

*На правах рукописи*

Беляев Артем Юрьевич

Астроцитомы и олигодендроглиомы 3 степени злокачественности  
у взрослых: клиника, диагностика, лечение

3.1.10. Нейрохирургия

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени  
доктора медицинских наук

Москва – 2023

Работа выполнена в Федеральном государственном автономном учреждении «Национальный медицинский исследовательский центр нейрохирургии имени академика Н.Н. Бурденко» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научный консультант:  
академик РАН,  
доктор медицинских наук, профессор

Усачев Дмитрий Юрьевич

Официальные оппоненты:

Кравец Леонид Яковлевич доктор медицинских наук,  
профессор, ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России, группа микронеурологии, главный научный сотрудник

Степанян Мушег Агоевич доктор медицинских наук,  
ФГБУ «Клиническая больница №1» Управления делами Президента РФ, отделение нейрохирургии, заведующий отделением

Хачатрян Вильям Арамович доктор медицинских наук,  
профессор, ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России, научно-исследовательская лаборатория нейрохирургии детского возраста, главный научный сотрудник

Ведущая организация: ГБУЗ города Москвы «Научно-исследовательский институт скорой помощи им. Н.В. Склифосовского Департамента здравоохранения города Москвы»

Защита диссертации состоится «\_\_\_» \_\_\_\_\_ 2023 г. в 13.00 часов на заседании диссертационного совета 21.1.031.01, созданного на базе ФГАУ «НМИЦ нейрохирургии им. ак. Н.Н. Бурденко» Минздрава России по адресу: 125047, г. Москва, ул. 4-я Тверская-Ямская, 16.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГАУ «НМИЦ нейрохирургии им. ак. Н.Н. Бурденко» Минздрава России и на сайте <http://www.nsi.ru>

Автореферат разослан «\_\_\_» \_\_\_\_\_ 2023 года

Ученый секретарь  
диссертационного совета 21.1.031.01  
доктор медицинских наук

Яковлев Сергей Борисович

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

### Актуальность исследования

Астроцитомы и олигодендроглиомы grade 3 – достаточно редкая патология: встречаемость их, по данным CBTRUS, составляет соответственно 6,6% и 1,8% от всех интракраниальных новообразований (Achey, 2017; Ostrom, 2018, 2020). 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, многократно в численном выражении 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 (Jenkinson, 2006; Mechtler, 2009; Wang, 2016). 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. 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 (Bette, 2016; Takano, 2016; Verger, 2017). 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 (Broen, 2018; Deguchi, 2020).

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) (Ewelt, 2011; Wildham, 2011,2013).

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» (Louis, 2021). 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 (Brat, 2018). 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. Также 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 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 (Jaeckle, 2021; Shin, 2016). За период длительного наблюдения за опухолью изменяется подход к их классификации, и некоторые формы перестают существовать, хотя исследование, в которое пациенты с этим диагнозом были включены, продолжается. После реклассификации и выделения IDH-позитивных и IDH-негативных подтипов астроцитом grade 3 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 (Liu, 2019; Rogne, 2014).

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 (Strowd, 2016).

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 (Juratli, 2015; Ohgaki, 2013).

В группе достаточно редко встречающихся астроцитом grade 3 есть подтипы – по гистологической природе и по локализации – которые являются эксклюзивными, а потому практически совсем не изученными: плеоморфная ксантоастроцитом grade 3 и астроцитом 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 стволовые структуры), частота которых оценивается как 1% от всех астроцитом grade 3 (Choudry, 2016; Kohzuki, 2018).

#### 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 адьювантной 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.

#### Цель исследования

Разработать протокол сопряженной нейровизуализационной и морфогенетической диагностики для оптимизации тактики хирургического и адьювантного 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  $^{11}\text{C}$ -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 астроцитах 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 <sup>11</sup>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 экзвивитными 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 <sup>11</sup>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 адъювантной 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  $^{11}\text{C}$ -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  $^{11}\text{C}$ -метионином; сопряжение полученных нейровизуализационных данных с гистологической картиной и молекулярно-генетическим профилем 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.

## СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

### Материал

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. Олигодендроглиома grade 3 (анапластическая олигодендроглиома, 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%).

Возраст пациентов варьировал от 18 до 75 лет, в группе плеоморфных астроцитом grade 3 – от 2 до 57 лет.

### **Особенности нейровизуализации астроцитом и олигодендроглиом grade 3**

Были детально изучены паттерны контрастирования астроцитом и олигодендроглиом grade 3, на основании полученных результатов установлено 7 типов накопления контрастного препарата стромой опухоли. Варианты его накопления и их частота представлены в таблице 1.

Таблица 1 – Варианты накопления контрастного препарата астроцитомами и олигодендроглиомами grade 3

Вариант контрастирования	Астроцитома grade 3 (%)	Олигодендроглиома grade 3 (%)
Гетерогенно интенсивно	14,6	6,9
Гетерогенно неинтенсивно	18,5	26,4
Гомогенно интенсивно	4,6	3,4
Гомогенно неинтенсивно	0,7	2,3
Очагово интенсивно	7,3	6,9
Очагово неинтенсивно	11,3	4,6
Кольцевидный тип	6	3,4
Не накапливает	37	46,1
Итого	100	100

МР-данные различных вариантов накопления контрастного препарата в группе астроцитом grade 3 представлены на рисунке 1.



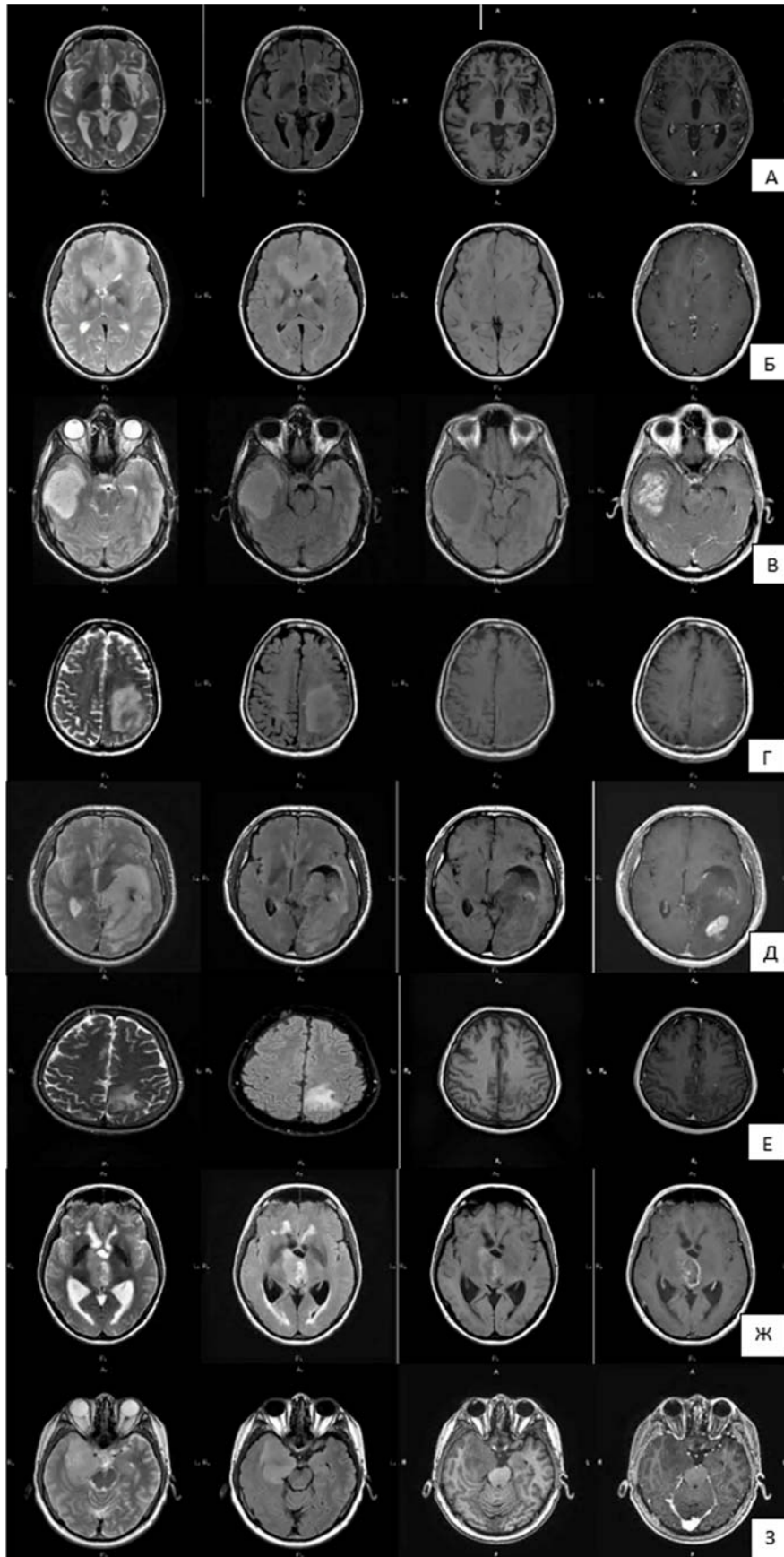


Рисунок 1 – Варианты накопления контрастного препарата астроцитомой grade 3: А – гетерогенно интенсивно, Б – гетерогенно неинтенсивно, В – гомогенно интенсивно, Г – гомогенно неинтенсивно, Д – очагово интенсивно, Е – очагово неинтенсивно, Ж – кольцевидный тип, З – не накапливает контрастный препарат

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

Были изучены дооперационные МР-изображения 242 пациентов с астроцитомами grade 3 и олигодендроглиомами grade 3. 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. 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.

Признак несоответствия интенсивности сигнала в режимах T2 и T2-FLAIR был выявлен у 23 пациентов (9,5%). Во всех 23 случаях генетический профиль опухоли был IDH1+ и 1p/19q-. Среди этих пациентов у 8 отмечалось контрастирование стромы опухоли (36,4%), при этом у 3 пациентов накопление оказалось достаточно выраженным (37,5%). Пример феномена T2-FLAIR mismatch представлен на рисунке 2.

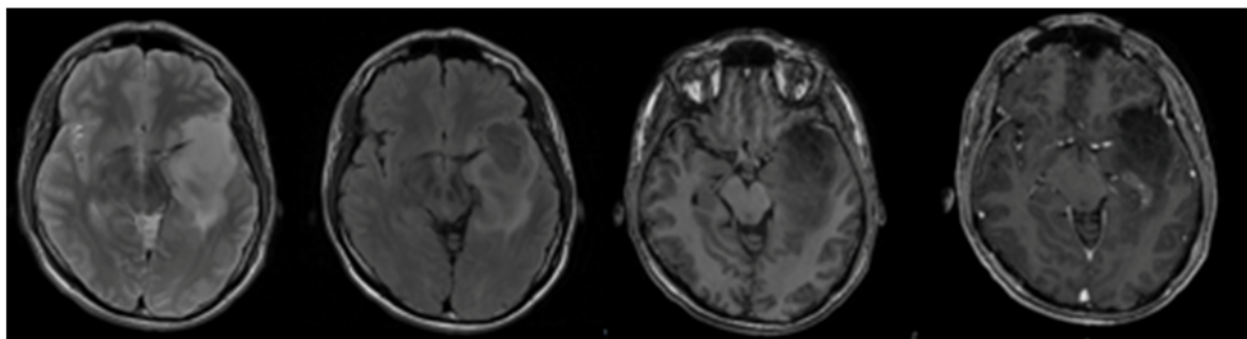


Рисунок 2 – пример феномена T2-FLAIR mismatch (слева направо): T2WI гиперинтенсивный сигнал от опухоли левой лобно-височно-островковой области; FLAIR – гипоинтенсивный сигнал с гиперинтенсивным ободком; T1WI, T1 с контрастным усилением – очаговое интенсивное накопление контрастного препарата в задне-медиальных отделах опухоли

### **ПЭТ-КТ с $^{11}\text{C}$ -метионином в диагностике астроцитом и олигодендроглиом grade 3**

В исследуемую группу вошли 78 пациентов, из них с диагнозом астроцитом grade 3 - 48 пациентов (61,5%) и олигодендроглиом grade 3 - 30 пациентов (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). Сравнительный анализ объемных и метаболических характеристик групп пациентов в зависимости от наличия или отсутствия контрастирования по данным МРТ показал, что контраст-позитивные и контраст-негативные группы астроцитом grade 3 IDH+ и олигодендроглиом grade 3 распределились примерно в равном соотношении, а в группе астроцитом grade IDH- опухоли в 2 раза чаще не накапливали МР-контрастный препарат. В 71 случае выполнено удаление опухоли, в 8 – верификация гистологического диагноза путем стереотаксической биопсии. Индекс накопления радиофармпрепарата (ИН РФП) и  $V_{\text{PET}}$  в группе астроцитом grade 3 IDH- статистически значимо ( $p=0,011$  и  $p=0,013$ , соответственно) были выше, чем для астроцитом grade 3 IDH+. Были рассчитаны долевые объемы контрастирования и метаболической активности опухоли в виде отношений  $V_{\text{контр}}/V_{\text{общий}}$ ,  $V_{\text{PET}}/V_{\text{общ}}$ , 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). Результаты исследования представлены в таблице 2.

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+  $\rightarrow$  АОД  $\rightarrow$  АА IDH-.

Таблица 2 - 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 (AA IDH+ и AA IDH-) и анапластических олигодендроглиом (АОД) По степени значимости (Note.\* p<0,05, \*\* p <0,01, \*\*\* p <0,001)

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

## 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. 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.

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). 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%).

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.

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 ( $p < 0,0001$ ). При отдельном анализе по гистологической природе опухоли для астроцитом grade 3 получены аналогичные результаты, что и для общей группы пациентов. 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.

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. Следует отметить, что при проведении мультифакторного анализа (то есть с учетом пола, возраста, вариантов адъювантной терапии и других) данная зависимость сохранялась. 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 ( $p = 0,035$ ), но только в подгруппе IDH-мутантных астроцитом. 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.

Для олигодендроглиом grade 3 зависимость общей выживаемости от

радикальности удаления опухоли отчетливо видна после первых 60 месяцев наблюдений – различия в этот период достигают уровня тенденции ( $p=0,058$ ). Для безрецидивной выживаемости пороговый объем удаленной опухоли в этой группе пациентов составил 60%, однако различия не достигли статистической значимости.

### **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 строге 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. На рисунке 3 представлена МР-картина опухоли правой лобной доли с фокусом накопления контрастного препарата, предположительно соответствующего «очагу анаплазии». Для его локации использована интраоперационного УЗ сканирования (Рисунок 4).

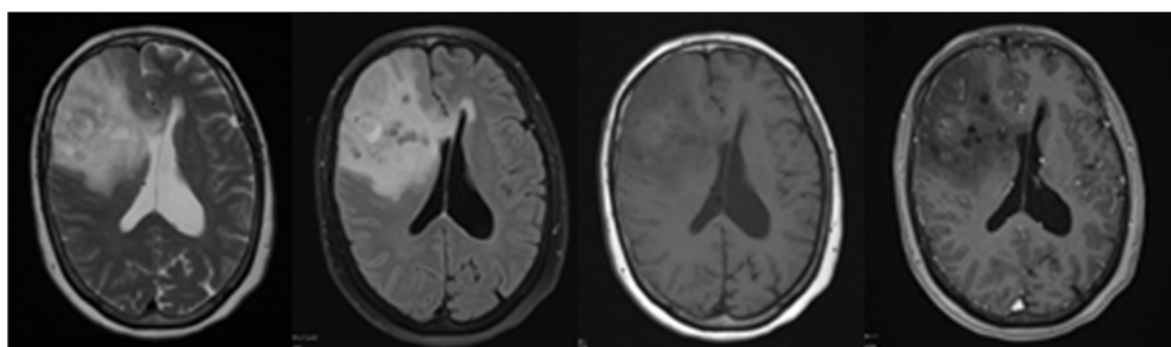


Рисунок 3 - МРТ до операции в режимах: А – T2WI, Б – T2-FLAIR, В – T1WI, Г – T1WI с контрастным усилением

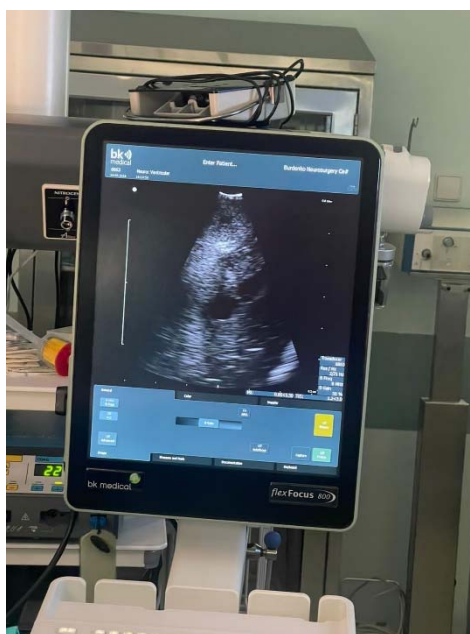


Рисунок 4 - Фотография интраоперационной УЗ-картины – визуализируется гиперэхогенный узел в строме опухоли

Для гистологического исследования материал помещен в 2 пробирки: из «очага анаплазии» и из окружающей его опухолевой ткани, не накапливающей



контрастный препарат при МРТ исследовании и имеющей изоэхогенный мозговой ткани сигнал при УЗ-сканировании.

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 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. На рисунке 5 представлена МРТ пациента с опухолью правой лобной доли с фокусом накопления контрастного препарата – предполагаемого «очага анаплазии».

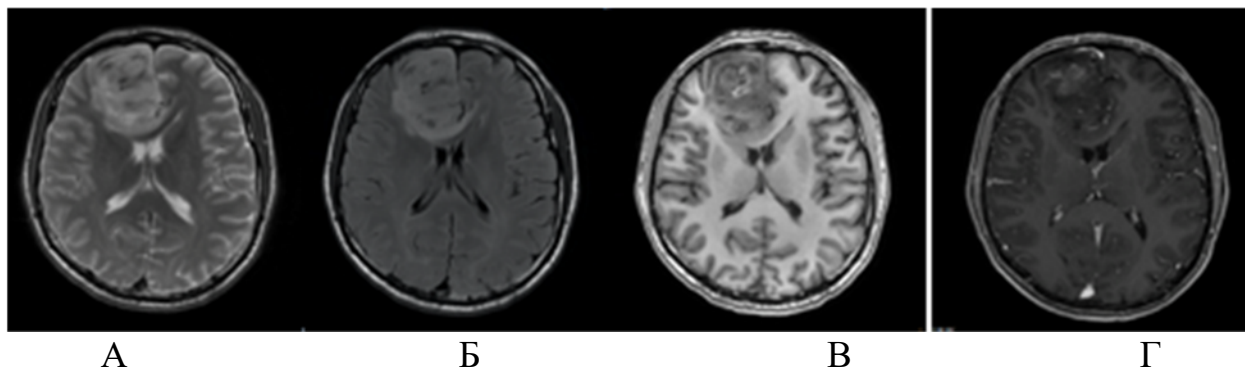


Рисунок 5 - МРТ пациента до операции в режимах: А – T2WI, Б – T2-FLAIR, В – T1WI, Г – T1WI с контрастным усилением

В процессе удаления в УФ-лучах обнаружен флуоресцирующий фрагмент опухоли (Рисунок 6) – материал из него отправлен в лабораторию в отдельной пробирке. Во второй пробирке отправлена нефлуоресцирующая часть опухоли.

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

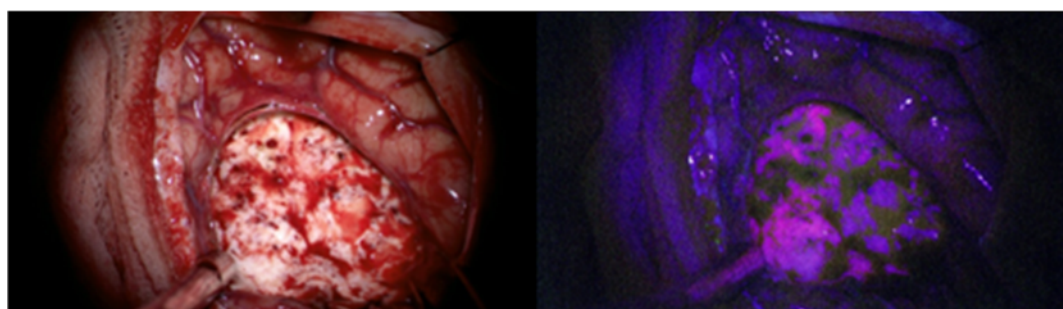


Рисунок 6 - Интраоперационная картина в белом свете и в УФ (свечение предполагаемого «участка анаплазии»)

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.

### **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. Данная часть исследования основывалась на материале 56 пациентов. 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).

На рисунке 7 представлена МРТ пациентки с опухолью обеих лобной долей и мозолистого тела с фрагментом интенсивного накопления контрастного препарата – предполагаемого «фокуса анаплазии».

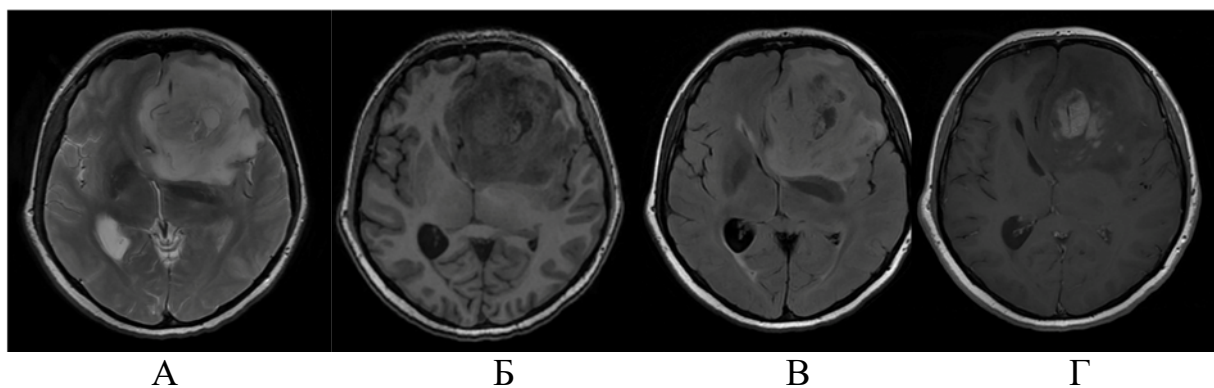


Рисунок 7 - МРТ пациентки до операции в режимах: А – T2WI, Б – T2-FLAIR, В – SPGR, Г – T1WI с контрастным усилением

Изображение с экрана нейронавигационной системы представлено на рисунке 8.



Рисунок 8 - МРТ в режиме T1WI с контрастным усилением (с экрана нейронавигационной системы): 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.

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 $^{11}\text{C}$ -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  $^{11}\text{C}$ -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.

На рисунке 9 представлена МРТ пациента с опухолью глубинных отделов правой теменной доли.

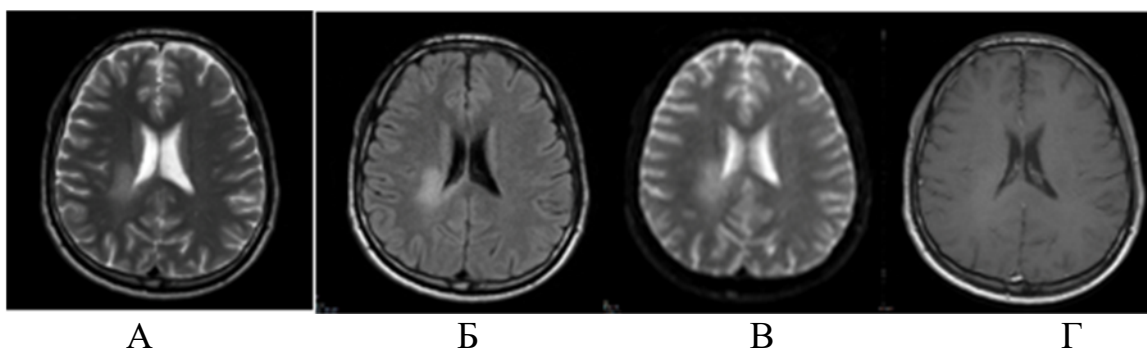


Рисунок 9 - МРТ пациента до операции А – T2WI, Б – T2-FLAIR, В – DWI, Г – T1WI с контрастным усилением

Рисунок 10 демонстрирует картину слияния данных МРТ и ПЭТ-КТ для поиска точки цели при проведении биопсии.

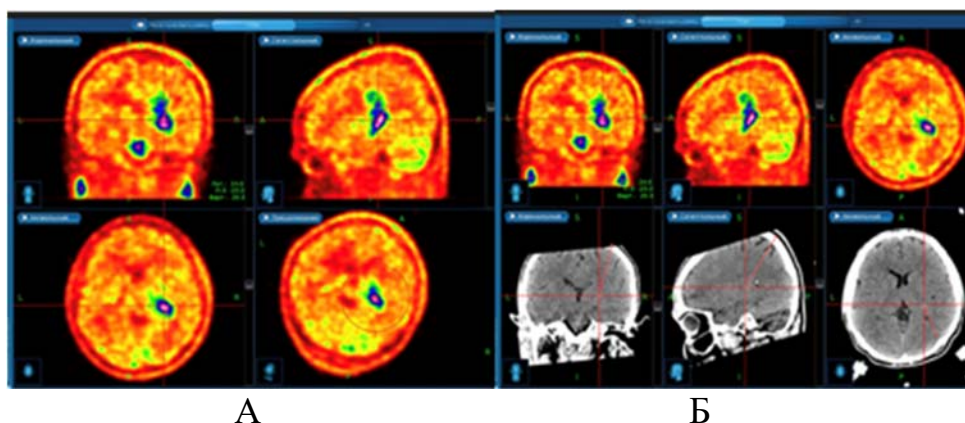


Рисунок 10 - Изображения расчетного сканирования (выбор траектории и точки забора материала из очага в правой теменной доле)  
 А – результат fusion МРТ и ПЭТ-КТ; Б – расчетное сканирование

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

### **Морфология и генетика астроцитом и олигодендроглиом grade 3**

При детальном гистологическом исследовании астроцитом grade 3 в группах с мутацией IDH и без нее были обнаружены определенные отличия в морфологической картине этих опухолей, суммированные в таблице 3.

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).

Для олигодендроглиом grade 3 было продемонстрировано, 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).

Таблица 3 - Внутритропухолевая 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

### 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. 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 пациентов (91,9%), в 5 случаях (8,1%) выполнена ее стереотаксическая биопсия (СТБ). Среднее значение индекса Ki 67 составило 10% ( $9,95 \pm 2,1$ ).

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:  $44,49 \pm 15,5$  против  $62,42 \pm 13,9$ . Ожидаемо, распределение мРНК NMDA также было достоверно выше в группе опухолей без мутации IDH1 ( $6,81 [6,14, 8,46]$  против  $4,54 [3,20, 5,43]$ ,  $p < 0,001$ ).

Корреляционный анализ показал, что взаимосвязь между экспрессией NMDA-рецепторов и значением индекса Ki67 статистически значима

( $p=2,2869818 \cdot 10^{-21}$ ). Выраженность клеточной пролиферации тем выше, чем выше продукция в клетках NMDA рецепторов глутамата. Влияние уровня экспрессии NMDA-рецепторов на общую выживаемость не достигает уровня статистической достоверности, хотя оказывает статистически значимое влияние на безрецидивную выживаемость.

### **Варианты лечения и факторы, определяющие прогноз**

Был проанализирован широкий спектр факторов, способных оказать влияние на продолжительность периода общей и безрецидивной выживаемости в группе пациентов с астроцитомами grade 3. Статистически значимое влияние оказывают следующие из них: распространенность опухолевого процесса (отрицательно, ОВ  $p=0,016$  и БРВ  $p=0,023$ ), локализация опухоли в лобной доле (положительно, ОВ  $p=0,033$ ; нет эффекта для БРВ), возраст дебюта заболевания (отрицательно, ОВ  $p = 0,03$ , нет эффекта для БРВ), вариант манифестации заболевания в виде неврологического дефицита (отрицательно, для ОВ  $p<0,0001$ , для БРВ  $p=0,00059$ ), вид операции: показатель ОВ в группе резекции был значимо выше, чем в группе СТБ,  $p = 0,00034$  и степень радикальности удаления: увеличение 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 ( $p<0,0001$ ), нарастание неврологического дефицита после операции (отрицательно, ОВ  $p=0,07$ ), индекс Ki67 (отрицательно, пациенты со значениями индекса больше 10% демонстрировали достоверно более низкие показатели ОВ  $p=0,00011$  и БРВ  $p=0,0038$ ), наличие мутации IDH (положительно,  $p<0,0001$ ), проведение лучевой терапии (положительно,  $p<0,0001$ ), проведение химиотерапии (положительно,  $p=0,0020$ ).

Для олигодендроглиом grade 3 анализ аналогичных факторов показал, что существенно меньшее их число оказывает влияние на общую и безрецидивную



выживаемость: распространенность опухоли (отрицательно,  $p = 0,01$ ), вариант манифестации заболевания в виде неврологического дефицита (отрицательно, на уровне тенденции  $p = 0,057$ ), значение индекса пролиферативной активности Ki67 более 12% (отрицательно,  $p < 0,001$ ), вид операции (положительно с увеличением объема удаленной опухоли), факт проведения химиотерапии (положительно,  $p = 0,008$ ).

### **Значение TERT-мутации в определении биологического поведения с IDH-негативных астроцитом grade 3**

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). В 42 случаях проведено удаление опухоли, в 3 – стереотаксическая биопсия (СТБ).

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).

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 11).

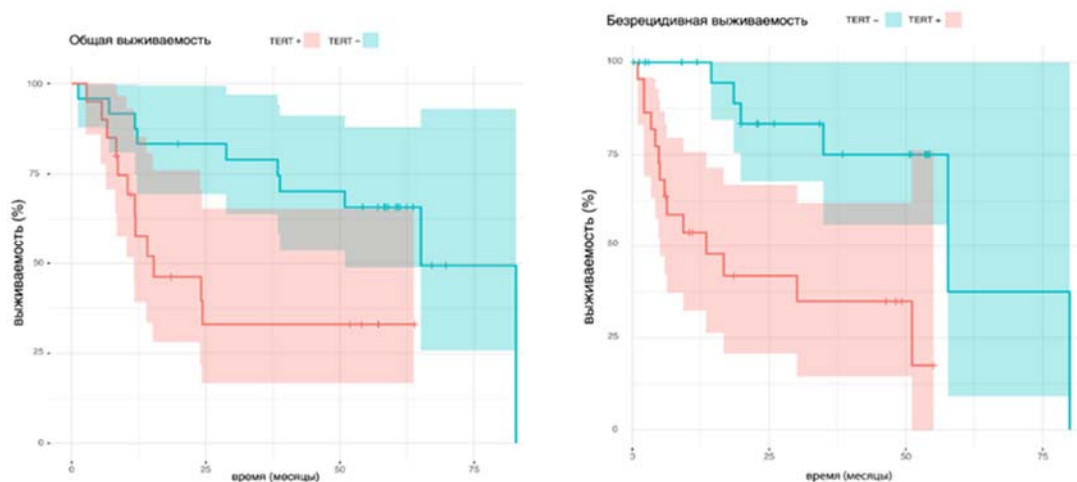


Рисунок 11 - Кривые выживаемости Каплана-Майера для общей и безрецидивной выживаемости в зависимости от наличия мутации TERT

### **Влияние варианта биологического развития опухоли («первичные» или «вторичные» астроцитомы или олигодендроглиомы grade 3) на прогноз заболевания**

Целью этой части исследования стало сравнение биологического поведения (сроков общей и безрецидивной выживаемости) в группах «первичных», то есть развившихся *de novo*, астроцитом и олигодендроглиом grade 3 и аналогичных опухолей, возникших путем трансформации из астроцитом и олигодендроглиом grade 2 соответственно. Во всех случаях «вторичных» опухолей процесс злокачественной трансформации был задокументирован путем 2 гистологических исследований опухоли. Средний срок трансформации в группе астроцитом составил 62,6 месяца, а в группе олигодендроглиом– 98,6 месяцев. Различия в характеристиках двух групп опухолей и их показателях общей и безрецидивной выживаемости представлены в таблице 4.

Таблица 4 – Характеристика исследуемых групп

	Первичные опухоли	Вторичные опухоли
Количество пациентов	79	56
Пол		
мужчины	41	23
женщины	38	33
Средний возраст	44 года	49 лет
Количество пациентов	79	56
Пол		
мужчины	41	23
женщины	38	33
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 – 42,4; CI 95%)
АА	12,9 (7,6- 19,8; CI 95%)	36,95 (29,10 -52,70; CI 95%)
АО	22, (15,6-28,9; CI 95%)	40,05 (28,10-41,80; CI 95%)

Результаты исследования демонстрируют, что 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.

### **Редкие виды глиом grade 3**

#### **Астроцитомы grade 3, локализующиеся изолированно в мозжечке**

Проанализированы 15 случаев астроцитом grade 3 с изолированным поражением мозжечка у взрослых пациентов с акцентом на нейровизуализационные особенности и генетический профайл опухоли. Для формирования группы сравнения из клинической базы Центра нейрохирургии было отобрано 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 послеоперационном периоде 14 пациентов из 15 получали адъювантное лечение: 10 - комбинированное химиолучевое лечение, 2 - изолированно лучевую терапию и 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. 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. Наличие IDH-мутации оказалось достоверным предиктором выживаемости ( $p < 0,001$ ) в обеих группах пациентов. 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).

Настоящее 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.

### **Плеоморфная ксантоастроцитома grade 3**

Исследование базировалось на материале 42 пациентов. 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%). 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).

Были проанализированы МРТ-данные 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). Один из примеров МР-картины плеоморфной ксантоастроцитомы grade 3 представлен на рисунке 12.

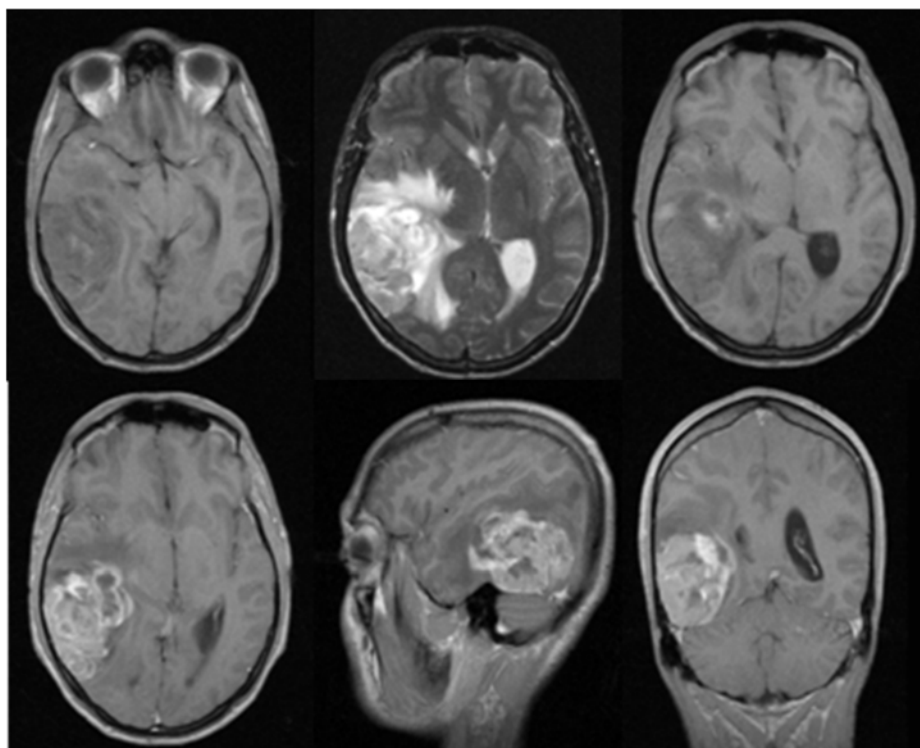


Рисунок 12 - Объемное образование правой задневисочной области с интенсивным гомогенным патологическим контрастированием. Режимы исследования: T1WI, T2WI, T2-FLAIR, T1WI с контрастным усилением в аксиальной, сагиттальной и коронарной проекциях

Морфологически плеоморфная ксантоастроцитома grade 3 характеризуется наличием многоядерных и одноядерных гигантских клеток, веретенчатых и ксантомоподобных участков, эозинофильных зернистых телец и очаговых лимфоидных инфильтратов. 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. Ни в одном случае при исследовании IDH-мутации ее выявлено не было. 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, катamnестические данные которых были доступны для анализа, в послеоперационном периоде получали адьювантную терапию – лучевую 81,8%, химиотерапию (в различных режимах) 87,1%. Таргетная терапия с применением ингибиторов тирозинкиназы в группе пациентов с BRAF-позитивными опухолями проводилась лишь в 8 случаях (19%).

Глубина катamnеза составила 152 месяца, медиана катamnеза 34 месяца. У 21 из 29 (72,4%) пациентов с известным катamnезом 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.

При анализе факторов, определяющих показатель общей выживаемости, оказалось, что достоверно оказывали влияние на прогноз лечения только значение индекса пролиферативной активности опухоли Ki-67 ( $p = 0,02$ ) и наличие BRAF-мутации ( $p = 0,008$ ) вне зависимости от применения ингибиторов протеинтирозинкиназы. При этом «классические» для злокачественных глиом факторы, определяющие прогноз, (возраст, радикальность резекции опухоли, проведение лучевой и химиотерапии) не оказывали статистически значимого влияния на показатель общей выживаемости. Медиана безрецидивной выживаемости составила 13,4 месяца. Статистически значимым фактором, влияющим на данный показатель, стал только индекс пролиферативной активности Ki-67 ( $p = 0,006$ ).

## 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 астроцитома grade 3 IDH+ < олигодендроглиома grade 3 < астроцитома 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:  $44.49 \pm 15.5$  против  $62.42 \pm 13.9$ . 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 астроцитомах 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 РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ**

1. Никитин П.В., **Беляев А.Ю.**, Кобяков Г.Л., Струнина Ю.В., Шугай С.В., Мусина Г.Р., Усачев Д.Ю., Тимашев П.С. Активность экспрессии NMDA-рецепторов глутамата в анапластических астроцитах // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. - 2023 – Т.123, №1: с. 97-102.
2. **Беляев А.Ю.**, Кобяков Г.Л., Шмаков П.Н., Тельшева Е.Н., Струнина Ю.В., Усачев Д.Ю. Значение TERT-мутации в определении прогноза лечения в группе пациентов с IDH-негативными анапластическими астроцитами // Вопросы нейрохирургии им. Н.Н. Бурденко. – 2022 – Т.86, №5: с. 21-27
3. **Беляев А.Ю.**, Шугай С.В., Кобяков Г.Л., Струнина Ю.В., Баталов А.И., Пронин И.Н., Усачев Д.Ю. Анапластическая плеоморфная ксантоастроцитома – анализ 42 наблюдений из одной клиники // Вопросы нейрохирургии им. Н.Н. Бурденко. – 2022 – Т.86, №2: с. 45-54
4. **Беляев А.Ю.**, Шмаков П.Н., Галстян С.А., Кобяков Г.Л., Пронин И.Н., Усачев Д.Ю. «Первичные» и «вторичные» анапластические глиомы: существуют ли отличия в биологическом поведении? // Российский нейрохирургический журнал им. проф. А.Л. Поленова. – 2022 – Т.14, №1-2: с.8-13.
5. **Беляев А.Ю.**, Вихрова Н.Б., Калаева Д.Б., Баталов А.И., Афандиев Р.М., Галстян С.А., Кобяков Г.Л., Пронин И.Н., Усачев Д.Ю. ПЭТ-КТ с <sup>11</sup>C-метионином в диагностике анапластических астроцитом и анапластических олигодендроглиом // Медицинская визуализация. – 2022 – Т.26, №4: с. 82-92
6. С.А. Горяйнов, А.А. Потапов, В.А. Охлопков, А.И. Баталов, Р.М. Афандиев, **А.Ю. Беляев**, А.А. Аристов, Т.А. Савельева, В.Ю. Жуков, В.Б. Лощенов, Д.В. Гусев, Н.В. Захарова. Метаболическая навигации в хирургии опухолей головного мозга: анализ серии 403 пациентов // Нейрохирургия. – 2022 – Т.24(4): с. 46-58
7. **Беляев А.Ю.**, Усачев Д.Ю., Пронин И.Н., Баталов А.И., Афандиев Р.М., Галстян С.А. Феномен “несоответствия” режимов T2 и T2-FLAIR как нейровизуализационный биомаркер генетического профиля анапластических астроцитом // Медицинская визуализация. – 2021 – Т.25, №1: с. 147-158
8. **Беляев А.Ю.**, Усачев Д.Ю., Пронин И.Н., Шульц Е.И., Баталов А.И. Анапластические астроцитомы и анапластические олигодендроглиомы

головного мозга: современное состояние проблемы // Вопросы нейрохирургии им. Н.Н. Бурденко. – 2021 – Т.85, №4: с. 96-102

9. 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 – 11: с. 21-33

10. Шульц Е.И., Пронин И.Н., Баталов А.И., Соложенцева К.Д., Павлова Г.В., Дрозд С.Ф., **Беляев А.Ю.**, Маряшев С.А., Пицхелаури Д.И. Исследование гемодинамики злокачественных глиом методом КТ-перфузии // Медицинская визуализация. – 2020 – Т.24, №2: с. 105-118

11. Никитин П.В., **Беляев А.Ю.**, Рыжова М.В. Молекулярно-биологические особенности анапластических астроцитом и выделение молекулярных подгрупп их IDH1-мутантных форм с помощью анализа *in silico* // Бюллетень сибирской медицины. – 2020 – Т.19, №3: с.177-187

12. Горяйнов С.А, Гольдберг М.Ф., Голанов А.В., Золотова С.В., Шишкина Л.В., Рыжова М.В., Пицхелаури Д.И., Жуков В.Ю., Усачев Д.Ю., **Беляев А.Ю.**, Кондрашов А.В., Шурхай В.А., Потапов А.А. Феномен длительной выживаемости пациентов с глиобластомами. Часть I: роль клинико-демографических факторов и мутации IDH1 (R132 H) // Вопросы нейрохирургии им. Н.Н. Бурденко. – 2017 – Т.81, №3: с. 5-16

13. **Беляев А.Ю.**, Кобяков Г.Л., Никитин П.В., Пронин И.Н., Усачев Д.Ю. Особенности диагностики и результаты лечения пациентов с глиомами grade III (анапластическими глиомами) в «молекулярную эру» / Сборник тезисов XXII Всероссийской научно-практической конференции «Поленовские чтения», Санкт-Петербург, 2023.

14. Применение нейровизуализационных технологий в планировании хирургии опухолей головного мозга. Баталов А.И, Захарова Н.Е., **Беляев А.Ю.**, Пронин И.Н. / Сборник тезисов Третьего Сибирского нейрохирургического конгресса, Новосибирск, 2022

15. **Беляев А.Ю.**, Кобяков Г.Л., Шмаков П.Н., Ефремов К.В., Пронин И.Н., Усачев Д.Ю. Факторы, определяющие прогноз общей и безрецидивной выживаемости у пациентов с астроцитомами grade III (анапластическими

астроцитомами, WHO 2016) / Сборник тезисов Всероссийского нейрохирургического Форума, Москва, 2022

16. **Беляев А.Ю.**, Вихрова Н.Б., Баталов А.И., Галстян С.А., Кобяков Г.Л., Пронин И.Н., Усачев Д.Ю. Анапластические глиомы головного мозга: особенности диагностики и хирургического лечения / Материалы Съезда нейрохирургов СКФО, Махачкала, 2021

17. **Беляев А.Ю.**, Шугай С.В., Кобяков Г.Л., Струнина Ю.В., Баталов А.И., Пронин И.Н., Усачев Д.Ю. Анапластическая плеоморфная ксантоастроцитома – анализ 42 наблюдений из одной клиники и обзор литературы / Материалы международного конгресса «Редкие опухоли. Фундаментальные и клинические достижения», Москва, 2019

18. **Беляев А.Ю.**, Кобяков Г.Л., Никитин П.В., Пронин И.Н., Усачев Д.Ю. Факторы, определяющие прогноз лечения пациентов с анапластическими астроцитомами и олигодендроглиомами // Материалы XVII Всероссийской научно-практической конференции нейрохирургов с международным участием «Поленовские чтения», Санкт-Петербург, 2018

19. Goryaynov SA, Buklina SB, Khapov IV, Batalov AI, Potapov AA, Pronin IN, **Belyaev AU**, Aristov AA, Zhukov VU, Pavlova GV, Belykh E. 5-ALA-guided tumor resection during awake speech mapping in gliomas located in eloquent speech areas: Single-center experience // *Frontiers in Oncology* – 2022 – vol. 23, №12:9 pp. 1-13

20. Batalov AI, Zakharova NE, Chekhonin IV, Pogosbekyan EL, Sudarikova AV, Goryainov SA, Shulgina AA, **Belyaev AY**, Usachev DY, Pronin IN. Arterial Spin Labeling Perfusion in Determining the IDH1 Status and Ki-67 Index in Brain Gliomas // *Diagnostics (Basel)*. 2022 Jun 12;12(6):1444

21. Nikitin PV, Musina GR, Pekov SI, Kuzin AA, Popov IA, **Belyaev AY**, Kobayakov GL, Usachev DY, Nikolaev VN, Mikhailov VP. Cell-Population Dynamics in Diffuse Gliomas during Gliomagenesis and Its Impact on Patient Survival // *Cancers (Basel)*. 2022 Dec 26;15(1):145.

22. Batalov AI, Zakharova NE, Pronin IN, **Belyaev AY**, Pogosbekyan EL, Goryaynov SA, Bykanov AE, Tyurina AN, Shevchenko AM, Solozhentseva KD, Nikitin PV, Potapov AA. 3D pCASL-perfusion in preoperative assessment of brain gliomas in large cohort of patients // *Scientific Reports* – 2022 - Feb 8;12(1):2121.

23. **Belyaev A**, Usachev D, Ryzhova M, Gulida G, Skvortsova V, Pronin I, Kobiakov G. Cerebellar anaplastic astrocytoma in adult patients: 15 consecutive cases from a single institution and literature review // Journal of Clinical Neuroscience. 2021 Sep; vol. 91: pp. 249-254.
24. **Belyaev A**, Usachev D, Shimansky V, Odamanov D, Shishkina L, Ryzhova M, Golanov A. Spontaneous Transformation of Vestibular Schwannoma into Malignant Peripheral Nerve Sheath Tumor // Asian Journal of Neurosurgery - 2018 Jul-Sep;13(3):pp. 810-813.
25. **Belyaev A**, Usachev D, Ryzhova M, Gulida G, Skvortsova V, Pronin I, Kobiakov G. Anaplastic pleomorphic xanthoastrocytoma – analysis of 42 cases from a single institution / 7<sup>th</sup> Moscow International Forum in Neurooncology, Moscow 2019
26. **Belyaev A**, Shugay S., Ryzhova M, Usachev D, Batalov A., Pronin I, Kobiakov G. Anaplastic pleomorphic xanthoastrocytoma – rare unpredictable tumor / 19<sup>th</sup> European Congress of Neurosurgery, Dublin, Ireland, 2019
27. **Belyaev A**, Usachev D, Ryzhova M, Gulida G, Skvortsova V, Pronin I, Kobiakov G. Cerebellar anaplastic astrocytoma /18<sup>th</sup> European Congress of Neurosurgery, Brussels, Belgium, 2018

## СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

ВОЗ – Всемирная организация здравоохранения  
 ИГХ – иммуногистохимия  
 ИН РФП – индекс накопления радиофармпрепарата  
 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  
 FISH - fluorescence in situ hybridization  
 IDH - isocitrate dehydrogenase  
 NMDA - N-methyl-d-aspartate acid  
 PCV - procarbazine, lomustine and vincristine  
 TERT - telomerase reverse transcriptase  
 WHO – World Health Organization