

ISSN 2782-3806
ISSN 2782-3814 (Online)
УДК 616.8-006:611.81

ФАКТОРЫ РИСКА РАЗВИТИЯ РАННЕГО РЕЦИДИВА ГЕМИСТОЦИТАРНЫХ АСТРОЦИТОМ

Зрелов А. А.¹, Нечаева А. С.^{1, 2}

¹ Российский научно-исследовательский нейрохирургический институт имени профессора А. Л. Поленова — филиал Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр имени В. А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

² Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр имени В. А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Научный центр мирового уровня «Центр персонализированной медицины», Санкт-Петербург, Россия

Контактная информация:

Зрелов Андрей Андреевич,
РНХИ им. проф. А. Л. Поленова — филиал
ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова»
Минздрава России,
ул. Маяковского, д. 12, Санкт-Петербург,
Россия, 191014.
E-mail: andrey.zrelov@mail.ru

Статья поступила в редакцию 01.06.2022
и принята к печати 30.06.2022.

РЕЗЮМЕ

Актуальность. Согласно классификации опухолей ЦНС ВОЗ гемистоцитарные астроцитомы (ГА) являются вариантом астроцитарных опухолей, у которых доля гемистоцитов составляет не менее 20 % от общей клеточной массы. Морфо-молекулярная характеристика и тактика лечения ГА определены недостаточно. **Цель.** Выявление факторов риска развития раннего рецидива гемистоцитарных астроцитом (ГА). **Материалы и методы.** Выполнен ретроспективный и проспективный анализы клинических характеристик, данных МРТ головного мозга, особенностей морфологических и молекулярно-генетических 14 пациентов с диагнозом ГА. В работу были включены больные старше 18 лет с супратенториальной локализацией опухоли. Больные были в возрасте от 27 до 62 лет, медиана возраста составила 35,5 лет. Мужчин было 5. После операции проводились гистологическое, иммуногистохимическое и молекулярно-генетическое исследования. Гистологический диагноз ставился в соответствии с классификацией опухолей ЦНС ВОЗ (2016) и атласом AFIP (2007). Методом ПЦР в режиме реального времени у всех пациентов выявляли наличие мутации в генах IDH1/IDH2 и сочетанной делеции 1p19q, и у 10 больных также определяли уровень экспрессии генов: TP, VEGF, PDGFRA, β -tubulin, MGMT, C-kit, ERCC1. **Результаты.** Медиана безрецидивного периода (БРП) ГА составила 89 недель. В случае наступления рецидива до этого срока, БРП условно считался ранним. Произведен расчет отношения шансов (OR) различных параметров в группах раннего и позднего рецидива по стандартной методике. Достоверно риск развития раннего рецидива ГА повышался при экспрессии гена VEGF $\Delta Ct < 1,15$ ($p < 0,05$) (OR — 121). Также выявлено еще несколько факторов риска, которые способствовали

раннему рецидиву ГА, но без статистической достоверности: экспрессия гена β -tubulin $\Delta Ct < 0,65$ (OR — 33), накопление контраста опухолью по МРТ головного мозга (OR — 10,7), пролиферация сосудов (OR — 8,3), Ki-67 $> 5\%$ (OR — 4,5), распространение опухоли в глубокие отделы полушарий головного мозга (OR — 4,5). **Заключение.** Особенности данных МРТ головного мозга, морфологической и молекулярно-генетической картины ГА позволили сформировать группу больных с высоким риском развития раннего рецидива опухоли. Эти пациенты, вероятно, нуждаются в проведении комплексного лечения (операция, лучевая терапия, химиотерапия), которое в настоящее время им, как правило, не проводится.

Ключевые слова: гемистоцитарная астроцитома, гистология, глиома, молекулярно-генетические особенности, ранний рецидив, факторы риска.

Для цитирования: Зрелов А.А., Нечаева А.С. Факторы риска развития раннего рецидива гемистоцитарных астроцитом и их клиническое значение. Российский журнал персонализированной медицины. 2022;2(4):14-22. DOI: 10.18705/2782-3806-2022-2-4-14-22

RISK FACTORS FOR THE DEVELOPMENT OF AN EARLY RECURRENCE OF GEMISTOCYTIC ASTROCYTOMAS

Zrelov A. A.¹, Nechaeva A.S.^{1, 2}

¹ Polenov Neurosurgical Research Institute, branch of the Almazov National Medical Research Centre, Saint Petersburg, Russia

² World-Class Research Centre for Personalized Medicine, Saint Petersburg, Russia

Corresponding author:

Zrelov Andrei A.,
Polenov Neurosurgical Research Institute,
branch of the Almazov National Medical
Research Centre,
Mayakovsky str., 12, Saint Petersburg,
Russia, 1910141.
E-mail: andrey.zrelov@mail.ru

Received 01 June 2022; accepted 30 June 2022.

ABSTRACT

Introduction. According to the WHO CNS of tumors of central nervous system gemistocytic astrocytomas (GA) are common astrocytic tumors, in which the proportion of gemistocytes is at least 20 % of the total cell mass. Morpho-molecular characterization and treatment tactics of GA research is insufficient. **Purpose.** Identification of risk factors for the development of early recurrence of gemistocytic astrocytes (GA). **Material and methods.** A retrospective and prospective analysis of the identified signs, brain MRI data, features of morphological

and molecular genetic diseases was performed in 14 patients diagnosed with GA. The work included patients older than 18 years with supratentorial invasive tumor. The patients were aged 27 to 62 years, the average temperature of the age was 35.5 years. There were 5 men. After the removal operation, histological, immunohistochemical and molecular genetic studies were performed. The histological diagnosis was made according to the WHO classification of CNS tumors and the AFIP atlas (2007). Real-time PCR revealed the presence of mutations in the IDH1/IDH2 genes and the combined deletion of 1p19q in all patients; in 10 patients, the level of gene expression was also observed: TP, VEGF, PDGFRA, β -tubulin, MGMT, C-kit, ERCC1. **Results.** Median recurrence-free period (RFS) GA was 89 weeks. If a recurrence occurs before this time RFS is considered early. The odds ratio (OR) was calculated for different groups of early and late recurrence according to the standard method. Significantly, the risk of developing an early relapse of GA increased with the expression of the VEGF gene, $\Delta St < 1.15$ ($p < 0.05$) (OR — 121). Several risk factors were also identified that cause inflammation of GA recurrence, but without a statistical tumor: expression of the β -tubulin gene $\Delta St < 0.65$ (RR — 33), accumulation of tumor contrast. according to MRI of the brain (OR — 10.7), vascular proliferation (OR — 8.3), Ki-67 $> 5\%$ (OR — 4.5), tumor spread in the area of opening of the cerebral hemispheres (OR — 4.5). **Conclusion.** Features of brain MRI data, morphological and molecular-genetic picture These patients probably need complex treatment (surgery, radiation therapy, chemotherapy), which they currently do not meet.

Key words: early recurrence, gemistocytic astrocytoma, glioma, histology, molecular genetic features, risk factors.

For citation: Zrelov AA, Nechaeva AS. Risk factors for the development of an early recurrence of gemistocytic astrocytomas and their clinical significance. Russian Journal for Personalized Medicine. 2022;2(4):14-22. (In Russ.) DOI: 10.18705/2782-3806-2022-2-4-14-22

Список сокращений: БРП — безрецидивный период, ВОЗ — Всемирная организация здравоохранения, ГА — гемистоцитарные астроцитомы, ДНК — дезоксирибонуклеиновая кислота, ИГХ — иммуногистохимия, МРТ — магнитно-резонансная томография, OR — отношение шансов, ПЦР — полимеразная цепная реакция, РНК — рибонуклеиновая кислота, ЦНС — центральная нервная система.

ВВЕДЕНИЕ

Проблемы диагностики и комплексного лечения глиальных опухолей головного мозга у пациентов взрослого и детского возраста в настоящий момент остаются полностью нерешенным [1, 2, 3]. Гемистоцитарные астроцитомы являются вариантом астроцитарных опухолей при наличии в них не менее 20 % гемистоцитов от общего числа опухолевых клеток, согласно новой классификации опухолей ЦНС ВОЗ (2021) [4]. Как и другие астроцитарные

опухоли разной степени злокачественности, ГА с течением определенного времени после операции, как правило, рецидивируют, и это часто сопровождается их злокачественным перерождением в более злокачественную глиальную опухоль (астроцитому Grade 3 или Grade 4). Общая выживаемость пациентов с ГА значимо короче, чем у пациентов с другими диффузными астроцитомами низкой степени злокачественности Grade 2 (38–49 мес. vs 69–89 мес. соответственно), и приближается к таковой у пациентов с астроцитомами высокой степени злокачественности Grade 3 [5–8]. При этом биологическая агрессивность опухоли зависит, в том числе, от ее различных молекулярно-генетических характеристик и объема полученной терапии.

Так как согласно предыдущей классификации ВОЗ (2016), которая была актуальна до недавнего времени, данная группа опухолей относилась к категории Grade 2, пациенты с ГА зачастую не получали адекватного адъювантного лечения [9]. В ми-

ровой литературе опубликовано незначительное количество исследований, которые касаются ГА, и биологические основы их более плохого прогноза по сравнению, например, с астроцитомой Grade 2 остаются недостаточно изученными [6, 7, 10–24].

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведен ретроспективный и проспективный анализы клинических характеристик, данных МРТ головного мозга, гистологического, иммуногистохимического и молекулярно-генетического исследований 14 пациентов с ГА. Критерии включения в исследование — наличие у пациента ГА, что было подтверждено в ходе гистологического исследования, возраст старше 18 лет и супратенториальная локализация опухоли.

Всем больным выполнялась операция с разной степенью циторедукции. Гистологический диагноз устанавливался в соответствии с классификацией опухолей ЦНС ВОЗ (2016) и атласом AFIP (2007) [1, 27].

Иммуногистохимическое исследование (ИГХ) проводилось с использованием антитела GFAP (DakoCytomation) и Ki-67. При оценке цитоплазматического окрашивания антителом GFAP использовался полуколичественный метод: 0 — окрашивание отсутствует, 1+ — слабое окрашивание, 2+ — умеренное окрашивание, 3+ — интенсивное окрашивание. При ядерном окрашивании (антитело Ki-67) определялся процент окрашенных клеток к их общему числу.

У 10 пациентов проводилась оценка экспрессии мРНК генов TP, VEGF, β -tubulin, PDGFRA, C-kit, MGMT, ERCC1 с использованием полимеразной цепной реакции (ПЦР) в режиме реального времени на оборудовании CFX96 Real-Time PCR Detection System (BioRad Laboratories, США). Источником

мРНК выступали патоморфологические образцы опухолевой ткани, подвергнутые микродиссекции. Выделение мРНК и обратная транскрипция проводились по методу, предложенному ранее [28]. Пороговые уровни для разделения низкой, высокой и средней экспрессии каждого гена определялись как 80 и 20 перцентили значений относительной экспрессии соответствующих генов в группе из 50 случайным образом отобранных солидных опухолей (DCt) (табл. 1).

У всех пациентов производилась оценка на наличие мутации в генах IDH1/IDH2. Мутации в генах IDH1 (экзон 4) и IDH2 (экзон 4) в ткани опухоли рассчитывали при помощи методики анализа кривых плавления ПЦР-продуктов с высоким разрешением с дальнейшим секвенированием ДНК.

Методом ПЦР определялась ко-делеция 1p19q у всех больных. Наличие сочетанной делеции 1p19q определялось в случае потери гетерозиготности по всем информативным (гетерозиготным) маркерам в образце ДНК, которая была выделена из материала опухоли, при наличии не менее 1 информативного маркера на каждой хромосоме. Информативность (гетерозиготность) маркеров определялась в образце ДНК, которая была выделена из лимфоцитов периферической крови.

Последовательности праймеров и меток, использованных для определения экспрессии генов MGMT, TP, PDGFRA, ERCC1, β -tubulin, C-kit, VEGF, ко-делеции 1p19q и мутации в генах IDH1/IDH2, были описаны ранее [26].

Статистическая обработка данных проводилась с помощью программы STATISTICA 10. С помощью метода построения классификационных деревьев были получены пороговые значения уровней экспрессии генов, принципиально важные для оценки риска развития раннего рецидива гемистоцитарных астроцитом. Для оценки отношения шансов (OR)

Таблица 1. Пороговые значения для выделения низкого, среднего и высокого уровней экспрессии генов VEGF и β -tubulin III по значению Δ Ct

Ген	Уровень экспрессии генов	Пороговое значение
VEGF	низкий	> 1,8
	средний	<1,8 – >-1,3
	высокий	< -1,3
β -tubulin III	низкий	> 5
	средний	< 5 – >2
	высокий	< 2

использовались стандартные формулы доказательной медицины. Анализ выживаемости проводился на основе подходов к оценке функции выживания, называемой множительной оценкой, впервые предложенной Капланом и Мейером (1958). Критерием статистической достоверности получаемых выводов мы считали общепринятую в медицине величину $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В работу вошли 14 пациентов с диагнозом ГА. Соотношение мужчин к женщинам — 1/1,8. Медиана БРП составила 89 недель. Если рецидив наступил до 89 недель, то он условно считался ранним, а если после этого срока — поздним. Для оценки факторов риска развития раннего рецидива выполнено сравнение различных параметров в подгруппах раннего и позднего рецидива путем оценки отношения шансов (OR).

Наибольшее влияние на развитие ранней прогрессии заболевания оказывала экспрессия гена VEGF (рис. 1) ($p < 0,05$). У всех пациентов с ранним рецидивом гемистоцитарных астроцитов экспрессия гена VEGF была выше ($\Delta Ct < 1,15$), чем у больных с поздним рецидивом ($\Delta Ct \geq 1,15$).

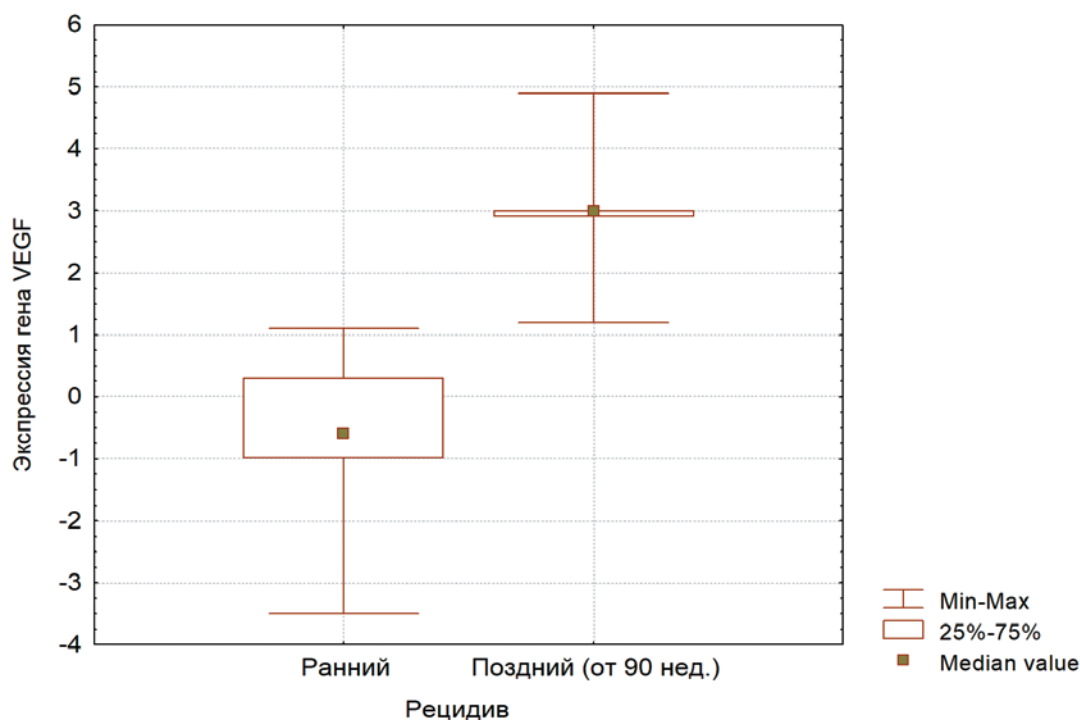
Также было выявлено еще несколько факторов, при наличии которых отмечалась тенденция

к раннему рецидиву ГА, однако без статистической достоверности. К ним относятся: экспрессия гена β -tubulin III $\Delta Ct < 0,65$ (OR — 33), накопление контраста по МРТ головного мозга (OR — 10,7), пролиферация сосудов (OR — 8,3), Ki-67 $> 5\%$ (OR — 4,5), распространение опухоли в глубокие отделы полушарий головного мозга (OR — 4,5).

ОБСУЖДЕНИЕ

Как уже было отмечено, ГА, согласно классификации опухолей ЦНС ВОЗ (2021), представляют собой подгруппу астроцитарных опухолей, в которых доля гемистоцитов составляет не менее 20 % [1]. Это цифра (20 %) была предложена Krouwer в 1991 году [23]. Распространенность ГА составляет около 0,05–0,22 новых случаев заболевания на 100 тысяч населения в год [1, 5, 7, 16]. Гемистоциты — это клетки с выраженной эозинофильной цитоплазмой, эксцентрично расположенным ядром, иногда угловатой формы с короткими отростками (рис. 2). Впервые были описаны немецким патологоанатомом Ф. Нисселем [29]. При этом в настоящий момент нет общепринятого мнения относительно происхождения гемистоцитов.

В нашем исследовании из всех факторов прогноза раннего рецидива ГА наибольшее влияние оказала экспрессия гена VEGF. Ген VEGF играет важную



A

Рис. 1. Экспрессия гена VEGF в группах раннего и позднего рецидива гемистоцитарных астроцитов ($p < 0,05$)

роль в неоангиогенезе, без которого невозможен нормальный рост и развитие опухоли, особенно злокачественной. Повышенная экспрессия этого гена ассоциируется с неблагоприятным течением заболевания у больных с любой онкологической патологией [30–32]. Этот параметр оказался единственным, который имел статистически достоверное влияние на риск развития раннего рецидива ГА.

Однако отмечалось еще несколько факторов, которые в разной степени (в зависимости от величины OR) способствовали развитию раннего рецидива этих опухолей. То, что в отношении этих параметров не было получено статистической достоверности, возможно, объясняется малым размером выборки пациентов, что связано с редкостью изучаемой в данной работе нозологии.

Так, у всех пациентов с ранним рецидивом гемистоцитарных астроцитом экспрессия гена β -tubulin III составляла $\Delta C_t < 0,65$, а у больных с поздним рецидивом в 80,0 % случаев была $\geq 0,65$ (OR — 33). Низкий уровень экспрессии этого гена является косвенным признаком эффективности терапии винкристином, который является составной частью схемы химиотерапии PCV.

Накопление контрастного вещества опухолью по данным МРТ головного мозга — это признак, который, как правило, характерен для злокачественных астроцитом. У больных с гемистоцитарными астроцитомами, у которых рецидив наступил в период до 89 недель, во всех случаях отмечалось накопление контрастного вещества, а при позднем рецидиве в 40 % случаев опухоль контраст не накапливала (OR — 10,7).

Наиболее значимым морфологическим параметром оказалось наличие пролиферации сосудов, которая является признаком хорошо развитой сосудистой сети опухоли. Умеренная и/или выраженная пролиферация сосудов была у всех пациентов с ранним рецидивом гемистоцитарных астроцитом, а в 33,3 % случаев с поздним рецидивом пролиферация сосудов отсутствовала (OR — 3,3).

Высокий уровень экспрессии индекса пролиферативной активности Ki-67 ($> 5\%$) ассоциирован со злокачественными астроцитомами [1]. В нашей серии у пациентов с ранним рецидивом гемистоцитарных астроцитом подобный уровень ИГХ-экспрессии Ki-67 отмечался в 85,0 % случаев. Но в группе пациентов с поздним рецидивом высокий уровень его экспрессии преобладал незначительно (57,1 %) (OR — 4,5).

При распространении опухоли в глубокие отделы полушария головного и/или мозолистое тело мозга риск раннего рецидива гемистоцитарных астроцитом также повышался, что связано с невозможностью тотального удаления опухоли при подобной локализации (OR — 4,5).

Согласно предыдущей классификации опухолей ЦНС ВОЗ (2016), которая была актуальна до недавнего времени, ГА рассматривались как подгруппа диффузных астроцитом Grade 2 [9]. В связи с чем эти пациенты после операции в большинстве случаев не получали адъювантной терапии. Однако прогноз течения заболевания у пациентов с ГА хуже, чем у больных с диффузными астроцитомами. В последней классификации опухолей ЦНС ВОЗ (2021) место ГА однозначно не определено [4].

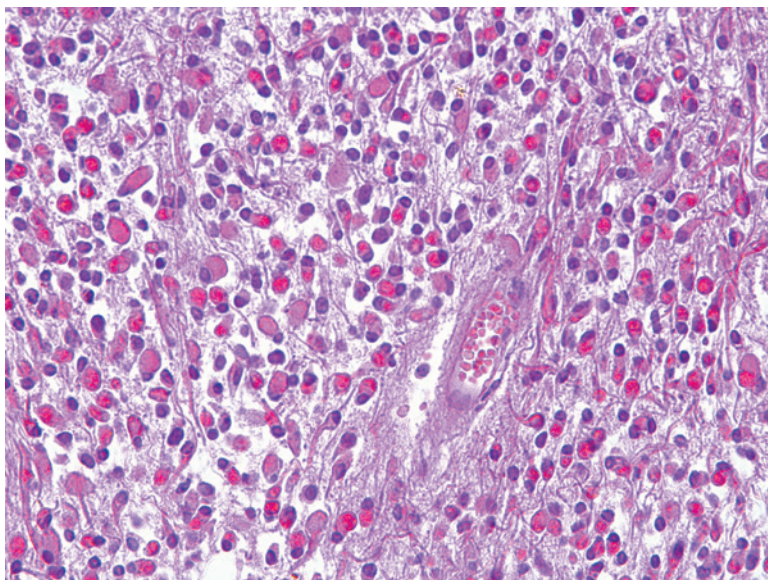


Рис. 2. Гемистоцитарная астроцитома. Окраска гематоксилином и эозином. х200

Результаты данной работы позволили выделить подгруппу пациентов с ГА с высоким риском развития раннего рецидива опухоли. Наибольшее значение на риск раннего рецидива ГА оказала экспрессия гена VEGF. Также при прогнозировании течения заболевания необходимо учитывать дополнительные факторы риска, указанные выше. Пациенты с высоким риском раннего рецидива ГА требуют особого внимания специалистов и более агрессивной терапии в послеоперационном периоде, что позволит улучшить отдаленные результаты лечения.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Особенности данных МРТ головного мозга, морфологической и молекулярно-генетической картины ГА позволили сформировать группу пациентов с высоким риском раннего рецидива названной группы опухолей. Эти пациенты, как и другие больные со злокачественными астроцитомами, вероятно, нуждаются в проведении комплексного лечения (операция, лучевая терапия, химиотерапия), которое в настоящее время им зачастую не проводится.

Конфликт интересов / Conflict of interest

Авторы заявили об отсутствии потенциального конфликта интересов. / The authors stated that there is no potential conflict of interest.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Khachatryan VA, Ulitin AYu, Samochernykh KA, et al. Medulloblastoma (literature review). Part I. Epidemiology. Pathomorphology. Diagnostics. Neurosurgery and neurology of childhood. 2013;4(38):59–70. In Russian [Хачатрян В.А., Улитин А.Ю., Самочерных К.А. и др. Медуллобластома (обзор литературы). Часть I. Эпидемиология. Патоморфология. Диагностика. Нейрохирургия и неврология детского возраста. 2013;4(38) 59–70.]
2. Melchenko SA, Ulitin AYu, Olyushin VE, et al. Multiple gliomas of the brain (literature review). Russian neurosurgical journal. n.a. prof. A. L. Polenov. 2015;S2:98–99. In Russian [Мельченко С.А., Улитин А.Ю., Олюшин В.Е. и др. Множественные глиомы головного мозга (обзор литературы). Российский нейрохирургический журнал им. профессора А. Л. Поленова. 2015;S2:98–99.]
3. Bazhanov SP, Olyushin VE, Ulitin AYu. Specific antitumor immunotherapy in the complex treatment of patients with malignant supratentorial tumors. Siberian journal of oncology. 2009;6:23–27. In Russian [Бажанов С.П., Олюшин В.Е., Улитин А.Ю. Специфическая

противоопухолевая иммунотерапия в комплексном лечении больных со злокачественными супратенториальными опухолями. Сибирский онкологический журнал. 2009;6:23–27.]

4. WHO Classification of Tumours Editorial Board. Central nervous system tumours. Lyon (France): International Agency for Research on Cancer; 2021, WHO classification of tumours series, 5th ed.; vol. 6. <https://tumourclassification.iarc.who.int/chapters/45>.

5. Ohgaki H, Kleihues P. Population-based studies on incidence, survival rates, and genetic alterations in astrocytic and oligodendroglial gliomas. Journal of Neuropathology and Experimental Neurology. 2005;64(6):479–489. DOI: 10.1093/jnen/64.6.479.

6. Ohta T, Kim Y-H, Oh J-E, et al. Alterations of the RRAS and ERCC1 Genes at 19q13 in Gemistocytic Astrocytomas. Journal of Neuropathology & Experimental Neurology. 2014;73(10):908–915. DOI: 10.1097/NEN.0000000000000110.

7. Babu R, Bagley JH, Park JG, Friedman AH, Adamson C. Low-grade astrocytomas: the prognostic value of fibrillary, gemistocytic, and protoplasmic tumor histology: Clinical article. Journal of Neurosurgery. 2013;119(2):434–441. DOI: 10.3171/2013.4.JNS122329.

8. Heo YJ, Park JE, Kim HS, et al. Prognostic relevance of gemistocytic grade II astrocytoma: gemistocytic component and MR imaging features compared to non-gemistocytic grade II astrocytoma. European Radiology. 2017;27(7):3022–3032. DOI: 10.1007/s00330-016-4649-z.

9. Louis DN, Ohgaki H, Wiestler OD, Cavenee WK eds. WHO Classification of Tumours of the Central Nervous System, Revised. Fourth Edition. International Agency for Research on Cancer: Lyon, 2016.

10. Sahm F, Korshunov A, Schrimpf D, et al. Gain of 12p encompassing CCND2 is associated with gemistocytic histology in IDH mutant astrocytomas. Acta Neuropathologica. 2017;133(2):325–327. DOI: 10.1007/s00401-016-1657-7.

11. Simkin PM, Yang N, Tsui A, Kalnins RM, Fitt G, Gaillard F. Magnetic resonance imaging features of gemistocytic astrocytoma. Journal of Medical Imaging and Radiation Oncology. 2016;60(6):733–740. DOI: 10.1111/1754-9485.12550.

12. Tihan T, Vohra P, Berger MS, Keles GE. Definition and Diagnostic Implications of Gemistocytic Astrocytomas: A Pathological Perspective. Journal of Neuro-Oncology. 2006;76(2):175–183. DOI: 10.1007/s11060-005-4897-2.

13. Avninder S, Sharma MC, Deb P, et al. Gemistocytic astrocytomas: histomorphology, proliferative potential and genetic alterations — a study of 32 cases. Journal of Neuro-Oncology. 2006;78(2):123–127. DOI: 10.1007/s11060-005-9077-x.

14. Martins DC, Malheiros SM, Santiago LH, Stávale JN. Gemistocytes in astrocytomas: Are they a significant prognostic factor? *Journal of Neuro-Oncology*. 2006;80(1):49–55. DOI: 10.1007/s11060-006-9149-6.
15. Nowak-Sadzikowska J, Gliński B, Szpytma T, Pluta E. Postoperative irradiation of incompletely excised gemistocytic astrocytomas. Clinical outcome and prognostic factors. *Strahlentherapie Und Onkologie: Organ Der Deutschen Röntgengesellschaft ... [et Al]*. 2005;181(4):246–250. DOI: 10.1007/s00066-005-1305-y.
16. Okamoto Y, Di Patre P-L, Burkhard C, et al. Population-based study on incidence, survival rates, and genetic alterations of low-grade diffuse astrocytomas and oligodendrogliomas. *Acta Neuropathologica*. 2004;108(1):49–56. DOI: 10.1007/s00401-004-0861-z.
17. Yang HJ, Kim JE, Paek SH, Chi JG, Jung H-W, Kim DG. The significance of gemistocytes in astrocytoma. *Acta Neurochirurgica*. 2003;145(12):1097–1103. DOI: 10.1007/s00701-003-0149-4.
18. Reis RM, Hara A, Kleihues P, Ohgaki H. Genetic evidence of the neoplastic nature of gemistocytes in astrocytomas. *Acta Neuropathologica*. 2001;102(5):422–425. DOI: 10.1007/s004010100452.
19. Kösel S, Scheithauer BW, Graeber MB. Genotype-phenotype correlation in gemistocytic astrocytomas. *Neurosurgery*. 2001;48(1):187–193; discussion 193–194. DOI: 10.1097/00006123-200101000-00033.
20. Kros JM, Waarsenburg N, Hayes DP, Hop WC, van Dekken H. Cytogenetic analysis of gemistocytic cells in gliomas. *Journal of Neuropathology and Experimental Neurology*. 2000;59(8):679–686. DOI: 10.1093/jnen/59.8.679.
21. Watanabe K, Peraud A, Gratas C, Wakai S, Kleihues P, Ohgaki H. p53 and PTEN gene mutations in gemistocytic astrocytomas. *Acta Neuropathologica*. 1998;95(6):559–564. DOI: 10.1007/s004010050840.
22. Kros JM, Schouten WC, Janssen PJ, van der Kwast TH. Proliferation of gemistocytic cells and glial fibrillary acidic protein (GFAP)-positive oligodendroglial cells in gliomas: a MIB-1/GFAP double labeling study. *Acta Neuropathologica*. 1996;91(1):99–103.
23. Krouwer HGJ, Davis RL, Silver P, Prados M. Gemistocytic astrocytomas: a reappraisal. *Journal of Neurosurgery*. 1991;74(3):399–406. DOI: 10.3171/jns.1991.74.3.0399.
24. Elvidge AR, Martinez-Coll A. Long-Term Follow-Up of 106 Cases of Astrocytoma, 1928–1939. *Journal of Neurosurgery*. 1956;13(4):230–243. DOI: 10.3171/jns.1956.13.4.0230.
25. Matsko DE, Zrelov AA, Ulitin AYu, et al. Gemistocytic astrocytomas. *Archive of pathology*. 2018;5(1):27–38. In Russian [Мацко Д.Е., Зрелов А.А., Улитин А.Ю. и др. Гемистоцитарные астроцитомы. Архив патологии. 2018;5(1):27–38.]
26. Zrelov AA, Matsko MV, Matsko DE, et al. Proliferative activity (Ki-67) and expression level of the vascular endothelial growth gene (VEGF) in hemistocytic astrocytomas. *translational medicine*. 2018;5(1):44–52. In Russian [Зрелов А.А., Мацко М.В., Мацко Д.Е. и др. Пролиферативная активность (Ki-67) и уровень экспрессии гена сосудисто-эндотелиального фактора роста (VEGF) в гемистоцитарных астроцитомах. Трансляционная медицина. 2018;5(1):44–52.]
27. Burger PC MD, Scheithauer BW. 7: Tumors of the Central Nervous System. 1 edition. Amer Registry of Pathology: Washington, DC, 2007.
28. Mitiushkina NV, Iyevleva AG, Poltoratskiy AN, et al. Detection of EGFR mutations and EML4-ALK rearrangements in lung adenocarcinomas using archived cytological slides. *Cancer Cytopathology*. 2013;121(7):370–376. DOI: 10.1002/cncy.21281.
29. Nissl F. Zur histopathologie der paralytischen rindenerkrankung. *Histol Histopathol Arb Grosshirn*. 1904;1:315.
30. Ferrara N, Gerber H-P, LeCouter J. The biology of VEGF and its receptors. *Nature Medicine*. 2003;9(6):669–676. DOI: 10.1038/nm0603-669.
31. Ferrara N. VEGF as a therapeutic target in cancer. *Oncology*. 2005;69 Suppl 3:11–16. DOI: 10.1159/000088479.
32. Liekens S, Bronckaers A, Pérez-Pérez M-J, Balzarini J. Targeting platelet-derived endothelial cell growth factor/thymidine phosphorylase for cancer therapy. *Biochemical Pharmacology*. 2007;74(11):1555–1567. DOI: 10.1016/j.bcp.2007.05.008.
33. Ahmadi R, Stockhammer F, Becker N, et al. No prognostic value of IDH1 mutations in a series of 100 WHO grade II astrocytomas. *Journal of Neuro-Oncology*. 2012;109(1):15–22. DOI: 10.1007/s11060-012-0863-y.
34. Dubbink HJ, Taal W, van Marion R, et al. IDH1 mutations in low-grade astrocytomas predict survival but not response to temozolomide. *Neurology*. 2009;73(21):1792–1795. DOI: 10.1212/WNL.0b013e3181c34ace.

Информация об авторах:

Зрелов Андрей Андреевич, к.м.н., старший научный сотрудник НИЛ нейроонкологии, врач-нейрохирург 4-го нейрохирургического отделения, РНХИ им. проф. А. Л. Поленова — филиал ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Нечаева Анастасия Сергеевна, врач-нейрохирург, РНХИ им. проф. А. Л. Поленова — филиал ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России; аспирант 2-го года обучения по направлению «клиническая медицина» в Институте медицинского образования ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России; младший научный сотрудник НИО транс-

ляционной онкологии Научно-исследовательского центра персонализированной онкологии НЦМУ «Центр персонализированной медицины».

Author information:

Zrelov Andrei A., PhD (medicine), Senior Researcher, neurooncology laboratory, neurosurgeon, Polenov Neurosurgical Research Institute, branch of the Almazov National Medical Research Centre;

Nechaeva Anastasia S., neurosurgeon, Polenov Neurosurgical Research Institute, branch of the Almazov National Medical Research Centre; postgraduate student of the 2nd year of study in the field of “clinical medicine” at the Institute for Medical Education, Almazov National Medical Research Centre; junior researcher of the Research Department of Translational Oncology of the Research Center for Personalized Oncology of the World-Class Research Centre for Personalized Medicine.