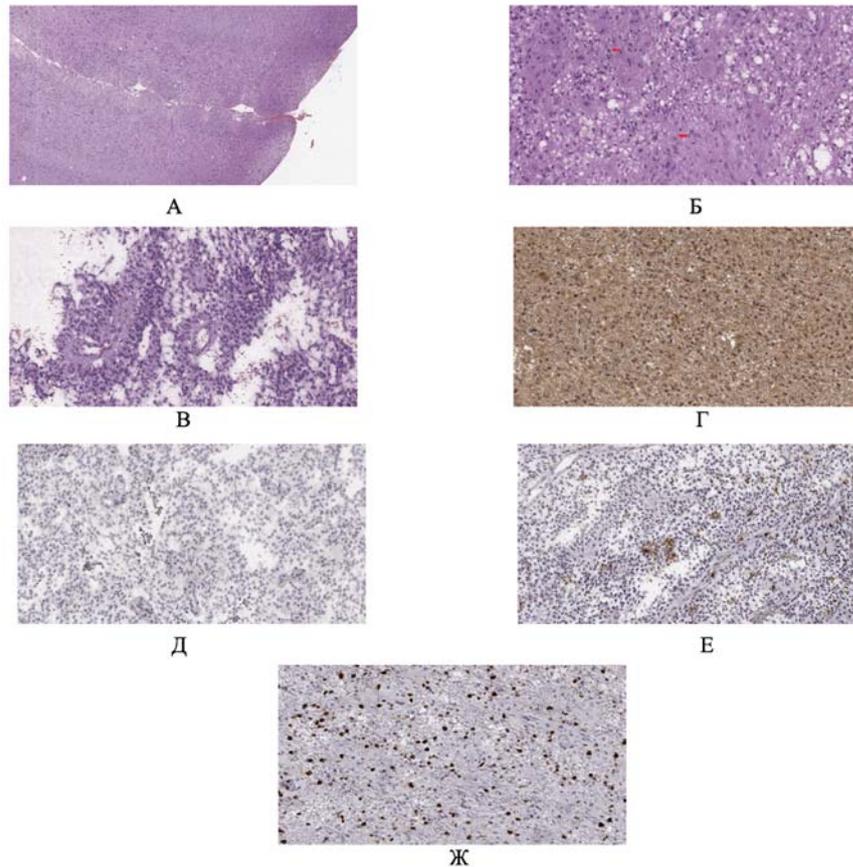


Рисунок 105 -. Гистологические и иммуногистохимические признаки астроцитом grade 3 мозжечка: А - Диффузная инфильтрация опухолью коры мозжечка.

Окраска гематоксилином и эозином, увеличение x50; Б - Типичная картина астроцитарной глиомы с признаками анаплазии, микрокистой дегенерацией нейропиля и митотическими фигурами (красные стрелки). Окраска гематоксилином и эозином, увеличение x200; В - Формирование периваскулярных структур. Окраска гематоксилином и эозином, увеличение x200
 Г -. Тотальная цитоплазматическая экспрессия GFAP. Иммуногистохимическая реакция с антителами к GFAP, увеличение x200; Д - Отсутствие экспрессии ЕМА.

Иммуногистохимическая реакция с антителами к ЕМА, увеличение x200;

Е- Мембранная экспрессия CD45 в немногочисленных лимфоцитах;

Ж - Иммуногистохимическая реакция с антителами к CD45, увеличение x200

Варианты лечения и его результаты

В 11 случаях опухоль была удалена радикально, в 3 выполнено частичное ее удаление, в 1 операция ограничилась открытой биопсией новообразования. В одном случае возникла необходимость в проведении повторной операции ввиду развития рецидива опухоли: во время первичной операции удалось достичь радикального удаления опухоли, между операциями адъювантное лечение не проводилось, во время второй операции удаление было парциальным ввиду распространения опухоли на стволовые структуры. Ликворшунтирующие операции проведены 2 пациентам в сторонних клиниках до поступления в Центр нейрохирургии в 1 случае после удаления опухоли в Центре.

В послеоперационном периоде 14 пациентов из 15 получали адъювантное лечение: в 10 случаях комбинированное химиолучевое лечение, в 2 изолированно лучевую и в 2 – химиотерапию темозоломидом. Средняя продолжительность периода общей выживаемости для 14 пациентов составила 50 месяцев, при этом данный показатель для 4 из этих пациентов превысил 100 месяцев, и они оставались живы к моменту окончания исследования. Один пациент выпал из катамнеза в связи с переездом в другую страну.

Клиническое наблюдение 13

Женщина 47 лет, опухоль выявлена 9 лет назад в связи с неспецифическими жалобами. За период наблюдения отмечается увеличение размеров опухоли, накопление контрастного препарата по нижнему контуру (Рисунок 106).

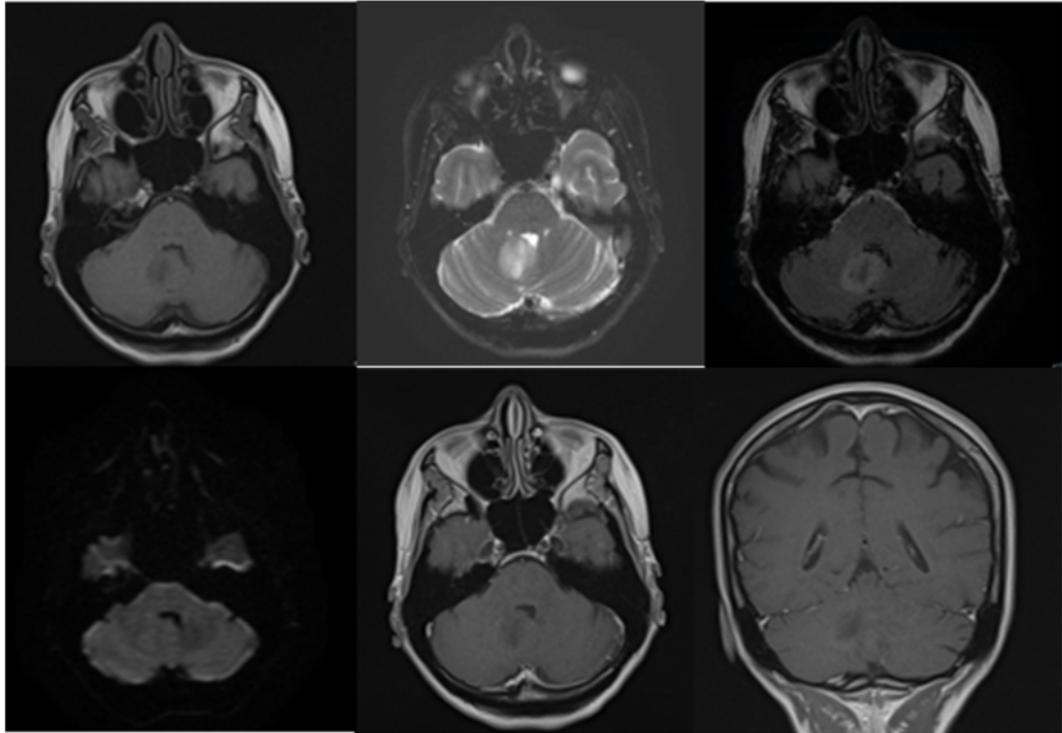


Рисунок 106 - МР-исследование пациентки с астроцитомой grade 3 мозжечка в режимах (последовательно): T1WI, T2WI, T2-FLAIR, DWI, T1 с контрастным усилением, аксиальные и коронарные снимки

Сравнение основной и контрольной групп

Как было сказано ранее, пациенты в обеих группах были идентичны по возрасту, полу, проценту положительных IDH-мутаций и протоколам адъювантной терапии. Удивительно, что при соблюдении этого условия, различия в продолжительности периода общей выживаемости были (хотя и не достоверно) в пользу пациентов с субтенториальными опухолями – 50 месяцев в группе астроцитом grade 3 мозжечка и 36,5 месяцев в группе аналогичных опухолей супратенториальной локализации.

Для того, чтобы протестировать эффект наличия IDH-мутации на выживаемость мы использовали метод регрессии Кокса – наличие названной мутации оказалось достоверным предиктором выживаемости (снижало риск летального исхода на 32,1%, $p < 0,001$).

Данные о метилировании MGMT-промотора были доступны только для основной группы пациентов. По результатам исследования стало очевидным, что положительный MGMT статус имеет пограничный негативный эффект на

показатель выживаемости ($p=0,0916$).

В связи с тем, что все предшествующие исследования опубликованы несколько десятилетий назад, никакой информации о молекулярно-генетическом профайле опухолей не могло быть представлено.

Результаты нашего исследования согласуются с немногочисленными работами, посвященными этой тематике в вопросе продолжительности периода общей выживаемости не только для астроцитом grade 3 мозжечка, но и для супратенториальных опухолей: в исследовании Strowd et al. [301] средний период общей выживаемости для супратенториальных астроцитом grade 3 в эру использования темозоломида составил 36,7 месяца. В этой связи интересен тот факт, что оба пациента с второй, супратенториальной, опухолью в нашем исследовании продемонстрировали существенно более короткий период общей выживаемости, чем в среднем по группе – 9 и 9,3 месяца, соответственно. Возможно, не только множественный характер опухоли, но и ее иное биологическое поведение могли оказать влияние на результат лечения. Интересно, что наиболее пожилой из пациентов группы продемонстрировал 20-месячный период общей выживаемости. Он был прооперирован дважды и скончался после распространения опухоли на стволовые структуры.

Rizk et al. [267] сообщает, что 4 из 8 пациентов с астроцитомой grade 3 мозжечка пережили 7-летний рубеж без признаков рецидива опухоли.

В этой связи сравнение сроков общей выживаемости у пациентов с астроцитомами grade 3 мозжечка и аналогичными опухолями супратенториальной локализации обнаруживает любопытный феномен: злокачественные опухоли мозжечка логично должны были бы приводить к более скорому ухудшению состояния пациента, чему способствует их рост в малом по объему замкнутом пространстве задней черепной ямки и компрессия стволовых структур, а также риск развития гидроцефалии. Более того, вовлечение ствола мозга в опухолевый процесс при прогрессии опухоли также приведет к катастрофическим последствиям. Тем не менее, результаты нашего исследования и цитируемых выше работ доказывают обратное: продолжительность периода общей выживаемости у

пациентов с супратенториальными астроцитомами grade 3 значительно ниже (отсутствие статистической достоверности, на наш взгляд, может быть объяснено малым объемом выборки). В поддержку этого наблюдения выступает тот факт, что подобная закономерность зарегистрирована и для глиобластом мозжечка: в серии наблюдений Yang et al. [366] из 28 пациентов с глиобластомами червя и гемисфер мозжечка средняя продолжительность жизни после операции составила 14,3 месяца. В мультицентровом исследовании, проводимом Weber et al. [348] на клиническом материале 45 случаев, продолжительность периода общей выживаемости для пациентов с глиобластомами мозжечка и супратенториальных структур оказалась идентичной и составила 10 месяцев. Подобные же результаты получили и Babu с соавторами [45], проанализировала данные SEER database – по их данным, срок выживаемости был идентичен в этих двух группах и составил 7 месяцев. Следует, однако, отметить, что в цитируемых выше работах возраст пациентов с супратенториальными глиобластомами был выше и это могло повлиять на результаты исследований. В нашей работе пациенты основной и контрольной групп были подобраны в строгом соответствии друг с другом, в том числе и по возрасту.

Убедительных объяснений этому феномену к настоящему времени нет. Одной из возможных причин – так же, как и редкости встречаемости злокачественных глиом мозжечка – называют дефицит субстанции Р в ткани мозжечка. Это аминокислота является активным нейротранмиттером с относительно высокой концентрацией в больших полушариях и стволе мозга, но не в мозжечке. В одном исследовании показана ключевая роль субстанции Р в развитии глиобластомы [155].

Довольно неожиданным результатом исследования стал высокий процент выявления IDH-мутации в астроцитомах grade 3 мозжечка – 40%. В аналогичном исследовании Picart et al. [251], основанном на 17 случаях глиобластом мозжечка, ни в одном из них не было выявлено IDH-мутации. Хорошо известный факт – наличие мутации IDH в случае супратенториальных глиом существенно улучшает прогноз лечения пациента [83, 158]. Результаты нашего исследования

подтверждают эту закономерность для обеих групп (суммарно). К сожалению, ввиду малого объема исследуемой группы подтвердить или опровергнуть ее изолированно для пациентов с астроцитомами grade 3 мозжечка не удалось.

Результаты нашего исследования также указывают на значимость метилирования промотера MGMT как фактора, определяющего прогноз лечения, однако эффект остается пограничным также ввиду небольшого объема выборки.

Кроме того, пациенты в исследуемой группе достоверно чаще, чем в контрольной, демонстрировали мультифокальный характер поражения головного мозга (13% против 4,4%). Возможно, вовлечение в опухолевый процесс мозжечка – лишь поздняя стадия развития заболевания, манифестировавшего супратенториальной опухолью. В пользу этой гипотезы свидетельствует существенно более короткий период общей выживаемости у обоих этих пациентов в сравнении со средним в группе (9 и 9,3 месяца против 50 месяцев).

Это небольшое по количеству клинических случаев исследование продемонстрировало явные отличительные особенности астроцитом grade 3 мозжечка – более длительный период общей выживаемости, относительно высокий процент IDH-мутации и множественного поражения головного мозга. Принимая во внимание эти данные, есть основания полагать, что астроцитомы grade 3 мозжечка отличаются от аналогичных супратенториальных опухолей и возможно составляют отдельную подгруппу.

7.2 Плеоморфная ксантоастроцитома grade 3

Исследование носило ретроспективный характер. Поиск в базе Центра нейрохирургии по диагнозу «плеоморфная ксантоастроцитома» за период 2000-2020 годы выявил 307 пациентов, из которых 265 имели диагноз собственно «плеоморфная ксантоастроцитома (grade 2)», а 42 - «анапластическая плеоморфная ксантоастроцитома (grade 3)».

Все плеоморфные ксантоастроцитомы grade 3 локализовались в головном мозге; 41 из них супратенториально, в одном случае опухоль поражала покрышку моста мозга. Среди супратенториальных опухолей преобладала локализация в

височной доле (12 пациентов, 29,3%) в том числе в 1 случае с последующим экстракраниальным распространением в подвисочную ямку, потребовавшем серии повторных вмешательств; затем следовала теменная (9 пациентов, 22%), лобная (4 пациентов, 9,75%), затылочная (3 пациентов, 7,3%) и у 13 пациентов (31,7%) опухоль распространялась на 2 смежные доли и/или мозолистое тело. Более чем в $\frac{1}{4}$ случаев (27%) опухоль распространялась на несколько смежных долей. В 40% случаев она имела кистозный компонент (Рисунок 107).

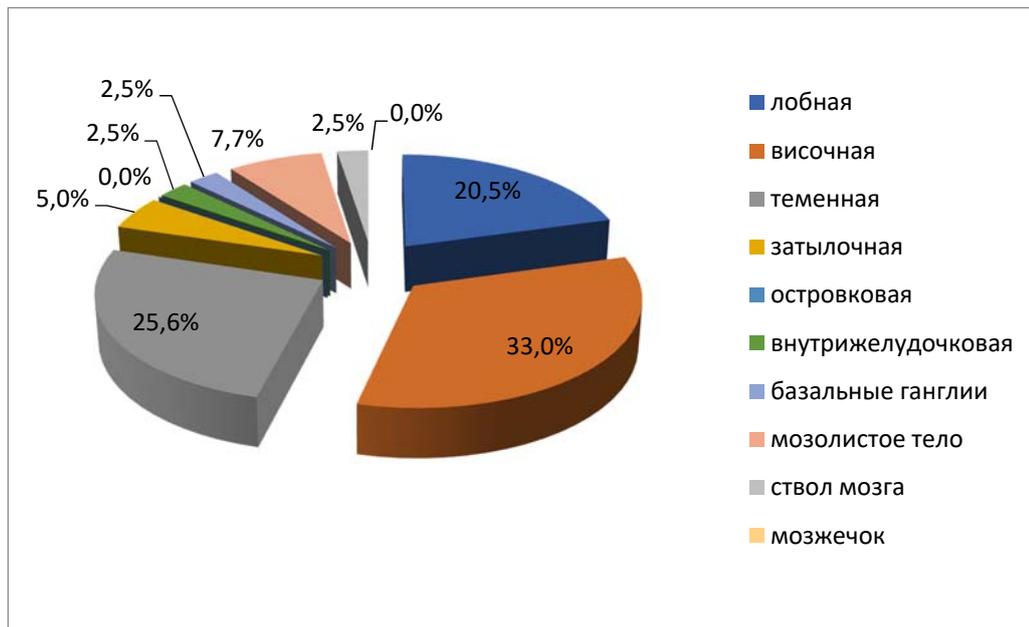


Рисунок 107 - Локализация опухолей в головном мозге

Заболевание манифестировало в виде появления общемозговых симптомов – нарастающей головной боли, тошноты, рвоты – у 18 пациентов (40,4%), в 16 случаях (38,1%) первым клиническим проявлением было возникновение пароксизмальной симптоматики, причем у 9 пациентов приступы были первично-генерализованными, у 7 – парциальными; у 8 пациентов (19%) заболевание дебютировано фокальным неврологическим дефицитом (в виде гемипареза, гемианопсии и т.д.); у 1 пациента (2,4%) опухоль выявлена в качестве случайной находки в результате МРТ-обследования после легкой черепно-мозговой травмы. Установление гистологического диагноза производилось в соответствии с Классификацией опухолей центральной нервной системы WHO 2016 года

методами светооптической микроскопии, иммуногистохимического и молекулярно-генетического исследования на выявление мутации в 15 экзоне (район кодонов 600-601) гена BRAF в ДНК, выделенной из образцов опухолевой ткани, фиксированных в формалине и заключенных в парафиновые блоки, методом прямого секвенирования по Сенгеру. Для этого использовался коммерческий набор BigDye Terminator v3.1 Cycle Sequencing RR-100 (“Applied Biosystems”, США), содержащий оптимизированные для проведения секвенсовой реакции количества дезоксинуклеотидтрифосфатов, флуоресцентно меченных дидезоксинуклеотидтрифосфатов (так называемых терминаторов) и ДНК-полимеразы.

Характеристика пациентов исследуемой группы представлена в таблице 12.

Таблица 12 - Характеристика пациентов исследуемой группы

№№	пол	возраст	кол-во операций	радикальность резекции	Ki-67	Мутация IDH	Метилирование MGMT	Мутация BRAF	Лучевая терапия	Химио-терапия	Применение ингибиторов тирозинкиназы	Пациент жив	Выживаемость, месяцы
1	Женский	2	1	Радикально	10	N/A	N/A	Да	Да	Да	Нет	жив	63,3
2	Мужской	3	3	Радикально	20	N/A	N/A	Нет	Да	N/A	Нет	жив	10,2
3	Мужской	3	2	Радикально	20	N/A	N/A	Нет	Нет	Нет	Нет	жив	19,6
4	Мужской	8	2	Радикально	30	N/A	N/A	Нет	Да	Да	Нет	скончался	10,2
5	Женский	8	1	Радикально	N/A	N/A	N/A	Нет	Да	Да	Нет	жив	44,4
6	Женский	9	2	Радикально	10	N/A	N/A	Нет	Да	Да	Нет	жив	24,5
7	Женский	11	2	Радикально	N/A	Нет	N/A	Да	Нет	Нет	Нет	скончался	120
8	Женский	12	6	Радикально	N/A	Нет	N/A	Да	Да	Да	Нет	скончался	79
9	Женский	12	1	Радикально	10	N/A	N/A	Да	N/A	N/A	Нет	жив	19,2
10	Женский	14	1	Радикально	N/A	N/A	N/A	Да	N/A	N/A	Нет	скончался	6,2
11	Мужской	14	1	Радикально	N/A	N/A	N/A	Да	N/A	N/A	Нет	жив	33,6
12	Мужской	16	4	Радикально	N/A	Нет	Нет	Да	Да	Да	Да	жив	46,5
13	Мужской	16	1	Радикально	N/A	Нет	Нет	Нет	N/A	Да	Нет	скончался	12,5
14	Женский	16	3	Нет	N/A	N/A	N/A	Да	N/A	N/A	Нет	N/A	N/A
15	Женский	17	2	Радикально	10	Нет	Да	Да	Да	Да	Да	жив	62,3
16	Мужской	17	1	Радикально	17	N/A	N/A	Да	N/A	N/A	Нет	жив	17,5
17	Женский	23	3	Радикально	10	N/A	N/A	Нет	Да	Да	Нет	скончался	54,6
18	Мужской	25	1	Нет	9	Нет	N/A	Да	Да	Да	Нет	жив	31
19	Женский	26	1	Нет	20	Нет	Нет	Нет	Нет	Да	Нет	скончался	4
20	Женский	26	3	Радикально	N/A	Нет	N/A	Да	N/A	N/A	Нет	жив	9,2
21	Мужской	26	1	Нет	10	N/A	N/A	Нет	Нет	N/A	Нет	жив	40,2
22	Женский	27	1	Радикально	10	N/A	N/A	Да	Да	Нет	Нет	жив	150,7
23	Женский	28	1	Радикально	20	Нет	N/A	Да	Да	Да	Да	жив	22,2
24	Женский	30	1	Радикально	N/A	N/A	N/A	Да	Да	Да	Да	жив	55,2
25	Женский	30	1	Радикально	20	N/A	N/A	Нет	Да	Да	Нет	жив	22,5
26	Женский	31	1	Нет	N/A	Нет	N/A	Нет	Да	Да	Нет	скончался	15,7
27	Женский	31	1	Радикально	8	N/A	N/A	Нет	Да	Да	Нет	жив	60,1
28	Мужской	34	1	Радикально	10	N/A	N/A	Да	Нет	Да	Нет	жив	41,3
29	Мужской	34	1	Радикально	N/A	Нет	Нет	Да	Да	N/A	Нет	жив	68,8
30	Женский	35	1	Радикально	25	N/A	Нет	Да	Нет	Нет	Да	жив	30,3
31	Мужской	37	3	Нет	30	Нет	Нет	Да	Да	Да	Да	жив	18,4
32	Женский	38	1	Радикально	25	Нет	Нет	Нет	Да	Да	Нет	скончался	7,7
33	Мужской	38	4	Радикально	N/A	N/A	N/A	Да	Да	Да	Да	жив	25,3
34	Мужской	38	1	Радикально	N/A	N/A	N/A	Да	Да	Да	Нет	скончался	48,6
35	Женский	40	1	Нет	8	N/A	N/A	Да	Да	Да	Нет	жив	21,6
36	Мужской	42	1	Радикально	N/A	Нет	Нет	Нет	N/A	N/A	Нет	скончался	3,4
37	Мужской	42	1	Радикально	8	Нет	N/A	Нет	Да	Да	Нет	жив	18,9
38	Мужской	44	2	Радикально	N/A	Нет	N/A	Да	Да	Да	Да	жив	10,1
39	Женский	52	1	Радикально	25	Нет	N/A	Нет	N/A	N/A	Нет	жив	15,6
40	Женский	53	1	Радикально	15	Нет	N/A	Нет	Да	Да	Нет	жив	39,4
41	Мужской	54	1	Радикально	N/A	N/A	N/A	Нет	Да	Да	Нет	жив	43,1
42	Мужской	57	1	Радикально	N/A	Нет	N/A	Нет	Да	Да	Нет	скончался	10,6

МР-характеристики плеоморфной ксантоастроцитомы grade 3

В данном исследовании были проанализированы МРТ-данные 38 пациентов с плеоморфными ксантоастроцитомами grade 3, выполненными перед проведением хирургического лечения. Патогномоничных признаков, позволяющих четко дифференцировать данную группу опухолей от остальных глиальных образований головного мозга высокой степени злокачественности, выявить не удалось. Все образования продемонстрировали разные сигнальные характеристики и паттерн накопления контрастного препарата. Картина патологического контрастирования варьировала от очагового (с формированием одного или нескольких солидных очагов накопления контрастного вещества) до гетерогенного накопления по типу “кольца” с формированием обширной некротической полости (в некоторых случаях нескольких полостей). Сигнальные характеристики в режимах T2 и T2-FLAIR варьировали от гипо- до гиперинтенсивных. В трех случаях визуализировались зоны геморрагических изменений в солидной части опухолей. Также нами было выявлено 3 наблюдения, в которых отмечалось утолщение и патологическое контрастирование прилежащих к опухоли отделов твердой мозговой оболочки. При этом инфильтрация мозговых оболочек при локализации опухолей в области коры головного мозга встречалась только в 50% случаев. В двух случаях в строме образований определялись множественные участки кистозных изменений, а в одном наблюдении вся опухоль представляла собой кистозное образование (в данном случае предоперационный дифференциальный диагноз проводился с паразитарным поражением).

Таким образом, МР-картина плеоморфных ксантоастроцитом grade 3 неспецифична и схожа с другими глиомами высокой степени злокачественности (другие астроцитомы, в том числе глиобластомы).

Рисунки 108-110 отражают примеры МР-картины плеоморфной ксантоастроцитомы grade 3.

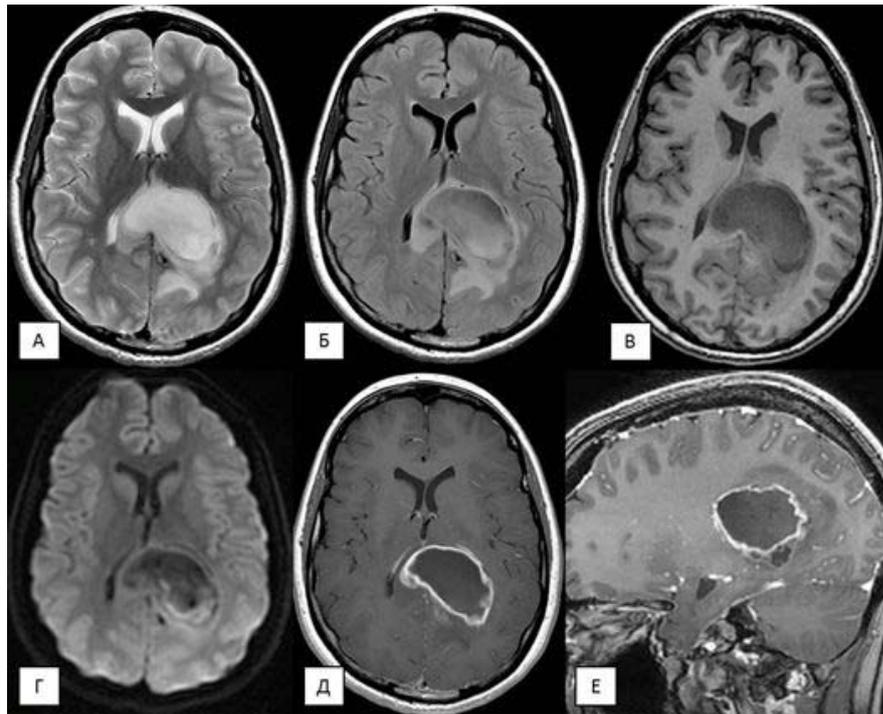


Рисунок 108 - Женщина, 31 год. При проведении МРТ визуализируется объемное образование валика мозолистого тела с обширной некротической полостью в центральных отделах и интенсивным патологическим контрастированием по контуру по типу кольца. А – T2, аксиальная проекция, Б – T2-FLAIR аксиальная проекция, В – T1, аксиальная проекция, Г – DWI, аксиальная проекция, Д – T1 после в/в введения контрастного препарата, аксиальная проекция, Е – T1 после в/в введения контрастного препарата, сагиттальная проекция

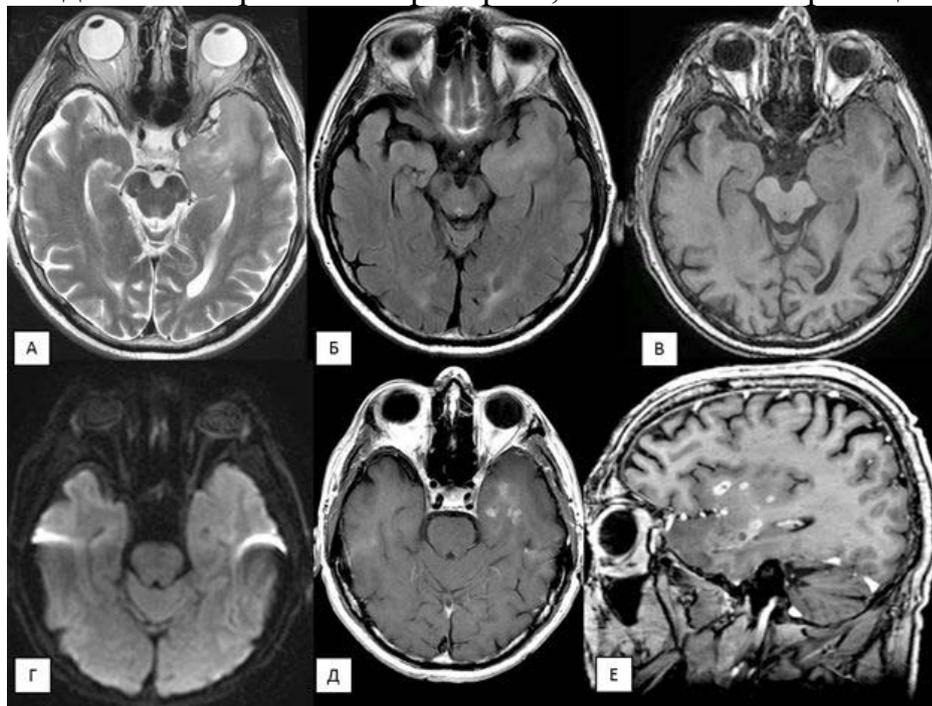


Рисунок 109 - Мужчина, 57 лет. Объемное образование левой височно-гиппокампулярной области с интенсивным гетерогенным глыбчатым патологическим контрастированием. А – T2WI, Б – T2-FLAIR, В – T1WI, Г – DWI, Д – T1WI после в/в введения контрастного препарата, Е – T1WI +C

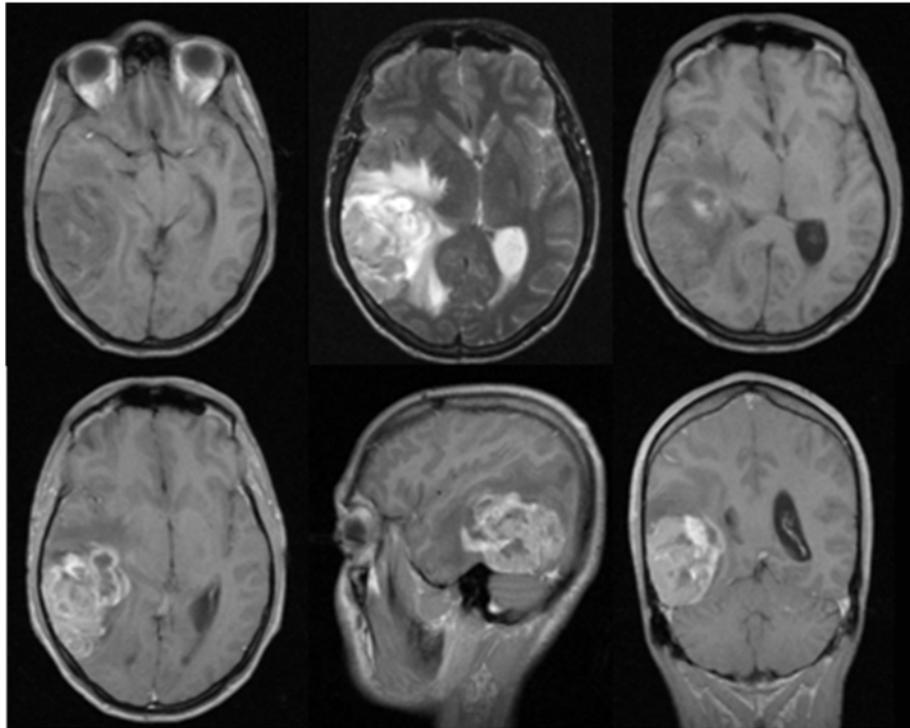


Рисунок 110 - Женщина, 35 лет. Объемное образование правой задневисочной области с интенсивным гомогенным патологическим контрастированием. Режимы исследования: T1WI, T2WI, T2-FLAIR, T1WI с контрастным усилением в аксиальной, сагиттальной и коронарной проекциях

Хирургическое лечение

Средняя продолжительность времени от возникновения первых симптомов до проведения хирургического лечения (первой операции) составила более года – 12,1 месяца – и варьировала от 15 дней до 144 месяцев.

22 (52,3%) пациента перенесли по одной операции, 13 (31%) - по две, 4 (9,5%) - по три; 2 (4,8%) - по 4 операции и 1 (2,4%) - 6 оперативных вмешательств. Кроме того, 1 (2,4%) пациенту последовательно выполнена стереотаксическая биопсия опухоли, а через 9 месяцев ее удаление.

Поскольку исследование носило ретроспективный характер и оценка радикальности удаления опухоли проводилась по протоколу оперативного вмешательства и послеоперационной КТ (в большинстве случаев, без использования контрастного препарата), мы приняли для описания полноты удаления бинарную систему: «радикально/не радикально».

Морфогенетические особенности плеоморфной ксантоастроцитомы grade 3

Установление гистологического диагноза плеоморфной ксантоастроцитомы grade 3 производилось в соответствии WHO CNS tumours 2021 года (светооптическая микроскопия парафиновых срезов, окрашенных гематоксилином и эозином, иммуногистохимическое исследование, определение мутации гена BRAF V600E методом метил-специфической ПЦР в режиме реального времени).

Морфологически анапластическая форма плеоморфной ксантоастроцитомы (grade 3) часто сохраняет клеточный и ядерный плеоморфизм, присущий доброкачественной форме (grade 2), с наличием многоядерных и одноядерных гигантских клеток, веретенноклеточных и ксантомоподобных участков, эозинофильных зернистых телец и очаговых лимфоидных инфильтратов, а также отграниченную форму роста при повышенной митотической активности, наличии очагов некроза, и в более редких случаях микрососудистой пролиферации (рисунок 111). Однако, в некоторых случаях (как при рецидивировании, так и при первоначальной диагностике), плеоморфизм может «стираться», а характер роста быть диффузным, что создает сложности в дифференциальной диагностике с глиобластомой, особенно с эпителиодной формой, в которой мутация гена BRAF встречается до 50% случаев.

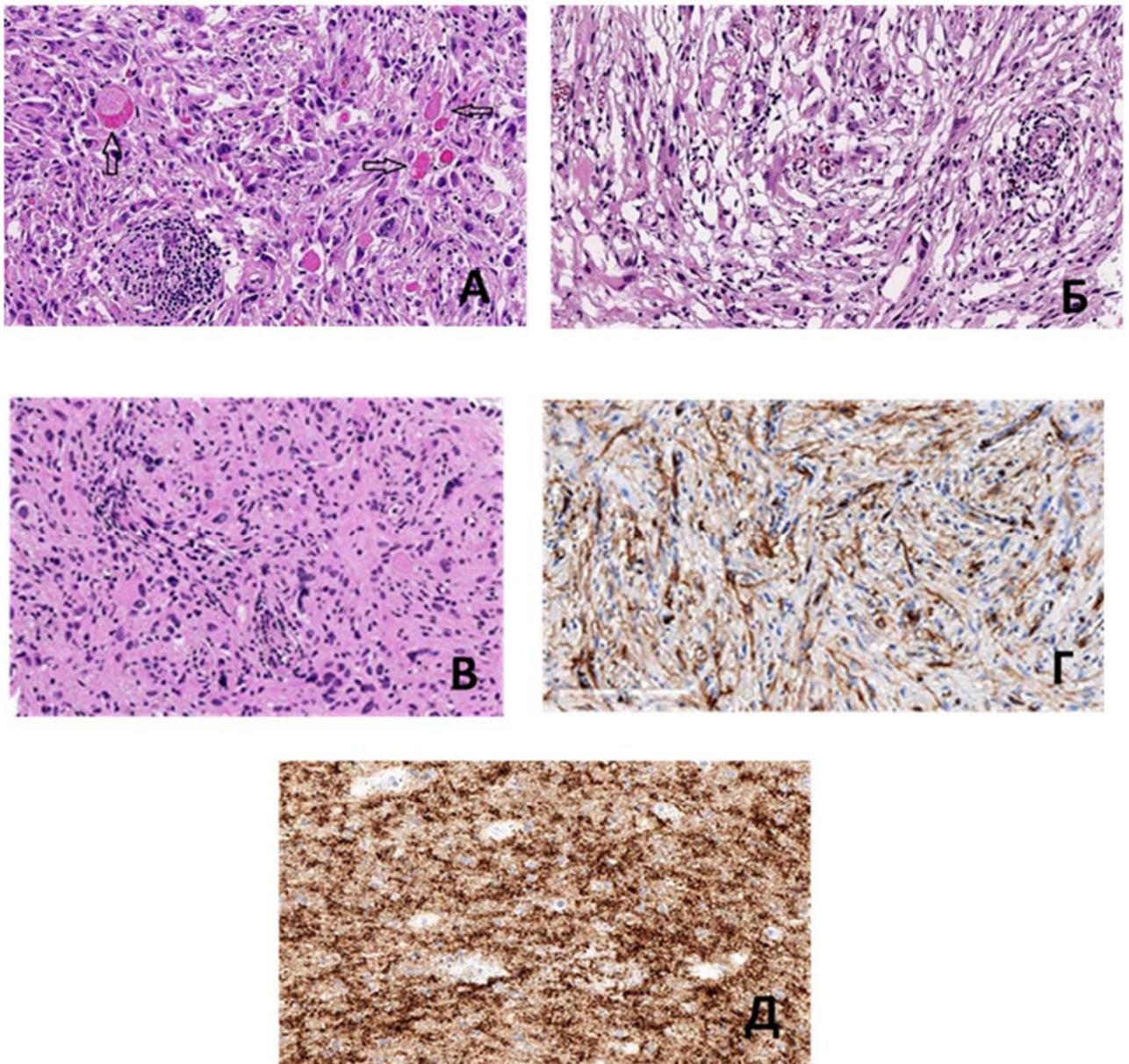


Рисунок 111 - Гистологическая и иммуногистохимическая картина плеоморфной ксантоастроцитомы grade 3: А - окраска гематоксилином-эозином (x200). Классическая гистологическая картина плеоморфной ксантоастроцитомы: плотное расположение клеточных элементов с выраженным клеточным и ядерным полиморфизмом, наличие зернистых эозинофильных телец (стрелки) и лимфоидный инфильтрат; Б - окраска гематоксилином-эозином (x200). Представлен участок, состоящий преимущественно из ксаноматозных клеток, имеющих оптически пустую цитоплазму с наличием лимфоидного инфильтрата; В - окраска гематоксилином-эозином (x200). Смешанная морфологическая картина с наличием веретенноклеточного компонента; Г - иммуногистохимическая окраска CD34 (x200). Фокальная мембранная экспрессия клетками опухоли; Д - иммуногистохимическая окраска synaptophysin (x200). В некоторых случаях опухоли имеют выраженную иммунопозитивность к synaptophysin

Среди пациентов исследуемой группы было 23 женщины (54,8%) и 19 мужчин (45,2%). Средний возраст составил 26,6 лет (варьировал от 2 до 57 лет), при этом 15 пациентов (35,7%) не достигли 18-летнего возраста.

У 35 пациентов (83,3%) опухоль была первично плеоморфной ксантоастроцитомой grade 3, у 7 (16,6%) - наблюдалась ее трансформация из плеоморфной ксантоастроцитомы grade 2 (доказанная повторными гистологическими исследованиями).

У 34 пациентов (81%) первое хирургическое вмешательство с целью удаления опухоли было выполнено в Центре нейрохирургии, у 8 – в других лечебных учреждениях. Общее количество операций варьировало от 1 (66,7% пациентов) до 6 (4,8% пациентов). Опухоль была удалена радикально при проведении хотя бы одной операции у 35 пациентов (83,3%); у 7 пациентов (16,7%) достичь радикальной резекции не удалось.

Ни в одном случае при исследовании IDH-мутации ее выявлено не было. Исследования метилирования промотера MGMT выполнено 9 пациентам и лишь в 1 случае (11,1%) было выявлено его наличие. BRAF V600E мутация исследовалась у всех пациентов и оказалась положительной у 23 из них (54,8%). Среднее значение индекса пролиферативной активности KI-67 составило 12,5%.

подавляющее большинство пациентов, катамнестические данные которых были доступны для анализа, в послеоперационном периоде получали адъювантную терапию – лучевую 81,8%, химиотерапию (в различных режимах) 87,1%. Таргетная терапия с применением ингибиторов тирозинкиназы в группе пациентов с BRAF-положительными опухолями проводилась лишь в 8 случаях (19%).

Глубина катамнеза составила 152 месяца, медиана катамнеза 34 месяца. У 21 из 29 (72,4%) пациентов с известным катамнезом зафиксирован рецидив опухоли в период наблюдения. Данные об общей выживаемости были доступны для 41 из 42 пациентов, 12 из них (29,3%) скончались. Медиана общей выживаемости составила 79 месяцев (4-152 месяца), при этом 7 (17%) пациентов продемонстрировали продолжительность общей выживаемости более 90 месяцев и 5 из них живы к моменту окончания исследования (Рисунок 112).

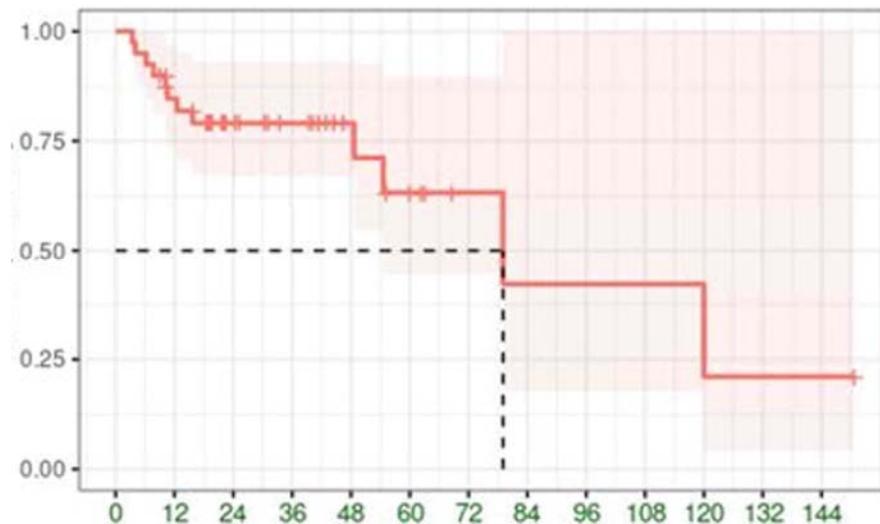


Рисунок 112 - Кривая общей выживаемости (Каплана-Майера) пациентов с плеоморфной ксантоастроцитомой grade 3

При анализе различных факторов, влияющих на прогноз лечения и, в частности, на продолжительность общей выживаемости, стало очевидно, что возраст установления диагноза (гистологической верификации плеоморфной ксантоастроцитомы grade 3, в том числе среди пациентов с трансформацией плеоморфной ксантоастроцитомы grade 2 в grade 3) не был статистически значимым фактором (log rank test, $p = 0,6237173$), также не выявлено зависимости от половой принадлежности ($p = 0,4391888$), количества проведенных операций ($p=0,9101383$), радикальности резекции опухоли ($p = 0,4335878$), анамнеза (первичная плеоморфная ксантоастроцитома grade 3 или плеоморфная ксантоастроцитома grade 2 с трансформацией в grade 3), проведения лучевой ($p=0,940878$) и химиотерапии ($p = 0,0812234$) в послеоперационном периоде.

Достоверно оказывали влияние на прогноз лечения и общую выживаемость значение индекса пролиферативной активности опухоли Ki-67 ($p = 0,0242579$) и наличие BRAF-мутации ($p = 0,0079195$) вне зависимости от применения ингибиторов протеинтирозинкиназы.

Относительно безрецидивной выживаемости, ее медиана составила 13,4 месяца. Статистически значимым фактором, влияющим на данный показатель, стал только индекс пролиферативной активности Ki-67 ($p = 0,0059767$).

Плеоморфная ксантоастроцитома grade 3 – чрезвычайно редкая опухоль ЦНС. К настоящему моменту информация о ней в мировой литературе представлена преимущественно описанием отдельных клинических наблюдений и очень небольших серий. Крупнейшая по количеству наблюдений работа Rodrigues et al.[268], проанализировавших 62 случая плеоморфной ксантоастроцитомы grade 3, однако она основана на данных SEER database (Surveillance, Epidemiology, and End Results). Наша работа представляет наиболее крупную серию наблюдений пациентов с плеоморфной ксантоастроцитомой grade 3 из одной клиники – 42 пациентов. На основании базы данных Центра нейрохирургии за 20-летний период можно достаточно определенно говорить о соотношении встречаемости плеоморфной ксантоастроцитомы grade 3 и плеоморфной ксантоастроцитомы grade 2, которая, по результатам нашего исследования, составила 1:6,3.

С учетом крайней редкости патологии, авторы большинства публикаций, за исключением описаний отдельных наблюдений, уделяли особое значение анализу методов лечения и факторов, влияющих на прогноз (что было несколько затруднительно с учетом недостаточного объема выборки). Наибольший интерес с этой позиции представляет вышеупомянутая статья Rodrigues et al.[268]. Согласно полученным ими данным, средняя продолжительность жизни (общая выживаемость) составила 51 месяц, что существенно ниже нашего результата – 79 месяцев. Безусловно, на эти результаты может влиять возрастная принадлежность пациентов в исследуемой группе (соотношения пациентов взрослого и детского возраста). В работе Rutkowski et al.[273] этот показатель составил 87 месяцев, однако данное исследование базировалось лишь на 8 пациентах.

Говоря о предикторах эффективности лечения и длительности периода общей и безрецидивной выживаемости, следует отметить, что по результатам нашей работы, статистически достоверное влияние на эти показатели имели лишь значение индекса пролиферативной активности и наличие BRAF V600E мутации вне зависимости от применения ингибиторов протеинтирозинкиназы.

В обзоре литературы Liu et al. [194] утверждают, что у пациентов молодого возраста с плеоморфной ксантоастроцитомой grade 3 прогноз лечения лучше, чем

у взрослых, однако ни результаты нашей работы, ни другого относительно крупного исследования (Rodrigues et al., 56 месяцев у детей младше 18 лет и 46 месяцев у взрослых, на материале 62 пациентов из SEER database) не подтверждают их данных [268].

Полученные нами результаты относительно факторов, влияющих на прогноз лечения, выглядят несколько обескураживающе, поскольку для злокачественных глиом, к которым плеоморфная ксантоастроцитома grade 3, безусловно, принадлежит, широко известен факт зависимости общей и безрецидивной выживаемости от возраста дебюта заболевания, радикальности удаления опухоли, использования в схеме лечения адъювантной терапии [90, 131]. Наши данные можно было бы объяснить небольшим объемом выборки, однако Rodrigues et al. также не обнаружили зависимости общей и безрецидивной выживаемости от названных факторов [268]. Choudry et al. в своей работе показали [81], что пациенты с плеоморфной ксантоастроцитомой grade 3 демонстрировали частые рецидивы опухоли и после ее радикального удаления. Их данные согласуются с полученными нами результатами – опухоль была удалена радикально при проведении хотя бы одной операции в 83,3% случаев, однако ее рецидивирование привело к необходимости повторных вмешательств у 1/3 пациентов (в отдельных случаях до 5 повторных вмешательств). Следует сказать, что реальная частота повторных операций в исследуемой группе могла быть выше – наши знания о ней ограничены неполными катамнестическими сведениями.

Vu et al в своем исследовании [338] не нашли зависимости продолжительности периода общей выживаемости от радикальности удаления плеоморфной ксантоастроцитомы grade 3 (однако доказали взаимосвязь безрецидивной выживаемости и объема резекции). На основании результатов лечения пациентов собственной серии, Rutkowski et al. называют радикальность резекции опухоли «неоднозначным» предиктором прогноза для плеоморфной ксантоастроцитомы grade 3 [273].

Учитывая злокачественную природу опухоли, адъювантная терапия (лучевая и химиотерапия) в нашей группе пациентов назначалась более чем в 80%

случаев, однако ее достоверного влияния на прогноз также отмечено не было. Схожие результаты получены и в наиболее крупном по количеству наблюдений исследовании (Rodrigues et al. [268]). Эффективность применения альтернативного варианта лечения – использования ингибиторов протеинтирозинкиназы – задокументирована как на основании нейровизуализационных, так и клинических результатов лечения, сопровождающихся, однако, возникновением ряда побочных эффектов [183, 315]. К сожалению, у данных опухолей часто развивается резистентность к таргетной терапии с быстрым развитием рецидива [315]. Следует, однако, помнить, что частота встречаемости мутации BRAF V600E в группе пациентов с плеоморфной ксантоастроцитомой grade 3 далека от 100%. В относительно крупной серии Schindler et al. [279] (23 пациента) этот показатель составил 65%, в исследовании Dias-Santagata et al. 17% [94], в работе Schmidt et al – 50% [280]. В нашей работе частота BRAF-мутации, которая исследовалась у всех пациентов, составила 54,8%, что вполне согласуется с опубликованными ранее данными.

Бевацизумаб также успешно используется для лечения пациентов этой группы, в том числе в сочетании с ингибиторами протеинтирозинкиназы [315].

В нашей группе лишь единичные пациенты получали химиотерапию по схеме PCV (полной или редуцированной) и/или бевацизумаб, что не позволило нам сделать статистически достоверных выводов об эффективности данных препаратов в схеме лечения пациентов с плеоморфной ксантоастроцитомой grade 3. Несколько отдельных сообщений, основанных на лечении единичных пациентов, говорят об успешном применении винкристина и карбоплатина в этой группе пациентов [200, 236], однако в целом роль адъювантной терапии в лечении пациентов с плеоморфной ксантоастроцитомой grade 3 остается не до конца изученной. Rutkowski et al. [273] также показали низкую эффективность лучевой и химиотерапии с точки зрения превентивности диссеминации опухоли, поскольку у 3 из 4 наблюдаемых ими пациентов с плеоморфной ксантоастроцитомой grade 3, получивших после операции эти виды адъювантной терапии, отмечалась диссеминация опухолевого процесса в головном и спинном мозге.

По данным Choudry et al. [81], средний период от момента операции до развития рецидива плеоморфной ксантоастроцитомы grade 3 составляет 14 месяцев. При этом, согласно результатам их работы, первичные плеоморфные ксантоастроцитомы grade 3 имеют более короткий безрецидивный период в сравнении с плеоморфными ксантоастроцитомами grade 3, возникших в результате трансформации плеоморфной ксантоастроцитомы. Мы в своем исследовании не обнаружили подобной зависимости.

Тем не менее, с учетом биологической природы опухоли, ее максимально возможное радикальное удаление, а также применение лучевой и химиотерапии, и ингибиторов протеинтирозинкиназы (в случае BRAF-позитивных опухолей) представляются нам обязательными условиями лечения пациентов с плеоморфной ксантоастроцитомой grade 3.

Плеоморфная ксантоастроцитома grade 3 – очень редкая опухоль с рядом индивидуальных особенностей. Несмотря на отсутствие патогномоничных МР-признаков (что делает невозможным ее отличие от других злокачественных глиом), плеоморфная ксантоастроцитома grade 3 характеризуется достаточно четкими морфологическими особенностями и высокой (в сравнении с другими глиомами) частотой встречаемости BRAF V600 E мутации. Прогноз лечения пациентов с этим диагнозом в меньшей степени зависит от таких широко известных предикторов как возраст, объем резекции опухоли и применение адъювантной терапии по не вполне ясным пока причинам. Тем не менее, за неимением альтернативы, целесообразно проведение терапии по стандартной для злокачественных глиом схеме.

Заключение

Настоящая работа базируется на 720 клинических случаях пациентов с астроцитомой, олигодендроглиомой или плеоморфной ксантоастроцитомой grade 3, прооперированных в Центре нейрохирургии за период с 2016 по 2020 год. Это крупнейшее к настоящему времени исследование столь редкой нозологии, проведенное в одном центре по единому протоколу, в «молекулярную эру», что позволило избежать методологических неточностей.

В вопросе диагностики опухолей grade 3, как и других глиом, «золотым стандартом», безусловно, остается МРТ в различных режимах. В течение ряда лет вопрос контрастирования стромы этой группы опухолей рассматривался достаточно традиционно – ряд исследователей выделяли только 2 группы (накапливающие и не накапливающие контрастный препарат опухоли), а вариант накопления обычно описывался как «мозаичный». Более подробный анализ этого признака позволил выделить 4 варианта – от неконтрастируемой опухоли до накапливающей контрастный препарат по типу «кольца» (глиобластома-подобный). Наше исследование показало, что и астроцитомы grade 3, и олигодендроглиомы grade 3 могут демонстрировать 7 типов накопления контрастного препарата (восьмой вариант – отсутствие признаков его накопления). Кроме того, очень важным результатом исследования стал факт наибольшего по частоте встречаемости варианта как раз в виде отсутствия признаков накопления контрастного препарата – и в группе астроцитом grade 3 (37%), и в группе олигодендроглиом grade 3 (46%). Эти данные противоречат устоявшемуся мнению о том, что глиомы grade 3 в большинстве случаев «мозаично» накапливают контрастный препарат.

Полученные результаты расширили наше понимание о нейровизуализационных признаках данной группы опухоли и позволили чаще предполагать верный гистологический диагноз на дооперационном этапе.

Другим немаловажным результатом настоящей работы стало дополнение

наших знаний о феномене несоответствия режимов T2 и T2-FLAIR (T2-FLAIR mismatch phenomenon). Он был описан Patel et al. [245] и стал одним из уникальных диагностических признаков глиальных опухолей: при наличии вышеназванного несоответствия режимов МР-исследования, все без исключения опухоли при морфогенетическом анализе демонстрировали астроцитарную структуру, наличие мутации IDH и отсутствие ко-делеции 1p/19q. В пионерской работе Patel et al. [245] частота встречаемости феномена T2-FLAIR mismatch составила 12% в экспериментальной группе (125 пациентов) и 17% в группе валидации новой зависимости (60 пациентов). Broen et al. [58] сообщают о более высокой встречаемости названного признака – 25%. Еще более высокий процент встречаемости признака в группе IDH1-мутантных астроцитом grade 2 получен в работе Deguchi et al. [89] и составил 45%. В нашем исследовании частота изучаемого признака оказалась несколько ниже и составила 9,5%.

В ранее опубликованных работах, посвященных феномену T2-FLAIR mismatch, исследуемые группы состояли из пациентов с глиомами grade 2 и небольшого количества пациентов с астроцитомами/олигодендроглиомами grade 3, но при этом отдельно подчеркивалось отсутствие контрастного усиления в строме опухоли [58, 245]. Более того, его отсутствие называлось в качестве необходимого условия для выявления феномена T2-FLAIR mismatch. Результаты настоящей работы убедительно демонстрируют возможность выявления признака T2-FLAIR mismatch в группе пациентов с астроцитомами grade 3, накапливающими контрастный препарат. Данная особенность была зарегистрирована в 8 случаях из 22 пациентов с названным феноменом (36,4%). Более того, у 3 пациентов из 8 контрастное усиление было интенсивным.

В целом, следует отметить, что данный признак в более ранних работах исследовался в основном в смешанной категории пациентов (астроцитом grade 2 и grade 3), с явным преобладанием grade 2 – очевидно, именно из-за того, что более злокачественные формы астроцитом чаще накапливают контрастный препарат и по определению считались опухолями, у которых регистрация данного феномена невозможна. Однако именно для более злокачественных форм с возможно более

неблагоприятным прогнозом возможность дооперационного предположения (без использования таких сложных режимов МРТ как МР-перфузия или МР-спектроскопия) о генетическом статусе опухоли является более важной.

При сравнении в нашем исследовании основной группы и подгруппы с признаком T2-FLAIR mismatch было установлено, что средний возраст пациентов с зарегистрированным МР-феноменом был достоверно ниже, чем в основной группе (34 против 42,7 лет), а среди накопивших контрастный препарат в этой подгруппе лишь 1 пациент из 8 достиг 40-летнего возраста.

Сопоставляя результаты МР-исследований в режиме T1 с контрастным усилением для основной группы и подгруппы с феноменом T2-FLAIR mismatch, было установлено, что опухоли основной группы накапливали контраст достоверно чаще (55,8% против 36,4%), а процент выраженного накопления контрастного препарата опухолью в группах оказался сопоставим (46,7% в основной против 37,5% в подгруппе феномена T2-FLAIR mismatch). Таким образом, нам удалось продемонстрировать независимость признака T2-FLAIR mismatch от степени злокачественности (grade) опухоли и накопления контрастного препарата ее стромой.

Сложно переоценить значимость феномена T2-FLAIR mismatch для диагностики и, что важнее, прогнозирования тактики лечения, планирования радикальной операции в случае вовлечения функционально значимых зон мозга. Этот вопрос широко освещался в ряде работ для диффузных глиом grade 2 [292, 143, 357]. Безусловно, выбор тактики лечения в случае глиом grade 3 не менее актуален и, формируя ее, следует использовать всю доступную информацию.

Kawaguchi et al. [157] в своей работе оценили влияние радикального удаления опухоли на прогноз в группе пациентов с астроцитомами grade 3 в зависимости от наличия мутации IDH1 и без ко-делеции 1p/19q: выяснилось, что в подгруппе IDH1-негативных глиом, так же, как и в подгруппе глиом с ко-делецией 1p/19q, радикальность удаления опухоли не оказывала достоверно значимого влияния на прогноз лечения (безусловно, различия в сроках выживаемости между этими подгруппами были явными). При этом в подгруппе опухолей с молекулярно-

генетическим статусом IDH1+ 1p/19q- радикальность удаления значимо влияла на прогноз заболевания. Наша работа демонстрирует возможность регистрации феномена T2-FLAIR mismatch и для астроцитом grade 3, вне зависимости от накопления ими контрастного препарата.

ПЭТ-КТ исследования с различными радиофармпрепаратами используются в нейроонкологии как для диагностики глиом, так и для контроля ответа опухоли на адьювантную терапию. Использование этой модальности исследования в целях диагностики, наверное, наиболее целесообразно в группе астроцитом и олигодендроглиом grade 3, когда МР-характеристики опухоли остаются неубедительными с точки зрения степени злокачественности опухоли (особенно в случаях, когда ее строма не накапливает контрастный препарат). Результаты исследований в дополнительных режимах, таких как МР-спектроскопия или МР-перфузия, также далеко не всегда могут пролить свет на гистологическую природу и степень злокачественности опухоли.

Большинство работ, посвященных этой тематике, включали в исследуемую группу пациентов с глиальными опухолями различных гистологических групп и степеней злокачественности, причем глиомы grade 3 в этой когорте почти всегда оказывались в меньшинстве, подчас будучи представлены лишь единичными наблюдениями. Объем клинической серии данной работы (78 пациентов) позволил обнаружить статистически значимые взаимоотношения по ряду нейровизуализационных параметров.

Результаты проведенных ранее исследований с использованием разнообразных РФП для оценки их индекса накопления в различных группах глиальных опухолей продемонстрировали ряд закономерностей: Shinozaki et al. [285] показали, что для астроцитарных глиом справедливо правило увеличения ИН РФП при повышении grade опухоли. Hatakeyama et al. [127] обнаружили статистически значимые различия этого показателя только между диффузными и анапластическими астроцитомами; в противовес им, Kato et al. [156] продемонстрировали различия ИН РФП для диффузных, анапластических астроцитом и глиобластом. Настоящее исследование ставило своей целью

изучение закономерностей накопления МЕТ только в группе глиом grade 3 с одновременной оценкой МР-характеристик опухоли. При сравнении объемов опухоли по данным МРТ и ПЭТ в 3 группах (астроцитом grade 3 IDH+, астроцитом grade 3 IDH- и олигодендроглиома grade 3) стало очевидным, что наибольший общий объем опухоли (по МРТ в режиме T2-FLAIR) был зарегистрирован в группе астроцитом grade 3 IDH+; однако, эти опухоли характеризовались наименьшим уровнем накопления РФП и минимальным среди 3 групп объемом метаболически активной ткани при ПЭТ-сканировании. Возможно, этот факт объясняется особенностями эволюции IDH-позитивных астроцитом grade 3, возникающих в результате многолетнего процесса малигнизации диффузных астроцитом, участки анаплазии в которых могут возникать в хаотичном порядке. Их количество (а значит, и метаболический объем) на разных этапах глиомогенеза могут существенно отличаться в популяции пациентов с одноименными опухолями. Это обуславливает, на наш взгляд, отсутствие зависимости между общим и метаболическим объемом опухоли, а также уровнем их метаболической активности, то есть ИН ^{11}C -метионина. В поддержку этой концепции выступает и наличие положительной умеренной корреляционной связи между общим объемом опухоли и объемом ее контрастируемой части. Длительный период времени, который проходит от начала процесса малигнизации диффузной астроцитомы IDH+ в астроцитому grade 3 IDH+ до момента ее первичной диагностики, объясняет большой объем и большее количество участков анаплазии, соответствующих, по данным ряда исследователей, зонам накопления парамагнетика при МР-исследовании и участкам гиперфиксации РФП [294].

В группе астроцитом grade 3 IDH- объем опухоли, хотя и недостоверно, был меньше, чем у астроцитом grade 3 IDH+, а объем контрастируемой части опухоли – больше. При этом значения ИН ^{11}C -метионина, метаболического объема и долевого объема накопления ^{11}C -метионина были значимо выше, чем для астроцитом grade 3 IDH+, что подтверждено в целом ряде аналогичных работ. [309, 237, 166, 334, 230, 159]. Это вполне согласуется с их более агрессивным

биологическим поведением, когда опухоль «не успевает» достичь большого объема, имея больше участков анаплазии и быстрее манифестируя клинически.

Наименьший общий объем опухоли по МРТ продемонстрировали олигодендроглиомы grade 3 (хотя различия не достигли статистически значимых значений), при этом долевым объемом контрастирования этих опухолей был значительно выше, чем в общей группе астроцитарных опухолей.

При рассмотрении отдельно группы контраст-позитивных опухолей в нашей выборке, было отмечено, что для олигодендроглиом grade 3 характерно минимальное отличие общего объема опухоли от метаболического (олигодендроглиомы grade 3 демонстрируют большой долевым объемом накопления РФП). Эта особенность давно обсуждается в научном сообществе и обычно объясняется структурными особенностями олигодендроглиального компонента: ГЭБ в этой группе опухолей более проницаем, что обуславливает особенное влияние на микроокружение и здоровую глию с повышением проницаемости сосудов, через рецепторы AMPA (рецептор α -амино-3-гидрокси-5-метил-4-изоксазолпропионовой кислоты = ионотропный рецептор глутамата). Аналогичные результаты получили исследователи в проведенных ранее работах – Kebir et al. [159], Saito et al. [274]. независимо друг от друга показали, что наличие олигодендроглиального компонента в опухоли (1p/19q мутации) сопряжено с более высоким индексом накопления ^{11}C -метионина. Тем не менее, существует и обратная точка зрения: Verger et al. [335] в своей работе показали, что статическое и динамическое исследование накопления РФП (^{18}F -фтордезоксиглюкозы) позволяет отличить IDH-мутантные опухоли от опухолей дикого типа по индексу его накопления, при этом определение ко-делеции 1p/19q (олигодендроглиального компонента опухоли) было невозможным.

В нашем исследовании различия значений ИН ^{11}C -метионина между астроцитомами grade 3 и олигодендроглиомами grade 3 (в том числе при разделении астроцитом на 2 группы в зависимости от наличия IDH-мутации) не достигли статистически значимых величин. Более того, средние значения этого показателя для олигодендроглиом grade 3 (2,34 (1,75-2,94)) не существенно

отличались от таковых для общей группы астроцитом grade 3 (2,12 (1,58-2,73)). Это, на первый взгляд, противоречит устоявшимся в нейровизуализации представлениям – Kebir et al [159], Kato et al. [156], Saito et al. [274] показали, что для опухолей grade 2 и 3 ИН РФП выше у (анапластических) олигодендроглиом, чем у (анапластических) астроцитом. Тем не менее, более поздние работы, в которых сравнивались не астроцитомы grade 3 и олигодендроглиомы grade 3, а олигодендроглиомы grade 3 попарно с IDH-мутантными астроцитомы grade 3 и аналогичными опухолями дикого типа, позволил выявить несколько иные закономерности. Так, Takei et al. [309], показали, что ИН РФП у астроцитом grade 3 дикого типа выше, чем у олигодендроглиом grade 3, а у олигодендроглиом grade 3, в свою очередь, выше, чем у IDH-мутантных астроцитом grade 3, причем эти результаты оказались идентичными для трех разных трэйсеров (^{11}C -метионин, холин и ^{18}F -фтордезоксиглюкоза). Nakajo et al. [218], наоборот, не выявили статистически значимых различий между ИН РФП в этих 3 группах опухолей. Следует отметить, что в обеих работах число пациентов с глиомами grade 3 было достаточно мало (в первой 7 пациентов с астроцитомы grade 3 дикого типа и 12 с олигодендроглиомами grade 3; во второй - 9 астроцитом grade 3 дикого типа, 2 IDH-мутантных и лишь 1 олигодендроглиома grade 3). Наша работа обобщает опыт диагностических исследований крупнейшей серии пациентов с глиомами grade 3 и оценивает результаты ПЭТ-КТ и МРТ в группе из 78 пациентов.

В отношении зависимости общей и безрецидивной выживаемости (ОВ и БРВ, соответственно) от нейровизуализационных характеристик опухолей в названных группах были обнаружены следующие взаимосвязи. Объем опухоли в группе IDH-мутантных астроцитом grade 3 пациентов коррелирует с БРВ, что может быть объяснено менее агрессивным биологическим поведением IDH-позитивных астроцитом grade 3, достигающих крупных размеров при бессимптомном клиническом течении и, возможно, замедленном росте как до, так и после хирургического вмешательства в сравнении, например, с IDH-негативными астроцитомы grade 3. Каких-либо положительных коррелятов с ПЭТ-характеристиками опухолей обнаружено не было.

В группе IDH-негативных астроцитом grade 3 объем метаболически активной ткани по данным ПЭТ демонстрировал слабо-отрицательную зависимость с ОВ и БРВ, что в целом согласуется с современными представлениями о биологическом поведении злокачественных глиом. В свою очередь общий объем и объем контрастной части опухоли вообще не коррелировали с показателями выживаемости пациентов. Оценить взаимоотношение нейровизуализационных параметров с их клинической значимостью было затруднительно ввиду более благоприятного клинического течения заболевания у пациентов с олигодендроглиомами grade 3 – в ходе катамнестического наблюдения оказалось, более половины из них были живы к моменту окончания исследования.

Важной задачей хирургического лечения астроцитом и олигодендроглиома grade 3, помимо радикального и безопасного их удаления, как в случае любых других опухолей, является четкая гистологическая верификация – избегание так называемого риска занижения grade опухоли (undegrading). На протяжении многих лет существует представление об этих опухолях как о «переходной форме» между глиомами grade 2 и grade 4. В связи с этим считается, что в строме опухоли имеются как участки grade 2, так и участки grade 3 («анапластические фокусы») [269]. Следует сказать, что эта концепция сформировалась и активно обсуждалась в 1940-1980 годы [278, 246], то есть до широкого внедрения МРТ в нейрохирургическую практику. В последующем попытки ее подтверждения с намеренным поиском участков различного grade в строме одной опухоли предпринимались нечасто и на очень небольших группах пациентов, в частности, в исследовании Roessler et al. [269] их всего 5.

Принято было считать, что эти «фокусы анаплазии» соответствуют участкам накопления контрастного препарата при МРТ-исследовании. Для их поиска применялись различные методики, однако наиболее часто нейронавигация, основанная на данных МРТ [359], и метаболическая навигация с использованием 5-аминолевуленовой кислоты [360]. Существенно реже в качестве субстрата для нейронавигации использовались ПЭТ-КТ изображения [270]. При этом стоит отметить, что авторы этих работ признают одновременно и очень незначительный

объем этих точек цели, и неизбежное смещение структур мозга в процессе операционного вмешательства (brain shift), однако точность забора материала из «анапластических фокусов» опухоли не ставится под сомнение. Но большим недостатком цитируемых работ в методологическом аспекте является отсутствие в их протоколе забора материала из неконтрастируемых на МРТ/не флуоресцирующих /не демонстрирующих высоких показателей индекса накопления радиофармпрепарата по данным ПЭТ-КТ участков опухолей. Иными словами, нет убедительных данных о том, что эти участки в значимом проценте случаев также могли или не могли демонстрировать гистологическую картину опухоли grade 3.

Применение 5-ALA в хирургии глиом grade 3 имело определенное значение, поскольку после накопления первичных данных о методике, стало очевидным, что подавляющая часть глиом grade 2 не демонстрирует 5-ALA эффекта, в то время как почти все глиомы grade 3 наоборот, характеризовались свечением в УФ-лучах [360]. Эта особенность стала оправданием для поиска «фокусов анаплазии» с применением методики 5-ALA. Однако стоит отметить, что в цитируемой работе лишь чуть более половины (53%) опухолей grade 3 с характерным типом контрастирования продемонстрировали свечение в УФ-лучах, а общее число флуоресцирующих опухолей в этой группе не превышало 85%.

Кроме того, далеко не всегда ожидаемая флуоресценция также дискретна, как фокусы накопления контрастного препарата на МРТ: в ряде случаев флуоресцирующие фрагменты опухоли занимают всю раневую поверхность, располагаются послойно, чередуясь с нефлуоресцирующими слоями или имеют другой паттерн.

В нашей работе мы попытались подтвердить гипотезу «фокусов анаплазии» в глиомах grade 3 с помощью различных нейрохирургических методик: флуоресцентной (метаболической) навигации, интраоперационного УЗ-сканирования, использования нейронавигационных систем, слияния (fusion) данных МРТ и ПЭТ-КТ для расчёта точки цели при проведении стереотаксической биопсии опухоли. При этом, однако, мы получили противоположный результат: во

всех участках опухоли, накапливающих контрастный препарат при МР-сканировании и радиофармпрепарат (с высоким индексом) при ПЭТ-КТ была обнаружена опухоль grade 3, однако в других фрагментах опухоли гистологическое исследование выявило идентичную картину опухоли, а не глиому grade 2.

Точку зрения об отсутствии четкой взаимосвязи между участками накопления контрастного препарата опухолью и «фокусами анаплазии» разделяют Ewelt et al. [102]. В своей работе они обнаружили корреляцию между флуоресценцией участков опухоли, которые имели высокий ИН РФП при ПЭТ-КТ, но не всегда с контраст-позитивными фокусами на МРТ. Авторы высказываются в пользу гипотезы, что и другие участки опухоли также могут иметь гистологическую природу grade 3.

Общепринятым является мнение, что злокачественная трансформация глиом происходит постепенно, в течение ряда лет, и характеризуется появлением «анапластических фокусов» в строме опухоли, которым соответствуют характерные изменения на МРТ и ПЭТ. Однако подобная гипотеза может быть подвергнута сомнению: трансформация опухоли может происходить и во всей строме опухоли и не всегда нарушение гематоэнцефалического барьера должно четко соответствовать участкам анаплазии. Кроме того, подобная схема глиомагенеза характерна для так называемых «вторичных» опухолей grade 3. Что же касается «первичных» глиом того же grade, они также могут иметь очень разные паттерны накопления контрастного препарата, в том числе – самый частый по результатам нашей работы – отсутствие какого-либо паттерна, то есть самого факта контрастирования. Тем не менее, гистологическая их природа в любом участке представляет собой глиому grade 3.

В настоящей работе впервые подробно были изучены различия между диффузными глиомами grade 3 астроцитарного и олигодендроглиального гистогенеза. Морфологические данные подтверждают ранее выявленные молекулярные закономерности, в том числе убедительно демонстрируя, что астроцитомы grade 3 IDH+ характеризуются более медленным и менее злокачественным течением по сравнению с астроцитом grade 3 IDH- [71]. В

частности, наличие большего количества крупных уродливых ядер в астроцитом grade 3 IDH+ служит характерным признаком дегенеративных изменений, которые являются следствием регионарного регресса новообразования – классической патогенетической проекции относительно медленно растущих опухолей. В то же время такой тонкий морфологический признак, как маргинация хроматина в ядре, зачастую остающийся вне подробного рассмотрения при проведении патогистологического анализа, впервые доказал свою значимость, продемонстрировав наличие фундаментальных различий по данному параметру между двумя принципиальными генетическими типами глиом grade 3, отдавая преимущество по степени выраженности астроцитом grade 3 IDH-, что наиболее вероятно связано с более высокой активностью продукции РНК и метаболизма опухолевых клеток в данных новообразованиях и служит отражением их злокачественного характера. Более высокий потенциал малигнизации важен и для формирования многоядерных клеток – набирая слишком высокие темпы пролиферации, клетки успевают разделить лишь ядра, не подвергая демаркации цитоплазму, что морфологически реализуется в формировании многоядерных клеток, статистически значимо чаще встречающихся, согласно представленным в данной работе результатам, в более злокачественных астроцитомах grade 3 IDH-. Данная закономерность также ранее не была изучена. Та же причина, а именно высокая скорость клеточного деления, обуславливает и большую частоту патологических митозов в астроцитомах grade 3 IDH-.

Ситуация с морфологическими признаками для клеток олигодендроглиом grade 3 также довольно определенно демонстрирует, что между олигодендроглиомами grade 3 IDH+ и гистологически соседствующими олигодендроглиомами grade 3 IDH- принципиальная разница существует не только в молекулярной плоскости. Патогистологическая картина, более пестрая и разнородная с аналитической точки зрения по сравнению с данными молекулярно-генетических методов, тем не менее, также скрывает в себе пусть не такую четкую, но все же вполне различимую границу между опухолями с мутацией в генах IDH1 и IDH2 и опухолями без названных мутаций, но, чтобы достоверно данную границу

определить, требуется крайне внимательный и скрупулезный подход к морфологическому исследованию. Самым понятным и очевидным различием в данном случае выступает количество митозов, которое выше в олигодендроглиомах grade 3 IDH- по сравнению с олигодендроглиомами grade 3 IDH+, что характеризует более злокачественное их течение и более быстрое прогрессирование. В то же время, по аналогии с астроцитарными глиомами, более доброкачественные олигодендроглиомы grade 3 IDH+ содержат существенно больше полиморфноклеточных фрагментов, что также служит отражением процесса регионарной регрессии. Хорошо демонстрирует меньший злокачественный потенциал олигодендроглиомы grade 3 IDH+ по сравнению с олигодендроглиомами grade 3 IDH- и более низкая выраженность сосудистой пролиферации, которая, являясь одним из важнейших факторов патогенеза диффузных глиом, напрямую связанным с основными метаболическими факторами, выступает принципиальным, а в нозологическом смысле нередко и основным критерием злокачественности процесса [121].

То же самое можно сказать про палисадные некрозы, которые отличаются лишь тем, что находятся на более поздней морфологической стадии того же патогенетического пути. Полученные данные по морфологической картине новообразований в рамках настоящего исследования практически не имеют аналогов в мировой литературе. Более того, значимость полученных результатов подтверждается тем, что большая часть рассмотренных выше морфологических параметров в том или ином виде влияет на выживаемость пациентов. На первый взгляд, этого нельзя сказать о молекулярно-генетических данных: они, в целом, скорее демонстрируют соответствие исследуемой когорты мировому литературному опыту [333, 137]. Но, сохраняя преемственность в рамках мирового научного процесса и определяя рассматриваемую в настоящей работе когорту как генетически выверенную экспериментальную группу, необходимо заметить, что в данном исследовании удалось выявить ряд интересных особенностей. В рамках мирового научного опыта на локальной популяции пациентов валидирована современная концепция иерархической и неразрывно с ней связанной

нозологической классификации диффузных глиом, предполагающая, среди прочего, что глиомы без мутации в генах IDH1 и IDH2 по биологическим свойствам и клиническому прогнозу наиболее близки к глиобластомам и в большинстве случаев фактически соответствуют им [50, 286]. Но стройная молекулярная теория начинает претерпевать существенные искажения и в конечном счете обретает новое патогенетическое измерение при изучении данных single-cell секвенирования [110, 363].

В разделе результатов клеточно-популяционного анализа мы также обнаруживаем данные, соответствующие предшествующим научным работам. Но далее мы встречаем не описанную ранее особенность опухолей, когда речь заходит об астроцитомах grade 3 IDH- и олигодендроглиомах grade 3 IDH- – по своей популяционной структуре они не аналогичны глиобластомам. В то же время, в соответствии с высказанной ранее концепцией они должны быть как минимум очень близки к глиобластомам по своей популяционной структуре. Все дело в том, что, несмотря на близость в мутационных профилях новообразований, наряду с близостью клинических аспектов, в патогенетическом отношении, все же, астроцитомы grade 3 IDH- и олигодендроглиомы grade 3 IDH- при сравнении с глиобластомами представляют собой отдельные новообразования, для которых характерен свой собственный, уникальный патогенетический путь. Дополнительным фактором прогрессирования рассматриваемых новообразований и обеспечения повышения их злокачественного потенциала выступают глутаматэргические рецепторные системы, способствующие распространению глиом в ткани головного мозга, причем согласно нашим результатам существенную роль в данном процессе играют NMDA рецепторы глутамата. Логично заключить в таком случае, что для данных новообразований необходим свой собственный не только диагностический, но также лечебный подход, что непременно должно приниматься в расчет в рамках дальнейшей глубокой персонализации разработок в данной сфере.

Результаты исследования гистологических и молекулярных особенностей глиом grade 3 вместили в себя несколько интересных и, на первый взгляд,

противоречивых тенденций. С одной стороны, наблюдается очевидная и довольно сильная прямая взаимосвязь активности экспрессии NMDA-рецепторов с двумя важнейшими молекулярными маркерами степени биологической агрессивности диффузных глиом, а именно мутационным статусом генов IDH1/2, а также пролиферативным индексом мечения Ki-67. Мутации в генах IDH1/2 выступают в роли ранних молекулярных событий при возникновении и прогрессировании диффузных глиом, направляя их развитие в случае возникновения точковой мутации в относительно более доброкачественное русло. При том, как показано в нашей работе, подобная более доброкачественная трассировка сопровождается и более низкими значениями экспрессии NMDA рецепторов глутамата.

Неотъемлемой частью биологического портрета любой опухоли, несомненно, является ее пролиферативная активность. Будучи взаимосвязанной с прогнозом выживаемости пациентов с диффузными глиомами, пролиферативная активность в рамках рассматриваемой нозологической группы представляет собой важнейший молекулярный диагностический параметр. По представленным нами данным, выраженность клеточной пролиферации тем выше, чем выше продукция в клетках NMDA рецепторов глутамата. Таким образом, из приведенных результатов следует, что активация глутаматэргической нейромедиаторной системы посредством NMDA рецепторов может служить важным механизмом повышения степени биологической агрессивности опухоли и злокачественности ее клинического течения.

В функциональном отношении рассматриваемые процессы приводят к усилению инвазивности опухолевого роста, а также повышают жизнеспособность и подвижность опухолевых клеток [331, 122, 207].

В то же время, было бы резонно ожидать, что подобные результаты найдут свое непосредственное и довольно однозначное отражение в клинической плоскости. Тем не менее, результаты нашей работы продемонстрировали, что, хотя связь активности экспрессии NMDA-рецепторов на протеомном и транскриптомном уровнях действительно статистически значима, влияние глутаматэргического фактора на общую выживаемость не достигало уровня

статистической достоверности, хотя оказывало статистически значимое влияние на безрецидивную выживаемость.

Подобное противоречие, на наш взгляд, может быть объяснено наличием разных механизмов и причин, определяющих потенциальный прогноз общей и безрецидивной выживаемости пациентов. Патогенетическим фактором, в который глутаматэргическая система вносит наибольший вклад, как было показано выше, является инвазивность и подвижность опухолевых клеток, за счет псевдоконнекторного взаимодействия: посредством глутаматных рецепторов производится трассировка наиболее эффективного пути опухолевых клеток для улучшения условий их существования. Роль данного механизма в обеспечении возникновения рецидивов очевидна, поскольку инвазивные свойства на ранних этапах прогрессирования очага опухолевого роста имеют большое значение [207]. В то же время, общую выживаемость, наряду с инвазивными свойствами, формируют в целом большее количество различных факторов, вклад которых, по-видимому, в статистическом отношении оказывается более значимым.

Тем не менее, это не умаляет патогенетической роли глутаматэргической системы и NMDA-рецепторов глутамата, поскольку данный механизм продолжает функционировать и поддерживать потенциал злокачественности опухоли на протяжении всего периода эволюции патологического процесса.

Одним из основных вопросов лечения пациентов с астроцитомами и олигодендроглиомами grade 3 является анализ факторов, определяющих прогноз развития заболевания. Исследования, посвященные этой проблеме, проводились ранее в значительном количестве, однако они либо основывались на небольших по объему выборках, либо на данных, полученных из SEER database, либо изучали ограниченное количество факторов риска. Настоящая работа основана на анализе факторов риска и сроков общей и безрецидивной выживаемости 389 пациентов с астроцитомами grade 3 и 229 пациентов с олигодендроглиомами grade 3. Следует отдельно подчеркнуть, что процент полученных катамнестических данных оказался достаточно высоким (превышающим все ранее опубликованные цифры) – 98,7% для астроцитом и 98,5% для олигодендроглиом. В обеих группах

проанализированы все потенциальные факторы риска, а именно: пол, возраст дебюта заболевания, тип манифестации (бессимптомные, головная боль, пароксизмальная симптоматика, неврологический дефицит), распространенность опухоли (оценивалась условно по количеству вовлеченных в опухолевый процесс долей мозга), вид операции (удаление или стереотаксическая биопсия), объем резекции опухоли, динамика неврологического дефицита до и после операции, оцененного по шкале NANO, значение индекса Ki67, проведение лучевой терапии после операции, проведение химиотерапии (количество курсов, схемы лечения).

Для астроцитом grade 3 факторами, достоверно отрицательно влияющими на прогноз лечения, оказались: возраст пациента, распространенность опухолевого процесса, вариант манифестации заболевания в виде неврологического дефицита, нарастание неврологического дефицита после операции, величина индекса пролиферативной активности Ki67; оказывали достоверно положительное влияние на исход лечения: локализация опухоли в лобной доле, наличие мутации IDH, использование в схеме лечения лучевой терапии и химиотерапии, а также количество сессий химиотерапевтического лечения. Интересно, что на длительных сроках эффект наличия мутации IDH теряет свою значимость, возможно, ввиду накопления «поломок» в опухолевой ДНК, что стимулирует процесс глиоматоза. Проявление заболевания в виде неврологического дефицита вполне объяснимо, на наш взгляд, оказывает негативное влияние на прогноз – обычно подобная манифестация соответствует локализации опухоли в функционально значимой зоне, что, по определению, делает крайне затруднительной возможную радикальную резекцию. Кроме того, возрастает риск усугубления неврологических расстройств, а это, в свою очередь, затрудняет организацию полноценного курса адъювантной терапии.

Результаты исследования показали, что показатель общей выживаемости в группе пациентов с резекцией опухоли был достоверно выше, чем среди перенесших ее стереотаксическую биопсию ($p = 0,00034$). При этом сравнение радикальности резекции астроцитом grade 3 обнаружило любопытную закономерность: степень радикальности оставалась предиктором благоприятного

исхода лечения только в группе IDH-положительных опухолей.

Возраст пациента как фактор негативного прогноза описан для ряда глиальных опухолей, в том числе и для астроцитом grade 3, и здесь результаты нашей работы согласуются с ранее опубликованными. Очевидной причиной этому может быть, как более редкая встречаемость IDH-мутантных форм среди опухолей пожилых пациентов, так и наличие сопутствующих соматических заболеваний в этой группе пациентов.

Полученные нами значения индекса Ki67 для астроцитом grade 3 согласуются с результатами ранее опубликованных работ с точностью до 1%. Интересно, что в нашем исследовании средняя его величина (10,3%) оказалась еще и прогностически значимой: у пациентов с опухолями, в которых индекс Ki67 был выше 10,3%, прогноз лечения был достоверно хуже, чем у пациентов с более низкими показателями этого индекса пролиферативной активности.

Протоколы лечения пациентов с астроцитомами grade 3 остаются предметом обсуждения в течение длительного периода времени. Это связано, прежде всего, с появлением новых химиотерапевтических агентов, а также с изменяющейся классификацией опухолей головного мозга, в результате чего итоги проведенных ранее исследований пересматриваются после реклассификации опухолей, на которых они базировались. Наиболее ярким примером является исследование CATNON, результаты которого на годы вперед определили протокол лечения пациентов с астроцитомами grade 3 (анапластическими астроцитомами) – комбинация лучевой терапии в суммарной дозе 60 Гр + химиотерапия темозоломидом. Однако пересмотр промежуточных результатов в 2021 году показал, что подобная схема эффективна лишь для IDH-мутантных форм астроцитом grade 3, а химиотерапия должна следовать за лучевой, а не проводиться параллельно с ней. На этом фоне результаты моноцентровых исследований с большим объемом пациентов имеют определенную ценность. Настоящая работа продемонстрировала снижение риска смертности у пациентов с астроцитомами grade 3 в 2,28 раз на фоне применения темозоломида, при этом его комбинирование с другими препаратами достоверно не оказывало влияния на показатели общей и

безрецидивной выживаемости. Возможно, это объясняется тем, что смена режима терапии происходит на поздних стадиях заболевания – в случае развития рецидива. Эта же причина лежит в столь существенной разнице показателей общей выживаемости пациентов с астроцитомами grade 3 в группах с рецидивом опухоли и без него. Следует отметить, что и другие режимы химиотерапии – PCV, например - продемонстрировали аналогичный по эффективности результат (применение их снижало риск смертности в 2,25 раза при использовании их в качестве терапии первой линии), и выявило аналогичные закономерности при использовании других агентов в комбинации, что и в случае темозоломида.

Рассматривая вопрос об оправданности увеличения количества циклов химиотерапии в процессе лечения, мы получили следующие результаты: для пациентов без признаков рецидива опухоли этот вариант вполне оправдан, а в группе с рецидивом эффект от эскалации оказался не столь выраженным. Таким образом, «перерыв» в химиотерапии на фоне стабильной картины опухолевого процесса без признаков прогрессирования/рецидивирования не может быть рекомендован.

Как и в ряде других работ, в нашем исследовании было показано, что проведение и лучевой, и химиотерапии более эффективно в группе IDH-мутантных астроцитом grade 3. И в целом, генетический профайл опухолей относительно данной мутации в большей степени определяет прогноз лечения, чем протокол адъювантной терапии.

Изучение факторов, определяющих прогноз лечения в группе олигодендроглиом grade 3, представляет определенные технические сложности: несмотря на формально злокачественный характер этих опухолей (grade 3 по определению), они достаточно часто демонстрируют благоприятный характер течения и количество событий (рецидивов опухоли и/или смерти пациента), необходимых для проведения статистического анализа и получения обоснованных выводов, за относительно короткий период времени невелико. Кроме того, при пересмотре препаратов пациентов с диагнозом олигодендроглиома grade 2 или grade 3 молекулярно-генетическое исследование подтверждает гистологический

диагноз (по классификации WHO 2016 года) не чаще, чем в 80% случаев. Например, в крупное многоцентровое исследование CODEL были включены пациенты с анапластическими олигоастроцитомами, позднее, на фоне длительного периода наблюдения за пациентами и малого количества клинических событий, эта нозологическая единица была упразднена, а пересмотр всех препаратов и отнесение опухолей в группу астроцитом или олигодендроглиом grade 3 был невозможен, что уменьшило и без того небольшой объем исследуемой группы.

По результатам настоящего исследования, в которой вошли 229 пациентов из одного центра и которое было проведено в «молекулярную эру», для олигодендроглиом grade 3 факторами, достоверно отрицательно влияющими на прогноз лечения, оказались: объем опухоли ($p=0,01$), вариант манифестации заболевания в виде неврологического дефицита, значение индекса Ki67; положительно влияющими: использование в схеме лечения темозоломида и увеличение количества циклов химиотерапии - оно достоверно положительно влияло только на прогноз лечения пациентов в группе без рецидива опухоли, среди этих пациентов проведение 6 и более циклов химиотерапии оказывало эффект на прогноз заболевания.

При попытке сравнения результатов лечения с использованием различных химиотерапевтических агентов (темозоломид против комбинации прокарбазин+винкристин+ломустин) статистически достоверных различий получено не было. Таким образом, лечение пациентов с олигодендроглиомами grade 3 может проводиться по любой из этих схем, но, как и в случае с астроцитомами grade 3, даже отсутствие признаков рецидива опухоли не должно быть основанием для прерывания химиотерапии.

К сожалению, нам не удалось оценить эффект лучевой терапии на показатели общей и безрецидивной выживаемости в нашей группе пациентов ввиду слишком больших различий в объеме групп, в которых она проводилась (91%) и не проводилась (9%).

Классификация опухолей ЦНС 2021 года исключила такую нозологическую единицу как «анапластическая астроцитома без мутации IDH», объединив все IDH-

негативные астроцитомы, вне зависимости от их (гистологического) grade, с глиобластомой grade 4, IDH-негативной. При этом, с учетом выраженных различий в картине МРТ, интраоперационных находках и морфологических признаках IDH-негативных астроцитом grade 2-3 от глиобластомы, в обязательные условия принадлежности к этой группе «молекулярных глиобластом» были консорциумом C-IMPACT-now (3ий пересмотр) добавлены наличие амплификации EGFR, комбинации делеции хромосомы 10 и добавочной хромосомы 7 (7+/10-), а также мутации промотора TERT, как наиболее часто встречающихся в глиобластомах. Актуальный вариант классификации при этом не отвечает на вопрос, к какой группе следует относить астроцитомы grade 3 без мутации IDH и без какого-либо из 3 вышеназванных генетических признаков. Кроме того, ряд работ продемонстрировал отличия в продолжительности периода общей выживаемости для «молекулярных» и «гистологических» глиобластом. В связи с этим в нашей работе мы сохранили элемент классификации WHO предыдущего пересмотра, подразумевая, что астроцитомы grade 3 без мутации IDH – это не всегда глиобластомы, и изучение их индивидуальных особенностей также представляет важную задачу.

В настоящей работе мы провели сравнение 2 групп пациентов с IDH-негативными астроцитомами grade 3 – с наличием мутации TERT и без нее, анализируя варианты течения заболевания в каждой из групп. Медианные значения безрецидивной выживаемости у пациентов с TERT-позитивными астроцитомами grade 3 составили 13,3 месяцев, для пациентов с TERT-негативными глиомами 57,7 месяцев. Безрецидивная выживаемость оказалась выше в группе пациентов с астроцитомами grade 3 без TERT-мутации на всех интервалах, но особенно на ранних стадиях: 12 и 24 месяца. Общая выживаемость между двумя группами пациентов демонстрировала различия: в группе пациентов с TERT-мутацией медианные значения выживаемости составили 15,3 месяца, для пациентов с TERT-негативными опухолями - 65,1 месяца. При этом полученные различия не достигли статистической значимости (очевидно, ввиду малого объема выборки). Учитывая относительно небольшой объем выборки и короткий катамнез, мы использовали

Cox model with a parametric assumption (a proportional hazards assumption) – «продолжив» распределение данных во времени в соответствии с полученными закономерностями. В этом случае отличия в группах TERT+ и TERT- оказались статистически значимыми как для общей ($p=0,01$), так и для безрецидивной выживаемости ($p=0,001$).

Результаты настоящей работы, в частности, показывают, что продолжительность периода общей выживаемости у пациентов астроцитомой grade 3 без мутаций IDH и TERT («молекулярной глиобластомой») все же выше, чем у пациентов с глиобластомой grade 4, IDH-негативной. Эти данные подтверждаются результатами других исследований, в том числе после проведения мультифакторного анализа с учетом наличия/отсутствия таких факторов, как делеция CDKN2A/B и статус EGFR амплификации. Возможно, менее благоприятный прогноз заболевания у пациентов с «гистологической» глиобластомой обусловлен более поздней стадией развития заболевания, на которой оно клинически проявляется и откуда начинается «отсчет» времени общей и безрецидивной выживаемости, с формированием соответствующих морфологических изменений, наблюдаемых патологами. В целом, результаты нашей работы согласуются с проведенным ранее исследованиями: наличие TERT-мутации в группе IDH-негативных глиом ухудшает прогноз лечения (показатели общей и безрецидивной выживаемости). Эти различия сохранялись и при проведении мультифакторного анализа.

Широко известен феномен «первичных» и вторичных» глиобластом: продемонстрированы существенные различия в продолжительности периодов общей выживаемости в этих группах пациентов, частоте встречаемости мутаций IDH в них на фоне идентичной гистологической картины опухоли. В объяснении этих различий используется гипотеза о спонтанной злокачественной трансформации глиом в опухоли более высокого grade с течением времени. Для глиобластомы этот процесс изучен достаточно подробно и хорошо представлен в литературе. При этом работы, освещающие трансформацию глиомы grade 2 в глиомы grade 3 встречаются существенно реже, а исследований, посвященных

анализу различий в биологическом поведении «первичных» и «вторичных» глиом grade 3 нам не удалось обнаружить. Более того, крупные исследования, анализирующие общую выживаемость в группах астроцитом и олигодендроглиом grade 3, почти всегда основывались на гистологическом диагнозе, а не на молекулярном.

Наше исследование базировалось на материале 56 пациентов со «вторичными» глиомами grade 3 и 79 пациентов с «первичными» опухолями этих же групп (астроцитомы и олигодендроглиомы grade 3). По результатам исследования стало очевидно, что средний срок трансформации глиомы из grade 2 в grade 3 составил 79 месяцев, причем в группе астроцитом grade 3 этот показатель зарегистрирован на уровне 62,6 месяца, а в группе олигодендроглиом grade 3 – 98,6 месяцев.

При сравнении групп «первичных» и «вторичных» опухолей мы получили определенные различия по каждому из анализируемых параметров, однако эти отличия были менее четкими, чем в группах «первичных» и «вторичных» глиобластом: возраст - 44 и 49 лет для «первичных» и «вторичных» опухолей, соответственно; индекс половой принадлежности М/Ж составил 1,8 и 0,76 для «первичных» и «вторичных» астроцитом grade 3 соответственно; безрецидивная выживаемость для астроцитом grade 3 в группе первичных и вторичных опухолей отличалась значимо (14,3 месяца против 24,7 месяцев), а для олигодендроглиом grade 3 этот показатель был почти идентичен (22,3 месяца против 24,3 месяца). При этом показатели общей выживаемости не отклонялись от тенденции, установленной для «первичных» и «вторичных» глиобластом: для астроцитом grade 3 этот показатель в группе вторичных опухолей почти в 3 раза (12,9 и 37 месяцев) превышал аналогичный в группе первичных, а для олигодендроглиом grade 3 – почти вдвое (22,2 и 40 месяцев).

Для астроцитом grade 3 общая выживаемость, в среднем по данным литературных источников, составляет 19 месяцев. В нашей группе она была зарегистрирована на уровне 12,9 месяцев для «первичных» опухолей и 37 месяцев для «вторичных» астроцитом grade 3. Столь значительная разница обусловлена, по

нашему мнению, разной частотой встречаемости мутации IDH1 в этих группах (27% и 80%, соответственно), эффект наличия которой на общую и безрецидивную выживаемость хорошо изучен.

Это первое исследование, поставившее своей задачей сравнить показатели общей и безрецидивной выживаемости в группе «первичных» и «вторичных» глиом grade 3, которое проведено в одном центре в «молекулярную эру».

На фоне относительно большого количества работ, посвященных изучению астроцитом и олигодендроглиом супратенториальной локализации, в мировой литературе практически отсутствуют работы, посвященные изучению одноименных опухолей мозжечка. Следует оговориться, что описано и проанализировано немало наблюдений опухолей ствола головного мозга различного гистологической природы, в том числе и астроцитом grade 3, распространяющихся на червь и гемисферы мозжечка, однако это опухоли иного биологического поведения, нежели те, которые изолированно поражают только мозжечковые структуры. И если существование олигодендроглиом grade 3 в мозжечке достаточно спорно и ставится многими морфологами под сомнение, а описание подобных случаев в мировой литературе единичны, то астроцитарных глиом мозжечка несколько больше (по различным данным, около 1% от всех глиом). Тем не менее, описание астроцитом grade 3 ограничивается отдельными наблюдениями или очень небольшими сериями, подавляющее количество публикаций при этом относится к «домолекулярной эре», до широкого внедрения МРТ, но главное, как и с полушарными астроцитомами, эти опухоли с целью увеличения размера исследуемой группы объединяли с глиобластомами мозжечка в смешанных по возрасту популяциях и экстраполировали результаты на всех пациентов.

Нам удалось проанализировать 15 клинических наблюдений взрослых пациентов, оперированных в Центре нейрохирургии за 20-летний период, с акцентом на нейровизуализационные, морфологические особенности, а также клиническое течение и факторы, определяющие прогноз заболевания. Для сравнения с супратенториальными астроцитомами grade 3 из базы Центра

нейрохирургии было отобрано 45 пациентов, идентичных по полу, возрасту, наличию IDH-мутации и протоколу лечения. Было установлено, что пациенты с астроцитомами grade 3 мозжечка продемонстрировали более продолжительный период общей выживаемости – 50 месяцев в сравнении с 36,5 месяцами в группе пациентов с супратенториальными одноименными опухолями. Эти различия не достигли статистической значимости ввиду малой выборки пациентов, однако уже на их основании можно говорить о том, что по не вполне ясной причине пациенты с опухолями мозжечка, несмотря на локализация патологического процесса в непосредственной близости от ствола мозга, замкнутый компартмент задней черепной ямки небольшого размера, как минимум не уступают по продолжительности периода общей выживаемости пациентам с аналогичными опухолями супратенториальной локализации. Аналогичные результаты были получены ранее для глиобластом мозжечка, но для астроцитом grade 3 подобных данных в литературе нами обнаружено не было.

Интересно, что в этой группе пациентов процент IDH-положительных опухолей оказался достаточно высоким – 40%; к сожалению, малый размер исследуемой группы не позволил нам валидировать широко известное правило улучшения прогноза лечения пациентов с IDH-мутантной супратенториальной астроцитомой на пациентов с идентичным опухолевым поражением мозжечка. Эта цифра сама по себе представляет определенный научный интерес, поскольку в доступных публикациях, посвященных глиобластомам мозжечка, ни в одном случае не сообщается о наличии у них IDH-мутации. Полученные по результатам нашего исследования данные могут быть полезны при дооперационном консультировании и планировании лечения у пациентов этой очень редкой группы.

Еще одной редкой нозологией в группе астроцитом grade 3 является плеоморфная ксантоастроцитома. Согласно классификации опухолей ЦНС 2021 года, она может быть представлена в виде grade 2 или grade 3. И если первой из них посвящено немало публикаций, то общее число описанных наблюдений плеоморфной ксантоастроцитомы grade 3 незначительно превышает 100 случаев, в основном – в виде отдельных клинических наблюдений. Это объясняет отсутствие

единых подходов к нейровизуализационной диагностике, а также протоколов лечения столь редкой патологии.

В настоящее исследование вошли 42 пациента, прооперированные в Центре нейрохирургии за 20-летний период – это крупнейшая мировая серия по данной нозологии. Мы детально проанализировали МР-изображения всех 42 пациентов и пришли к выводу об отсутствии какой-либо специфичности для плеоморфной ксантоастроцитомы grade 3 по данным этой модальности исследования – названная опухоль демонстрировала МР-признаки, характерные для астроцитомы grade 3 и глиобластомы. Гистологическая картина опухоли обычно идентичная во всех случаях данной нозологии, однако при повторных операциях отмечалась утрата некоторых специфических черт, позволявших проводить дифференциальный диагноз с (эпителиоидной) глиобластомой. Специфическая для этой опухоли мутация BRAF V600 E была выявлена в 54,8% случаев, что соответствует ранее полученным данным.

Анализ выживаемости пациентов с плеоморфной астроцитомой grade 3 выявил достаточно интересные особенности. Прежде всего, это существенный разброс в сроках общей и безрецидивной выживаемости. В 47,4% был зарегистрирован рецидив опухоли, потребовавший проведения повторной операции (от 2 до 6 суммарно). Более чем в половине случаев рецидива зарегистрировано не было; более того, 7 пациентов продемонстрировали выживаемость более 90 месяцев, а 5 из них оказались живы к моменту окончания исследования. При проведении статистического анализа факторов, влияющих на прогноз лечения, мы получили достаточно неожиданные результаты: ни возраст пациента, ни радикальность резекции опухоли, ни ее биологическая принадлежность («первичная» или «вторичная», возникшая в результате трансформации из плеоморфной ксантоастроцитомы grade 2), ни факт проведения лучевой и/или химиотерапии не оказывали влияния на показатель общей выживаемости. Иными словами, все те факторы, которые определяют прогноз для любой из злокачественных глиом, в данной ситуации оказались неинформативны – любая их комбинация не позволяла прогнозировать течение заболевания.

И хотя полученные результаты не позволили выявить каких-либо прогностических факторов, обобщение и накопление данных об этой редкой опухоли позволит, как ожидается, в будущем установить их и разработать оптимальные протоколы лечения.

Настоящая работа обобщает результаты изучения большой группы пациентов с достаточно редкой патологией, оперированных в одном центре в «молекулярную эру». Существенный объем исследуемой группы, а также изолированное изучение этой нозологии, позволило сделать ряд значимых выводов, способных повлиять на определение протоколов тактики лечения этих пациентов. Кроме того, в ходе исследования были обнаружены некоторые закономерности, не описанные ранее или противоречащие устоявшемуся мнению о них. Работа представляет собой результат интегрального анализа редкой нозологии, однако также и выявляет новые, ранее не обсуждаемые, проблемы в диагностике и лечении пациентов с астроцитомами и олигодендроглиомами grade 3, способных дать начало новым исследовательским проектам.

Выводы

1. Астроцитомы и олигодендроглиомы grade 3 при МР-исследовании демонстрируют 7 вариантов накопления контрастного препарата стромой опухоли. При этом наиболее частым вариантом является отсутствие контрастирование опухоли (астроцитомы grade 3 в 37% случаев, олигодендроглиомы grade 3 в 46% случаев).

2. Феномен несоответствия режимов T2 и T2-FLAIR регистрируется в группе астроцитом grade 3, в том числе у пациентов с опухолями, накапливающими контрастный препарат, что позволяет на дооперационном этапе установить молекулярно-генетические подтип опухоли.

3. Наибольший метаболический объем по данным ПЭТ-КТ среди астроцитом grade 3 IDH+/- и олигодендроглиом grade 3 демонстрируют IDH-негативные астроцитомы grade 3. Общий объем опухоли по данным МРТ достоверно коррелирует с объемом по ПЭТ-КТ, а также с индексом накопления радиофармпрепарата только в группе олигодендроглиом grade 3. Значения индекса накопления радиофармпрепарата нарастают в ряду астроцитом grade 3 IDH+ < олигодендроглиом grade 3 < астроцитом grade 3 IDH-.

4. Весь объем опухоли (астроцитомы или олигодендроглиомы grade 3) является гистологически гомогенным с точки зрения степени злокачественности опухоли, в связи с чем интраоперационный поиск контрастируемых фрагментов не является необходимым для адекватной диагностики.

5. Для IDH+ астроцитом grade 3 выраженность экспрессии NMDA-рецепторов достоверно ($p < 0,001$) ниже, чем для IDH- астроцитом grade 3: 44.49 ± 15.5 против 62.42 ± 13.9 . Данный показатель демонстрирует прямую корреляцию с индексом пролиферативной активности Ki-67 и обратную - с показателями общей и безрецидивной выживаемости.

6. Астроцитомы grade 3 и олигодендроглиомы grade 3 внутри каждой из групп демонстрируют гистологическую и молекулярно-генетическую

внутриопухолевую гетерогенность.

7. Для астроцитом grade 3 факторами, достоверно отрицательно влияющими на прогноз лечения, являются: возраст пациента, распространенность опухолевого процесса, вариант манифестации заболевания в виде неврологического дефицита, СТБ вместо удаления опухоли, меньший объем резекции, нарастание неврологического дефицита после операции, величина индекса пролиферативной активности Ki-67 более 10%, отсутствие мутации IDH, отсутствие в схеме лечения лучевой терапии и химиотерапии.

8. Для олигодендроглиом grade 3 факторами, достоверно отрицательно влияющими на прогноз лечения, оказались: объем опухоли ($p=0,01$), вариант манифестации заболевания в виде неврологического дефицита, СТБ вместо удаления опухоли, меньший объем резекции, значение индекса Ki-67 более 15%, отсутствие в схеме лечение химиотерапии.

9. С точки зрения прогноза астроцитомы и олигодендроглиомы grade 3 повторяют характеристики глиобластом по параметрам различий клинического течения «первичных» и «вторичных» опухолей. При этом в группе олигодендроглиом grade 3 различия в показателях безрецидивной выживаемости прослеживаются не столь четко по причине более благоприятного биологического поведения этих опухолей.

10. Для плеоморфной ксантоастроцитомы grade 3 возраст пациента, радикальность резекции опухоли, вариант ее биологического развития («первичная/вторичная»), факт проведения лучевой и/или химиотерапии не определяют прогноза лечения пациентов.

11. Пациенты с астроцитомами grade 3 мозжечка демонстрируют высокий процент (40%) IDH-мутации в опухоли и не уступают пациентам с аналогичной супратенториальной опухолью по показателю общей выживаемости.

Практические рекомендации

1. Отсутствие признаков накопления опухолью контрастного препарата при МР-исследовании не является критерием исключения диагноза злокачественной глиомы (астроцитомы и/или олигодендроглиомы grade 3).

2. В случае МР-картины множественного (в том числе контраст-позитивного) поражения головного мозга, диагноз астроцитомы и/или олигодендроглиомы grade 3 должен рассматриваться в конце дифференциально-диагностического ряда

3. Изолированное поражение мозолистого тела позволяет исключить диагноз астроцитомы и/или олигодендроглиомы grade 3.

4. Феномен «несоответствия» режимов T2WI и T2-FLAIR может наблюдаться и в группе астроцитом, накапливающих контрастный препарат – в этом случае опухоль следует расценивать как IDH-мутантную астроцитому и исходя из этого планировать объем хирургического вмешательства и консультирование пациента.

5. При подозрении на глиальную опухоль 3 степени злокачественности высокие значения индекса накопления радиофармпрепарата (>2) следует думать об астроцитоме grade 3 дикого типа, менее вероятно – олигодендроглиоме grade 3

6. Поиск «участков анаплазии» в строме опухоли не является основной задачей в обеспечении морфолога биологическим материалом: важнее предоставить достаточный для исследования объем опухоли.

7. Активность экспрессии NMDA-рецепторов в астроцитах grade 3 может быть использована как независимый предиктор продолжительности безрецидивного периода: она обратно коррелирует с названным показателем.

8. Для прогноза общей и безрецидивной выживаемости в группе астроцитом grade 3 следует оценивать следующие факторы: распространенность опухоли, ее локализация в лобной доле, возраст пациента, вариант манифестации в виде появления неврологического дефицита, индекс пролиферативной активности Ki-67 (более 10%), наличие IDH-мутации, проведение лучевой и химиотерапии. При этом

лучевая терапия вносит большой терапевтический эффект и ее проведение должно быть организовано приоритетно.

9. Для прогноза общей и безрецидивной выживаемости в группе олигодендроглиом grade 3 следует оценивать следующие факторы: возраст пациента, вариант манифестации в виде появления неврологического дефицита, количество курсов химиотерапии (оптимальное = 6).

10. Сравнение химиотерапии олигодендроглиом grade 3 в режимах темозоломид против PCV (ломустин + винкристин + прокарбазин) не показали статистически значимых различий в эффективности, а потому могут быть рекомендованы с одинаковой предпочтительностью с учетом индивидуальной переносимости препаратов.

11. Исследование TERT-мутации должно рутинно выполняться у пациентов с IDH-негативными астроцитомами grade 3 для их молекулярной стратификации, определения тактики лечения и прогноза заболевания.

12. Прогнозирование течения заболевания для пациентов с астроцитомами grade 3 должно по возможности учитывать вариант развития опухоли: первично образовавшаяся или возникшая в результате трансформации глиомы grade 2 – этот факт определяет прогноз заболевания и направление послеоперационного консультирования.

13. Все пациенты с плеоморфной астроцитомой grade 3 должны получать лучевую и химиотерапию по протоколу злокачественных глиом. Кроме того, необходимо выполнять исследование мутации BRAF V600 E и учитывать мутационный статус в формулировании протокола терапии (ингибиторы протеинтирозинкиназы).

14. Схема лечения для пациентов с астроцитомами grade 3 мозжечка должна включать резекцию всей доступной опухоли, проведение лучевой и химиотерапии по схеме злокачественных глиом. При консультировании пациента следует помнить, что несмотря на локализацию, прогноз лечения в этой группе пациентов (продолжительность периода общей выживаемости) соответствует таковому для супратенториальных астроцитом grade 3.

Список сокращений

ВОЗ – Всемирная организация здравоохранения

ИГХ – иммуногистохимия

ИН РФП – индекс накопления радиофармпрепарата

ИОМ – интраоперационный мониторинг

МРТ- магнитно-резонансная томография

ЛТ - лучевая терапия

ПЭТ-КТ – позитронно-эмиссионная томография, совмещенная с компьютерной томографией

ПЦР – полимеразно-цепная реакция

СТБ – стереотаксическая биопсия

ХТ – химиотерапия

ЦНС – центральная нервная система

CATNON (trial) - adjuvant and concurrent temozolomide for 1p/19q non-co-deleted anaplastic glioma

CODEL (trial) - study of RT, RT + TMZ, or TMZ for newly diagnosed 1p/19q codeleted oligodendroglioma

FISH - fluorescence in situ hybridization

IDH - isocitrate dehydrogenase

IMRT - intensity-modulated radiation therapy

NMDA - N-methyl-d-aspartate acid

PCV - procarbazine, lomustine and vincristine

TERT - telomerase reverse transcriptase

WHO – World Health Organization

Список литературы

1. Абсалямова О.В. Клиническое значение генетических характеристик олигодендроглиальных опухолей: диссертация на соискание учёной степени кандидата медицинских наук: 14.00.14 - РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН, Москва, 2009 – 111 с.
2. Баталов А.И., Захарова Н.Е., Погосбекян Э.Л., Фадеева Л.М., Горяйнов С.А., Баев А.А., Шульц Е.И., Чёлушкин Д.М., Потапов А.А., Пронин И.Н. Бесконтрастная ASL-перфузия в предоперационной диагностике супратенториальных глиом // Вопросы нейрохирургии имени Н.Н. Бурденко. 2018;82(6):15-22.
3. Вихрова Н.Б., Калаева Д.Б., Постнов А.А., Хохлова Е.В., Конакова Т.А., Баталов А.И., Погосбекян Э.Л., Пронин И.Н. Динамическая ПЭТ/КТ с ¹¹C-метионином в дифференциальной диагностике глиальных опухолей головного мозга // Вопросы нейрохирургии имени Н.Н. Бурденко. 2021;85(3):5-13.
4. Горяйнов С.А., Потапов А.А., Пицхелаури Д.И., Кобяков Г.Л., Охлопков В.А., Гаврилов А.Г., Шурхай В.А., Жуков В.Ю., Шишкина Л.В., Лощенов В.Б., Савельева Т.А., Кузьмин С.Г., Чумакова А.П., Spallone A. Интраоперационная флуоресцентная диагностика и лазерная спектроскопия при повторных операциях по поводу глиом головного мозга // Вопросы нейрохирургии имени Н.Н. Бурденко. 2014;78(2):22-31.
5. Данилов Г.В., Пронин И.Н., Королев В.В., Малоян Н.Г., Ильюшин Е.А., Шифрин М.А., Афандиев Р.М., Шевченко А.М., Конакова Т.А., Шугай С.В., Потапов А.А. Первые результаты неинвазивного типирования глиом головного мозга по данным магнитно-резонансной томографии с помощью машинного обучения // Вопросы нейрохирургии имени Н.Н. Бурденко. 2022;86(6):36-42.
6. Даценко П.В., Измайлов Т.Р., Паньшин Г.А. Выбор программ лечения при глиомах высокой степени злокачественности с учетом адаптированной версии классификации RPA // Онкология. Журнал им. П.А. Герцена. 2014;3(6):19-27.

7. Демяшкин Г.А., Никитин П.В. IDH1- и IDH2-мутации в глиальных опухолях головного мозга — новый антионкогенный механизм // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2018;118(4):134-139.
8. Захарова Н.Е., Пронин И.Н., Баталов А.И., Шульц Е.И., Тюрина А.Н., Баев А.А., Фадеева Л.М. Современные стандарты МРТ-диагностики опухолевых поражений головного мозга // Вопросы нейрохирургии имени Н.Н. Бурденко. 2020;84(3):102-112.
9. Измайлов Т.Р., Кобяков Г.Л., Банов С.М. и др. Клинические рекомендации «Первичные опухоли центральной нервной системы», Москва, 2020 год, 76 стр.
10. Казарова М.В. Роль прогностических факторов в выборе вариантов послеоперационной терапии при комбинированном и комплексном лечении первичных анапластических глиом головного мозга: диссертация на соискание учёной степени кандидата медицинских наук: 14.01.12 – ГБУЗ МО «МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского», Москва, 2016 – 109 с.
11. Кобяков ГЛ. Химиотерапия в комплексном лечении больных с первичными злокачественными опухолями головного мозга. Диссертация на соискание ученой степени доктора медицинских наук. Москва, 2012.
12. Кобяков Г. Л., Абсалямова О. В., Аникеева О. Ю., Бекашев А.Х., Голанов А. В., Коновалов А.Н. и соавт. Практические рекомендации по лекарственному лечению первичных опухолей центральной нервной системы. Злокачественные опухоли. 2015; 4:55-79.
13. Кобяков Г.Л., Абсалямова О.В., Поддубский А.А., Лодыгина К.С., Кобякова Е.А. Классификация ВОЗ первичных опухолей центральной нервной системы 2016 г.: взгляд клинициста // Вопросы нейрохирургии имени Н.Н. Бурденко. 2018;82(3):88-96.
14. Кобяков Г.Л., Голанов А.В., Ураков С.В., Аманов Р.Д., Личиницер М.Р, Абсалямова О.В., Коршунов А.Г., Лошаков В.А. Влияние молекулярно-генетических факторов на прогноз у пациентов с олигодендроглиальными опухолями // Вопросы нейрохирургии имени Н.Н. Бурденко. 2009;(1):17-23. PMID: 19507310

15. Кобякова Е.А., Усачев Д.Ю., Абсалямова О.В., Кобяков Н.Г., Лодыгина К.С., Беляев А.Ю., Трунин Ю.Ю., Беляшова А.С., Кобяков Г.Л. Критерии оценки ответа на лечение в нейроонкологии (RANO): применение в клинических исследованиях и в рутинной практике // Фарматека. 2021; 28(11):21-33.
16. Коновалов А.Н., Потапов А.А., Лошаков В.А., Олюшин В.Е., Корниенко В.Н., Ярцев В.В., Пронин И.Н., Коршунов А.Г., Голанов А.В., Кобяков Г.Л., Маряшев С.А., Зеленков П.В. Стандарты, рекомендации и опции в лечении глиальных опухолей головного мозга у взрослых // Вопросы нейрохирургии имени Н.Н. Бурденко. 2006;(2):3-11. PMID: 16827422
17. Корниенко В.Н., Пронин И.Н. Диагностическая нейрорадиология. – М.: ИП «Андреева Т.М.», 2006. – 1327 с.
18. Лобанова Н.В., Шишкина Л.В., Рыжова М.В., Кобяков Г.Л., Сычева Р.В., Буров С.А., Лукьянов А.В., Омарова Ж.Р. Клинические, иммуногистохимические и молекулярно-генетические факторы прогноза у больных с глиобластомой // Архив патологии. 2016;78(4):10-19.
19. Маряшев С.А., Огурцова А.А., Домбаанай Б.С., Елисеева Н.М., Баев А.А., Пицхелаури Д.И. Интраоперационная регистрация корковых зрительных вызванных потенциалов при удалении глиомы затылочной доли. Клиническое наблюдение и обзор литературы // Вопросы нейрохирургии имени Н.Н. Бурденко. 2020;84(6):93-100.
20. Никитин П.В., Потапов А.А., Рыжова М.В., Шурхай В.А., Куликов Е.Е., Жванский Е.С., Попов И.А., Николаев Е.Н. Роль нарушений липидного обмена, атипических изоформ протеинкиназы С и мутационного статуса цитозольной и митохондриальной форм изоцитратдегидрогеназы в канцерогенезе глиальных опухолей // Вопросы нейрохирургии имени Н.Н. Бурденко. 2018;82(3):112-120.
21. Павлова Г.В., Баклаушев В.П., Иванова М.А., Горяйнов С.А., Рыбалкина Е.Ю., Копылов А.М., Чехонин В.П., Потапов А.А., Коновалов А.Н. Современные молекулярные подходы к диагностике и лечению низкодифференцированных глиом // Вопросы нейрохирургии имени Н.Н. Бурденко. 2014;78(6):85-100.
22. Потапов А.А., Горяйнов С.А., Лощенов В.Б., Савельева Т.А., Гаврилов А.Г.,

- Охлопков В.А., Жуков В.Ю., Зеленков П.В., Гольбин Д.А., Шурхай В.А., Шишкина Л.В., Грачев П.В., Холодцова М.Н., Кузьмин С.Г., Ворожцов Г.Н., Чумакова А.П. Интраоперационная комбинированная спектроскопия (оптическая биопсия) глиом головного мозга // Вопросы нейрохирургии имени Н.Н. Бурденко. 2013;77(2):3-10.
23. Пронин А.И., Долгушин М.Б., Люосев А.С., Оджарова А.А., Невзоров Д.И., Нечипай Э.А., Гаспарян Т.Г. Возможности ПЭТ/КТ с 18F-ФЭТ у пациента с глиомой головного мозга (случай из практики и обзор литературы) // Вопросы нейрохирургии имени Н.Н. Бурденко. 2018;82(2):95-99.
24. Пронин И.Н., Хохлова Е.В., Конакова Т.А., Маряшев С.А., Пицхелаури Д.И., Баталов А.И., Постнов А.А. Позитронно-эмиссионная томография с 11С-метионином в диагностике первичных опухолей головного мозга // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова 2020;120(8):51-56. doi: 10.17116/jnevro202012008151.PMID: 32929924
25. Рыжова М.В., Галстян С.А., Тельшева Е.Н., Пицхелаури Д.И., Косырькова А.В., Латышев Я.А. IDH-мутантная глиома ствола // Вопросы нейрохирургии имени Н.Н. Бурденко. 2022;86(6):52-57.
26. Рыжова М.В., Галстян С.А., Шишкина Л.В., Панина Т.Н., Воронина Е.И., Тельшева Е.Н., Котельникова А.О., Старовойтов Д.В., Шайхаев Е.Г., Снигирева Г.П., Сычева Р.В., Кадыров Ш.У., Адаев А.Р., Пицхелаури Д.И., Кудиева Э.С., Желудкова О.Г., Голанов А.В. Астроцитома с коделецией 1p19q // Журнал «Архив патологии». 2023;85(1):51-56.
27. Рыжова М.В., Тельшева Е.Н., Шайхаев Е.Г., Старовойтов Д.В., Котельникова А.О., Галстян С.А., Оконечников К.В. Современные диагностические возможности молекулярного исследования опухолей мозга в Центре нейрохирургии им. акад. Н.Н. Бурденко // Вопросы нейрохирургии имени Н.Н. Бурденко. 2021;85(6):98-101.
28. Рыжова М.В., Шайхаев Е.Г., Казарова М.В., Тельшева Е.Н., Шишкина Л.В., Шибаета И.В., Шугай С.В., Воронина Е.И., Снигирева Г.П. Спектр генетических нарушений в анапластических астроцитомах и анапластических олигодендроглиомах // Вопросы нейрохирургии имени Н.Н. Бурденко. 2017;81(6):26-31.

29. Скворцова Т.Ю., Гурчин А.Ф., Савинцева Ж.И. ПЭТ с ^{11}C -метионином в оценке поражений головного мозга у больных с глиальными опухолями после комбинированного лечения // Вопросы нейрохирургии имени Н.Н. Бурденко. 2019;83(2):27-36.
30. Тюрина А.Н., Вихрова Н.Б., Баталов А.И., Калаева Д.Б., Шульц Е.И., Постнов А.А., Пронин И.Н. Радиологические биомаркеры глиом головного мозга // Вопросы нейрохирургии имени Н.Н. Бурденко. 2022;86(6):121-126.
- 31 Adeberg, S., Bostel, T., König, L., Welzel, T., Debus, J., & Combs, S. E. (2014). A comparison of long-term survivors and short-term survivors with glioblastoma, subventricular zone involvement: A predictive factor for survival? *Radiation Oncology*, 9(1). <https://doi.org/10.1186/1748-717X-9-95>
- 32 Ahluwalia, M. S., Xie, H., Dahiya, S., Hashemi-Sadraei, N., Schiff, D., Fisher, P. G., Chamberlain, M. C., Pannullo, S., Newton, H. B., Brewer, C., Wood, L., Prayson, R., Elson, P., & Peereboom, D. M. (2015). Efficacy and patient-reported outcomes with dose-intense temozolomide in patients with newly diagnosed pure and mixed anaplastic oligodendroglioma: a phase II multicenter study. *Journal of Neuro-Oncology*, 122(1), 111–119. <https://doi.org/10.1007/s11060-014-1684-y>
- 33 Aibaidula, A., Chan, A. K.-Y., Shi, Z., Li, Y., Zhang, R., Yang, R., Li, K. K.-W., Chung, N. Y.-F., Yao, Y., Zhou, L., Wu, J., Chen, H., & Ng, H.-K. (2017). Adult IDH wild-type lower-grade gliomas should be further stratified. *Neuro-Oncology*, 19(10), 1327–1337. <https://doi.org/10.1093/neuonc/nox078>
- 34 Akyerli, C. B., Yüksel, Ş., Can, Ö., Erson-Omay, E. Z., Oktay, Y., Coşgun, E., Ülgen, E., Erdemgil, Y., Sav, A., von Deimling, A., Günel, M., Yakicier, M. C., Pamir, M. N., & Özduman, K. (2018). Use of telomerase promoter mutations to mark specific molecular subsets with reciprocal clinical behavior in IDH mutant and IDH wild-type diffuse gliomas. *Journal of Neurosurgery*, 128(4), 1102–1114. <https://doi.org/10.3171/2016.11.JNS16973>
- 35 Aldape, K., Simmons, M. L., Davis, R. L., Miike, R., Wiencke, J., Barger, G., Lee, M., Chen, P., & Wrensch, M. (2000). Discrepancies in diagnoses of neuroepithelial neoplasms: The San Francisco Bay Area Adult Glioma Study. *Cancer*, 88(10), 2342–

2349. [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1097-0142\(20000515\)88:10<2342::AID-CNCR19>3.0.CO;2-X](https://doi.org/10.1002/(SICI)1097-0142(20000515)88:10<2342::AID-CNCR19>3.0.CO;2-X)
- 36 Alpers, C. E., Davis, R. L., & Wilson, C. B. (1982). Persistence and late malignant transformation of childhood cerebellar astrocytoma. Case report. *Journal of Neurosurgery*, 57(4), 548–551. <https://doi.org/10.3171/jns.1982.57.4.0548>
- 37 Andrews, C., & Prayson, R. A. (2020). 1p/19q co-deleted fibrillary astrocytomas: Not everything that is co-deleted is an oligodendroglioma. *Annals of Diagnostic Pathology*, 46. <https://doi.org/10.1016/j.anndiagpath.2020.151519>
- 38 Arbizu, J., Tejada, S., Marti-Climent, J. M., Diez-Valle, R., Prieto, E., Quincoces, G., Vigil, C., Idoate, M. A., Zubieta, J. L., Peñuelas, I., & Richter, J. A. (2012). Quantitative volumetric analysis of gliomas with sequential MRI and 11C-methionine PET assessment: Patterns of integration in therapy planning. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*, 39(5), 771–781. <https://doi.org/10.1007/s00259-011-2049-9>
- 39 Arita, H., Narita, Y., Fukushima, S., Tateishi, K., Matsushita, Y., Yoshida, A., Miyakita, Y., Ohno, M., Collins, V. P., Kawahara, N., Shibui, S., & Ichimura, K. (2013). Upregulating mutations in the TERT promoter commonly occur in adult malignant gliomas and are strongly associated with total 1p19q loss. *Acta Neuropathologica*, 126(2), 267–276. <https://doi.org/10.1007/s00401-013-1141-6>
- 40 Arita, H., Yamasaki, K., Matsushita, Y., Nakamura, T., Shimokawa, A., Takami, H., Tanaka, S., Mukasa, A., Shirahata, M., Shimizu, S., Suzuki, K., Saito, K., Kobayashi, K., Higuchi, F., Uzuka, T., Otani, R., Tamura, K., Sumita, K., Ohno, M., ... Ichimura, K. (2016). A combination of TERT promoter mutation and MGMT methylation status predicts clinically relevant subgroups of newly diagnosed glioblastomas. *Acta Neuropathologica Communications*, 4(1), 79. <https://doi.org/10.1186/s40478-016-0351-2>
- 41 Arita, H., Matsushita, Y., Machida, R., Yamasaki, K., Hata, N., Ohno, M., Yamaguchi, S., Sasayama, T., Tanaka, S., Higuchi, F., Iuchi, T., Saito, K., Kanamori, M., Matsuda, K., Miyake, Y., Tamura, K., Tamai, S., Nakamura, T., Uda, T., ... Ichimura, K. (2020). TERT promoter mutation confers favorable prognosis regardless of 1p/19q status

- in adult diffuse gliomas with IDH1/2 mutations. *Acta Neuropathologica Communications*, 8(1), 201. <https://doi.org/10.1186/s40478-020-01078-2>
- 42 Arita, H., & Ichimura, K. (2022). Prognostic significance of TERT promoter mutations in adult-type diffuse gliomas. In *Brain Tumor Pathology*. Springer. <https://doi.org/10.1007/s10014-021-00424-z>
- 43 Armstrong, C. L., Hunter, J. v., Ledakis, G. E., Cohen, B., Tallent, E. M., Goldstein, B. H., Tochner, Z., Lustig, R., Judy, K. D., Pruitt, A., Mollman, J. E., Stanczak, E. M., Jo, M. Y., Than, T. L., & Phillips, P. (2002). Late cognitive and radiographic changes related to radiotherapy: Initial prospective findings. *Neurology*, 59(1), 40–48. <https://doi.org/10.1212/WNL.59.1.40>
- 44 Arora, R. S., Alston, R. D., Eden, T. O. B., Estlin, E. J., Moran, A., Geraci, M., & Birch, J. M. (2010). Are reported increases in incidence of primary CNS tumours real? An analysis of longitudinal trends in England, 1979-2003. *European Journal of Cancer*, 46(9), 1607–1616. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2010.02.007>
- 45 Babu, R., Sharma, R., Karikari, I. O., Owens, T. R., Friedman, A. H., & Adamson, C. (2013). Outcome and prognostic factors in adult cerebellar glioblastoma. *Journal of Clinical Neuroscience*, 20(8), 1117–1121. <https://doi.org/10.1016/j.jocn.2012.12.006>
- 46 Balss, J., Meyer, J., Mueller, W., Korshunov, A., Hartmann, C., & von Deimling, A. (2008). Analysis of the IDH1 codon 132 mutation in brain tumors. *Acta Neuropathologica*, 116(6), 597–602. <https://doi.org/10.1007/s00401-008-0455-2>
- 47 Barchana, M., Margaliot, M., & Liphshitz, I. (2012). Changes in brain glioma incidence and laterality correlates with use of mobile phones - a nationwide population based study in israel. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*, 13(11), 5857–5863. <https://doi.org/10.7314/APJCP.2012.13.11.5857>
- 48 Bell, E. H., Won, M., Fleming, J. L., Becker, A. P., McElroy, J. P., Shaw, E. G., Mehta, M. P., Brachman, D. G., Gertler, S. Z., Murtha, A. D., Schultz, C. J., Johnson, D. B., Laack, N. N., Hunter, G. K., Crocker, I. R., & Chakravarti, A. (2019). Updated predictive analysis of the WHO-defined molecular subgroups of low-grade gliomas within the high-risk treatment arms of NRG Oncology/RTOG 9802. *Journal of Clinical Oncology*, 37(15_suppl), 2002–2002.

https://doi.org/10.1200/JCO.2019.37.15_suppl.2002

49 Belyaev, A., Usachev, D., Ryzhova, M., Gulida, G., Skvortsova, V., Pronin, I., & Kobiakov, G. (2021). Cerebellar anaplastic astrocytoma in adult patients: 15 consecutive cases from a single institution and literature review. *Journal of Clinical Neuroscience*, 91, 249–254. <https://doi.org/10.1016/j.jocn.2021.07.010>

50 Berzero, G., di Stefano, A. L., Ronchi, S., Bielle, F., Villa, C., Guillerm, E., Capelle, L., Mathon, B., Laurence, A., Giry, M., Schmitt, Y., Marie, Y., Idbaih, A., Hoang-Xuan, K., Delattre, J.-Y., Mokhtari, K., & Sanson, M. (2021). IDH -wildtype lower-grade diffuse gliomas: the importance of histological grade and molecular assessment for prognostic stratification. *Neuro-Oncology*, 23(6), 955–966. <https://doi.org/10.1093/neuonc/noaa258>

51 Bette, S., Peschke, P., Kaesmacher, J., Delbridge, C., Pyka, T., Schmidt-Graf, F., Zimmer, C., Meyer, B., Ringel, F., & Gempt, J. (2016). Static FET–PET and MR Imaging in Anaplastic Gliomas (WHO III). *World Neurosurgery*, 91, 524-531.e1. <https://doi.org/10.1016/j.wneu.2016.02.094>

52 Bhavya, B., Anand, C. R., Madhusoodanan, U. K., Rajalakshmi, P., Krishnakumar, K., Easwer, H. v., Deepti, A. N., & Gopala, S. (2020). To be Wild or Mutant: Role of Isocitrate Dehydrogenase 1 (IDH1) and 2-Hydroxy Glutarate (2-HG) in Gliomagenesis and Treatment Outcome in Glioma. In *Cellular and Molecular Neurobiology* (Vol. 40, Issue 1, pp. 53–63). Springer. <https://doi.org/10.1007/s10571-019-00730-3>

53 Boots-Sprenger, S. H. E., Sijben, A., Rijntjes, J., Tops, B. B. J., Idema, A. J., Rivera, A. L., Bleeker, F. E., Gijtenbeek, A. M., Diefes, K., Heathcock, L., Aldape, K. D., Jeuken, J. W. M., & Wesseling, P. (2013). Significance of complete 1p/19q co-deletion, IDH1 mutation and MGMT promoter methylation in gliomas: use with caution. *Modern Pathology*, 26(7), 922–929. <https://doi.org/10.1038/modpathol.2012.166>

54 Bosma, I., Vos, M. J., Heimans, J. J., Taphoorn, M. J. B., Aaronson, N. K., Postma, T. J., van der Ploeg, H. M., Muller, M., Vandertop, W. P., Slotman, Ben. J., & Klein, M. (2007). The course of neurocognitive functioning in high-grade glioma patients¹. *Neuro-Oncology*, 9(1), 53–62. <https://doi.org/10.1215/15228517-2006-012>

- 55 Brada, M., Stenning, S., Gabe, R., Thompson, L. C., Levy, D., Rampling, R., Erridge, S., Saran, F., Gattamaneni, R., Hopkins, K., Beall, S., Collins, V. P., & Lee, S. M. (2010). Temozolomide versus procarbazine, lomustine, and vincristine in recurrent high-grade glioma. *Journal of Clinical Oncology*, 28(30), 4601–4608. <https://doi.org/10.1200/JCO.2009.27.1932>
- 56 Brandes, A. A., Tosoni, A., Cavallo, G., Reni, M., Franceschi, E., Bonaldi, L., Bertorelle, R., Gardiman, M., Ghimenton, C., Iuzzolino, P., Pession, A., Blatt, V., & Ermani, M. (2006). Correlations between 06-methylguanine DNA methyltransferase promoter methylation status, 1p and 19q deletions, and response to temozolomide in anaplastic and recurrent oligodendroglioma: A prospective GICNO study. *Journal of Clinical Oncology*, 24(29), 4746–4753. <https://doi.org/10.1200/JCO.2006.06.3891>
- 57 Cameron W Brennan 1, Roel G W Verhaak, Aaron McKenna, Benito Campos, Houtan Noushmehr, Sofie R Salama, Siyuan Zheng, Debyani Chakravarty, J Zachary Sanborn, Samuel H Berman, Rameen Beroukhim, Brady Bernard, Chang-Jiun Wu, Giannicola Genovese, Ilya Shmulevich, Jill Barnholtz-Sloan, Lihua Zou, Rahulsimham Vegesna, Sachet A Shukla, Giovanni Ciriello, W K Yung, Wei Zhang, Carrie Sougnez, Tom Mikkelsen, Kenneth Aldape, Darell D Bigner, Erwin G Van Meir, Michael Prados, Andrew Sloan, Keith L Black, Jennifer Eschbacher, Gaetano Finocchiaro, William Friedman, David W Andrews, Abhijit Guha, Mary Iacocca, Brian P O'Neill, Greg Foltz, Jerome Myers, Daniel J Weisenberger, Robert Penny, Raju Kucherlapati, Charles M Perou, D Neil Hayes, Richard Gibbs, Marco Marra, Gordon B Mills, Eric Lander, Paul Spellman, Richard Wilson, Chris Sander, John Weinstein, Matthew Meyerson, Stacey Gabriel, Peter W Laird, David Haussler, Gad Getz, Lynda Chin; TCGA Research Network. The somatic genomic landscape of glioblastoma. *Cell* 2013 Oct 10;155(2):462-77. doi: 10.1016/j.cell.2013.09.034.
- 58 Broen, M. P. G., Smits, M., Wijnenga, M. M. J., Dubbink, H. J., Anten, M. H. M. E., Schijns, O. E. M. G., Beckervordersandforth, J., Postma, A. A., & van den Bent, M. J. (2018). The T2-FLAIR mismatch sign as an imaging marker for non-enhancing IDH-mutant, 1p/19q-intact lower-grade glioma: A validation study. *Neuro-Oncology*, 20(10), 1393–1399. <https://doi.org/10.1093/neuonc/noy048>

- 59 Brown, N. F., Carter, T., & Mulholland, P. (2017). Dabrafenib in BRAFV600-mutated anaplastic pleomorphic xanthoastrocytoma. *CNS Oncology*, 6(1). <https://doi.org/10.2217/cns-2016-0031>
- 60 Budka, H. (1975). Partially resected und irradiated cerebellar astrocytoma of childhood: Malignant evolution after 28 years. *Acta Neurochirurgica*, 32(1–2), 139–146. <https://doi.org/10.1007/BF01405911>
- 61 Byun, J., Kim, Y.-H., Nam, S. J., Park, J. E., Cho, Y. H., Kim, H. S., Hong, S. H., Kim, J. H., Kim, S. J., & Kim, C. J. (2019). Comparison of Survival Outcomes Between Partial Resection and Biopsy for Primary Glioblastoma: A Propensity Score-Matched Study. *World Neurosurgery*, 121, e858–e866. <https://doi.org/10.1016/j.wneu.2018.09.237>
- 62 Caccese, M., Padovan, M., D’Avella, D., Chioffi, F., Gardiman, M. P., Berti, F., Busato, F., Bellu, L., Bergo, E., Zoccarato, M., Fassan, M., Zagonel, V., & Lombardi, G. (2020). Anaplastic Astrocytoma: State of the art and future directions. *Critical Reviews in Oncology/Hematology*, 153, 103062. <https://doi.org/10.1016/j.critrevonc.2020.103062>
- 63 Cai, J., Chen, J., Zhang, W., Yang, P., Zhang, C., Li, M., Yao, K., Wang, H., Li, Q., Jiang, C., & Jiang, T. (2015). Loss of ATRX, associated with DNA methylation pattern of chromosome end, impacted biological behaviors of astrocytic tumors. *Oncotarget*, 6(20), 18105–18115. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.3906>
- 64 Cai, J., Zhu, P., Zhang, C., Li, Q., Wang, Z., Li, G., Wang, G., Yang, P., Li, J., Han, B., Jiang, C., Sun, Y., & Jiang, T. (2016). Detection of ATRX and IDH1-R132H immunohistochemistry in the progression of 211 paired gliomas. *Oncotarget*, 7(13), 16384–16395. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.7650>
- 65 Cairncross, J. G., & Macdonald, D. R. (1988). Successful chemotherapy for recurrent malignant oligodendroglioma. *Annals of Neurology*, 23(4), 360–364. <https://doi.org/10.1002/ana.410230408>
- 66 Cairncross, G., Berkey, B., Shaw, E., Jenkins, R., Scheithauer, B., Brachman, D., Buckner, J., Fink, K., Souhami, L., Laperriere, N., Mehta, M., & Curran, W. (2006). Phase III trial of chemotherapy plus radiotherapy compared with radiotherapy alone for

pure and mixed anaplastic oligodendroglioma: Intergroup Radiation Therapy Oncology Group trial 9402. *Journal of Clinical Oncology*, 24(18), 2707–2714. <https://doi.org/10.1200/JCO.2005.04.3414>

67 Cairncross, G., Berkey, B., Shaw, E., Jenkins, R., Scheithauer, B., Brachman, D., Buckner, J., Fink, K., Souhami, L., Laperriere, N., Mehta, M., & Curran, W. (2006). Phase III trial of chemotherapy plus radiotherapy compared with radiotherapy alone for pure and mixed anaplastic oligodendroglioma: Intergroup Radiation Therapy Oncology Group trial 9402. *Journal of Clinical Oncology*, 24(18), 2707–2714. <https://doi.org/10.1200/JCO.2005.04.3414>

68 Cairncross, G., Wang, M., Shaw, E., Jenkins, R., Brachman, D., Buckner, J., Fink, K., Souhami, L., Laperriere, N., Curran, W., & Mehta, M. (2013). Phase III trial of chemoradiotherapy for anaplastic oligodendroglioma: Long-term results of RTOG 9402. *Journal of Clinical Oncology*, 31(3), 337–343. <https://doi.org/10.1200/JCO.2012.43.2674>

69 Cairncross, J. G., Wang, M., Jenkins, R. B., Shaw, E. G., Giannini, C., Brachman, D. G., Buckner, J. C., Fink, K. L., Souhami, L., Laperriere, N. J., Huse, J. T., Mehta, M. P., & Curran, W. J. (2014). Benefit From Procarbazine, Lomustine, and Vincristine in Oligodendroglial Tumors Is Associated With Mutation of IDH. *Journal of Clinical Oncology*, 32(8), 783–790. <https://doi.org/10.1200/JCO.2013.49.3726>

70 Carroll, K. T., Bryant, A. K., Hirshman, B., Alattar, A. A., Joshi, R., Gabel, B., Carter, B. S., Harismendy, O., Vaida, F., & Chen, C. C. (2018). Interaction Between the Contributions of Tumor Location, Tumor Grade, and Patient Age to the Survival Benefit Associated with Gross Total Resection. *World Neurosurgery*, 111, e790–e798. <https://doi.org/10.1016/j.wneu.2017.12.165>

71 Ceccarelli, M., Barthel, F. P., Malta, T. M., Sabedot, T. S., Salama, S. R., Murray, B. A., Morozova, O., Newton, Y., Radenbaugh, A., Pagnotta, S. M., Anjum, S., Wang, J., Manyam, G., Zoppoli, P., Ling, S., Rao, A. A., Grifford, M., Cherniack, A. D., Zhang, H., ... Zmuda, E. (2016). Molecular Profiling Reveals Biologically Discrete Subsets and Pathways of Progression in Diffuse Glioma. *Cell*, 164(3), 550–563. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2015.12.028>

- 72 Chaichana, K. L., Kosztowski, T., Niranjan, A. N. I., Olivi, A., Weingart, J. D., Laterra, J., Brem, H., & Quiñones-Hinojosa, A. (2010). Prognostic significance of contrast-enhancing anaplastic astrocytomas in adults. *Journal of Neurosurgery*, 113(2), 286–292. <https://doi.org/10.3171/2010.2.JNS091010>
- 73 Chamberlain, M. C., Silver, P., & Levin, V. A. (1990). Poorly differentiated gliomas of the cerebellum. A study of 18 patients. *Cancer*, 65(2), 337–340. [https://doi.org/10.1002/1097-0142\(19900115\)65:2<337::AID-CNCR2820650226>3.0.CO;2-P](https://doi.org/10.1002/1097-0142(19900115)65:2<337::AID-CNCR2820650226>3.0.CO;2-P)
- 74 Chapman, E. M., Ranger, A., Lee, D. H., & Hammond, R. R. (2009). A 15 year old boy with a posterior fossa tumor. *Brain Pathology*, 19(2), 349–352. <https://doi.org/10.1111/j.1750-3639.2009.00281.x>
- 75 Chen HS, Lipton SA. The chemical biology of clinically tolerated NMDA receptor antagonists. *J Neurochem*. 2006; 97(6):1611-26. doi: 10.1111/j.1471-4159.2006.03991.x.
- 76 Chen, C., Huang, R., MacLean, A., Muzikansky, A., Mukundan, S., Wen, P. Y., & Norden, A. D. (2013). Recurrent high-grade glioma treated with bevacizumab: Prognostic value of MGMT methylation, EGFR status and pretreatment MRI in determining response and survival. *Journal of Neuro-Oncology*, 115(2), 267–276. <https://doi.org/10.1007/s11060-013-1225-0>
- 77 Chen, W.-J., He, D.-S., Tang, R.-X., Ren, F.-H., & Chen, G. (2015). Ki-67 is a Valuable Prognostic Factor in Gliomas: Evidence from a Systematic Review and Meta-analysis. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*, 16(2), 411–420. <https://doi.org/10.7314/APJCP.2015.16.2.411>
- 78 Cho, H. J., Zhao, J., Jung, S. W., Ladewig, E., Kong, D. S., Suh, Y. L., Lee, Y., Kim, D., Ahn, S. H., Bordyuh, M., Kang, H. J., Sa, J. K., Seo, Y. J., Kim, S. T., Lim, D. H., Dho, Y. S., Lee, J. il, Seol, H. J., Choi, J. W., ... Nam, D. H. (2019). Distinct genomic profile and specific targeted drug responses in adult cerebellar glioblastoma. *Neuro-Oncology*, 21(1), 47–58. <https://doi.org/10.1093/neuonc/noy123>
- 79 Choi, J.-W., Lee, M. M., Kim, I. A., Kim, J. H., Choe, G., & Kim, C.-Y. (2008). The Outcomes of Concomitant Chemoradiotherapy Followed by Adjuvant

Chemotherapy with Temozolomide for Newly Diagnosed High Grade Gliomas : The Preliminary Results of Single Center Prospective Study. *Journal of Korean Neurosurgical Society*, 44(4), 222. <https://doi.org/10.3340/jkns.2008.44.4.222>

80 Choi, J., Kim, S. H., Ahn, S. S., Choi, H. J., Yoon, H. I., Cho, J. H., Roh, T. H., Kang, S.-G., Chang, J. H., & Suh, C.-O. (2020). Extent of resection and molecular pathologic subtype are potent prognostic factors of adult WHO grade II glioma. *Scientific Reports*, 10(1), 2086. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-59089-x>

81 Choudry, U. K., Khan, S. A., Qureshi, A., & Bari, E. (2016). Primary anaplastic pleomorphic xanthoastrocytoma in adults. Case report and review of literature. *International Journal of Surgery Case Reports*, 27. <https://doi.org/10.1016/j.ijscr.2016.08.022>

82 Christensen, B. C., Smith, A. A., Zheng, S., Koestler, D. C., Houseman, E. A., Marsit, C. J., Wiemels, J. L., Nelson, H. H., Karagas, M. R., Wrensch, M. R., Kelsey, K. T., & Wiencke, J. K. (2011). DNA methylation, isocitrate dehydrogenase mutation, and survival in glioma. *Journal of the National Cancer Institute*, 103(2), 143–153. <https://doi.org/10.1093/jnci/djq497>

83 Christians, A., Adel-Horowski, A., Banan, R., Lehmann, U., Bartels, S., Behling, F., Barrantes-Freer, A., Stadelmann, C., Rohde, V., Stockhammer, F., & Hartmann, C. (2019). The prognostic role of IDH mutations in homogeneously treated patients with anaplastic astrocytomas and glioblastomas. *Acta Neuropathologica Communications*, 7(1). <https://doi.org/10.1186/s40478-019-0817-0>

84 Colavolpe, C., Metellus, P., Mancini, J., Barrie, M., Béquet-Boucard, C., Figarella-Branger, D., Mundler, O., Chinot, O., & Guedj, E. (2012). Independent prognostic value of pre-treatment 18-FDG-PET in high-grade gliomas. *Journal of Neuro-Oncology*, 107(3), 527–535. <https://doi.org/10.1007/s11060-011-0771-6>

85 Correa, D. D., DeAngelis, L. M., Shi, W., Thaler, H. T., Lin, M., & Abrey, L. E. (2007). Cognitive functions in low-grade gliomas: Disease and treatment effects. *Journal of Neuro-Oncology*, 81(2), 175–184. <https://doi.org/10.1007/s11060-006-9212-3>

86 Corsi, L., Mescola, A., & Alessandrini, A. (2019). Glutamate Receptors and Glioblastoma Multiforme: An Old “Route” for New Perspectives. *International Journal*

- of Molecular Sciences, 20(7), 1796. <https://doi.org/10.3390/ijms20071796>
- 87 de Lange, T., Lovejoy, C. A., Reddel, R. R., Li, W., Reisenweber, S., Thongthip, S., Bruno, J., De, S., Petrini, J. H. J., Sung, P. A., Jasin, M., Rosenbluh, J., Zwang, Y., Weir, B. A., Hatton, C., Ivanova, E., Macconail, L., Hanna, M., Hahn, W. C., ... Consortium, for the A. L. T. S. C. (2012). Loss of ATRX, Genome Instability, and an Altered DNA Damage Response Are Hallmarks of the Alternative Lengthening of Telomeres Pathway. *PLoS Genetics*, 8(7), e1002772. <https://doi.org/10.1371/journal.pgen.1002772.t001>
- 88 DeAngelis, L. M. (2009). Anaplastic glioma: How to prognosticate outcome and choose a treatment strategy. *Journal of Clinical Oncology*, 27(35), 5861–5867. <https://doi.org/10.1200/JCO.2009.24.5985>
- 89 Deguchi, S., Oishi, T., Mitsuya, K., Kakuda, Y., Endo, M., Sugino, T., & Hayashi, N. (2020). Clinicopathological analysis of T2-FLAIR mismatch sign in lower-grade gliomas. *Scientific Reports*, 10(1). <https://doi.org/10.1038/s41598-020-67244-7>
- 90 Delgado-López, P. D., & Corrales-García, E. M. (2016). Survival in glioblastoma: a review on the impact of treatment modalities. *Clinical and Translational Oncology*, 18(11). <https://doi.org/10.1007/s12094-016-1497-x>
- 91 Desjardins, A., Reardon, D. A., Herndon, J. E., Marcello, J., Quinn, J. A., Rich, J. N., Sathornsumetee, S., Gururangan, S., Sampson, J., Bailey, L., Bigner, D. D., Friedman, A. H., Friedman, H. S., & Vredenburgh, J. J. (2008). Bevacizumab Plus Irinotecan in Recurrent WHO Grade 3 Malignant Gliomas. *Clinical Cancer Research*, 14(21), 7068–7073. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-08-0260>
- 92 Desmeules, M., Mikkelsen, T., & Mao, Y. (1992). Increasing incidence of primary malignant brain tumors: Influence of diagnostic methods. *Journal of the National Cancer Institute*, 84(6), 442–445. <https://doi.org/10.1093/jnci/84.6.442>
- 93 Deuschl, C., Goericke, S., Grueneisen, J., Sawicki, L. M., Goebel, J., el Hindy, N., Wrede, K., Binse, I., Poeppel, T., Quick, H., Forsting, M., Hense, J., Umutlu, L., & Schlamann, M. (2016). Simultaneous ¹¹C-methionine positron emission tomography/magnetic resonance imaging of suspected primary brain tumors. *PLoS ONE*, 11(12). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0167596>

- 94 Dias-Santagata, D., Lam, Q., Vernovsky, K., Vena, N., Lennerz, J. K., Borger, D. R., Batchelor, T. T., Ligon, K. L., Iafrate, A. J., Ligon, A. H., Louis, D. N., & Santagata, S. (2011). BRAF V600E Mutations Are Common in Pleomorphic Xanthoastrocytoma: Diagnostic and Therapeutic Implications. *PLoS ONE*, 6(3). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0017948>
- 95 Djalilian, H. R., & Hall, W. A. (1998). Malignant gliomas of the cerebellum: An analytic review. *Journal of Neuro-Oncology*, 36(3), 247–257. <https://doi.org/10.1023/A:1005704006244>
- 96 Douw, L., Klein, M., Fagel, S. S., van den Heuvel, J., Taphoorn, M. J., Aaronson, N. K., Postma, T. J., Vandertop, W. P., Mooij, J. J., Boerman, R. H., Beute, G. N., Sluimer, J. D., Slotman, B. J., Reijneveld, J. C., & Heimans, J. J. (2009). Cognitive and radiological effects of radiotherapy in patients with low-grade glioma: long-term follow-up. *The Lancet Neurology*, 8(9), 810–818. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(09\)70204-2](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(09)70204-2)
- 97 Dropcho, E. J., & Soong, S. (1996). The prognostic impact of prior low grade histology in patients with anaplastic gliomas. *Neurology*, 47(3), 684–690. <https://doi.org/10.1212/WNL.47.3.684>
- 98 Durante, V., de Iure, A., Loffredo, V., Vaikath, N., de Risi, M., Paciotti, S., Quiroga-Varela, A., Chiasserini, D., Mellone, M., Mazzocchetti, P., Calabrese, V., Campanelli, F., Mechelli, A., di Filippo, M., Ghiglieri, V., Picconi, B., El-Agnaf, O. M., de Leonibus, E., Gardoni, F., ... Calabresi, P. (2019). Alpha-synuclein targets GluN2A NMDA receptor subunit causing striatal synaptic dysfunction and visuospatial memory alteration. *Brain*, 142(5), 1365–1385. <https://doi.org/10.1093/brain/awz065>
- 99 Ellingson, B. M., Lai, A., Harris, R. J., Selfridge, J. M., Yong, W. H., Das, K., Pope, W. B., Nghiemphu, P. L., Vinters, H. v., Liau, L. M., Mischel, P. S., & Cloughesy, T. F. (2013). Probabilistic radiographic atlas of glioblastoma phenotypes. *American Journal of Neuroradiology*, 34(3), 533–540. <https://doi.org/10.3174/ajnr.A3253>
- 100 Erdem-Eraslan, L., Gravendeel, L. A., de Rooi, J., & ... (2012). Intrinsic molecular subtypes of glioma are prognostic and predict benefit from adjuvant procarbazine, lomustine, and vincristine chemotherapy in combination with *Journal of Clinical*

..., 31(3). <https://doi.org/10.1200/JCO.2012.44.1444.A>

101 Esteyrie, V., Dehais, C., Martin, E., Carpentier, C., Uro-Coste, E., Figarella-Branger, D., Bronniman, C., Pouessel, D., Ciron, D. L., Ducray, F., Moyal, E. C.-J., & Network, P. (2021). Radiotherapy Plus Procarbazine, Lomustine, and Vincristine Versus Radiotherapy Plus Temozolomide for IDH -Mutant Anaplastic Astrocytoma: A Retrospective Multicenter Analysis of the French POLA Cohort. *The Oncologist*, 26(5), e838–e846. <https://doi.org/10.1002/onco.13701>

102 Ewelt, C., Floeth, F. W., Felsberg, J., Steiger, H. J., Sabel, M., Langen, K.-J., Stoffels, G., & Stummer, W. (2011). Finding the anaplastic focus in diffuse gliomas: The value of Gd-DTPA enhanced MRI, FET-PET, and intraoperative, ALA-derived tissue fluorescence. *Clinical Neurology and Neurosurgery*, 113(7), 541–547. <https://doi.org/10.1016/j.clineuro.2011.03.008>

103 Fallon, K. B., Palmer, C. A., Roth, K. A., Nabors, L. B., Wang, W., Carpenter, M., Banerjee, R., Forsyth, P., Rich, K., & Perry, A. (2004). Prognostic Value of 1p, 19q, 9p, 10q, and EGFR-FISH Analyses in Recurrent Oligodendrogliomas. *Journal of Neuropathology and Experimental Neurology*, 63(4), 314–322. <https://doi.org/10.1093/jnen/63.4.314>

104 Feigenberg, S. J., Amdur, R. J., Morris, C. G., Mendenhall, W. M., Marcus, R. B., & Friedman, W. A. (2003). Oligodendroglioma. *American Journal of Clinical Oncology*, 26(3), e60–e66. <https://doi.org/10.1097/01.COC.0000072507.25834.D6>

105 Feraco, P., Bacci, A., Ferrazza, P., van den Hauwe, L., Pertile, R., Girlando, S., Barbareschi, M., Gagliardo, C., Morganti, A. G., & Petralia, B. (2020). Magnetic Resonance Imaging Derived Biomarkers of IDH Mutation Status and Overall Survival in Grade III Astrocytomas. *Diagnostics*, 10(4), 247. <https://doi.org/10.3390/diagnostics10040247>

106 Flechl, B., Ackerl, M., Sax, C., Dieckmann, K., Crevenna, R., Gaiger, A., Widhalm, G., Preusser, M., & Marosi, C. (2012). Neurocognitive and sociodemographic functioning of glioblastoma long-term survivors. *Journal of Neuro-Oncology*, 109(2), 331–339. <https://doi.org/10.1007/s11060-012-0897-1>

107 Friedman, H. S., Prados, M. D., Wen, P. Y., Mikkelsen, T., Schiff, D., Abrey, L.

- E., Yung, W. K. A., Paleologos, N., Nicholas, M. K., Jensen, R., Vredenburgh, J., Huang, J., Zheng, M., & Cloughesy, T. (2009). Bevacizumab alone and in combination with irinotecan in recurrent glioblastoma. *Journal of Clinical Oncology*, 27(28), 4733–4740. <https://doi.org/10.1200/JCO.2008.19.8721>
- 108 Fujimoto, K., Arita, H., Satomi, K., Yamasaki, K., Matsushita, Y., Nakamura, T., Miyakita, Y., Umehara, T., Kobayashi, K., Tamura, K., Tanaka, S., Higuchi, F., Okita, Y., Kanemura, Y., Fukai, J., Sakamoto, D., Uda, T., Machida, R., Kuchiba, A., ... Ichimura, K. (2021). TERT promoter mutation status is necessary and sufficient to diagnose IDH-wildtype diffuse astrocytic glioma with molecular features of glioblastoma. *Acta Neuropathologica*, 142(2), 323–338. <https://doi.org/10.1007/s00401-021-02337-9>
- 109 Furnari, F. B., Fenton, T., Bachoo, R. M., Mukasa, A., Stommel, J. M., Stegh, A., Hahn, W. C., Ligon, K. L., Louis, D. N., Brennan, C., Chin, L., DePinho, R. A., & Cavenee, W. K. (2007). Malignant astrocytic glioma: Genetics, biology, and paths to treatment. *Genes and Development*, 21(21), 2683–2710. <https://doi.org/10.1101/gad.1596707>
- 110 Galbraith, K., & Snuderl, M. (2021). Molecular Pathology of Gliomas. *Surgical Pathology Clinics*, 14(3), 379–386. <https://doi.org/10.1016/j.path.2021.05.003>
- 111 Galldiks, N., Dunkl, V., Kracht, L. W., Vollmar, S., Jacobs, A. H., Fink, G. R., & Schroeter, M. (2012). Volumetry of [11C]-methionine positron emission tomographic uptake as a prognostic marker before treatment of patients with malignant glioma. *Molecular Imaging*, 11(6), 516–527. <https://doi.org/10.2310/7290.2012.00022>
- 112 Galli, R., Binda, E., Orfanelli, U., Cipelletti, B., Gritti, A., de Vitis, S., Fiocco, R., Foroni, C., Dimeco, F., & Vescovi, A. (2004). Isolation and characterization of tumorigenic, stem-like neural precursors from human glioblastoma. *Cancer Research*, 64(19), 7011–7021. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-04-1364>
- 113 Gempt, J., Bette, S., Ryang, Y. M., Buchmann, N., Peschke, P., Pyka, T., Wester, H. J., Förster, S., Meyer, B., & Ringel, F. (2015). 18F-fluoro-ethyl-tyrosine positron emission tomography for grading and estimation of prognosis in patients with intracranial gliomas. *European Journal of Radiology*, 84(5), 955–962.

<https://doi.org/10.1016/j.ejrad.2015.01.022>

114 Giannini, C., Scheithauer, B. W., Burger, P. C., Brat, D. J., Wollan, P. C., Lach, B., & O'Neill, B. P. (1999). Pleomorphic xanthoastrocytoma: What do we really know about it. *Cancer*, 85(9), 2033–2045. [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1097-0142\(19990501\)85:9<2033::AID-CNCR22>3.0.CO;2-Z](https://doi.org/10.1002/(SICI)1097-0142(19990501)85:9<2033::AID-CNCR22>3.0.CO;2-Z)

115 Gittleman, H. R., Ostrom, Q. T., Rouse, C. D., Dowling, J. A., de Blank, P. M., Kruchko, C. A., Elder, J. B., Rosenfeld, S. S., Selman, W. R., Sloan, A. E., & Barnholtz-Sloan, J. S. (2015). Trends in central nervous system tumor incidence relative to other common cancers in adults, adolescents, and children in the United States, 2000 to 2010. *Cancer*, 121(1), 102–112. <https://doi.org/10.1002/cncr.29015>

116 Glaudemans, A. W. J. M., Enting, R. H., Heesters, M. A. A. M., Dierckx, R. A. J. O., van Rheenen, R. W. J., Walenkamp, A. M. E., & Slart, R. H. J. A. (2013). Value of ¹¹C-methionine PET in imaging brain tumours and metastases. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*, 40(4), 615–635. <https://doi.org/10.1007/s00259-012-2295-5>

117 Godard, S., Getz, G., Delorenzi, M., Farmer, P., Kobayashi, H., Desbaillets, I., Nozaki, M., Diserens, A.-C., Hamou, M.-F., Dietrich, P.-Y., Regli, L., Janzer, R. C., Bucher, P., Stupp, R., de Tribolet, N., Domany, E., & Hegi, M. E. (2003). Classification of human astrocytic gliomas on the basis of gene expression: a correlated group of genes with angiogenic activity emerges as a strong predictor of subtypes. *Cancer Research*, 63(20), 6613–6625.

118 Gorlia, T., Delattre, J.-Y., Brandes, A. A., Kros, J. M., Taphoorn, M. J. B., Kouwenhoven, M. C. M., Bernsen, H. J. J. A., Frénay, M., Tijssen, C. C., Lacombe, D., & van den Bent, M. J. (2013). New clinical, pathological and molecular prognostic models and calculators in patients with locally diagnosed anaplastic oligodendroglioma or oligoastrocytoma. A prognostic factor analysis of European Organisation for Research and Treatment of Cancer Brain Tumour Group Study 26951. *European Journal of Cancer*, 49(16), 3477–3485. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2013.06.039>

119 Goyal, A., Yolcu, Y. U., Goyal, A., Kerezoudis, P., Brown, D. A., Graffeo, C. S., Goncalves, S., Burns, T. C., & Parney, I. F. (2019). The T2-FLAIR-mismatch sign as an

imaging biomarker for IDH and 1p/19q status in diffuse low-grade gliomas: A systematic review with a Bayesian approach to evaluation of diagnostic test performance. *Neurosurgical Focus*, 47(6), 1–7.

<https://doi.org/10.3171/2019.9.FOCUS19660>

120 Grimm, S. A., & Chamberlain, M. C. (2016). Anaplastic astrocytoma. *CNS Oncology*, 5(3), 145–157. <https://doi.org/10.2217/cns-2016-0002>

121 Griveau, A., Seano, G., Shelton, S. J., Kupp, R., Jahangiri, A., Obernier, K., Krishnan, S., Lindberg, O. R., Yuen, T. J., Tien, A.-C., Sabo, J. K., Wang, N., Chen, I., Kloepper, J., Larrouquere, L., Ghosh, M., Tirosh, I., Huillard, E., Alvarez-Buylla, A., ... Rowitch, D. H. (2018). A Glial Signature and Wnt7 Signaling Regulate Glioma-Vascular Interactions and Tumor Microenvironment. *Cancer Cell*, 33(5), 874-889.e7.

<https://doi.org/10.1016/j.ccell.2018.03.020>

122 Gryder, D. S., Castaneda, D. C., & Rogawski, M. A. (2005). Evidence for low GluR2 AMPA receptor subunit expression at synapses in the rat basolateral amygdala. *Journal of Neurochemistry*, 94(6), 1728–1738. <https://doi.org/10.1111/j.1471-4159.2005.03334.x>

123 Guo, A., Salomoni, P., Luo, J., Shih, A., Zhong, S., Gu, W., & Pandolfi, P. P. (2000). The function of PML in p53-dependent apoptosis. *Nature Cell Biology*, 2(10), 730–736. <https://doi.org/10.1038/35036365>

124 Habets, E. J. J., Taphoorn, M. J. B., Nederend, S., Klein, M., Delgadillo, D., Hoang-Xuan, K., Bottomley, A., Allgeier, A., Seute, T., Gijtenbeek, A. M. M., de Gans, J., Enting, R. H., Tijssen, C. C., van den Bent, M. J., & Reijneveld, J. C. (2014). Health-related quality of life and cognitive functioning in long-term anaplastic oligodendroglioma and oligoastrocytoma survivors. *Journal of Neuro-Oncology*, 116(1), 161–168. <https://doi.org/10.1007/s11060-013-1278-0>

125 Hartmann, C., Meyer, J., Bals, J., Capper, D., Mueller, W., Christians, A., Felsberg, J., Wolter, M., Mawrin, C., Wick, W., Weller, M., Herold-Mende, C., Unterberg, A., Jeuken, J. W. M., Wesseling, P., Reifenberger, G., & von Deimling, A. (2009). Type and frequency of IDH1 and IDH2 mutations are related to astrocytic and oligodendroglial differentiation and age: A study of 1,010 diffuse gliomas. *Acta*

Neuropathologica, 118(4), 469–474. <https://doi.org/10.1007/s00401-009-0561-9>

126 Hartmann, C., Hentschel, B., Wick, W., Capper, D., Felsberg, J., Simon, M., Westphal, M., Schackert, G., Meyermann, R., Pietsch, T., Reifenberger, G., Weller, M., Loeffler, M., & von Deimling, A. (2010). Patients with IDH1 wild type anaplastic astrocytomas exhibit worse prognosis than IDH1-mutated glioblastomas, and IDH1 mutation status accounts for the unfavorable prognostic effect of higher age: Implications for classification of gliomas. *Acta Neuropathologica*, 120(6), 707–718. <https://doi.org/10.1007/s00401-010-0781-z>

127 Hatakeyama, T., Kawai, N., Nishiyama, Y., Yamamoto, Y., Sasakawa, Y., Ichikawa, T., & Tamiya, T. (2008). 11C-methionine (MET) and 18F-fluorothymidine (FLT) PET in patients with newly diagnosed glioma. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*, 35(11), 2009–2017. <https://doi.org/10.1007/s00259-008-0847-5>

128 Herpers, M. J. H. M., Freling, G., & Beuls, E. A. M. (1994). Pleomorphic xanthoastrocytoma in the spinal cord. Case report. *Journal of Neurosurgery*, 80(3), 564–569. <https://doi.org/10.3171/jns.1994.80.3.0564>

129 Hirose, T., Ishizawa, K., Sugiyama, K., Kageji, T., Ueki, K., & Kannuki, S. (2008). Pleomorphic xanthoastrocytoma: A comparative pathological study between conventional and anaplastic types. *Histopathology*, 52(2), 183–193. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2559.2007.02926.x>

130 Hong, B., Banan, R., Christians, A., Nakamura, M., Lalk, M., Lehmann, U., Hartmann, C., & Krauss, J. K. (2018). Cerebellar glioblastoma: a clinical series with contemporary molecular analysis. *Acta Neurochirurgica*. <https://doi.org/10.1007/s00701-018-3673-y>

131 Hong, J. B., Roh, T. H., Kang, S. G., Kim, S. H., Moon, J. H., Kim, E. H., Ahn, S. S., Choi, H. J., Cho, J., Suh, C. O., & Chang, J. H. (2020). Survival, prognostic factors, and volumetric analysis of extent of resection for anaplastic gliomas. *Cancer Research and Treatment*, 52(4), 1041–1049. <https://doi.org/10.4143/crt.2020.057>

132 Huang, C., & McConathy, J. (2013). Radiolabeled amino acids for oncologic imaging. *Journal of Nuclear Medicine*, 54(7), 1007–1010.

<https://doi.org/10.2967/jnumed.112.113100>

133 Hwang, K., Kim, T. M., Park, C.-K., Chang, J. H., Jung, T.-Y., Kim, J. H., Nam, D.-H., Kim, S.-H., Yoo, H., Hong, Y.-K., Kim, E.-Y., Lee, D.-E., Joo, J., Kim, Y. J., Choe, G., Choi, B. S., Kang, S.-G., Kim, J. H., & Kim, C.-Y. (2020). Concurrent and Adjuvant Temozolomide for Newly Diagnosed Grade III Gliomas without 1p/19q Co-deletion: A Randomized, Open-Label, Phase 2 Study (KNOG-1101 Study). *Cancer Research and Treatment*, 52(2), 505–515. <https://doi.org/10.4143/crt.2019.421>

134 Ichimura, K., Pearson, D. M., Kocialkowski, S., Bäcklund, L. M., Chan, R., Jones, D. T. W., & Collins, V. P. (2009). IDH1 mutations are present in the majority of common adult gliomas but rare in primary glioblastomas. *Neuro-Oncology*, 11(4), 341–347. <https://doi.org/10.1215/15228517-2009-025>

135 Ida, C. M., Rodriguez, F. J., Burger, P. C., Caron, A. A., Jenkins, S. M., Spears, G. M., Aranguren, D. L., Lachance, D. H., & Giannini, C. (2015). Pleomorphic xanthoastrocytoma: Natural history and long-term follow-up. *Brain Pathology*, 25(5), 575–586. <https://doi.org/10.1111/bpa.12217>

136 Idbaih, A., Marie, Y., Pierron, G., Brennetot, C., Hoang-Xuan, K., Kujas, M., Mokhtari, K., Sanson, M., Lejeune, J., Aurias, A., Delattre, O., & Delattre, J. Y. (2005). Two types of chromosome 1p losses with opposite significance in gliomas. *Annals of Neurology*, 58(3), 483–487. <https://doi.org/10.1002/ana.20607>

137 Inoue, S., Li, W. Y., Tseng, A., Beerman, I., Elia, A. J., Bendall, S. C., Lemonnier, F., Kron, K. J., Cescon, D. W., Hao, Z., Lind, E. F., Takayama, N., Planello, A. C., Shen, S. Y., Shih, A. H., Larsen, D. M., Li, Q., Snow, B. E., Wakeham, A., ... Mak, T. W. (2016). Mutant IDH1 Downregulates ATM and Alters DNA Repair and Sensitivity to DNA Damage Independent of TET2. *Cancer Cell*, 30(2), 337–348. <https://doi.org/10.1016/j.ccell.2016.05.018>

138 Itoh, Y., Kowada, M., Mineura, K., Kojima, H., & Sageshima, M. (1988). Primary malignant astrocytoma of the cerebellum in children - Report of a case with electron microscopic and cytofluorometric DNA evaluation. *Child's Nervous System*, 4(5), 306–309. <https://doi.org/10.1007/BF00271931>

139 Iwaki, T., Fukui, M., Kondo, A., Matsushima, T., & Takeshita, I. (1987). Epithelial

- properties of pleomorphic xanthoastrocytomas determined in ultrastructural and immunohistochemical studies. *Acta Neuropathologica*, 74(2), 142–150. <https://doi.org/10.1007/BF00692844>
- 140 Izquierdo, C., Joubert, B., & Ducray, F. (2017). Anaplastic gliomas in adults: An update. *Current Opinion in Oncology*, 29(6), 434–442. <https://doi.org/10.1097/CCO.0000000000000409>
- 141 Jaeckle, K. A., Ballman, K. v, van den Bent, M., Giannini, C., Galanis, E., Brown, P. D., Jenkins, R. B., Cairncross, J. G., Wick, W., Weller, M., Aldape, K. D., Dixon, J. G., Anderson, S. K., Cerhan, J. H., Wefel, J. S., Klein, M., Grossman, S. A., Schiff, D., Raizer, J. J., ... Vogelbaum, M. A. (2021). CODEL: phase III study of RT, RT + TMZ, or TMZ for newly diagnosed 1p/19q codeleted oligodendroglioma. Analysis from the initial study design. *Neuro-Oncology*, 23(3), 457–467. <https://doi.org/10.1093/neuonc/noaa168>
- 142 Jain, R., Johnson, D. R., Patel, S. H., Castillo, M., Smits, M., van den Bent, M. J., Chi, A. S., & Cahill, D. P. (2020). “Real world” use of a highly reliable imaging sign: “T2-FLAIR mismatch” for identification of IDH mutant astrocytomas. *Neuro-Oncology*. <https://doi.org/10.1093/neuonc/noaa041>
- 143 Jakola, A. S., Bouget, D., Reinertsen, I., Skjulsvik, A. J., Sagberg, L. M., Bø, H. K., Gulati, S., Sjøvik, K., & Solheim, O. (2020). Spatial distribution of malignant transformation in patients with low-grade glioma. *Journal of Neuro-Oncology*, 146(2), 373–380. <https://doi.org/10.1007/s11060-020-03391-1>
- 144 Jansen, N. L., Suchorska, B., Wenter, V., Schmid-Tannwald, C., Todica, A., Eigenbrod, S., Niyazi, M., Tonn, J. C., Bartenstein, P., Kreth, F. W., & Fougère, C. la. (2015). Prognostic significance of dynamic 18F-FET PET in newly diagnosed astrocytic high-grade glioma. *Journal of Nuclear Medicine*, 56(1), 9–15. <https://doi.org/10.2967/jnumed.114.144675>
- 145 Jaskolski, D., Zawirski, M., Wisniewska, G., & Papierz, W. (1988). A case of multicentric glioma of cerebellum and brain. *Zentralblatt Fur Neurochirurgie*, 49(2), 124–127.
- 146 Jenkinson, M. D., du Plessis, D. G., Smith, T. S., Joyce, K. A., Warnke, P. C., &

- Walker, C. (2006). Histological growth patterns and genotype in oligodendroglial tumours: Correlation with MRI features. *Brain*, 129(7), 1884–1891. <https://doi.org/10.1093/brain/awl108>
- 147 Jiao, Y., Killela, P. J., Reitman, Z. J., Rasheed, B. A., Heaphy, C. M., de Wilde, R. F., Rodriguez, F. J., Rosemberg, S., Oba-Shinjo, S. M., Marie, S. K. N., Bettegowda, C., Agrawal, N., Lipp, E., Pirozzi, C. J., Lopez, G. Y., He, Y., Friedman, H. S., Friedman, A. H., Riggins, G. J., ... Yan, H. (2012). Frequent ATRX, CIC, FUBP1 and IDH1 mutations refine the classification of malignant gliomas. *Oncotarget*, 3(7), 709–722. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.588>
- 148 Johannessen, A. L., & Torp, S. H. (2006). The clinical value of Ki-67/MIB-1 labeling index in human astrocytomas. *Pathology Oncology Research : POR*, 12(3), 143–147. <https://doi.org/10.1007/BF02893360>
- 149 Juratli, T. A., Lautenschläger, T., Geiger, K. D., Pinzer, T., Krause, M., Schackert, G., & Krex, D. (2015). Radio-chemotherapy improves survival in IDH-mutant, 1p/19q non-codeleted secondary high-grade astrocytoma patients. *Journal of Neuro-Oncology*, 124(2), 197–205. <https://doi.org/10.1007/s11060-015-1822-1>
- 150 Juratli, T. A., Tummala, S. S., Riedl, A., Daubner, D., Hennig, S., Penson, T., Zolal, A., Thiede, C., Schackert, G., Krex, D., Miller, J. J., & Cahill, D. P. (2019). Radiographic assessment of contrast enhancement and T2/FLAIR mismatch sign in lower grade gliomas: correlation with molecular groups. *Journal of Neuro-Oncology*, 141(2), 327–335. <https://doi.org/10.1007/s11060-018-03034-6>
- 151 Kahramancetin, N., & Tihan, T. (2013). Aggressive behavior and anaplasia in pleomorphic xanthoastrocytoma: a plea for a revision of the current WHO classification. *CNS Oncology*, 2(6), 523–530. <https://doi.org/10.2217/cns.13.56>
- 152 Kanazawa, T., Fujiwara, H., Takahashi, H., Nishiyama, Y., Hirose, Y., Tanaka, S., Yoshida, K., & Sasaki, H. (2019). Imaging scoring systems for preoperative molecular diagnoses of lower-grade gliomas. *Neurosurgical Review*, 42(2), 433–441. <https://doi.org/10.1007/s10143-018-0981-x>
- 153 Kaneshiro, D., Kobayashi, T., Chao, S. T., Suh, J., & Prayson, R. A. (2009). Chromosome 1p and 19q deletions in glioblastoma multiforme. *Applied*

Immunohistochemistry and Molecular Morphology, 17(6), 512–516.
<https://doi.org/10.1097/PAI.0b013e3181a2c6a4>

154 Kang, H.-C., Yu, T., Lim, D. H., Kim, I. H., Chung, W.-K., Suh, C.-O., Choi, B. O., Cho, K. H., Cho, J. H., Kim, J. H., Nam, D.-H., Park, C.-K., Hong, Y.-K., & Kim, I. A. (2015). A multicenter study of anaplastic oligodendroglioma: the Korean Radiation Oncology Group Study 13–12. *Journal of Neuro-Oncology*, 125(1), 207–215.
<https://doi.org/10.1007/s11060-015-1902-2>

155 Kast, R. E. (2009). Why cerebellar glioblastoma is rare and how that indicates adjunctive use of the fda-approved anti-emetic aprepitant might retard cerebral glioblastoma growth: A new hypothesis to an old question. *Clinical and Translational Oncology*, 11(7), 408–410. <https://doi.org/10.1007/s12094-009-0379-x>

156 Kato, T., Shinoda, J., Nakayama, N., Miwa, K., Okumura, A., Yano, H., Yoshimura, S., Maruyama, T., Muragaki, Y., & Iwama, T. (2008). Metabolic Assessment of Gliomas Using ¹¹C-Methionine, [¹⁸F] Fluorodeoxyglucose, and ¹¹C-Choline Positron-Emission Tomography. *American Journal of Neuroradiology*, 29(6), 1176–1182. <https://doi.org/10.3174/ajnr.A1008>

157 Kawaguchi, T., Sonoda, Y., Shibahara, I., Saito, R., Kanamori, M., Kumabe, T., & Tominaga, T. (2016). Impact of gross total resection in patients with WHO grade III glioma harboring the IDH 1/2 mutation without the 1p/19q co-deletion. *Journal of Neuro-Oncology*, 129(3), 505–514. <https://doi.org/10.1007/s11060-016-2201-2>

158 Kawase, T., Nakamura, T., Kanno, T., & Nakazato, Y. (1993). Anaplastic astrocytoma in the cerebellopontine angle. *Nōshuyō Byōri = Brain Tumor Pathology*, 10(1), 53–56.

159 Kebir, S., Weber, M., Lazaridis, L., Deuschl, C., Schmidt, T., Mönninghoff, C., Keyvani, K., Umutlu, L., Pierscianek, D., Forsting, M., Sure, U., Stuschke, M., Kleinschnitz, C., Scheffler, B., Colletti, P. M., Rubello, D., Rischpler, C., & Glas, M. (2019). Hybrid ¹¹C-MET PET/MRI Combined With “Machine Learning” in Glioma Diagnosis According to the Revised Glioma WHO Classification 2016. *Clinical Nuclear Medicine*, 44(3), 214–220. <https://doi.org/10.1097/RLU.0000000000002398>

160 Keles, G. E., Chang, E. F., Lamborn, K. R., Tihan, T., Chang, C. J., Chang, S. M.,

- & Berger, M. S. (2006). Volumetric extent of resection and residual contrast enhancement on initial surgery as predictors of outcome in adult patients with hemispheric anaplastic astrocytoma. *Journal of Neurosurgery*, 105(1), 34–40. <https://doi.org/10.3171/jns.2006.105.1.34>
- 161 Kepes, J. J., Rubinstein, L. J., & Eng, L. F. (1979). Pleomorphic xanthoastrocytoma: A distinctive meningocerebral glioma of young subjects with relatively favorable prognosis A study of 12 cases. *Cancer*, 44(5), 1839–1852. [https://doi.org/10.1002/1097-0142\(197911\)44:5<1839::AID-CNCR2820440543>3.0.CO;2-0](https://doi.org/10.1002/1097-0142(197911)44:5<1839::AID-CNCR2820440543>3.0.CO;2-0)
- 162 Khan, K. A., Abbasi, A. N., & Ali, N. (2014). Treatment updates regarding anaplastic oligodendroglioma and anaplastic oligoastrocytoma. *Journal of the College of Physicians and Surgeons--Pakistan : JCPSP*, 24(12), 935–939. <https://doi.org/12.2014/JCPSP.935939>
- 163 Kikuchi, Z., Shibahara, I., Yamaki, T., Yoshioka, E., Shofuda, T., Ohe, R., Matsuda, K., Saito, R., Kanamori, M., Kanemura, Y., Kumabe, T., Tominaga, T., & Sonoda, Y. (2020). TERT promoter mutation associated with multifocal phenotype and poor prognosis in patients with IDH wild-type glioblastoma. *Neuro-Oncology Advances*, 2(1). <https://doi.org/10.1093/noajnl/vdaa114>
- 164 Killela, P. J., Reitman, Z. J., Jiao, Y., Bettegowda, C., Agrawal, N., Diaz, L. A., Friedman, A. H., Friedman, H., Gallia, G. L., Giovanella, B. C., Grollman, A. P., He, T.-C., He, Y., Hruban, R. H., Jallo, G. I., Mandahl, N., Meeker, A. K., Mertens, F., Netto, G. J., ... Yan, H. (2013). TERT promoter mutations occur frequently in gliomas and a subset of tumors derived from cells with low rates of self-renewal. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 110(15), 6021–6026. <https://doi.org/10.1073/pnas.1303607110>
- 165 Kim, Y. H., Park, C. K., Cho, W. H., Kim, I. A., Moon, S., Choe, G., Park, S. H., Kim, I. H., Kim, D. G., Jung, H. W., Lee, M. M., Bae, S. H., Cha, S. H., & Kim, C. Y. (2011). Temozolomide during and after radiation therapy for WHO grade III gliomas: Preliminary report of a prospective multicenter study. *Journal of Neuro-Oncology*, 103(3), 503–512. <https://doi.org/10.1007/s11060-010-0404-5>

- 166 Kim, D., Chun, J.-H., Kim, S. H., Moon, J. H., Kang, S.-G., Chang, J. H., & Yun, M. (2019). Re-evaluation of the diagnostic performance of ¹¹C-methionine PET/CT according to the 2016 WHO classification of cerebral gliomas. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*, 46(8), 1678–1684. <https://doi.org/10.1007/s00259-019-04337-0>
- 167 Kinslow, C. J., Garton, A. L. A., Rae, A. I., Marcus, L. P., Adams, C. M., McKhann, G. M., Sisti, M. B., Connolly, E. S., Bruce, J. N., Neugut, A. I., Sonabend, A. M., Canoll, P., Cheng, S. K., & Wang, T. J. C. (2019). Extent of resection and survival for oligodendroglioma: a U.S. population-based study. *Journal of Neuro-Oncology*, 144(3), 591–601. <https://doi.org/10.1007/s11060-019-03261-5>
- 168 Kizilbash, S. H., Giannini, C., Voss, J. S., Decker, P. A., Jenkins, R. B., Hardie, J., Laack, N. N., Parney, I. F., Uhm, J. H., & Buckner, J. C. (2014). The impact of concurrent temozolomide with adjuvant radiation and IDH mutation status among patients with anaplastic astrocytoma. *Journal of Neuro-Oncology*, 120(1), 85–93. <https://doi.org/10.1007/s11060-014-1520-4>
- 169 Kobayashi, K., Hirata, K., Yamaguchi, S., Manabe, O., Terasaka, S., Kobayashi, H., Shiga, T., Hattori, N., Tanaka, S., Kuge, Y., & Tamaki, N. (2015). Prognostic value of volume-based measurements on ¹¹C-methionine PET in glioma patients. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*, 42(7), 1071–1080. <https://doi.org/10.1007/s00259-015-3046-1>
- 170 Kohzuki, H., Matsuda, M., Miki, S., Shibuya, M., Ishikawa, E., & Matsumura, A. (2018). Diffusely Infiltrating Cerebellar Anaplastic Astrocytoma Effectively Controlled with Bevacizumab: Case Report and Literature Review. *World Neurosurgery*, 115, 181–185. <https://doi.org/10.1016/j.wneu.2018.04.110>
- 171 Kopelson, G. (1982). Cerebellar glioblastoma. *Cancer*, 50(2), 308–311. [https://doi.org/10.1002/1097-0142\(19820715\)50:2<308::AID-CNCR2820500224>3.0.CO;2-L](https://doi.org/10.1002/1097-0142(19820715)50:2<308::AID-CNCR2820500224>3.0.CO;2-L)
- 172 Körber, V., Yang, J., Barah, P., Wu, Y., Stichel, D., Gu, Z., Fletcher, M. N. C., Jones, D., Hentschel, B., Lamszus, K., Tonn, J. C., Schackert, G., Sabel, M., Felsberg, J., Zacher, A., Kaulich, K., Hübschmann, D., Herold-Mende, C., von Deimling, A., ...

- Lichter, P. (2019). Evolutionary Trajectories of IDHWT Glioblastomas Reveal a Common Path of Early Tumorigenesis Instigated Years ahead of Initial Diagnosis. *Cancer Cell*, 35(4), 692-704.e12. <https://doi.org/10.1016/j.ccell.2019.02.007>
- 173 Korshunov, A., & Golanov, A. (2001). Pleomorphic xanthoastrocytomas: Immunohistochemistry, grading and clinico-pathologic correlations. An analysis of 34 cases from a single Institute. *Journal of Neuro-Oncology*, 52(1), 63–72. <https://doi.org/10.1023/A:1010648006319>
- 174 Kouwenhoven, M. C. M., Kros, J. M., French, P. J., Biemond-ter Stege, E. M., Graveland, W. J., Taphoorn, M. J. B., Brandes, A. A., & van den Bent, M. J. (2006). 1P/19Q Loss Within Oligodendroglioma Is Predictive for Response To First Line Temozolomide But Not To Salvage Treatment. *European Journal of Cancer*, 42(15), 2499–2503. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2006.05.021>
- 175 Kros, J. M., Gorlia, T., Kouwenhoven, M. C., Zheng, P. P., Collins, V. P., Figarella-Branger, D., Giangaspero, F., Giannini, C., Mokhtari, K., Mørk, S. J., Paetau, A., Reifenberger, G., & van den Bent, M. J. (2007). Panel review of anaplastic oligodendroglioma from European organization for research and treatment of cancer trial 26951: Assessment of consensus in diagnosis, influence of 1p/19q loss, and correlations with outcome. *Journal of Neuropathology and Experimental Neurology*, 66(6), 545–551. <https://doi.org/10.1097/01.jnen.0000263869.84188.72>
- 176 Labussière, M., di Stefano, A. L., Gleize, V., Boisselier, B., Giry, M., Mangesius, S., Bruno, A., Pattera, R., Marie, Y., Rahimian, A., Finocchiaro, G., Houlston, R. S., Hoang-Xuan, K., Idbaih, A., Delattre, J.-Y., Mokhtari, K., & Sanson, M. (2014). TERT promoter mutations in gliomas, genetic associations and clinico-pathological correlations. *British Journal of Cancer*, 111(10), 2024–2032. <https://doi.org/10.1038/bjc.2014.538>
- 177 Lai, A., Kharbanda, S., Pope, W. B., Tran, A., Solis, O. E., Peale, F., Forrest, W. F., Pujara, K., Carrillo, J. A., Pandita, A., Ellingson, B. M., Bowers, C. W., Soriano, R. H., Schmidt, N. O., Mohan, S., Yong, W. H., Seshagiri, S., Modrusan, Z., Jiang, Z., ... Phillips, H. S. (2011). Evidence for sequenced molecular evolution of IDH1 mutant glioblastoma from a distinct cell of origin. *Journal of Clinical Oncology*, 29(34), 4482–

4490. <https://doi.org/10.1200/JCO.2010.33.8715>

178 Laigle-Donadey, F., Martin-Duverneuil, N., Lejeune, J., Crinière, E., Capelle, L., Duffau, H., Cornu, P., Broët, P., Kujas, M., Mokhtari, K., Carpentier, A., Sanson, M., Hoang-Xuan, K., Thillet, J., & Delattre, J. Y. (2004). Correlations between molecular profile and radiologic pattern in oligodendroglial tumors. *Neurology*, 63(12), 2360–2362. <https://doi.org/10.1212/01.WNL.0000148642.26985.68>

179 Lassman, A. B., Iwamoto, F. M., Cloughesy, T. F., Aldape, K. D., Rivera, A. L., Eichler, A. F., Louis, D. N., Paleologos, N. A., Fisher, B. J., Ashby, L. S., Gregory Cairncross, J., Roldán, G. B., Wen, P. Y., Ligon, K. L., Schiff, D., Ian Robins, H., Rocque, B. G., Chamberlain, M. C., Mason, W. P., ... Panageas, K. S. (2011). International retrospective study of over 1000 adults with anaplastic oligodendroglial tumors. *Neuro-Oncology*, 13(6), 649–659. <https://doi.org/10.1093/neuonc/nor040>

180 Lavretsky H, Laird KT, Krause-Sorio B, Heimberg BF, Yeargin J, Grzenda A, Wu P, Thana-Udom K, Ercoli LM, Siddarth P. A Randomized Double-Blind Placebo-Controlled Trial of Combined Escitalopram and Memantine for Older Adults With Major Depression and Subjective Memory Complaints. *Am J Geriatr Psychiatry*. 2020; 28(2):178-190. doi: 10.1016/j.jagp.2019.08.011.

181 Laws, E. R., Parney, I. F., Huang, W., Anderson, F., Morris, A. M., Asher, A., Lillehei, K. O., Bernstein, M., Brem, H., Sloan, A., Berger, M. S., Chang, S., & ___. (2003). Survival following surgery and prognostic factors for recently diagnosed malignant glioma: data from the Glioma Outcomes Project. *Journal of Neurosurgery*, 99(3), 467–473. <https://doi.org/10.3171/jns.2003.99.3.0467>

182 LeBlanc, V. G., Firme, M., Song, J., Chan, S. Y., Lee, M. H., Yip, S., Chittaranjan, S., & Marra, M. A. (2017). Comparative transcriptome analysis of isogenic cell line models and primary cancers links capicua (CIC) loss to activation of the MAPK signalling cascade. *The Journal of Pathology*, 242(2), 206–220. <https://doi.org/10.1002/path.4894>

183 Lee, E. Q., Ruland, S., Leboeuf, N. R., Wen, P. Y., & Santagata, S. (2016). Successful treatment of a progressive BRAF V600E-mutated anaplastic pleomorphic xanthoastrocytoma with vemurafenib monotherapy. *Journal of Clinical*

- Oncology, 34(10), e87–e89. <https://doi.org/10.1200/JCO.2013.51.1766>
- 184 le Rhun, E., Taillibert, S., & Chamberlain, M. C. (2015). Anaplastic glioma: Current treatment and management. *Expert Review of Neurotherapeutics*, 15(6), 601–620. <https://doi.org/10.1586/14737175.2015.1042455>
- 185 Levine, S. A., McKeever, P. E., & Greenberg, H. S. (1987). Primary cerebellar glioblastoma multiforme. *Journal of Neuro-Oncology*, 5(3), 231–236. <https://doi.org/10.1007/BF00151226>
- 186 Li, S., Yan, C., Huang, L., Qiu, X., Wang, Z., & Jiang, T. (2012). Molecular prognostic factors of anaplastic oligodendroglial tumors and its relationship: A single institutional review of 77 patients from China. *Neuro-Oncology*, 14(1), 109–116. <https://doi.org/10.1093/neuonc/nor185>
- 187 Li, H.-Y., Sun, C.-R., He, M., Yin, L.-C., Du, H.-G., & Zhang, J.-M. (2018). Correlation Between Tumor Location and Clinical Properties of Glioblastomas in Frontal and Temporal Lobes. *World Neurosurgery*, 112, e407–e414. <https://doi.org/10.1016/j.wneu.2018.01.055>
- 188 Lim, D. A., Cha, S., Mayo, M. C., Chen, M.-H., Keles, E., Vandenberg, S., & Berger, M. S. (2007). Relationship of glioblastoma multiforme to neural stem cell regions predicts invasive and multifocal tumor phenotype. *Neuro-Oncology*, 9(4), 424–429. <https://doi.org/10.1215/15228517-2007-023>
- 189 Limapichat, W., Yu, W. Y., Branigan, E., Lester, H. A., & Dougherty, D. A. (2013). Key Binding Interactions for Memantine in the NMDA Receptor. *ACS Chemical Neuroscience*, 4(2), 255–260. <https://doi.org/10.1021/cn300180a>
- 190 Little, M. P., Rajaraman, P., Curtis, R. E., Devesa, S. S., Inskip, P. D., Check, D. P., & Linet, M. S. (2012). Mobile phone use and glioma risk: Comparison of epidemiological study results with incidence trends in the United States. *BMJ (Online)*, 344(7849). <https://doi.org/10.1136/bmj.e1147>
- 191 Liu, X. Y., Gerges, N., Korshunov, A., Sabha, N., Khuong-Quang, D. A., Fontebasso, A. M., Fleming, A., Hadjadj, D., Schwartzenuber, J., Majewski, J., Dong, Z., Siegel, P., Albrecht, S., Croul, S., Jones, D. T. W., Kool, M., Tonjes, M., Reifenberger, G., Faury, D., ... Jabado, N. (2012). Frequent ATRX mutations and loss of expression in

- adult diffuse astrocytic tumors carrying IDH1/IDH2 and TP53 mutations. *Acta Neuropathologica*, 124(5), 615–625. <https://doi.org/10.1007/s00401-012-1031-3>
- 192 Liu, S., Wang, Y., Fan, X., Ma, J., Qiu, X., & Jiang, T. (2017). Association of MRI-classified subventricular regions with survival outcomes in patients with anaplastic glioma. *Clinical Radiology*, 72(5), 426.e1-426.e6. <https://doi.org/10.1016/j.crad.2016.11.013>
- 193 Liu, S., Liu, X., Xiao, Y., Chen, S., & Zhuang, W. (2019). Prognostic factors associated with survival in patients with anaplastic oligodendroglioma. *PLOS ONE*, 14(1), e0211513. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0211513>
- 194 Liu, J., Sun, Y., & Liu, X. (2020). <p>Anaplastic Pleomorphic Xanthoastrocytoma: A Case Report and Literature Review</p>. *International Journal of General Medicine*, Volume 13. <https://doi.org/10.2147/IJGM.S285989>
- 195 Lopci, E., Riva, M., Olivari, L., Raneri, F., Soffietti, R., Piccardo, A., Bizzi, A., Navarra, P., Ascolese, A. M., Rudà, R., Fernandes, B., Pessina, F., Grimaldi, M., Simonelli, M., Rossi, M., Alfieri, T., Zucali, P. A., Scorsetti, M., Bello, L., & Chiti, A. (2017). Prognostic value of molecular and imaging biomarkers in patients with supratentorial glioma. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*, 44(7), 1155–1164. <https://doi.org/10.1007/s00259-017-3618-3>
- 196 Louis, D. N., Ohgaki, H., Wiestler, O. D., Cavenee, W. K., Burger, P. C., Jouvet, A., Scheithauer, B. W., & Kleihues, P. (2007). The 2007 WHO Classification of Tumours of the Central Nervous System. *Acta Neuropathologica*, 114(2), 97–109. <https://doi.org/10.1007/s00401-007-0243-4>
- 197 Louis, D. N., Perry, A., Reifenberger, G., von Deimling, A., Figarella-Branger, D., Cavenee, W. K., Ohgaki, H., Wiestler, O. D., Kleihues, P., & Ellison, D. W. (2016). The 2016 World Health Organization Classification of Tumors of the Central Nervous System: a summary. *Acta Neuropathologica*, 131(6), 803–820. <https://doi.org/10.1007/s00401-016-1545-1>
- 198 Louis, D. N., Giannini, C., Capper, D., Paulus, W., Figarella-Branger, D., Lopes, M. B., Batchelor, T. T., Cairncross, J. G., van den Bent, M., Wick, W., & Wesseling, P. (2018). cIMPACT-NOW update 2: diagnostic clarifications for diffuse midline glioma,

- H3 K27M-mutant and diffuse astrocytoma/anaplastic astrocytoma, IDH-mutant. *Acta Neuropathologica*, 135(4), 639–642. <https://doi.org/10.1007/s00401-018-1826-y>
- 199 Louis, D. N., Perry, A., Wesseling, P., Brat, D. J., Cree, I. A., Figarella-Branger, D., Hawkins, C., Ng, H. K., Pfister, S. M., Reifenberger, G., Soffietti, R., von Deimling, A., & Ellison, D. W. (2021). The 2021 WHO Classification of Tumors of the Central Nervous System: a summary. *Neuro-Oncology*, 23(8), 1231–1251. <https://doi.org/10.1093/neuonc/noab106>
- 200 Lubansu, A., Rorive, S., David, P., Sariban, E., Seligmann, R., Brotchi, J., & Pirotte, B. (2004). Cerebral anaplastic pleomorphic xanthoastrocytoma with meningeal dissemination at first presentation. *Child's Nervous System*, 20(2). <https://doi.org/10.1007/s00381-003-0854-6>
- 201 Luna, L. P., da Ponte, I. M., Oliveira, I. B., Ramos, F., & Gerson, G. (2020). Pleomorphic xanthoastrocytoma in the posterior fossa: a case report with advanced neuroimaging findings. *Clinical Imaging*, 63, 30–34. <https://doi.org/10.1016/j.clinimag.2020.02.010>
- 202 Luscher, C., & Malenka, R. C. (2012). NMDA Receptor-Dependent Long-Term Potentiation and Long-Term Depression (LTP/LTD). *Cold Spring Harbor Perspectives in Biology*, 4(6), a005710–a005710. <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a005710>
- 203 Ma, S., Rudra, S., Campian, J. L., Dahiya, S., Dunn, G. P., Johanns, T., Goldstein, M., Kim, A. H., & Huang, J. (2020). Prognostic impact of CDKN2A/B deletion, TERT mutation, and EGFR amplification on histological and molecular IDH-wildtype glioblastoma. *Neuro-Oncology Advances*, 2(1). <https://doi.org/10.1093/noajnl/vdaa126>
- 204 Mansoor, N. M., Thust, S., Militano, V., & Fraioli, F. (2018). PET imaging in glioma: Techniques and current evidence. *Nuclear Medicine Communications*, 39(12), 1064–1080. <https://doi.org/10.1097/MNM.0000000000000914>
- 205 Marchese, M. J., & Chang, C. H. (1990). Malignant astrocytic gliomas in children. *Cancer*, 65(12), 2771–2778. [https://doi.org/10.1002/1097-0142\(19900615\)65:12<2771::AID-CNCR2820651227>3.0.CO;2-J](https://doi.org/10.1002/1097-0142(19900615)65:12<2771::AID-CNCR2820651227>3.0.CO;2-J)
- 206 Marton, E., Feletti, A., Orvieto, E., & Longatti, P. (2007). Malignant progression in pleomorphic xanthoastrocytoma: Personal experience and review of the

- literature. *Journal of the Neurological Sciences*, 252(2).
<https://doi.org/10.1016/j.jns.2006.11.008>
- 207 Mayer J, Kirschstein T, Resch T, Porath K, Krause BJ, Köhling R, Lange F. Perampanel attenuates epileptiform phenotype in C6 glioma. *Neurosci Lett*. 2020; 715:134629. doi: 10.1016/j.neulet.2019.134629.
- 208 McCarthy, B. J., Propp, J. M., Davis, F. G., & Burger, P. C. (2008). Time trends in oligodendroglial and astrocytic tumor incidence. *Neuroepidemiology*, 30(1), 34–44. <https://doi.org/10.1159/000115440>
- 209 McCormack, B. M., Miller, D. C., Budzilovich, G. N., Voorhees, G. J., & Ransohoff, J. (1992). Treatment and Survival of Low-Grade Astrocytoma in Adults--1977–1988. *Neurosurgery*, 31(4), 636–642. <https://doi.org/10.1227/00006123-199210000-00004>
- 210 McGirt, M. J., Mukherjee, D., Chaichana, K. L., Than, K. D., Weingart, J. D., & Quinones-Hinojosa, A. (2009). ASSOCIATION OF SURGICALLY ACQUIRED MOTOR AND LANGUAGE DEFICITS ON OVERALL SURVIVAL AFTER RESECTION OF GLIOBLASTOMA MULTIFORME. *Neurosurgery*, 65(3), 463–470. <https://doi.org/10.1227/01.NEU.0000349763.42238.E9>
- 211 Mechtler, L. (2009). Neuroimaging in Neuro-Oncology. *Neurologic Clinics*, 27(1), 171–201. <https://doi.org/10.1016/j.ncl.2008.09.015>
- 212 Miller, C. R., Dunham, C. P., Scheithauer, B. W., & Perry, A. (2006). Significance of necrosis in grading of oligodendroglial neoplasms: A clinicopathologic and genetic study of newly diagnosed high-grade gliomas. *Journal of Clinical Oncology*, 24(34), 5419–5426. <https://doi.org/10.1200/JCO.2006.08.1497>
- 213 Miller, J. J., Shih, H. A., Andronesi, O. C., & Cahill, D. P. (2017). Isocitrate dehydrogenase-mutant glioma: Evolving clinical and therapeutic implications. *Cancer*, 123(23), 4535–4546. <https://doi.org/10.1002/cncr.31039>
- 214 Mittelbronn M, Harter P, Warth A, Lupescu A, Schilbach K, Vollmann H, Capper D, Goeppert B, Frei K, Bertalanffy H, Weller M, Meyermann R, Lang F, Simon P. EGR-1 is regulated by N-methyl-D-aspartate-receptor stimulation and associated with patient survival in human high grade astrocytomas. *Brain Pathol*. 2009; 19(2):195-204. doi:

10.1111/j.1750-3639.2008.00175.x.

215 Miwa, K., Shinoda, J., Yano, H., Okumura, A., Iwama, T., Nakashima, T., & Sakai, N. (2004). Discrepancy between lesion distributions on methionine PET and MR images in patients with glioblastoma multiforme: Insight from a PET and MR fusion image study. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*, 75(10), 1457–1462. <https://doi.org/10.1136/jnnp.2003.028480>

216 Morgan H., McDonald M., Wilkinson J. (2016). Subclinical recurrence of anaplastic astrocytoma: Demonstrating the difficulty in distinguishing progression from pseudoprogression. *Applied Radiation Oncology*, Sep 2016, 32-35

217 Murphy, E. S., Leyrer, C. M., Parsons, M., Suh, J. H., Chao, S. T., Yu, J. S., Kotecha, R., Jia, X., Peereboom, D. M., Prayson, R. A., Stevens, G. H. J., Barnett, G. H., Vogelbaum, M. A., & Ahluwalia, M. S. (2018). Risk Factors for Malignant Transformation of Low-Grade Glioma. *International Journal of Radiation Oncology*Biography*Physics*, 100(4), 965–971. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2017.12.258>

218 Nakajo, K., Uda, T., Kawashima, T., Terakawa, Y., Ishibashi, K., Tsuyuguchi, N., Tanoue, Y., Nagahama, A., Uda, H., Koh, S., Sasaki, T., Ohata, K., Kanemura, Y., & Goto, T. (2021). Diagnostic Performance of [11C]Methionine Positron Emission Tomography in Newly Diagnosed and Untreated Glioma Based on the Revised World Health Organization 2016 Classification. *World Neurosurgery*, 148, e471–e481. <https://doi.org/10.1016/j.wneu.2021.01.012>

219 Narayana, A., Kelly, P., Golfinos, J., Parker, E., Johnson, G., Knopp, E., Zagzag, D., Fischer, I., Raza, S., Medabalmi, P., Eagan, P., & Gruber, M. L. (2009). Antiangiogenic therapy using bevacizumab in recurrent high-grade glioma: Impact on local control and patient survival: Clinical article. *Journal of Neurosurgery*, 110(1), 173–180. <https://doi.org/10.3171/2008.4.17492>

220 Nariai, T., Tanaka, Y., Wakimoto, H., Aoyagi, M., Tamaki, M., Ishiwata, K., Senda, M., Ishii, K., Hirakawa, K., & Ohno, K. (2005). Usefulness of L-[methyl-11C] methionine-positron emission tomography as a biological monitoring tool in the treatment of glioma. *Journal of Neurosurgery*, 103(3), 498–507.

<https://doi.org/10.3171/jns.2005.103.3.0498>

221 Nayak, L., DeAngelis, L. M., Brandes, A. A., Peereboom, D. M., Galanis, E., Lin, N. U., Soffietti, R., Macdonald, D. R., Chamberlain, M., Perry, J., Jaeckle, K., Mehta, M., Stupp, R., Muzikansky, A., Pentsova, E., Cloughesy, T., Iwamoto, F. M., Tonn, J.-C., Vogelbaum, M. A., ... Reardon, D. A. (2017). The Neurologic Assessment in Neuro-Oncology (NANO) scale: a tool to assess neurologic function for integration into the Response Assessment in Neuro-Oncology (RANO) criteria. *Neuro-Oncology*, 19(5), 625–635. <https://doi.org/10.1093/neuonc/nox029>

222 Nguyen, H. N., Lie, A., Li, T., Chowdhury, R., Liu, F., Ozer, B., Wei, B., Green, R. M., Ellingson, B. M., Wang, H., Elashoff, R., Liau, L. M., Yong, W. H., Nghiemphu, P. L., Cloughesy, T., & Lai, A. (2016). Human TERT promoter mutation enables survival advantage from MGMT promoter methylation in IDH1 wild-type primary glioblastoma treated by standard chemoradiotherapy. *Neuro-Oncology*, now189. <https://doi.org/10.1093/neuonc/now189>

223 Nikitin, P. v., Musina, G. R., Pekov, S. I., Kuzin, A. A., Popov, I. A., Belyaev, A. Y., Kobayakov, G. L., Usachev, D. Y., Nikolaev, V. N., & Mikhailov, V. P. (2022). Cell-Population Dynamics in Diffuse Gliomas during Gliomagenesis and Its Impact on Patient Survival. *Cancers*, 15(1), 145. <https://doi.org/10.3390/cancers15010145>

224 Nioche, C., Soret, M., Gontier, E., Lahutte, M., Dutertre, G., Dulou, R., Capelle, L., Guillemin, R., Foehrenbach, H., & Buvat, I. (2013). Evaluation of quantitative criteria for glioma grading with static and dynamic 18F-FDopa PET/CT. *Clinical Nuclear Medicine*, 38(2), 81–87. <https://doi.org/10.1097/RLU.0b013e318279fd5a>

225 Nobusawa, S., Watanabe, T., Kleihues, P., & Ohgaki, H. (2009). IDH1 Mutations as Molecular Signature and Predictive Factor of Secondary Glioblastomas. *Clinical Cancer Research*, 15(19), 6002–6007. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-09-0715>

226 Nomura, N., Pastorino, S., Jiang, P., Lambert, G., Crawford, J. R., Gymnopoulos, M., Piccioni, D., Juarez, T., Pingle, S. C., Makale, M., & Kesari, S. (2014). Prostate specific membrane antigen (PSMA) expression in primary gliomas and breast cancer brain metastases. *Cancer Cell International*, 14(1). <https://doi.org/10.1186/1475-2867-14-26>

- 227 Nonoguchi, N., Ohta, T., Oh, J.-E., Kim, Y.-H., Kleihues, P., & Ohgaki, H. (2013). TERT promoter mutations in primary and secondary glioblastomas. *Acta Neuropathologica*, 126(6), 931–937. <https://doi.org/10.1007/s00401-013-1163-0>
- 228 Noushmehr, H., Weisenberger, D. J., Diefes, K., Phillips, H. S., Pujara, K., Berman, B. P., Pan, F., Pelloski, C. E., Sulman, E. P., Bhat, K. P., Verhaak, R. G. W., Hoadley, K. A., Hayes, D. N., Perou, C. M., Schmidt, H. K., Ding, L., Wilson, R. K., van den Berg, D., Shen, H., ... Aldape, K. (2010). Identification of a CpG Island Methylator Phenotype that Defines a Distinct Subgroup of Glioma. *Cancer Cell*, 17(5), 510–522. <https://doi.org/10.1016/j.ccr.2010.03.017>
- 229 Nuño, M., Birch, K., Mukherjee, D., Sarmiento, J. M., Black, K. L., & Patil, C. G. (2013). Survival and prognostic factors of anaplastic gliomas. *Neurosurgery*, 73(3), 458–465. <https://doi.org/10.1227/01.neu.0000431477.02408.5e>
- 230 Ogawa, T., Kawai, N., Miyake, K., Shinomiya, A., Yamamoto, Y., Nishiyama, Y., & Tamiya, T. (2020). Diagnostic value of PET/CT with 11C-methionine (MET) and 18F-fluorothymidine (FLT) in newly diagnosed glioma based on the 2016 WHO classification. *EJNMMI Research*, 10(1), 44. <https://doi.org/10.1186/s13550-020-00633-1>
- 231 Ohba, S., & Hirose, Y. (2016). Biological significance of mutant isocitrate dehydrogenase 1 and 2 in gliomagenesis. *Neurologia Medico-Chirurgica*, 56(4), 170–179. <https://doi.org/10.2176/nmc.ra.2015-0322>
- 232 Ohgaki, H. (2005). Genetic pathways to glioblastomas. *Neuropathology*, 25(1), 1–7. <https://doi.org/10.1111/j.1440-1789.2004.00600.x>
- 233 Ohgaki, H., & Kleihues, P. (2007). Genetic Pathways to Primary and Secondary Glioblastoma. *The American Journal of Pathology*, 170(5), 1445–1453. <https://doi.org/10.2353/ajpath.2007.070011>
- 234 Ohgaki, H., & Kleihues, P. (2013). The Definition of Primary and Secondary Glioblastoma. *Clinical Cancer Research*, 19(4), 764–772. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-12-3002>
- 235 Okamoto, Y., di Patre, P.-L., Burkhard, C., Horstmann, S., Jourde, B., Fahey, M., Schüler, D., Probst-Hensch, N. M., Yasargil, M. G., Yonekawa, Y., Lütolf, U. M.,

- Kleihues, P., & Ohgaki, H. (2004). Population-based study on incidence, survival rates, and genetic alterations of low-grade diffuse astrocytomas and oligodendrogliomas. *Acta Neuropathologica*, 108(1), 49–56. <https://doi.org/10.1007/s00401-004-0861-z>
- 236 Okazaki, T., Kageji, T., Matsuzaki, K., Horiguchi, H., Hirose, T., Watanabe, H., Ohnishi, T., & Nagahiro, S. (2009). Primary anaplastic pleomorphic xanthoastrocytoma with widespread neuroaxis dissemination at diagnosis - A pediatric case report and review of the literature. *Journal of Neuro-Oncology*, 94(3), 431–437. <https://doi.org/10.1007/s11060-009-9876-6>
- 237 Okita, Y., Shofuda, T., Kanematsu, D., Yoshioka, E., Kodama, Y., Mano, M., Kinoshita, M., Nonaka, M., Fujinaka, T., & Kanemura, Y. (2020). The association between 11C-methionine uptake, IDH gene mutation, and MGMT promoter methylation in patients with grade II and III gliomas. *Clinical Radiology*, 75(8), 622–628. <https://doi.org/10.1016/j.crad.2020.03.033>
- 238 Osoba, D., Brada, M., Yung, W. K. A., & Prados, M. D. (2000). Health-related quality of life in patients with anaplastic astrocytoma during treatment with temozolomide. *European Journal of Cancer*, 36(14), 1788–1795. [https://doi.org/10.1016/S0959-8049\(00\)00165-9](https://doi.org/10.1016/S0959-8049(00)00165-9)
- 239 Ostrom, Q. T., Gittleman, H., de Blank, P. M., Finlay, J. L., Gurney, J. G., McKean-Cowdin, R., Stearns, D. S., Wolff, J. E., Liu, M., Wolinsky, Y., Kruchko, C., & Barnholtz-Sloan, J. S. (2015). American Brain Tumor Association Adolescent and Young Adult Primary Brain and Central Nervous System Tumors Diagnosed in the United States in 2008-2012. *Neuro-Oncology*, 18, i1–i50. <https://doi.org/10.1093/neuonc/nov297>
- 240 Ostrom, Q. T., Gittleman, H., Truitt, G., Boscia, A., Kruchko, C., & Barnholtz-Sloan, J. S. (2018). CBTRUS statistical report: Primary brain and other central nervous system tumors diagnosed in the United States in 2011-2015. *Neuro-Oncology*, 20, iv1–iv86. <https://doi.org/10.1093/neuonc/noy131>
- 241 Ostrom, Q. T., Patil, N., Cioffi, G., Waite, K., Kruchko, C., & Barnholtz-Sloan, J. S. (2020). CBTRUS Statistical Report: Primary Brain and Other Central Nervous System Tumors Diagnosed in the United States in 2013–2017. *Neuro-Oncology*, 22(Supplement_1), iv1–iv96. <https://doi.org/10.1093/neuonc/noaa200>

- 242 Paleologos, N. A., & Merrell, R. T. (2012). Anaplastic glioma. *Current Treatment Options in Neurology*, 14(4), 381–390. <https://doi.org/10.1007/s11940-012-0177-6>
- 243 Panageas, K. S., Reiner, A. S., Iwamoto, F. M., Cloughesy, T. F., Aldape, K. D., Riverab, A. L., Eichler, A. F., Louis, D. N., Paleologos, N. A., Fisher, B. J., Ashby, L. S., Cairncross, J. G., Ugoiti, G. B. R., Wen, P. Y., Ligon, K. L., Schiff, D., Robins, H. I., Rocqued, B. G., Chamberlain, M. C., ... Lassmana, A. B. (2014). Recursive partitioning analysis of prognostic variables in newly diagnosed anaplastic oligodendroglial tumors. *Neuro-Oncology*, 16(11), 1541–1546. <https://doi.org/10.1093/neuonc/nou083>
- 244 Park, Y. W., Han, K., Ahn, S. S., Bae, S., Choi, Y. S., Chang, J. H., Kim, S. H., Kang, S.-G., & Lee, S.-K. (2018). Prediction of IDH1 -Mutation and 1p/19q-Codeletion Status Using Preoperative MR Imaging Phenotypes in Lower Grade Gliomas. *American Journal of Neuroradiology*, 39(1), 37–42. <https://doi.org/10.3174/ajnr.A5421>
- 245 Patel, S. H., Poisson, L. M., Brat, D. J., Zhou, Y., Cooper, L., Snuderl, M., Thomas, C., Franceschi, A. M., Griffith, B., Flanders, A. E., Golfinos, J. G., Chi, A. S., & Jain, R. (2017). T2–FLAIR mismatch, an imaging biomarker for IDH and 1p/19q status in lower-grade gliomas: A TCGA/TCIA project. *Clinical Cancer Research*, 23(20), 6078–6086. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-17-0560>
- 246 Paulus, W., & Peiffer, J. (1989). Intratumoral histologic heterogeneity of gliomas. A quantitative study. *Cancer*, 64(2), 442–447. [https://doi.org/10.1002/1097-0142\(19890715\)64:2<442::AID-CNCR2820640217>3.0.CO;2-S](https://doi.org/10.1002/1097-0142(19890715)64:2<442::AID-CNCR2820640217>3.0.CO;2-S)
- 247 Pei Z, Lee KC, Khan A, Erisnor G, Wang HY. Pathway analysis of glutamate-mediated, calcium-related signaling in glioma progression. *Biochem Pharmacol*. 2020; 176:113814. doi: 10.1016/j.bcp.2020.113814
- 248 Peiffer, J., & Kleihues, P. (1999). Hans-Joachim Scherer (1906-1945), pioneer in glioma research. *Brain Pathology (Zurich, Switzerland)*, 9(2), 241–245. <https://doi.org/10.1111/j.1750-3639.1999.tb00222.x>
- 249 Pekmezci, M., Rice, T., Molinaro, A. M., Walsh, K. M., Decker, P. A., Hansen, H., Sicotte, H., Kollmeyer, T. M., McCoy, L. S., Sarkar, G., Perry, A., Giannini, C., Tihan, T., Berger, M. S., Wiemels, J. L., Bracci, P. M., Eckel-Passow, J. E., Lachance, D. H.,

- Clarke, J., ... Wrensch, M. R. (2017). Adult infiltrating gliomas with WHO 2016 integrated diagnosis: additional prognostic roles of ATRX and TERT. *Acta Neuropathologica*, 133(6), 1001–1016. <https://doi.org/10.1007/s00401-017-1690-1>
- 250 Phillips, H. S., Kharbanda, S., Chen, R., Forrest, W. F., Soriano, R. H., Wu, T. D., Misra, A., Nigro, J. M., Colman, H., Soroceanu, L., Williams, P. M., Modrusan, Z., Feuerstein, B. G., & Aldape, K. (2006). Molecular subclasses of high-grade glioma predict prognosis, delineate a pattern of disease progression, and resemble stages in neurogenesis. *Cancer Cell*, 9(3), 157–173. <https://doi.org/10.1016/j.ccr.2006.02.019>
- 251 Picart, T., Barritault, M., Berthillier, J., Meyronet, D., Vasiljevic, A., Frappaz, D., Honnorat, J., Jouanneau, E., Poncet, D., Ducray, F., & Guyotat, J. (2018). Characteristics of cerebellar glioblastomas in adults. *Journal of Neuro-Oncology*. <https://doi.org/10.1007/s11060-017-2682-7>
- 252 Plate, K. H., Breier, G., Weich, H. A., & Risau, W. (1992). Vascular endothelial growth factor is a potential tumour angiogenesis factor in human gliomas in vivo. *Nature*, 359(6398), 845–848. <https://doi.org/10.1038/359845a0>
- 253 Pouget, C., Hergalant, S., Lardenois, E., Lacomme, S., Houlgatte, R., Carpentier, C., Dehais, C., Rech, F., Taillandier, L., Sanson, M., Appay, R., Colin, C., Figarella-Branger, D., Battaglia-Hsu, S., Gauchotte, G., Desenclos, C., Sevestre, H., Menei, P., Rousseau, A., ... Dhermain, F. (2020). Ki-67 and MCM6 labeling indices are correlated with overall survival in anaplastic oligodendroglioma, IDH1 -mutant and 1p/19q-codeleted: a multicenter study from the French POLA network. *Brain Pathology*, 30(3), 465–478. <https://doi.org/10.1111/bpa.12788>
- 254 Prados, M. D. (2014). “We will know it when we see it;” bevacizumab and glioblastoma. *Neuro-Oncology*, 16(4), 469–470. <https://doi.org/10.1093/neuonc/nou036>
- 255 Preissig, S. H., Bohmfalk, G. L., Reichel, G. W., & Smith, M. T. (1979). Anaplastic astrocytoma following radiation for a glomus jugulare tumor. *Cancer*, 43(6), 2243–2247. [https://doi.org/10.1002/1097-0142\(197906\)43:6<2243::AID-CNCR2820430614>3.0.CO;2-K](https://doi.org/10.1002/1097-0142(197906)43:6<2243::AID-CNCR2820430614>3.0.CO;2-K)
- 256 Preusser, M., Hoeffberger, R., Woehrer, A., Gelpi, E., Kouwenhoven, M., Kros, J. M., Sanson, M., Idbaih, A., Brandes, A. A., Heinzl, H., Gorlia, T., Hainfellner, J. A., &

- van den Bent, M. (2012). Prognostic value of Ki67 index in anaplastic oligodendroglial tumours - a translational study of the European Organization for Research and Treatment of Cancer Brain Tumor Group. *Histopathology*, 60(6), 885–894. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2559.2011.04134.x>
- 257 Rahman, M., Abbatematteo, J., de Leo, E. K., Kubilis, P. S., Vaziri, S., Bova, F., Sayour, E., Mitchell, D., & Quinones-Hinojosa, A. (2017). The effects of new or worsened postoperative neurological deficits on survival of patients with glioblastoma. *Journal of Neurosurgery*, 127(1), 123–131. <https://doi.org/10.3171/2016.7.JNS16396>
- 258 Ramaswamy P, Dalavaikodihalli Nanjaiah N, Prasad C, Goswami K. Transcriptional modulation of calcium-permeable AMPA receptor subunits in glioblastoma by MEK-ERK1/2 inhibitors and their role in invasion. *Cell Biol Int*. 2020; 44(3):830-837. doi: 10.1002/cbin.11279.
- 259 Ramos-Fresnedo, A., Pullen, M. W., Perez-Vega, C., Domingo, R. A., Akinduro, O. O., Almeida, J. P., Suarez-Meade, P., Marenco-Hillebrand, L., Jentoft, M. E., Bendok, B. R., Trifiletti, D. M., Chaichana, K. L., Porter, A. B., Quiñones-Hinojosa, A., Burns, T. C., Kizilbash, S. H., Middlebrooks, E. H., & Sherman, W. J. (2022). The survival outcomes of molecular glioblastoma IDH-wildtype: a multicenter study. *Journal of Neuro-Oncology*, 157(1), 177–185. <https://doi.org/10.1007/s11060-022-03960-6>
- 260 Rapp, M., Floeth, F. W., Felsberg, J., Steiger, H.-J., Sabel, M., Langen, K.-J., & Galldiks, N. (2013). Clinical value of O-(2-[18F]-fluoroethyl)-L-tyrosine positron emission tomography in patients with low-grade glioma. *Neurosurgical Focus*, 34(2), E3. <https://doi.org/10.3171/2012.12.FOCUS12336>
- 261 Raymond, E., Brandes, A. A., Dittrich, C., Fumoleau, P., Coudert, B., Clement, P. M. J., Frenay, M., Rampling, R., Stupp, R., Kros, J. M., Heinrich, M. C., Gorlia, T., Lacombe, D., & van den Bent, M. J. (2008). Phase II study of imatinib in patients with recurrent gliomas of various histologies: A European organisation for research and treatment of cancer brain tumor group study. *Journal of Clinical Oncology*, 26(28), 4659–4665. <https://doi.org/10.1200/JCO.2008.16.9235>
- 262 Reardon, D. A., Desjardins, A., Vredenburgh, J. J., Gururangan, S., Sampson, J.

- H., Sathornsumetee, S., McLendon, R. E., Herndon, J. E., Marcello, J. E., Norfleet, J., Friedman, A. H., Bigner, D. D., & Friedman, H. S. (2009). Metronomic chemotherapy with daily, oral etoposide plus bevacizumab for recurrent malignant glioma: A phase II study. *British Journal of Cancer*, 101(12), 1986–1994. <https://doi.org/10.1038/sj.bjc.6605412>
- 263 Reinhardt, A., Stichel, D., Schrimpf, D., Koelsche, C., Wefers, A. K., Ebrahimi, A., Sievers, P., Huang, K., Casalini, M. B., Fernández-Klett, F., Suwala, A., Weller, M., Gramatzki, D., Felsberg, J., Reifenberger, G., Becker, A., Hans, V. H., Prinz, M., Staszewski, O., ... von Deimling, A. (2019). Tumors diagnosed as cerebellar glioblastoma comprise distinct molecular entities. *Acta Neuropathologica Communications*, 7(1). <https://doi.org/10.1186/s40478-019-0801-8>
- 264 Reuss, D. E., Mamatjan, Y., Schrimpf, D., Capper, D., Hovestadt, V., Kratz, A., Sahm, F., Koelsche, C., Korshunov, A., Olar, A., Hartmann, C., Reijneveld, J. C., Wesseling, P., Unterberg, A., Platten, M., Wick, W., Herold-Mende, C., Aldape, K., & von Deimling, A. (2015). IDH mutant diffuse and anaplastic astrocytomas have similar age at presentation and little difference in survival: a grading problem for WHO. *Acta Neuropathologica*, 129(6), 867–873. <https://doi.org/10.1007/s00401-015-1438-8>
- 265 Reuss, D. E., Kratz, A., Sahm, F., Capper, D., Schrimpf, D., Koelsche, C., Hovestadt, V., Bewerunge-Hudler, M., Jones, D. T. W., Schittenhelm, J., Mittelbronn, M., Rushing, E., Simon, M., Westphal, M., Unterberg, A., Platten, M., Paulus, W., Reifenberger, G., Tonn, J.-C., ... von Deimling, A. (2015). Adult IDH wild type astrocytomas biologically and clinically resolve into other tumor entities. *Acta Neuropathologica*, 130(3), 407–417. <https://doi.org/10.1007/s00401-015-1454-8>
- 266 Reyes-Botero, G., Dehais, C., Idbaih, A., Martin-Duverneuil, N., Lahutte, M., Carpentier, C., Letouzé, E., Chinot, O., Loiseau, H., Honnorat, J., Ramirez, C., Moyal, E., Figarella-Branger, D., Ducray, F., Desenclos, C., Sevestre, H., Menei, P., Michalak, S., al Nader, E., ... Dhermain, F. (2014). Contrast enhancement in 1p/19q-codeleted anaplastic oligodendrogliomas is associated with 9p loss, genomic instability, and angiogenic gene expression. *Neuro-Oncology*, 16(5), 662–670. <https://doi.org/10.1093/neuonc/not235>

- 267 Rizk, T., Remond, J., Alhayek, G., Fournier, D., Menei, P., Mercier, P., & Guy, G. (1994). [Malignant astrocytoma of the cerebellum. Apropos of 10 cases. Review of the literature]. *Neuro-Chirurgie*, 40(2), 121–126.
- 268 Rodrigues, A., Bhambhvani, H., Medress, Z. A., Malhotra, S., & Hayden-Gephart, M. (2021). Differences in treatment patterns and overall survival between grade II and anaplastic pleomorphic xanthoastrocytomas. *Journal of Neuro-Oncology*, 153(2), 321–330. <https://doi.org/10.1007/s11060-021-03772-0>
- 269 Roessler, K., Czech, T., Dietrich, W., Ungersboeck, K., Nasel, C., Hainfellner, J., & Koos, W. (1998). Frameless Stereotactic-Directed Tissue Sampling During Surgery of Suspected Low-Grade Gliomas to Avoid Histological Undergrading. *Min - Minimally Invasive Neurosurgery*, 41(04), 183–186. <https://doi.org/10.1055/s-2008-1052038>
- 270 Roessler, K., Gatterbauer, B., Becherer, A., Paul, M., Kletter, K., Prayer, D., Hoeffberger, R., Hainfellner, J., Asenbaum, S., & Knosp, E. (2007). Surgical Target Selection in Cerebral Glioma Surgery: Linking Methionine (MET) PET Image Fusion and Neuronavigation. *Min - Minimally Invasive Neurosurgery*, 50(5), 273–280. <https://doi.org/10.1055/s-2007-991143>
- 271 Rogne, S. G., Konglund, A., Scheie, D., Helseth, E., & Meling, T. R. (2014). Anaplastic astrocytomas: survival and prognostic factors in a surgical series. *Acta Neurochirurgica*, 156(6), 1053–1061. <https://doi.org/10.1007/s00701-014-2053-5>
- 272 Rohle, D., Popovici-Muller, J., Palaskas, N., Turcan, S., Grommes, C., Campos, C., Tsoi, J., Clark, O., Oldrini, B., Komisopoulou, E., Kunii, K., Pedraza, A., Schalm, S., Silverman, L., Miller, A., Wang, F., Yang, H., Chen, Y., Kernytsky, A., ... Mellinghoff, I. K. (2013). An inhibitor of mutant IDH1 delays growth and promotes differentiation of glioma cells. *Science*, 340(6132), 626–630. <https://doi.org/10.1126/science.1236062>
- 273 Rutkowski, M. J., Oh, T., Niflioglu, G. G., Safaee, M., Tihan, T., & Parsa, A. T. (2016). Pleomorphic Xanthoastrocytoma with Anaplastic Features: Retrospective Case Series. *World Neurosurgery*, 95, 368–374. <https://doi.org/10.1016/j.wneu.2016.07.068>
- 274 Saito, T., Maruyama, T., Muragaki, Y., Tanaka, M., Nitta, M., Shinoda, J., Aki, T., Iseki, H., Kurisu, K., & Okada, Y. (2013). 11 C-Methionine Uptake Correlates with Combined 1p and 19q Loss of Heterozygosity in Oligodendroglial Tumors. *American*

Journal of Neuroradiology, 34(1), 85–91. <https://doi.org/10.3174/ajnr.A3173>

275 Salazar, O. M. (1981). Primary malignant cerebellar astrocytomas in children: A signal for postoperative craniospinal irradiation. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics*, 7(12), 1661–1665. [https://doi.org/10.1016/0360-3016\(81\)90189-9](https://doi.org/10.1016/0360-3016(81)90189-9)

276 Sankar, T., Moore, N. Z., Johnson, J., Ashby, L. S., Scheck, A. C., Shapiro, W. R., Smith, K. A., Spetzler, R. F., & Preul, M. C. (2012). Magnetic resonance imaging volumetric assessment of the extent of contrast enhancement and resection in oligodendroglial tumors: Clinical article. *Journal of Neurosurgery*, 116(6), 1172–1181. <https://doi.org/10.3171/2012.2.JNS102032>

277 Scheie, D., Meling, T. R., Cvancarova, M., Skullerud, K., Mørk, S., Lote, K., Eide, T. J., Helseth, E., & Beiske, K. (2011). Prognostic variables in oligodendroglial tumors: a single-institution study of 95 cases. *Neuro-Oncology*, 13(11), 1225–1233. <https://doi.org/10.1093/neuonc/nor114>

278 Scherer HJ. (1940). Cerebral astrocytomas and their derivatives. *American Journal of Cancer*, 40, 159–198.

279 Schindler, G., Capper, D., Meyer, J., Janzarik, W., Omran, H., Herold-Mende, C., Schmieder, K., Wesseling, P., Mawrin, C., Hasselblatt, M., Louis, D. N., Korshunov, A., Pfister, S., Hartmann, C., Paulus, W., Reifenberger, G., & von Deimling, A. (2011). Analysis of BRAF V600E mutation in 1,320 nervous system tumors reveals high mutation frequencies in pleomorphic xanthoastrocytoma, ganglioglioma and extra-cerebellar pilocytic astrocytoma. *Acta Neuropathologica*, 121(3), 397–405. <https://doi.org/10.1007/s00401-011-0802-6>

280 Schmidt, Y., Kleinschmidt-Demasters, B. K., Aisner, D. L., Lillehei, K. O., & Damek, D. (2013). Anaplastic PXA in adults: Case series with clinicopathologic and molecular features. *Journal of Neuro-Oncology*, 111(1), 59–69. <https://doi.org/10.1007/s11060-012-0991-4>

281 Schwartzentruber, J., Korshunov, A., Liu, X. Y., Jones, D. T. W., Pfaff, E., Jacob, K., Sturm, D., Fontebasso, A. M., Quang, D. A. K., Tönjes, M., Hovestadt, V., Albrecht, S., Kool, M., Nantel, A., Konermann, C., Lindroth, A., Jäger, N., Rausch, T., Ryzhova,

- M., ... Jabado, N. (2012). Driver mutations in histone H3.3 and chromatin remodelling genes in paediatric glioblastoma. *Nature*, 482(7384), 226–231. <https://doi.org/10.1038/nature10833>
- 282 Shin, J. Y., & Diaz, A. Z. (2016). Utilization and impact of adjuvant therapy in anaplastic oligodendroglioma: an analysis on 1692 patients. *Journal of Neuro-Oncology*, 129(3), 567–575. <https://doi.org/10.1007/s11060-016-2212-z>
- 283 Shin, D.-W., Lee, S., Song, S. W., Cho, Y. H., Hong, S. H., Kim, J. H., Kim, H. S., Park, J. E., Nam, S. J., & Kim, Y.-H. (2020). Survival outcome and prognostic factors in anaplastic oligodendroglioma: a single-institution study of 95 cases. *Scientific Reports*, 10(1), 20162. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-77228-2>
- 284 Shinoda, J., Yamada, H., Sakai, N., Ando, T., Hirata, T., & Hirayama, H. (1989). Malignant cerebellar astrocytic tumours in children. *Acta Neurochirurgica*, 98(1–2), 1–8. <https://doi.org/10.1007/BF01407169>
- 285 Shinozaki, N., Uchino, Y., Yoshikawa, K., Matsutani, T., Hasegawa, A., Saeki, N., & Iwadate, Y. (2011). Discrimination between low-grade oligodendrogliomas and diffuse astrocytoma with the aid of ¹¹C-methionine positron emission tomography. *Journal of Neurosurgery*, 114(6), 1640–1647. <https://doi.org/10.3171/2010.11.JNS10553>
- 286 Shirahata, M., Ono, T., Stichel, D., Schrimpf, D., Reuss, D. E., Sahm, F., Koelsche, C., Wefers, A., Reinhardt, A., Huang, K., Sievers, P., Shimizu, H., Nanjo, H., Kobayashi, Y., Miyake, Y., Suzuki, T., Adachi, J., Mishima, K., Sasaki, A., ... von Deimling, A. (2018). Novel, improved grading system(s) for IDH-mutant astrocytic gliomas. *Acta Neuropathologica*, 136(1), 153–166. <https://doi.org/10.1007/s00401-018-1849-4>
- 287 SHIRAI, K., SUZUKI, Y., OKAMOTO, M., WAKATSUKI, M., NODA, S., TAKAHASHI, T., ISHIUCHI, S., HASEGAWA, M., NAKAZATO, Y., & NAKANO, T. (2010). Influence of Histological Subtype on Survival after Combined Therapy of Surgery and Radiation in WHO Grade 3 Glioma. *Journal of Radiation Research*, 51(5), 589–594. <https://doi.org/10.1269/jrr.10055>
- 288 Sim, J., Nam, D. H., Kim, Y., Lee, I. H., Choi, J. W., Sa, J. K., & Suh, Y. L. (2018). Comparison of 1p and 19q status of glioblastoma by whole exome sequencing, array-comparative genomic hybridization, and fluorescence in situ hybridization. *Medical*

Oncology, 35(5). <https://doi.org/10.1007/s12032-018-1119-2>

289 Singh, S. K., Hawkins, C., Clarke, I. D., Squire, J. A., Bayani, J., Hide, T., Henkelman, R. M., Cusimano, M. D., & Dirks, P. B. (2004). Identification of human brain tumour initiating cells. *Nature*, 432(7015), 396–401.

<https://doi.org/10.1038/nature03128>

290 Smart TG, Paoletti P. Synaptic neurotransmitter-gated receptors. *Cold Spring Harb Perspect Biol*. 2012; 4(3):a009662. doi: 10.1101/cshperspect.a009662

291 Smoll, N. R., & Hamilton, B. (2014). Incidence and relative survival of anaplastic astrocytomas. *Neuro-Oncology*, 16(10), 1400–1407.

<https://doi.org/10.1093/neuonc/nou053>

292 Soffietti, R., Baumert, B. G., Bello, L., von Deimling, A., Duffau, H., Fréney, M., Grisold, W., Grant, R., Graus, F., Hoang-Xuan, K., Klein, M., Melin, B., Rees, J., Siegal, T., Smits, A., Stupp, R., & Wick, W. (2010). Guidelines on management of low-grade gliomas: report of an EFNS–EANO* Task Force. *European Journal of Neurology*, 17(9), 1124–1133. <https://doi.org/10.1111/j.1468-1331.2010.03151.x>

293 Sommer, A., & Royle, N. J. (2020). ALT: A multi-faceted phenomenon. *Genes*, 11(2). <https://doi.org/10.3390/genes11020133>

294 Song, S., Cheng, Y., Ma, J., Wang, L., Dong, C., Wei, Y., Xu, G., An, Y., Qi, Z., Lin, Q., & Lu, J. (2020). Simultaneous FET-PET and contrast-enhanced MRI based on hybrid PET/MR improves delineation of tumor spatial biodistribution in gliomas: a biopsy validation study. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*, 47(6), 1458–1467. <https://doi.org/10.1007/s00259-019-04656-2>

295 SongTao, Q., Lei, Y., Si, G., YanQing, D., HuiXia, H., XueLin, Z., LanXiao, W., & Fei, Y. (2012). IDH mutations predict longer survival and response to temozolomide in secondary glioblastoma. *Cancer Science*, 103(2), 269–273. <https://doi.org/10.1111/j.1349-7006.2011.02134.x>

296 Spampinato, M. V., Smith, J. K., Kwock, L., Ewend, M., Grimme, J. D., Camacho, D. L. A., & Castillo, M. (2007). Cerebral blood volume measurements and proton MR spectroscopy in grading of oligodendroglial tumors. *American Journal of Roentgenology*, 188(1), 204–212. <https://doi.org/10.2214/AJR.05.1177>

- 297 Steinbach, J. P., Blaicher, H. P., Herrlinger, U., Wick, W., Nängele, T., Meyermann, R., Tatagiba, M., Bamberg, M., Dichgans, J., Karnath, H. O., & Weller, M. (2006). Surviving glioblastoma for more than 5 years: The patient's perspective. *Neurology*, 66(2), 239–242. <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000194221.89948.a0>
- 298 Steinberg, G. K., Shuer, L. M., Conley, F. K., & Hanbery, J. W. (1985). Evolution and outcome in malignant astroglial neoplasms of the cerebellum. *Journal of Neurosurgery*, 62(1), 9–17. <https://doi.org/10.3171/jns.1985.62.1.0009>
- 299 Thomas, D., Stenning, S., Lantos, P., Ironside, J., Moss, T., Whaley, J., Bleehen, N. M., Roberts, J. T., Senanayake, L. F. N., Abram, W. P., Brada, M., Gullan, R., Murrell, D. S., McIntosh, J., Tobias, J., Godlee, J. N., Guthrie, D., Bradford, R., Campbell, D., ... Robinson, A. (2001). Randomized trial of procarbazine, lomustine, and vincristine in the adjuvant treatment of high-grade astrocytoma: A Medical Research Council Trial. *Journal of Clinical Oncology*, 19, 509–518. <http://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&CSC=Y&NEWS=N&PAGE=fulltext&D=emed5&AN=2001047558>
- 300 Stewart, L. A. (2002). Chemotherapy in adult high-grade glioma: A systematic review and meta-analysis of individual patient data from 12 randomised trials. *Lancet*, 359(9311), 1011–1018. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(02\)08091-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(02)08091-1)
- 301 Strowd, R. E., Abuali, I., Ye, X., Lu, Y., & Grossman, S. A. (2016). The role of temozolomide in the management of patients with newly diagnosed anaplastic astrocytoma: a comparison of survival in the era prior to and following the availability of temozolomide. *Journal of Neuro-Oncology*, 127(1), 165–171. <https://doi.org/10.1007/s11060-015-2028-2>
- 302 Stummer, W., Tonn, J.-C., Mehdorn, H. M., Nestler, U., Franz, K., Goetz, C., Bink, A., & Pichlmeier, U. (2011). Counterbalancing risks and gains from extended resections in malignant glioma surgery: a supplemental analysis from the randomized 5-aminolevulinic acid glioma resection study. *Journal of Neurosurgery*, 114(3), 613–623. <https://doi.org/10.3171/2010.3.JNS097>
- 303 Stupp, R., Mason, W. P., van den Bent, M. J., Weller, M., Fisher, B., Taphoorn, M.

- J. B., Belanger, K., Brandes, A. A., Marosi, C., Bogdahn, U., Curschmann, J., Janzer, R. C., Ludwin, S. K., Gorlia, T., Allgeier, A., Lacombe, D., Cairncross, J. G., Eisenhauer, E., & Mirimanoff, R. O. (2005). Radiotherapy plus Concomitant and Adjuvant Temozolomide for Glioblastoma. *New England Journal of Medicine*, 352(10), 987–996. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa043330>
- 304 Sturm, D., Witt, H., Hovestadt, V., Khuong-Quang, D. A., Jones, D. T. W., Konermann, C., Pfaff, E., Tönjes, M., Sill, M., Bender, S., Kool, M., Zapatka, M., Becker, N., Zucknick, M., Hielscher, T., Liu, X. Y., Fontebasso, A. M., Ryzhova, M., Albrecht, S., ... Pfister, S. M. (2012). Hotspot Mutations in H3F3A and IDH1 Define Distinct Epigenetic and Biological Subgroups of Glioblastoma. *Cancer Cell*, 22(4), 425–437. <https://doi.org/10.1016/j.ccr.2012.08.024>
- 305 Suchorska, B., Giese, A., Biczok, A., Unterrainer, M., Weller, M., Drexler, M., Bartenstein, P., Schüller, U., Tonn, J.-C., & Albert, N. (2017). Identification of time-to-peak on dynamic 18F-FET-PET as a prognostic marker specifically in IDH1/2 mutant diffuse astrocytoma. *Neuro-Oncology*. <https://doi.org/10.5167/uzh-141069>
- 306 Surawicz, T. S., McCarthy, B. J., Kupelian, V., Jukich, P. J., Bruner, J. M., & Davis, F. G. (2004). Descriptive epidemiology of primary brain and CNS tumors: Results from the Central Brain Tumor Registry of the United States, 1990–1994. *Neuro-Oncology*, 1(1), 14–25. <https://doi.org/10.1215/s1522851798000040>
- 307 Suzuki, H., Aoki, K., Chiba, K., Sato, Y., Shiozawa, Y., Shiraishi, Y., Shimamura, T., Niida, A., Motomura, K., Ohka, F., Yamamoto, T., Tanahashi, K., Ranjit, M., Wakabayashi, T., Yoshizato, T., Kataoka, K., Yoshida, K., Nagata, Y., Sato-Otsubo, A., ... Ogawa, S. (2015). Mutational landscape and clonal architecture in grade II and III gliomas. *Nature Genetics*, 47(5), 458–468. <https://doi.org/10.1038/ng.3273>
- 308 Takano, K., Kinoshita, M., Arita, H., Okita, Y., Chiba, Y., Kagawa, N., Fujimoto, Y., Kishima, H., Kanemura, Y., Nonaka, M., Nakajima, S., Shimosegawa, E., Hatazawa, J., Hashimoto, N., & Yoshimine, T. (2016). Diagnostic and prognostic value of 11C-methionine PET for nonenhancing gliomas. *American Journal of Neuroradiology*, 37(1), 44–50. <https://doi.org/10.3174/ajnr.A4460>
- 309 Takei, H., Shinoda, J., Ikuta, S., Maruyama, T., Muragaki, Y., Kawasaki, T.,

- Ikegame, Y., Okada, M., Ito, T., Asano, Y., Yokoyama, K., Nakayama, N., Yano, H., & Iwama, T. (2020). Usefulness of positron emission tomography for differentiating gliomas according to the 2016 World Health Organization classification of tumors of the central nervous system. *Journal of Neurosurgery*, 133(4). <https://doi.org/10.3171/2019.5.JNS19780>
- 310 Tanaka, Y., Nariai, T., Momose, T., Aoyagi, M., Maehara, T., Tomori, T., Yoshino, Y., Nagaoka, T., Ishiwata, K., Ishii, K., & Ohno, K. (2009). Glioma surgery using a multimodal navigation system with integrated metabolic images. *Journal of Neurosurgery*, 110(1), 163–172. <https://doi.org/10.3171/2008.4.17569>
- 311 Taphoorn, M. J. B., & Klein, M. (2004). Cognitive deficits in adult patients with brain tumours. *Lancet Neurology*, 3(3), 159–168. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(04\)00680-5](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(04)00680-5)
- 312 Tesileanu, C. M. S., Dirven, L., Wijnenga, M. M. J., Koekkoek, J. A. F., Vincent, A. J. P. E., Dubbink, H. J., Atmodimedjo, P. N., Kros, J. M., van Duinen, S. G., Smits, M., Taphoorn, M. J. B., French, P. J., & van den Bent, M. J. (2020). Survival of diffuse astrocytic glioma, IDH1/2 wildtype, with molecular features of glioblastoma, WHO grade IV: a confirmation of the cIMPACT-NOW criteria. *Neuro-Oncology*, 22(4), 515–523. <https://doi.org/10.1093/neuonc/noz200>
- 313 Thotakura, M., Tirumalasetti, N., & Krishna, R. (2014). Role of Ki-67 labeling index as an adjunct to the histopathological diagnosis and grading of astrocytomas. *Journal of Cancer Research and Therapeutics*, 10(3), 641–645. <https://doi.org/10.4103/0973-1482.139154>
- 314 Thomas, D., Stenning, S., Lantos, P., Ironside, J., Moss, T., Whaley, J., Bleehen, N. M., Roberts, J. T., Senanayake, L. F. N., Abram, W. P., Brada, M., Gullan, R., Murrell, D. S., McIntosh, J., Tobias, J., Godlee, J. N., Guthrie, D., Bradford, R., Campbell, D., ... Robinson, A. (2001). Randomized trial of procarbazine, lomustine, and vincristine in the adjuvant treatment of high-grade astrocytoma: A Medical Research Council Trial. *Journal of Clinical Oncology*, 19, 509–518. <http://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&CSC=Y&NEWS=N&PAGE=fulltext&D=e-med5&AN=2001047558>

- 315 Thomas, A. A., Tucker, S. M., Nelson, C. J., Nickerson, J. P., Durham, S. R., & Homans, A. C. (2019). Anaplastic pleomorphic xanthoastrocytoma with leptomeningeal dissemination responsive to BRAF inhibition and bevacizumab. *Pediatric Blood & Cancer*, 66(1). <https://doi.org/10.1002/pbc.27465>
- 316 Tonse, R., Gupta, T., Epari, S., Shastri, J. G., Gurav, M., Bano, N., & Jalali, R. (2018). Impact of WHO 2016 update of brain tumor classification, molecular markers and clinical outcomes in pleomorphic xanthoastrocytoma. *Journal of Neuro-Oncology*, 136(2), 343–350. <https://doi.org/10.1007/s11060-017-2658-7>
- 317 Tortosa, A., Viñolas, N., Villà, S., Verger, E., Gil, J. M., Brell, M., Caral, L., Pujol, T., Acebes, J. J., Ribalta, T., Ferrer, I., & Graus, F. (2003). Prognostic implication of clinical, radiologic, pathologic features in patients with anaplastic gliomas. *Cancer*, 97(4), 1063–1071. <https://doi.org/10.1002/cncr.11120>
- 318 Tsunoda, S., Sakaki, T., Goda, K., Nakamura, M., Hashimoto, H., Hoshida, T., Morimoto, T., & Kubota, T. (1992). Anaplastic Astrocytoma of an Oncocytic Type Occurring in the Cerebellar Vermis in Pierre Robin Syndrome — Report—. *Neurologia Medico-Chirurgica*, 32(12), 911–914. <https://doi.org/10.2176/nmc.32.911>
- 319 Turkalp, Z., Karamchandani, J., & Das, S. (2014). IDH mutation in glioma: New insights and promises for the future. *JAMA Neurology*, 71(10), 1319–1325. <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2014.1205>
- 320 Uhm, J. (2012). Temozolomide chemotherapy alone versus radiotherapy alone for malignant astrocytoma in the elderly: the NOA-08 randomised, phase 3 trial. *Yearbook of Neurology and Neurosurgery*, 2012, 172–173. <https://doi.org/10.1016/j.yneu.2012.05.037>
- 321 van den Bent, M. J., Taphoorn, M. J. B., Brandes, A. A., Menten, J., Stupp, R., Frenay, M., Chinot, O., Kros, J. M., van der Rijt, C. C. D., Vecht, C. J., Allgeier, A., & Gorlia, T. (2003). Phase II study of first-line chemotherapy with temozolomide in recurrent oligodendroglial tumors: The European Organization for Research and Treatment of Cancer Brain Tumor Group Study 26971. *Journal of Clinical Oncology*, 21(13), 2525–2528. <https://doi.org/10.1200/JCO.2003.12.015>
- 322 van den Bent, M. J., Carpentier, A. F., Brandes, A. A., Sanson, M., Taphoorn, M.

J. B., Bernsen, H. J. J. A., Frenay, M., Tijssen, C. C., Grisold, W., Sipos, L., Haaxma-Reiche, H., Kros, J. M., van Kouwenhoven, M. C. M., Vecht, C. J., Allgeier, A., Lacombe, D., & Gorlia, T. (2006). 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 p. *Journal of Clinical Oncology*, 24(18), 2715–2722. <https://doi.org/10.1200/JCO.2005.04.6078>

323 van den Bent, M. J. (2010). Interobserver variation of the histopathological diagnosis in clinical trials on glioma: A clinician's perspective. *Acta Neuropathologica*, 120(3), 297–304. <https://doi.org/10.1007/s00401-010-0725-7>

324 van den Bent, M. J., Brandes, A. A., Taphoorn, M. J. B., Kros, J. M., Kouwenhoven, M. C. M., Delattre, J. Y., Bernsen, H. J. J. A., Frenay, M., Tijssen, C. C., Grisold, W., Sipos, L., Enting, R. H., French, P. J., Dinjens, W. N. M., Vecht, C. J., Allgeier, A., Lacombe, D., Gorlia, T., & Hoang-Xuan, K. (2013). Adjuvant procarbazine, lomustine, and vincristine chemotherapy in newly diagnosed anaplastic oligodendroglioma: Long-term follow-up of EORTC brain tumor group study 26951. *Journal of Clinical Oncology*, 31(3), 344–350. <https://doi.org/10.1200/JCO.2012.43.2229>

325 van den Bent, M. J., Baumert, B., Erridge, S. C., Vogelbaum, M. A., Nowak, A. K., Sanson, M., Brandes, A. A., Clement, P. M., Baurain, J. F., Mason, W. P., Wheeler, H., Chinot, O. L., Gill, S., Griffin, M., Brachman, D. G., Taal, W., Rudà, R., Weller, M., McBain, C., ... Kros, J. M. (2017). Interim results from the CATNON trial (EORTC study 26053-22054) of treatment with concurrent and adjuvant temozolomide for 1p/19q non-co-deleted anaplastic glioma: a phase 3, randomised, open-label intergroup study. *The Lancet*, 390(10103), 1645–1653. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)31442-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)31442-3)

326 van den Bent, M. J., & Chang, S. M. (2018). Grade II and III Oligodendroglioma and Astrocytoma. *Neurologic Clinics*, 36(3), 467–484. <https://doi.org/10.1016/j.ncl.2018.04.005>

327 van den Bent, M. J., Erridge, S., Vogelbaum, M. A., Nowak, A. K., Sanson, M.,

- Brandes, A. A., Wick, W., Clement, P. M., Baurain, J.-F., Mason, W. P., Wheeler, H., Weller, M., Aldape, K. D., Wesseling, P., Kros, J. M., Tesileanu, M., Golfopoulos, V., Gorlia, T., Baumert, B. G., & French, P. (2019). Second interim and first molecular analysis of the EORTC randomized phase III intergroup CATNON trial on concurrent and adjuvant temozolomide in anaplastic glioma without 1p/19q codeletion. *Journal of Clinical Oncology*, 37(15_suppl), 2000. https://doi.org/10.1200/JCO.2019.37.15_suppl.2000
- 328 van den Bent, M. J., Tesileanu, C. M. S., Wick, W., Sanson, M., Brandes, A. A., Clement, P. M., Erridge, S., Vogelbaum, M. A., Nowak, A. K., Baurain, J. F., Mason, W. P., Wheeler, H., Chinot, O. L., Gill, S., Griffin, M., Rogers, L., Taal, W., Rudà, R., Weller, M., ... Baumert, B. G. (2021). Adjuvant and concurrent temozolomide for 1p/19q non-co-deleted anaplastic glioma (CATNON; EORTC study 26053-22054): second interim analysis of a randomised, open-label, phase 3 study. *The Lancet Oncology*, 22(6), 813–823. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(21\)00090-5](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(21)00090-5)
- 329 van Laere, K., Ceysens, S., van Calenbergh, F., de Groot, T., Menten, J., Flamen, P., Bormans, G., & Mortelmans, L. (2005). Direct comparison of 18F-FDG and 11C-methionine PET in suspected recurrence of glioma: sensitivity, inter-observer variability and prognostic value. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*, 32(1), 39–51. <https://doi.org/10.1007/s00259-004-1564-3>
- 330 Venkataramani V, Tanev DI, Strahle C, Studier-Fischer A, Fankhauser L, Kessler T, Körber C, Kardorff M, Ratliff M, Xie R, Horstmann H, Messer M, Paik SP, Knabbe J, Sahm F, Kurz FT, Acikgöz AA, Herrmannsdörfer F, Agarwal A, Bergles DE, Chalmers A, Miletic H, Turcan S, Mawrin C, Hänggi D, Liu HK, Wick W, Winkler F, Kuner T. Glutamatergic synaptic input to glioma cells drives brain tumour progression. *Nature*. 2019; 573(7775):532-538. doi: 10.1038/s41586-019-1564-x.
- 331 Venkataramani V, Tanev DI, Kuner T, Wick W, Winkler F. Synaptic input to brain tumors: clinical implications. *Neuro Oncol*. 2021; 23(1):23-33. doi: 10.1093/neuonc/noaa158.
- 332 Venkatesh HS, Morishita W, Geraghty AC, Silverbush D, Gillespie SM, Arzt M, Tam LT, Espenel C, Ponnuswami A, Ni L, Woo PJ, Taylor KR, Agarwal A, Regev A,

- Brang D, Vogel H, Hervey-Jumper S, Bergles DE, Suvà ML, Malenka RC, Monje M. Electrical and synaptic integration of glioma into neural circuits. *Nature*. 2019; 573(7775):539-545. doi: 10.1038/s41586-019-1563-y.
- 333 Venteicher, A. S., Tirosh, I., Hebert, C., Yizhak, K., Neftel, C., Filbin, M. G., Hovestadt, V., Escalante, L. E., Shaw, M. L., Rodman, C., Gillespie, S. M., Dionne, D., Luo, C. C., Ravichandran, H., Mylvaganam, R., Mount, C., Onozato, M. L., Nahed, B. v., Wakimoto, H., ... Suvà, M. L. (2017). Decoupling genetics, lineages, and microenvironment in IDH-mutant gliomas by single-cell RNA-seq. *Science*, 355(6332). <https://doi.org/10.1126/science.aai8478>
- 334 Verger, A., Metellus, P., Sala, Q., Colin, C., Bialecki, E., Taieb, D., Chinot, O., Figarella-Branger, D., & Guedj, E. (2017). IDH mutation is paradoxically associated with higher 18F-FDOPA PET uptake in diffuse grade II and grade III gliomas. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*, 44(8), 1306–1311. <https://doi.org/10.1007/s00259-017-3668-6>
- 335 Verger, A., Stoffels, G., Bauer, E. K., Lohmann, P., Blau, T., Fink, G. R., Neumaier, B., Shah, N. J., Langen, K. J., & Galldiks, N. (2018). Static and dynamic 18F-FET PET for the characterization of gliomas defined by IDH and 1p/19q status. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*, 45(3), 443–451. <https://doi.org/10.1007/s00259-017-3846-6>
- 336 Vertosick, F. T., Selker, R. G., & Arena, V. C. (1991). Survival of patients with well-differentiated astrocytomas diagnosed in the era of computed tomography. *Neurosurgery*, 496. <https://doi.org/10.1097/00006123-199104000-00002>
- 337 Vredenburgh, J. J., Desjardins, A., Herndon, J. E., Marcello, J., Reardon, D. A., Quinn, J. A., Rich, J. N., Sathornsumetee, S., Gururangan, S., Sampson, J., Wagner, M., Bailey, L., Bigner, D. D., Friedman, A. H., & Friedman, H. S. (2007). Bevacizumab plus irinotecan in recurrent glioblastoma multiforme. *Journal of Clinical Oncology*, 25(30), 4722–4729. <https://doi.org/10.1200/JCO.2007.12.2440>
- 338 Vu, T. M., Liubinas, S. v., Gonzales, M., & Drummond, K. J. (2012). Malignant potential of pleomorphic xanthoastrocytoma. *Journal of Clinical Neuroscience*, 19(1), 12–20. <https://doi.org/10.1016/j.jocn.2011.07.015>

- 339 Vuong, H. G., Altibi, A. M. A., Duong, U. N. P., Ngo, H. T. T., Pham, T. Q., Chan, A. K. Y., Park, C. K., Fung, K. M., & Hassell, L. (2017). TERT promoter mutation and its interaction with IDH mutations in glioma: Combined TERT promoter and IDH mutations stratifies lower-grade glioma into distinct survival subgroups—A meta-analysis of aggregate data. *Critical Reviews in Oncology/Hematology*, 120, 1–9. <https://doi.org/10.1016/j.critrevonc.2017.09.013>
- 340 Wahner, H. C. W., Träger, M., Bender, K., Schweizer, L., Onken, J., Senger, C., Ehret, F., Budach, V., & Kaul, D. (2020). Predicting survival in anaplastic astrocytoma patients in a single-center cohort of 108 patients. *Radiation Oncology*, 15(1), 282. <https://doi.org/10.1186/s13014-020-01728-8>
- 341 Walid, M. S., & Troup, E. C. (2008). Cerebellar anaplastic astrocytoma in a teenager with Ollier Disease. *Journal of Neuro-Oncology*, 89(1), 59–62. <https://doi.org/10.1007/s11060-008-9583-8>
- 342 Walker, C., du Plessis, D. G., Joyce, K. A., Fildes, D., Gee, A., Haylock, B., Husband, D., Smith, T., Broome, J., & Warnke, P. C. (2005). Molecular pathology and clinical characteristics of oligodendroglial neoplasms. *Annals of Neurology*, 57(6), 855–865. <https://doi.org/10.1002/ana.20496>
- 343 Wang, M., Cairncross, G., Shaw, E., Jenkins, R., Scheithauer, B., Brachman, D., Buckner, J., Fink, K., Souhami, L., Laperriere, N., Mehta, M., & Curran, W. (2010). Cognition and Quality of Life After Chemotherapy Plus Radiotherapy (RT) vs. RT for Pure and Mixed Anaplastic Oligodendrogliomas: Radiation Therapy Oncology Group Trial 9402. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*, 77(3), 662–669. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2009.06.004>
- 344 Wang, Y., Wang, K., Wang, J., Li, S., Ma, J., Dai, J., & Jiang, T. (2016). Identifying the association between contrast enhancement pattern, surgical resection, and prognosis in anaplastic glioma patients. *Neuroradiology*, 58(4), 367–374. <https://doi.org/10.1007/s00234-016-1640-y>
- 345 Wasdahl, D. A., Scheithauer, B. W., Andrews, B. T., & Jeffrey, R. A. (1994). Cerebellar pleomorphic xanthoastrocytoma: Case report. *Neurosurgery*, 35(5), 947–951. <https://doi.org/10.1227/00006123-199411000-00022>

- 346 Watanabe, T., Nakamura, M., Kros, J. M., Burkhard, C., Yonekawa, Y., Kleihues, P., & Ohgaki, H. (2002). Phenotype versus genotype correlation in oligodendrogliomas and low-grade diffuse astrocytomas. *Acta Neuropathologica*, 103(3), 267–275. <https://doi.org/10.1007/s004010100464>
- 347 Watanabe, T., Nobusawa, S., Kleihues, P., & Ohgaki, H. (2009). IDH1 mutations are early events in the development of astrocytomas and oligodendrogliomas. *American Journal of Pathology*, 174(4), 1149–1153. <https://doi.org/10.2353/ajpath.2009.080958>
- 348 Weber, D. C., Miller, R. C., Villà, S., Hanssens, P., Baumert, B. G., Castadot, P., Varlet, P., Abacioglu, U., Igdem, S., Szutowicz, E., Nishioka, H., Hofer, S., Rutz, H. P., Ozsahin, M., Taghian, A., & Mirimanoff, R. O. (2006). Outcome and prognostic factors in cerebellar glioblastoma multiforme in adults: A retrospective study from the Rare Cancer Network. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*, 66(1), 179–186. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2006.04.035>
- 349 Weller, M., van den Bent, M., Hopkins, K., Tonn, J. C., Stupp, R., Falini, A., Cohen-Jonathan-Moyal, E., Frappaz, D., Henriksson, R., Balana, C., Chinot, O., Ram, Z., Reifenberger, G., Soffietti, R., & Wick, W. (2014). EANO guideline for the diagnosis and treatment of anaplastic gliomas and glioblastoma. *The Lancet Oncology*, 15(9). [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(14\)70011-7](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(14)70011-7)
- 350 Weller, M., van den Bent, M., Tonn, J., Stupp, R., Preusser, M., Cohen-Jonathan-Moyal, E., Henriksson, R., le Rhun, E., Balana, C., Chinot, O., Bendszus, M., Reijneveld, J., Dhermain, F., French, P., Marosi, C., Watts, C., Oberg, I., Pilkington, G., Baumert, B., ... Wick, W. (2017). European Association for Neuro-Oncology (EANO) guideline on the diagnosis and treatment of adult astrocytic and oligodendroglial gliomas. *Lancet Oncology*, 18(6), 315–329. <https://doi.org/10.5167/uzh-141088>
- 351 Wesseling, P., & Capper, D. (2018). WHO 2016 Classification of gliomas. *Neuropathology and Applied Neurobiology*, 44(2), 139–150. <https://doi.org/10.1111/nan.12432>
- 352 Wick, W., & Weller, M. (2009). Classification and management of anaplastic gliomas. *Current Opinion in Neurology*, 22(6), 650–656. <https://doi.org/10.1097/WCO.0b013e3283329ce7>

- 353 Wick, W., Hartmann, C., Engel, C., Stoffels, M., Felsberg, J., Stockhammer, F., Sabel, M. C., Koeppen, S., Ketter, R., Meyermann, R., Rapp, M., Meisner, C., Kortmann, R. D., Pietsch, T., Wiestler, O. D., Ernemann, U., Bamberg, M., Reifenberger, G., von Deimling, A., & Weller, M. (2009). NOA-04 randomized phase III trial of sequential radiochemotherapy of anaplastic glioma with Procarbazine, Lomustine, and Vincristine or Temozolomide. *Journal of Clinical Oncology*, 27(35), 5874–5880. <https://doi.org/10.1200/JCO.2009.23.6497>
- 354 Wick, W., Meisner, C., Hentschel, B., Platten, M., Schilling, A., Wiestler, B., Sabel, M. C., Koeppen, S., Ketter, R., Weiler, M., Tabatabai, G., von Deimling, A., Gramatzki, D., Westphal, M., Schackert, G., Loeffler, M., Simon, M., Reifenberger, G., & Weller, M. (2013). Prognostic or predictive value of MGMT promoter methylation in gliomas depends on IDH1 mutation. *Neurology*, 81(17), 1515–1522. <https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e3182a95680>
- 355 Wiestler, B., Capper, D., Holland-Letz, T., Korshunov, A., von Deimling, A., Pfister, S. M., Platten, M., Weller, M., & Wick, W. (2013). ATRX loss refines the classification of anaplastic gliomas and identifies a subgroup of IDH mutant astrocytic tumors with better prognosis. *Acta Neuropathologica*, 126(3), 443–451. <https://doi.org/10.1007/s00401-013-1156-z>
- 356 Wiestler, B., Capper, D., Sill, M., Jones, D. T. W., Hovestadt, V., Sturm, D., Koelsche, C., Bertoni, A., Schweizer, L., Korshunov, A., Weiß, E. K., Schliesser, M. G., Radbruch, A., Herold-Mende, C., Roth, P., Unterberg, A., Hartmann, C., Pietsch, T., Reifenberger, G., ... Wick, W. (2014). Integrated DNA methylation and copy-number profiling identify three clinically and biologically relevant groups of anaplastic glioma. *Acta Neuropathologica*, 128(4), 561–571. <https://doi.org/10.1007/s00401-014-1315-x>
- 357 Wijnenga, M. M. J., Mattni, T., French, P. J., Rutten, G. J., Leenstra, S., Kloet, F., Taphoorn, M. J. B., van den Bent, M. J., Dirven, C. M. F., van Veelen, M. L., & Vincent, A. J. P. E. (2017). Does early resection of presumed low-grade glioma improve survival? A clinical perspective. *Journal of Neuro-Oncology*, 133(1), 137–146. <https://doi.org/10.1007/s11060-017-2418-8>

- 358 Wijnenga, M. M. J., French, P. J., Dubbink, H. J., Dinjens, W. N. M., Atmodimedjo, P. N., Kros, J. M., Smits, M., Gahrman, R., Rutten, G.-J., Verheul, J. B., Fleischeuer, R., Dirven, C. M. F., Vincent, A. J. P. E., & van den Bent, M. J. (2018). The impact of surgery in molecularly defined low-grade glioma: an integrated clinical, radiological, and molecular analysis. *Neuro-Oncology*, 20(1), 103–112. <https://doi.org/10.1093/neuonc/nox176>
- 359 Widhalm, G., Krssak, M., Minchev, G., Wohrer, A., Traub-Weidinger, T., Czech, T., Asenbaum, S., Marosi, C., Knosp, E., Hainfellner, J. A., Prayer, D., & Wolfsberger, S. (2011). Value of 1H-magnetic resonance spectroscopy chemical shift imaging for detection of anaplastic foci in diffusely infiltrating gliomas with non-significant contrast-enhancement. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 82(5), 512–520. <https://doi.org/10.1136/jnnp.2010.205229>
- 360 Widhalm, G., Kiesel, B., Woehrer, A., Traub-Weidinger, T., Preusser, M., Marosi, C., Prayer, D., Hainfellner, J. A., Knosp, E., & Wolfsberger, S. (2013). 5-Aminolevulinic Acid Induced Fluorescence Is a Powerful Intraoperative Marker for Precise Histopathological Grading of Gliomas with Non-Significant Contrast-Enhancement. *PLoS ONE*, 8(10), e76988. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0076988>
- 361 Wiley, C. A. (2006). Imaging Correlates of Molecular Signatures in Oligodendrogliomas. *Yearbook of Pathology and Laboratory Medicine*, 2006, 194–196. [https://doi.org/10.1016/s1077-9108\(08\)70145-2](https://doi.org/10.1016/s1077-9108(08)70145-2)
- 362 Xie, Y., Tan, Y., Yang, C., Zhang, X., Xu, C., Qiao, X., Xu, J., Tian, S., Fang, C., & Kang, C. (2019). Omics-based integrated analysis identified ATRX as a biomarker associated with glioma diagnosis and prognosis. *Cancer Biology and Medicine*, 16(4), 784–796. <https://doi.org/10.20892/j.issn.2095-3941.2019.0143>
- 363 XU, W., YANG, X., HU, X., & LI, S. (2014). Fifty-four novel mutations in the NF1 gene and integrated analyses of the mutations that modulate splicing. *International Journal of Molecular Medicine*, 34(1), 53–60. <https://doi.org/10.3892/ijmm.2014.1756>
- 364 Yan, H., Parsons, D. W., Jin, G., McLendon, R., Rasheed, B. A., Yuan, W., Kos, I., Batinic-Haberle, I., Jones, S., Riggins, G. J., Friedman, H., Friedman, A., Reardon, D., Herndon, J., Kinzler, K. W., Velculescu, V. E., Vogelstein, B., & Bigner, D. D.

- (2009). IDH1 and IDH2 Mutations in Gliomas. *New England Journal of Medicine*, 360(8), 765–773. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0808710>
- 365 Yan, H., Killela, P. J., Reitman, Z. J., Jiao, Y., Bettegowda, C., Agrawal, N., Diaz, L. A., Friedman, A. H., Friedman, H., Gallia, G. L., Giovannella, B. C., Grollman, A. P., He, T. C., He, Y., Hruban, R. H., Jallo, G. I., Mandahl, N., Meeker, A. K., Mertens, F., ... Bigner, D. D. (2014). Tert Promoter Mutations Occur Frequently in Gliomas and a Subset of Tumors Derived From Cells With Low Rates of Self-Renewal. *Neuro-Oncology*, 16(suppl 3), iii5–iii6. <https://doi.org/10.1093/neuonc/nou206.18>
- 366 Yang, S., Liu, J., Wang, T., Li, X., & You, C. (2013). Cerebellar glioblastoma multiforme: A retrospective study of 28 patients at a single institution. *International Journal of Neuroscience*. <https://doi.org/10.3109/00207454.2013.791292>
- 367 Yung, W. K. A., Albright, R. E., Olson, J., Fredericks, R., Fink, K., Prados, M. D., Brada, M., Spence, A., Hohl, R. J., Shapiro, W., Glantz, M., Greenberg, H., Selker, R. G., Vick, N. A., Rampling, R., Friedman, H., Phillips, P., Bruner, J., Yue, N., ... Levin, V. A. (2000). A phase II study of temozolomide vs. procarbazine in patients with glioblastoma multiforme at first relapse. *British Journal of Cancer*, 83(5), 588–593. <https://doi.org/10.1054/bjoc.2000.1316>
- 368 Zarate, J. O., & Sampaolesi, R. (1999). Pleomorphic xanthoastrocytoma of the retina. *American Journal of Surgical Pathology*, 23(1), 79–81. <https://doi.org/10.1097/00000478-199901000-00008>
- 369 Zhang, R. R., Pointer, K. B., Kuo, J. S., & Dempsey, R. J. (2014). Mutational analysis reveals the origin and therapy-driven evolution of recurrent Glioma. *Neurosurgery*, 75(6), N9–N10. <https://doi.org/10.1227/NEU.0000000000000580>
- 370 Zhao, Y. Y., Wan, Q. S., Hao, Z., Zhu, H. X., Xing, Z. L., & Li, M. H. (2020). Clinical nomogram for predicting the survival of patients with cerebral anaplastic gliomas. *Medicine*, 99(10), e19416. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000019416>
- 371 Zito, J. L., Siva, A., Smith, T. W., Leeds, M., & Davidson, R. (1983). Glioblastoma of the cerebellum. Computed tomographic and pathologic considerations. *Surgical Neurology*, 19(4), 373–378. [https://doi.org/10.1016/0090-3019\(83\)90248-3](https://doi.org/10.1016/0090-3019(83)90248-3)