

На правах рукописи

ПОЛУЭКТОВ

Юрий Михайлович

ПИЛОИДНЫЕ АСТРОЦИТОМЫ С АГРЕССИВНЫМ КЛИНИЧЕСКИМ
ТЕЧЕНИЕМ

3.1.10. Нейрохирургия

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание

ученой степени кандидата медицинских наук

Москва – 2026

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

Научный руководитель:

академик РАН,

доктор медицинских наук

Коновалов Николай Александрович

Официальные оппоненты:

Бекяшев Али Хасьянович

доктор медицинских наук,

ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, отделение нейроонкологии НИИ клинической онкологии имени академика РАН и РАМН Н.Н. Трапезникова, заведующий отделением

Степанян Мушег Агоевич

доктор медицинских наук,

ФГБУ «Клиническая больница №1» Управления делами Президента Российской Федерации, нейрохирургическое отделение, заведующий отделением

Ведущая организация: Государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы «Научно - исследовательский институт скорой помощи им. Н.В. Склифосовского департамента здравоохранения города Москвы»

Защита состоится «___» _____ 2026 г. в 13.00 час на заседании диссертационного совета 21.1.031.01, созданного на базе ФГАУ «НМИЦ нейрохирургии им. ак. Н.Н. Бурденко» Минздрава России (125047, Москва, 4-я Тверская-Ямская, д.16).

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

Автореферат разослан «___» _____ 2026 г.

Ученый секретарь

диссертационного совета 21.1.031.01

доктор медицинских наук

Яковлев Сергей Борисович

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность и степень разработанности темы

Пилоцитарные астроцитомы (ПА) регистрируются в онкологических (нейроонкологических) регистрах как доброкачественные опухоли Grade 1, и это в целом отражает их клиническое течение. Однако, согласно классификации МКБ-О-10 имеют код 9421/1, и код /1 («биологическое поведение»), характеризует их как опухоли с неуточненным поведением. Это обусловлено известными случаями агрессивного клинического течения этих опухолей, в том числе, с метастазированием по оболочкам головного и спинного мозга.

ПА — наиболее частые опухоли центральной нервной системы (ЦНС) у детей (до 20%), тогда как у взрослых они составляют около 1,1% внутричерепных новообразований (CBTRUS 2025).

При 10-летней выживаемости до 95% представление о сугубо доброкачественном течении ПА пересматривается: у взрослых частота рецидивов достигает 50%, медиана времени до прогрессирования — 19,4 мес., описаны диссеминация (около 4%) и агрессивные клинические формы (Mitschang et al/ 2025).

Расположение опухоли в определенных анатомических областях не позволяют достичь радикального удаления опухоли; роль отдельных факторов, в том числе химио и лучевой терапии, в изменении биологического поведения ПА остается предметом дискуссий.

Сопутствующие заболевания, такие как нейрофиброматоз I типа (NF I типа), также влияют на прогноз этой группы пациентов. Прогноз у взрослых хуже, чем у детей, хотя частота прогрессирования значимо не различается (21,3% против 15,6%, $p=0,65$) (Johnson et al., 2012; Pisharody et al., 2025).

Подходы к лечению отличаются: взрослые чаще получают лучевую терапию (27,6% против 1,3%), реже достигают тотальной резекции (62,1% против у детей 79,1%, $p=0,04$) (Chandler et al. 2025); в других сериях GTR у взрослых составляет 44–48% против 59% у детей (Pisharody et al., 2025).

Хирургия остаётся основным методом, но при инфратенториальной и поражении ствола мозга тотальное удаление не всегда достижимо, а при спинальных ПА объём резекции не коррелирует с безрецидивной выживаемостью.

Предикторы рецидива включают не только локализацию, но и Ki-67, экспрессию нестина, хромосомные aberrации (приобретение 7q и 19) (Tamura et al., 2023), что подтверждает биологическую гетерогенность опухоли и недостаточность морфологической оценки.

Наиболее характерно нарушение MAPK-каскада, прежде всего слияние KIAA1549::BRAF; его прогностическая роль остается второстепенной при прогнозировании, относительно степени резекции опухоли.

Несколько реже выявляется мутация BRAF V600E. Считается, что у детей прогноз при наличии мутации BRAF V600E несколько лучше, чем при выявлении слияния KIAA1549::BRAF, а отсутствие обеих мутаций ассоциировано со значительно более короткой выживаемостью без прогрессирования, в то время как у взрослых эти тенденции не достигают статистической значимости (Chandler et al., 2025).

В классификации Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ, WHO) 2021 года выделена HGAP — злокачественная астроцитома с пилоидными свойствами, морфологически почти неотличимая от ПА, но характеризующаяся быстрой прогрессией и резистентностью к стандартной терапии. Её верификация требует молекулярно-генетических методов, прежде всего анализа профиля метилирования; без них HGAP ошибочно принимается за ПА (Louis et al. 2020).

Алгоритмы лечения HGAP не разработаны, а не все агрессивно текущие ПА соответствуют этому профилю.

В литературе обсуждаются анапластические ПА и ПА с повышенной пролиферативной активностью, однако крупных клинических исследований, посвящённых отбору таких пациентов, независимым факторам риска, исходам хирургического и адъювантного лечения, до сих пор недостаточно.

Цель исследования

Изучить частоту встречаемости пилоидных астроцитом с агрессивным клиническим течением среди взрослых пациентов с пилоидными астроцитомами, сформулировать диагностический и лечебный алгоритмы.

Задачи исследования

1. Сформулировать определение для пилоидных астроцитом с агрессивным клиническим течением.
2. Провести анализ встречаемости пилоидных астроцитом с агрессивным клиническим течением у взрослых.
3. Сравнить анатомическую локализацию и демографические данные взрослых пациентов с пилоидными астроцитомами с обычным и агрессивным клиническим течением.
4. Определить прогностическую роль индекса пролиферативной активности Ki-67 для пилоидных астроцитом с агрессивным клиническим течением.
5. Определить характерные генетические параметры пилоидных астроцитом с агрессивным клиническим течением.
6. Сформулировать диагностический алгоритм для выявления пилоидных астроцитом с агрессивным клиническим течением среди взрослых пациентов.

Научная новизна

Сформулировано определение для пилоидных астроцитом с агрессивным клиническим течением.

Проведен анализ распространенности пилоидных астроцитом с агрессивным клиническим течением на материале пациентов с пилоидными астроцитомами, прооперированных в ФГАУ «НМИЦ нейрохирургии им. ак. Н.Н. Бурденко» Минздрава России.

Проведен анализ анатомической локализации пилоидных астроцитом с агрессивным клиническим течением.

Проведено сравнение исходов лечения пациентов с пилоидными астроцитомами и пилоидными астроцитомами с агрессивным клиническим течением.

Определена роль индекса пролиферативной активности для диагностики пилоидных астроцитов с агрессивным клиническим течением.

Впервые определены характерные генетические параметры пилоидных астроцитов с агрессивным клиническим течением.

Предложен диагностический алгоритм для выявления пациентов с пилоидными астроцитомами с агрессивным клиническим течением.

Практическая значимость

Практическая значимость состоит в накоплении, систематизации знаний об особенностях течения ПА у взрослых пациентов. Выделении новой клинической группы больных с отличным от общей популяции течением заболевания.

Определены уникальные гены, характеризующие агрессивное поведение ПА.

Разработан диагностический и лечебный алгоритм, который позволит оптимизировать тактику лечения таких пациентов в нейрохирургических и онкологических клиниках.

Диссертационная работа выполнена при финансовой поддержке Министерства науки и высшего образования РФ, Соглашение № 075–15-2024–561.

Основные положения, выносимые на защиту

1. Пилоидные астроцитомы с агрессивным клиническим встречаются как у пациентов взрослого возраста, так и у пациентов с диагнозом, установленным в детском возрасте (которые рецидивировали во взрослом возрасте), и характеризуются наличием молекулярно-генетических признаков анаплазии и повышенным индексом пролиферативной активности ($Ki-67 > 8$).

2. Распространенность пилоидных астроцитом с агрессивным клиническим течением на материале пациентов, прооперированных в ФГАУ «НМИЦ нейрохирургии им. ак. Н.Н. Бурденко» Минздрава России за пятилетний период наблюдения не превышает 9% среди всех взрослых пациентов с пилоидными астроцитомами.

3. Наиболее частая локализация пилоидных астроцитом с агрессивным клиническим течением – субтенториальная. Возраст пациентов не позволяет достоверно предсказывать поведение пилоидных астроцитом. Индекс пролиферативной активности ($Ki-67 > 8$) и наличие признаков анаплазии при гистологическом исследовании является показанием для проведения генетических исследований для выявления пилоидных астроцитом с агрессивным клиническим течением.

4. Среди пилоидных астроцитом с агрессивным клиническим течением увеличение экспрессии наблюдалось для генов: PRR35, HAS1, CBLN1, GJB3 и RHBG, тогда как наиболее выраженное снижение — для DNAAF1. Эти данные могут применяться в клинической работе для диагностики и прогнозирования исходов лечения.

Методология и методы исследования

Исследование по дизайну – наблюдательное, продольное, когортное, ретроспективное, одноцентровое. В анализ были включены пациенты, проходившие лечение в клинических отделениях ФГАУ «НМИЦ нейрохирургии им. ак. Н.Н. Бурденко» Минздрава России в период с 2017 по 2023 год.

В исследование включено 92 пациентов, из которых 26 – пациенты с агрессивными пилоидными астроцитомами и 65 с пилоидными астроцитомами с типичным клиническим течением.

В ходе исследования применялись общенаучные методы обобщения, дедукции, статистического и сравнительного анализов, табличные и графические приемы анализа данных.

Личный вклад исследователя

Автор непосредственно участвовал во всех этапах исследования: в определении целей и задач исследования; в анализе опубликованных ранее работ по теме диссертационного исследования; в лечении пациентов, в том числе участвовал в нейрохирургических операциях в качестве ассистента; в анализе и научном обосновании полученных результатов, формулировке выводов и практических рекомендаций, а также в подготовке публикаций по теме диссертационной работы (обзоре опубликованных работ, предоставлении собственных наблюдений и их сопоставлении, оформлении статей), сборе катамнеза у пациентов и их консультировании, анализе транскриптомов.

Достоверность и обоснованность научных положений

Наличие репрезентативной выборки пациентов, отвечающей цели и задачам исследования, использование статистических методов обработки данных, соответствующих принципам доказательной медицины, делают результаты диссертации и основанные на них выводы достоверными и обоснованными.

Апробация работы

Основные положения и результаты диссертационной работы доложены и обсуждены на: Всероссийском нейрохирургическом форуме (Москва, 15-17 апреля 2022 г, 15-16 апреля 2023 г.); EANS 2022 (София, Болгария, 16-20 октября 2022 г.); Научно-практической конференции, посвященной 120-летию первой онкологической клиники России (Москва, 02.12.2023); Всероссийском Форуме молодых учёных «Медицинская наука: вчера, сегодня, завтра», посвященный 300-летию Российской академии наук и 80-летию отделения медицинских наук РАН (Москва, 18-19 апреля 2024 г.); X съезде нейрохирургов России (Нижний Новгород, 10-13 сентября 2024 г.); IV Межрегиональной конференции «Непростые решения в нейрохирургии», приуроченной к 90-летию кафедры нейрохирургии РМАНПО (Москва, 15-16 мая 2025 г.); XIII съезде Российской

Ассоциации хирургов-вертебрологов (Санкт-Петербург, 4-6 июня 2025 г); II Всероссийском Форуме молодых учёных «Медицинская наука: вчера, сегодня, завтра», посвященный 300-летию Российской академии наук и 80-летию отделения медицинских наук РАН (16-17 апреля 2026 г.); совместном расширенном заседании проблемной комиссии «Биологии и комплексного лечения глиальных опухолей» и «Спинальной нейрохирургии и хирургии периферических нервов» ФГАУ НМИЦ нейрохирургии им. ак. Н.Н. Бурденко» Минздрава России №1 от 06.07.2026.

Публикации

По материалам диссертации опубликовано 9 печатных работ, в которых отражены основные результаты диссертационного исследования, из них 2 статьи - в научных рецензируемых журналах, входящих в перечень ВАК Минобрнауки РФ, 1 статья - в зарубежном научном журнале (Journal of Neurology Research Reviews & Reports), 6 – в виде тезисов в материалах отечественных съездов и конференций.

Внедрение в практику

Результаты диссертационной работы внедрены в практику 7 нейрохирургического отделения (глиальные опухоли) и 10 нейрохирургического отделения (спинальная нейрохирургия) ФГАУ «НМИЦ нейрохирургии им. ак. Н.Н. Бурденко» Минздрава России.

Структура и объем диссертации

Диссертация изложена в традиционном стиле, изложена на 163 страницах машинописного текста, состоит из введения, пяти глав, заключения, выводов, практических рекомендаций и 9 приложений. Работа содержит 18 таблиц, 65 рисунков. Библиографический указатель содержит 123 источника, из них 3 отечественных и 120 – зарубежных авторов.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материал и методы исследования

Работа представляет собой – наблюдательное, продольное, когортное, ретроспективное, одноцентровое клиническое исследование, включающая анализ лечения 92 пациентов с пилоидными астроцитомами в ФГАУ «НМИЦ нейрохирургии им. ак. Н.Н. Бурденко» Минздрава России.

Для выявления группы пациентов с агрессивным течением ПА были сформулированы критерии, на основании которых производился отбор пациентов.

К критериям включения относились: пациенты с гистологическим диагнозом «Пилоидная астроцитома» (по регистру ICD-O 9421/1); совершеннолетние (старше 18 лет), для которых были доступны развернутые результаты гистологического исследования, протокола операции и была возможность уточнить дату установления диагноза.

К критериям не включения относили: пациентов с другим гистологическим диагнозом (случаи пересмотра, изменения диагноза); недоступность результатов гистологического исследования, протокола операции; отсутствие даты установления диагноза; наличие конкурирующего заболевания ЦНС.

Из исследования исключались пациенты с другим причинами смерти, погибшие при первичной госпитализации.

В соответствии со сформулированными критериями был произведен анализ медицинских карт пациентов старше 18 лет с морфологическим диагнозом ПА (ICD-O code 9421/1), прооперированных в ФГАУ «НМИЦ нейрохирургии им. ак. Н.Н. Бурденко» Минздрава России в период с 2017 по 2022 г. Для расчета распространенности ПА с агрессивным клиническим течением было посчитано общее количество взрослых пациентов, оперированных в период 2017-2022 гг., всего было обнаружено 308 карт пациентов. Данные о радикальности и анатомической локализации опухоли были проанализированы для всех прооперированных пациентов.

Для формирования групп сравнения были отобраны пациенты, прооперированные в 2018 году (для сбора информации об общей выживаемости и безрецидивной выживаемости пациентов).

Всего в 2018 году был прооперировано 75 пациентов старше 18 лет с диагнозом ПА. Среди них 44 пациента женского и 31 пациент мужского пола. Средний возраст пациентов составлял 36 лет (медиана 34 года) [18; 66]. Средний возраст женщин составил 37 лет (медиана 35 лет) [19; 66], для мужчин средний возраст составил 34 года (медиана 27) [18; 66]. Среди них 2 пациентов с диагнозом установленным в детском возрасте.

Одна пациентка скончалась в стационаре из-за осложнений в послеоперационном периоде и была удалена из исследования и не учитывалась при расчете демографических параметров (n=74).

Пациенты были разделены на группы:

- в группу 1 были включены: взрослые пациенты (старше 18 лет) с указанием на продолженный рост, дистантный рецидив, метастазирование, патоморфоз опухоли по данным гистологического исследования, указание на повышение пролиферативной активности ($Ki-67 > 5$), злокачественной трансформации, признаки анаплазии, пациенты, оперированные в детском возрасте, при условии озлокачествления опухоли по достижении совершеннолетия.

- в группу 2 были включены: взрослые пациенты (старше 18 лет) с обычным течением заболевания (отсутствие продолженного роста с изменением морфологической картины, дистантного рецидива и метастазирования за период катamnестического наблюдения) за 2018 год

В группу 1 первоначально было включено всего 10 пациентов в связи с чем было принято решение об увеличении выборки за счет пациентов соответствующих вышеприведенным критериями в период с 2017 по 2022 год, среди них 2 пациентов с диагнозом, установленным в детском возрасте (Рисунок 1).



Рисунок 1 - Блок-схема разделения пациентов на группы и подгруппы

Дополнительно были отобраны все пациенты с гистологическим диагнозом «злокачественная астроцитомы с пилоидными свойствами», таким образом был выявлен один пациент ($n=1$), данный случай не включался в расчет демографических данных и приводится отдельно для сопоставления с группой пациентов с агрессивным клиническим течением.

Для корректного определения анатомической локализации новообразований был проведен детальный анализ медицинских карт пациентов, данные нейровизуализации: спиральной компьютерной томографии (СКТ), магнитно-резонансной томографии (МРТ) и позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ).

В анализ включались входные и выходные данные диагноза, название протокола операции, содержание протокола операции, данные нейровизуализации, данные консультаций врачей-нейрохирургов, рентгенологов, радиологов, онкологов. В ходе анализа анатомическую локализацию удалось установить для всех, включенных в исследование пациентов.

Морфологическое исследование проводилось по стандартной методике ФГАУ «НМИЦ нейрохирургии им. ак. Н.Н. Бурденко» Минздрава России и соответствовало критериям установления диагноза по классификации опухолей ЦНС ВОЗ от 2016 и 2021 года. Критериями установления диагноза являлись: классическая морфологическая картина ПА (бифазные компактные и рыхлые паттерны роста, пилоидная цитология, низка пролиферативная активность, наличие или отсутствие волокон Розенталя и/или гранулярных телец) (Рисунок 2) или пилоидное астроцитарное новообразование с единичной альтерацией МАРК каскада.

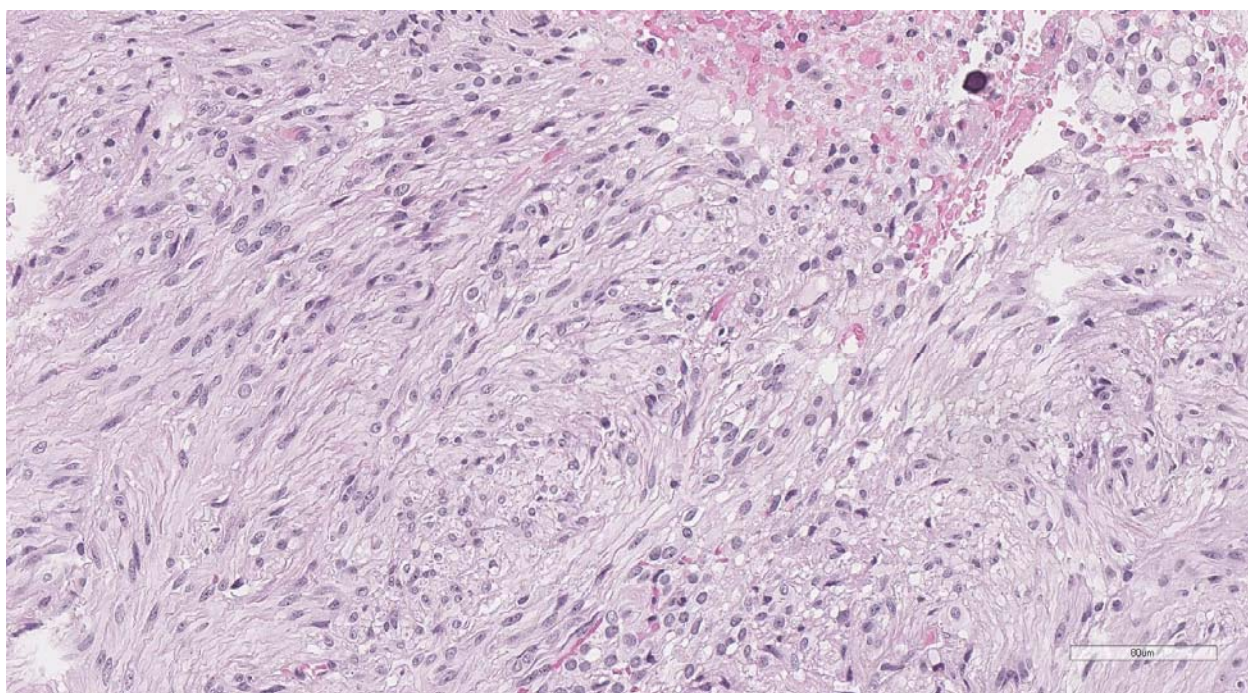


Рисунок 2 - Микроскопический препарат пилоидной астроцитомы. Окраска гематоксилином и эозином. Определяются плотно-прилегающие биполярные клетки с волосовидными отростками, следы кровоизлияний, волокна Розенталя. Увеличение x1000

В рамках иммуногистохимического исследования проводился анализ экспрессии Ki-67 (Рисунок 3), синаптофизина, нейрофиламентов, виментина, глиофибрилярного кислого белка (GFAP) (Рисунок 4), нейрофибромина (NF), эндомизия, CD34 и CD30, S100, D2-40, brachyury, CK AE1/AE3, HMB-45, Melan-A. 2.4.2.1 (данное исследование проводилось не для всех пациентов, при необходимости подтверждения диагноза).

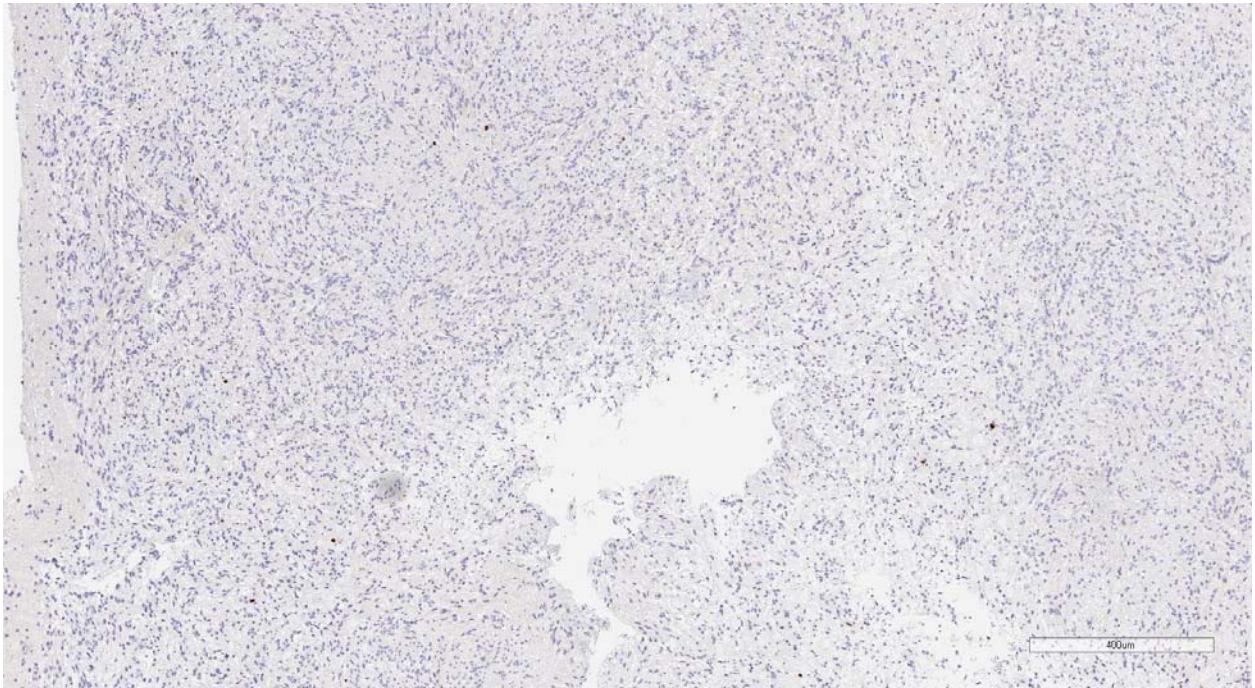


Рисунок 3 - Экспрессия пролиферативного маркера Ki-67 (1-2%). Увеличение x250

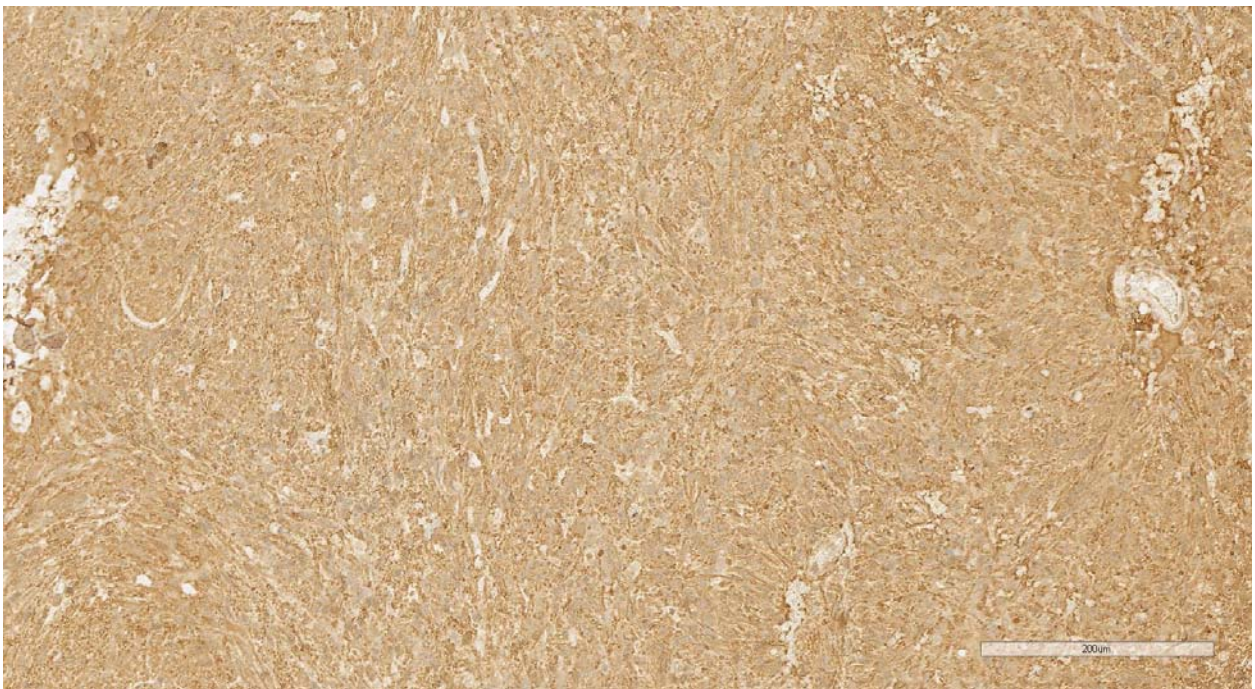


Рисунок 4 - Позитивное окрашивание опухоли иммуногистохимическим маркером GFAP. Увеличение x640

Транскриптомный анализ

Для проведения транскриптомного анализа были отобраны образцы ткани ПА, депонированные в лаборатории нейрохирургической анатомии и

консервации биологического материала ФГАУ «НМИЦ нейрохирургии им. ак. Н.Н. Бурденко» Минздрава России.

В биобанке с 2016 г. производилось депонирование образцов агрессивных глиом, доброкачественные рутинно не собирались, в связи с чем к моменту проведения настоящего исследования в хранилище находилось 3 образца ПА с признаками малигнизации и 10 образцов ПА (данные образцов модифицировались после морфологического исследования). Шесть образцов от взрослых пациентов с сопоставимыми демографическими данными и анатомической локализацией, среди них были отобраны 2 образца опухолевой ткани ПА, располагавшейся в мозжечке и одну в лобной доле.

Средний возраст пациентов группы контроля составил 34 года, возраст пациентов группы контроля – 51 год.

Образцы хранились в жидком азоте при температуре -196 °С под порядковыми номерами: BU1808, BU241, BU301, BU3843, BU436, BU488. Пробоподготовка, выделение РНК и секвенирование выполнялось ООО «Генетико».

Секвенирование проводили методом массового параллельного секвенирования нового поколения (NGS) на платформе Illumina NovaSeq 6000 с использованием проточной ячейки типа Patterned Flow Cell. Секвенирование выполняли в режиме парно-концевого чтения (paired-end) с длиной прочтений 2×100 п.о., что позволяло получать последовательности с обоих концов каждого фрагмента библиотеки. Планируемый объем секвенирования составлял приблизительно 30 млн парных прочтений на образец.

Первичный анализ RNA-seq данных выполняли с использованием программного обеспечения STAR v2.7.10b

Оценка радикальности хирургического лечения оценивалась, исходя послеоперационных СКТ исследований и данных МРТ (в случае доступности), результаты сопоставлялись с протоколом операции. Основное внимание уделялось данным о наличии остатков опухоли.

Дополнительно анализировались последующие консультации радиологов,

рентгенологов, онкологов, химиотерапевтов и нейрохирургов. В некоторых случаях в консультациях встречалось упоминание о неполном удалении или о контрастируемых остатках опухоли по данным МРТ, в этих случаях степень резекции соответствовала субтотальному/частичному удалению.

Дополнительно анализировались доступные изображения ПЭТ (при наличии).

Сбор катамнеза проводился с использованием анализа баз данных ГАИС «Асклепиус» и ЕМИАС (Единая медицинская информационно-аналитическая система). Среди 92 пациентов, включенных в исследование, для 36 были зафиксированы повторные обращения к врачу-нейрохирургу и/или онкологу и/или радиологу.

Для пациентов, у которых не было обращений после 2018 года из баз данных «Асклепиус» и ЕМИАС, были получены телефоны пациентов и/или родственников.

В период с 01.11.2023 по 01.04.24 был произведен обзвон пациентов. Ответ удалось получить от 62 пациентов, 5 пациентов отказались сообщить необходимую информацию. На очную консультацию прибыли 5 пациентов.

Всего были получены ответы от 67 пациентов, среди них 13 скончались за наблюдательный период. Из них, один пациент погиб от тромбоэмболии легочной артерии.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Для доброкачественных новообразований, включая пилоидную астроцитому, понятие «агрессивное течение» пока не определено.

После хирургического лечения выживаемость при ПА превышает 90%, поэтому 5–10 и более лет жизни относят к обычному течению независимо от объема терапии.

Позднее рецидивирование (до 73% при STR и 27% при GTR за период до 250 мес.) спорно считать маркером агрессивности. Напротив, HGAP по классификации ВОЗ ЦНС 2021 рецидивирует в течение 24 мес., и такой ранний

рецидив ПА целесообразно расценивать как агрессивный, однако в связи с их выделением в отдельную нозологию в данной работе они рассматриваются отдельно. Однако, в случаях отсроченного рецидивирования (через много лет от первоначального лечения) нередко наблюдаются более агрессивное течение, чем при первичной опухоли.

Агрессивное течение обычно подразумевает наличие диссеминации, озлокачествления по данным морфологического исследования, местный и дистантный рецидив.

Для ПА рецидив не всегда напрямую отражает агрессивность: возможны многократные операции и лучевая терапия при длительной безрецидивной и общей выживаемости >10 лет, но возможно и озлокачествление с плохим исходом в виде резистентности опухоли к адъювантной терапии или быстрые темпы продолженного роста, диссеминации.

Агрессивными целесообразно считать случаи вне стандартных протоколов для ПА, где есть гистологические/ИГХ признаки озлокачествления и повышенного пролиферативного потенциала при сохранной пилоидной цитоархитектонике.

Обычное течение — пациенты с ПА, подтвержденными по данным морфологического исследования, пациенты, которые однократно были оперированы радикально за 5 лет или нерадикально с последующей лучевой терапией и сроком жизни не менее 5 лет.

Таким образом, в группу обычного течения могли быть отнесены как пациенты с реоперациями, пациенты, проходившие лучевое лечение, так и пациенты после стереотаксической биопсии без признаков прогрессии заболевания, при соблюдении условий несоответствия критериям агрессивности.

В исследовании в группе обычного течения: 3 пациента после стереотаксической/открытой биопсии без продолженного роста за катamnестический период; 53 — одна операция; 12 — более одной, включая радиотерапию.

В группе агрессивного течения 14 пациентов с одной и более операцией и

адьювантным лечением.

Демографические данные

Среди всех взрослых пациентов с ПА, прооперированных в ФГАУ «НМИЦ нейрохирургии им. ак. Н.Н. Бурденко» Минздрава России в период с 2017 по 2021 гг. преобладали пациенты женского пола – 174 случая, мужчины – 134. Средний возраст пациентов составил 33 года, возраста мужчин и женщин принципиально не различались (мужчины – 32,95, женщины 32,92 года).

Анализ анатомической локализации

Среди всех пациентов наиболее часто ПА встречаются в мозжечке (111 случаев), затем в стволе (64 случая), полушариях головного мозга (40 случаев), спинном мозге (38 случаев), хиазме и зрительных путях (31 случай), таламусе (24 случая) (Рисунок 5).

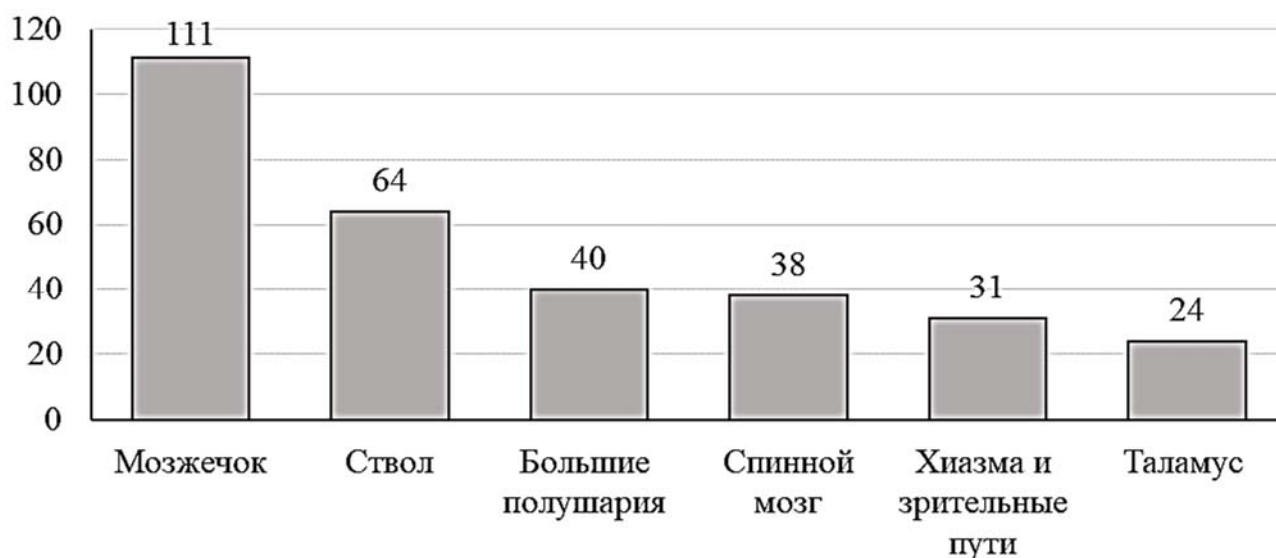


Рисунок 5 - Распределение пилоидной астроцитомы по анатомическим областям

Данные наблюдения несколько отличаются от мировых серий, в частности за счет преобладания субтенториальной (в том числе стволовой) локализации в противовес серии Boschetti et al. (2020), где преобладали супратенториальные образования.

Радикальность хирургического лечения пилоидных астроцитом в период с 2017 по 2021 гг.

Информация о радикальности хирургического лечения среди прооперированных в ФГАУ «НМИЦ нейрохирургии им. ак. Н.Н. Бурденко» Минздрава России в период с 2017 по 2021 гг., была доступна для 308 пациентов. Среди них радикальное удаление было достигнуто у 64 пациентов – 21% случаев. У 244 пациентов была выполнена субтотальная резекция или биопсия.

Для пациентов с ПА мозжечковой локализации для двух пациентов информация о радикальности удаления не была доступна, радикальное удаление было достигнуто в 52 случаях, субтотальное в 57 случаях. Среди ПА стволовой локализации радикальное удаление было в 9 случаях, в 55 субтотальное или биопсия. У пациентов с ПА больших полушарий для одного пациента не было информации о радикальности удаления, у 20 пациентов опухоль была удалена тотально, у 19 субтотально. В спинном мозге для одного пациента информация о радикальности отсутствовала, достичь GTR удалось только у 3х пациентов. При опухолях хиазмы и зрительных путей радикального удаления достичь не удавалось. При локализации в таламусе GTR было достигнуто у 7 пациентов. Процентное соотношение радикальности удаления при различных анатомических локализациях представлено на рисунке 6.

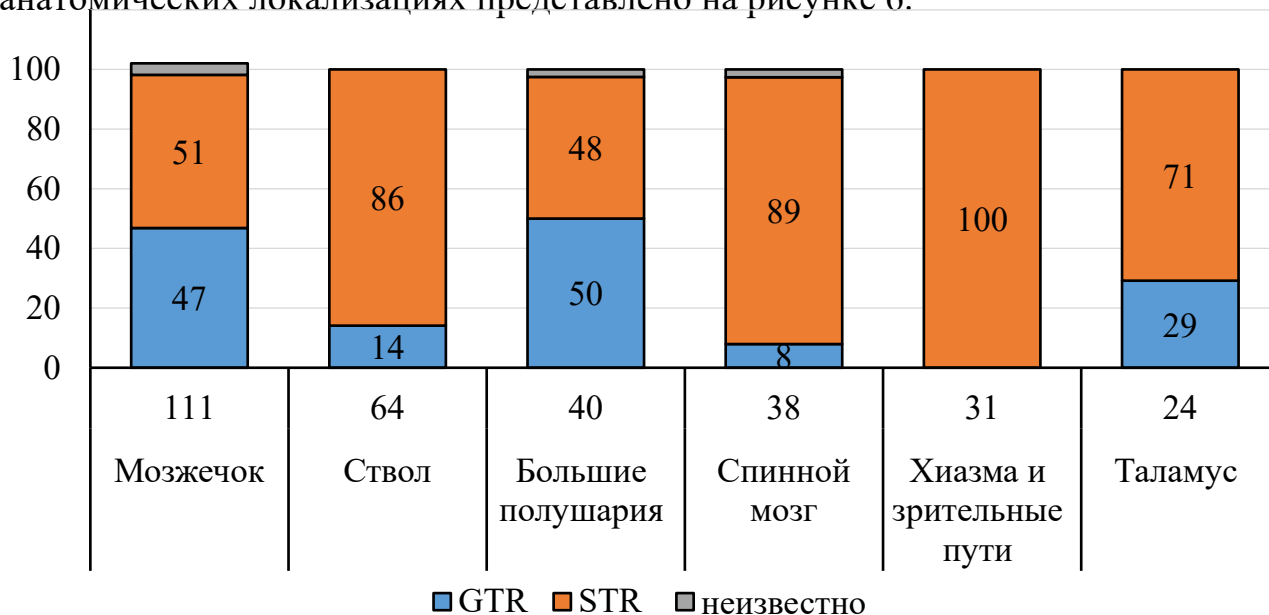


Рисунок 6 - Процентное соотношение радикальности удаления при различных анатомических локализациях

Наибольший радикальности удалось достичь среди ПА, расположенных конвекситально в коре больших полушарий и мозжечке, GTR в 50 и 47% случаев. Среди опухолей хиазмально-селлярной области (ХСО) ввиду особенностей анатомического расположения тотальное удаление не представлялось возможным.

Анализ распространенности пилоидных астроцитом с агрессивным клиническим течением

В рамках проведенной работы в группу агрессивного течения было включено 26 пациентов, соответствующих критериям включения.

За наблюдательный период с 2017 по 2022 года было прооперировано 308 взрослых пациента с ПА. Исходя из этого, распространенность пилоидных астроцитом с агрессивным клиническим течением среди пациентов, прооперированных в период с 2017 по 2022 год в ФГАУ «НМИЦ нейрохирургии им. ак. Н.Н. Бурденко» Минздрава России, составляет 8,4%.

Сравнение демографических показателей пациентов агрессивным и обычным течением заболевания

Среди 91 пациента групп сравнения, 65 было отнесено к типичному течению заболевания и 26 - к типу агрессивного течения.

В группу агрессивного течения были включены: пациенты, погибшие на фоне прогрессирования заболевания; пациенты с неоднозначным клинικο-морфологическим диагнозом; пациенты с признаками озлокачествления опухоли по данным морфологического исследования, с наличием очагово-повышенной пролиферативной активности (n=26).

Средний возраст пациентов составил 41 год (медиана 43), среди них 11 пациентов женского пола (средний возраст - 38 лет) и 15 мужского (средний возраст – 42 года).

В группу обычного течения заболевания были включены 65 пациентов. Средний возраст пациентов составлял 35 лет, медиана 34, среди них 37 женщин

и 27 мужчин. Среди женщин средний возраст составил 37 лет (медиана 35 лет), а среди мужчин 32 года (медиана 27 лет) (Рисунок 7).

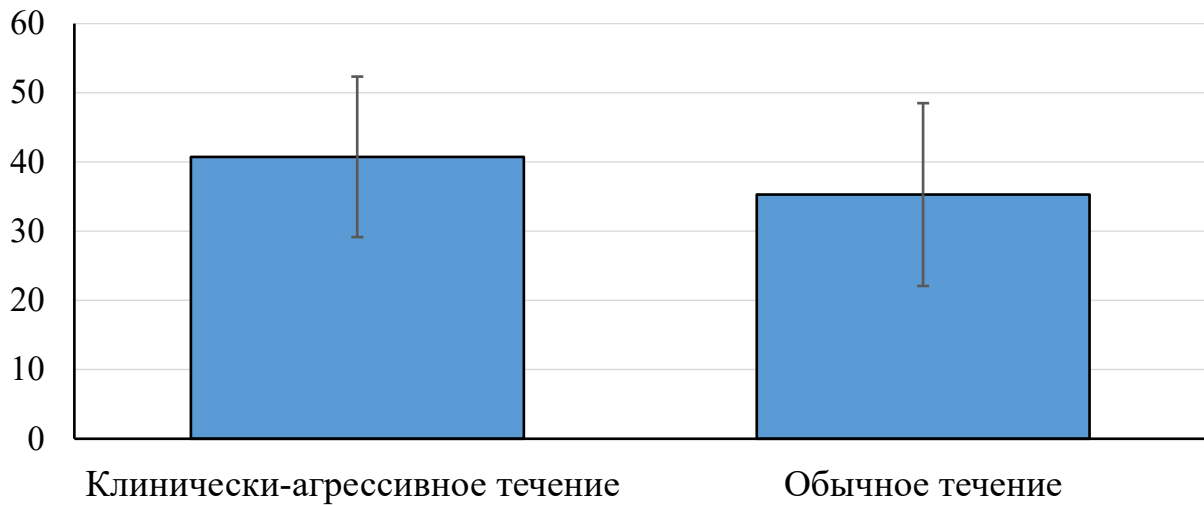


Рисунок 7 - Среднее значение и стандартное отклонение возраста пациентов различных групп

Сравнение анатомической локализации пилоидных астроцитом у пациентов агрессивным и обычным течением заболевания

Всего в исследуемых группах отмечалось следующее распределение, наиболее часто опухоль располагалась в мозжечке (34/91), затем в стволе (19/91) и в полушариях большого мозга (17/91) (Рисунок 8).

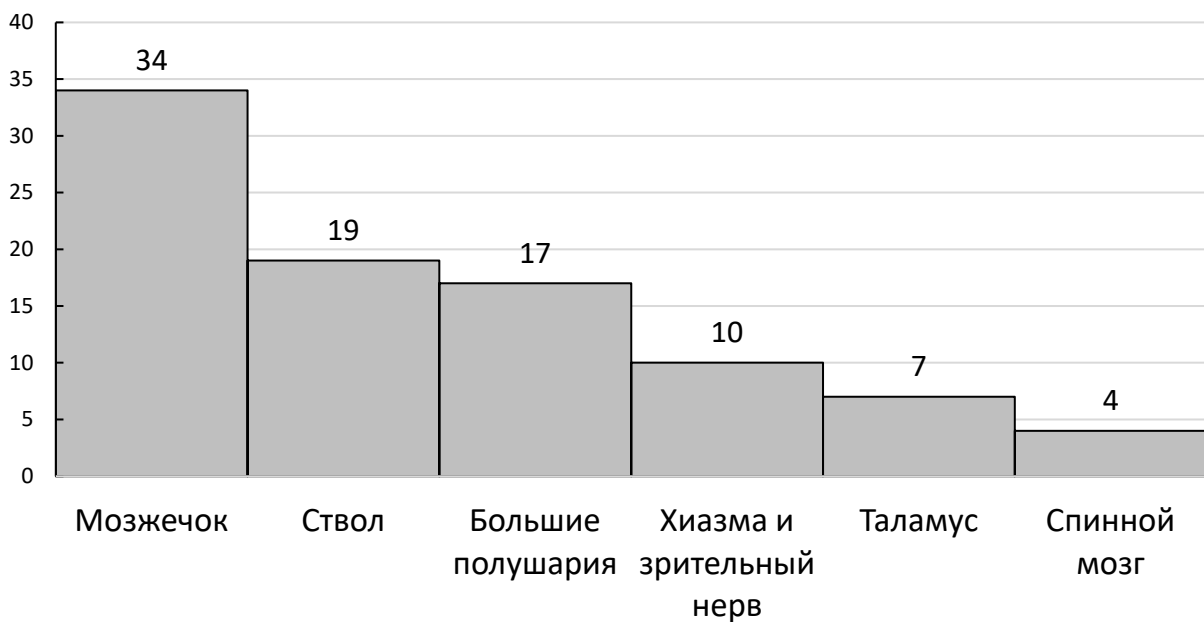


Рисунок 8 - Распределение пилоидных астроцитом по анатомическим областям среди пациентов, включенных в исследование

В группе агрессивного течения наблюдается следующее распределение по анатомическим областям: в 9 случаях опухоль располагалась в мозжечке (9/26), в 3-х в ХСО (9/26), 5 раз в стволе (9/26) и однократно в спинном мозге (1/26). В группе обычного течения наиболее часто опухоль располагалась в мозжечке (25/65), затем в ХСО (7/64) и в среднем мозге (7/64) (Таблица 1).

Таблица 1 - Распределение пилоидных астроцитом по анатомическим областям между исследуемыми группами

Анатомическая локализация		Группа 1		Группа 2	
Пол		м	ж	м	ж
Большой мозг	Лобная доля	2			2
	Височная доля		1	2	3
	Теменная доля	2			2
	Затылочная доля			1	1
	Мозолистое тело	1			
Таламус		1	1		5
Хиазма и зрительный нерв			3	6	1
Ствол	Средний мозг		2	3	4
	Мост	1		3	1
	Продолговатый мозг		2	1	2
Спинной мозг	Шейный отдел	1		1	1
	Грудной отдел				1
Мозжечок		5	4	9	16
Итого		26		65	

Возраст пациентов и анатомическая локализация опухолей в группе агрессивного течения заболевания

Среди 26 пациентов группы агрессивного течения у 4-х пациентов диагноз был установлен в детском возрасте (4-11 лет), в двух случаях опухоль локализовалась в мозжечке, таламусе (n=1), ХСО (n=1).

Среди пациентов группы агрессивного течения, исходя из возраста манифестации, к молодым взрослым (18-30 лет) относились двое больных с

опухолью, расположенной в мозжечке и супратенториально.

Возраст манифестации заболевания в группах достоверно не отличался от возраста озлокачествления опухоли, равно, как и преобладания анатомической локализации в разных возрастных группах (Таблица 2).

Таблица 2 - Средний возраст пациентов на момент манифестации заболевания и возраст озлокачествления

Анатомическая локализация	Большой мозг	Таламус	ХСО	Ствол	Мозжечок	Спинной мозг
Возраст манифестации	38	45	38,5	44	38	60
Возраст на момент озлокачествления	43	48	38,5	44,8	38	60

Характеристика пациентов погибших за катamnестический период

В данную подгруппу вошли 10 пациентов. Дату смерти удалось установить для 8 больных, для двоих точную дату установить не удалось. В данной группе в 3х случаях опухоли были локализованы в стволе (средний мозг, мост и мозжечок), в двух случаях в долях головного мозга, в мозжечке, один пациент с опухолью ХСО, таламуса и спинного мозга (Рисунок 9).

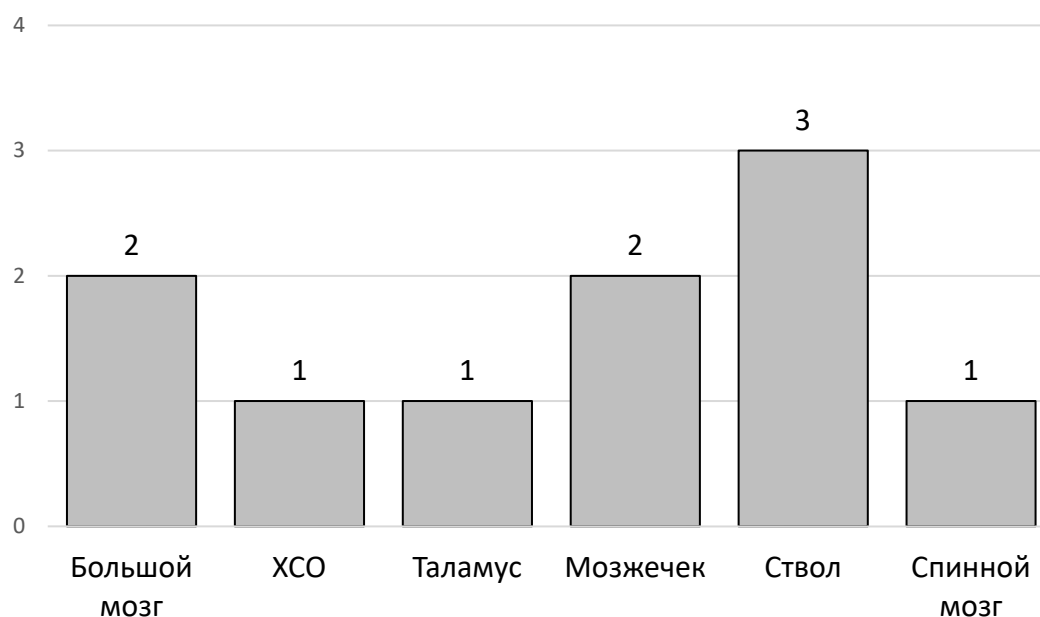


Рисунок 9 - Распределение пилоидных астроцитом по анатомическим областям у пациентов, погибших за наблюдательный период

Средний возраст пациентов на момент установления диагноза составил 43,6 лет (медиана – 45,5 лет), среди них 5 пациентов были женского пола и 5 - мужского пола.

Среди 10 пациентов оперированы два раза были четверо (срок между операциями составил от 6 месяцев до 3-х лет), остальные 6 - однократно.

Пациентка С., 31 год, с опухолью локализованной в стволе мозга, которая впервые оперирована в 2017 году, по данным морфологического исследования – ПА (отмечался умеренный ядерный полиморфизм), после операции на контрольных снимках был отмечен продолженный рост, пациентка была повторно оперирована через 2 месяца – гистологический диагноз «пилоидная астроцитома с повышенным Ki-67 до 8-10%». Ретроспективно было выполнено исследование Ki-67 для материала от первой операции, индекс составил 5-6%. После второй операции была начата лучевая терапия, но пациентка скончалась, не успев завершить лечение.

Пациент А. 45 лет, был оперирован в 2016 году по поводу кистозной опухоли правого таламуса, опухоль была удалена субтотально, гистологический диагноз – ПА. Через год отмечен продолженный рост опухоли, было принято решение о проведении лучевой терапии (СОД 54 Гр). Тем не менее, спустя год, было отмечено значительное прогрессирование заболевания, в 2018 году – ЭТВС, затем повторная операция, по данным морфологического исследования: признаки малигнизации, выраженный клеточный и ядерный полиморфизм, палисадные некрозы, Ki-67 до 7%.

Аналогичное быстрое прогрессирование заболевания было отмечено еще у 2-х пациентов. Один, с ПА шейного отдела позвоночника, был оперирован в 2018 г., а затем в 2020 г., между операциями прошел курс лучевой терапии (СОД 54 Гр) и погиб спустя год после последней операции на фоне прогрессирования заболевания (ПА с изначально повышенным пролиферативным потенциалом и постепенным нарастанием полиморфизма ядер и клеток).

Среди 10 пациентов, погибших на фоне прогрессирования заболевания, 6 прошли лучевую терапию, 3 – химиотерапию, 1 – не получал адъювантного

лечения. В 3-х случаях было указание на наличие признаков анаплазии в гистологическом материале, еще в 4-х - на злокачественную трансформацию. В 6 случаях было указание на наличие палисадных некрозов, озлокачествление или повышенную пролиферативную активность. Точная дата смерти была доступна для 8 из 10 пациентов. Средний срок от установления диагноза до гибели составил 2,3 года (от 1 до 4-х лет).

Пациенты с диагнозом, установленным в детском возрасте

Среди четырех пациентов с диагнозом, установленном в детском возрасте, двое пациентов погибли за период наблюдения, двое пациентов были живы по состоянию на 2024 год. Возраст пациента на момент первой, второй и третьей операции представлен в таблице 3.

Таблица 3 - Анатомическая локализация и возраст пациентов при первой, второй и третьей операциях

№	Анатомическая локализация	Возраст пациентов, лет		
		при первой операции	при второй операции	при третьей операции
1	Мозжечок	9	21	22
2	Таламус	4	19	
3	ХСО	4	18	
4	Мозжечок	15	29	37

В двух случаях опухоли были локализованы в ХСО, по одному случаю - в мозжечке и таламусе. Радикальность хирургического лечения, а также факт проведения адъювантной терапии приведены в таблице 4.

Таблица 4 – Дата (год), объем хирургического лечения и факт проведения лучевой или химиотерапии

№	Дата (год) и объем операции				Радио терапия	Химио терапия
1	2006 биопсия + операция (STR)	2018 (STR)	2019 (GTR)		2019	2018, 2019
2	2003 (GTR)	2018 (GTR)			2003	2004 , 2005
3	2005 (STR)	2019 (STR)			2020	-
4	1997 (STR)	2011 (STR)	2019 (STR)	2023 (STR)	2011	2024

Наиболее интересным в данной группе пациентов является факт длительной ремиссии заболевания. Так максимальный безрецидивный период составил 15 лет, после чего была отмечена злокачественная трансформация ПА у пациента с опухолью таламуса с повышением индекса пролиферативной активности до 20%. На фоне проводимой химио- и лучевой терапии пациент скончался через 2 года после последней операции.

В другом случае после 12-летнего безрецидивного периода произошел патоморфоз опухоли мозжечка - пилоидная астроцитома – анапластическая пилоидная астроцитома (АПА) с Ki-67 более 10%, на фоне проводимой комбинированной терапии и повторной операции через 2 года пациент скончался на фоне прогрессирования заболевания. При этом известно, что пациент получал химио- и лучевую терапию после 1-й операции в 4-летнем возрасте. В двух других случаях, у пациентов с пилоидными астроцитомами ХСО безрецидивный период составил 14 лет.

Один пациент был оперирован в 2005 и 2019 году, оба раза была выполнена субтотальная резекция, в 2020 году прошел курс лучевой терапии. Пациент жив на момент сбора катамнеза, без признаков прогрессии заболевания.

Вторая пациентка, жива на момент сбора катамнеза, после последней операции от 2019 года у неё отмечен активный продолженный рост заболевания с лептоменингеальной диссеминацией. В 2011 году после операции прошла курс стереотаксической радиотерапии. С 2023 года пациентка с февраля по октябрь проходила лечение темозоломидом, была прооперирована (индекс пролиферативной активности по данным ИГХ – 30-35%), после этого прошла 13 курсов бевацизумаба с карбоплатином.

Патоморфоз опухоли (типичные и стойкие изменения клинических и морфологических проявлений опухоли) у пациентов с двумя и более хирургическими вмешательствами, и лучевой терапией

Для 14 пациентов в группе агрессивного течения заболевания был проведен последовательный анализ результатов гистологического исследования.

Всего было выполнено 30 оперативных вмешательств. В среднем срок между операциями составил 4,4 года (от 2 месяцев до 17 лет).

В 4 случаях при первой операции опухоль соответствовала пилоидной астроцитоме без каких-либо особенностей. В одном случае был установлен диагноз – фибриллярная астроцитома (не актуален на 2021 год). В 4-х случаях имелось указание на повышенную пролиферативную активность и/или злокачественную трансформацию. При последующих исследованиях в 11 из 14 случаев отмечалось приобретение признаков характерных для более агрессивных глиом (указание на злокачественную трансформацию, признаки анаплазии). Исходя из приведенных данных можно сделать вывод о том, что ПА может как озлокачествляться после выполненного хирургического лечения, так и иметь признаки злокачественности при первичном исследовании.

На рисунках 10 -13 представлены типовые изменения морфологической картины опухоли.

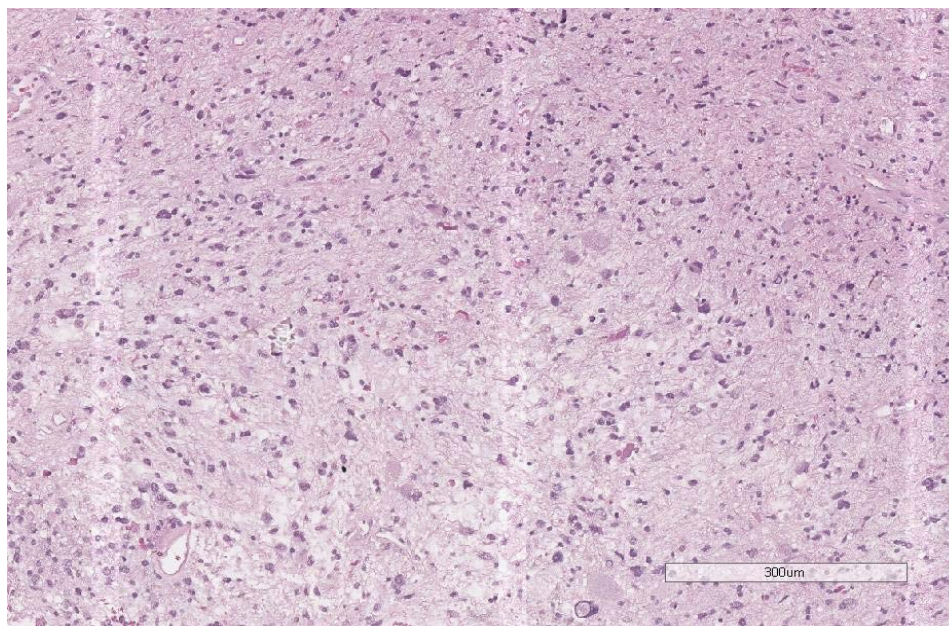


Рисунок 10 - Опухолевая ткань с участками инфильтративного роста, состоит из астроцитов с умеренно выраженным клеточным и ядерным полиморфизмом. Единичные очаги пролиферации эндотелия сосудов с образованием сосудистых клубков, а также дистрофические изменения в виде волокон Розенталя, эозинофильных зернистых телец.

WHO Grade I ПА

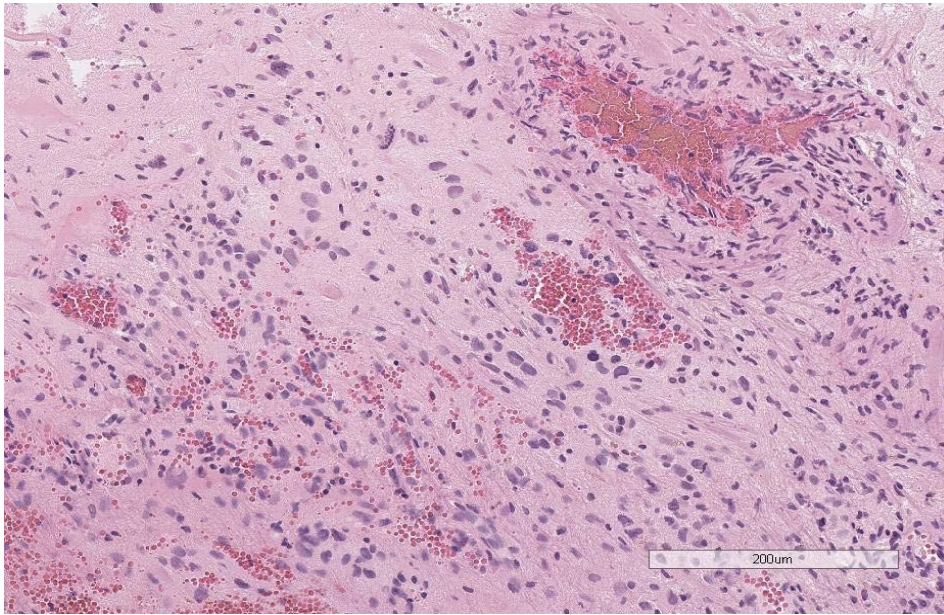


Рисунок 11 - Опухоль высокой клеточной плотности, представлена полиморфными астроцитами, среди которых встречаются крупные клетки с несколькими ядрами. В строме опухоли обширные очаги некротических изменений. Отмечается пролиферация эндотелия сосудов.
WHO Grade I ПА со злокачественной трансформацией

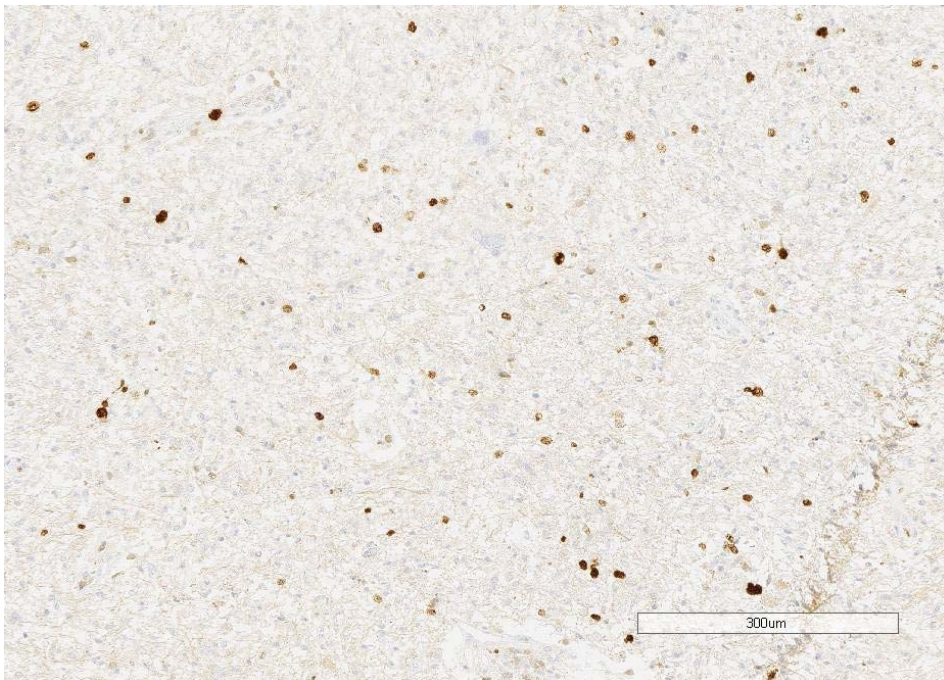


Рисунок 12 - Иммуногистохимическое окрашивание, Ki-67 до 6%.
WHO Grade I пилоидная астроцитома

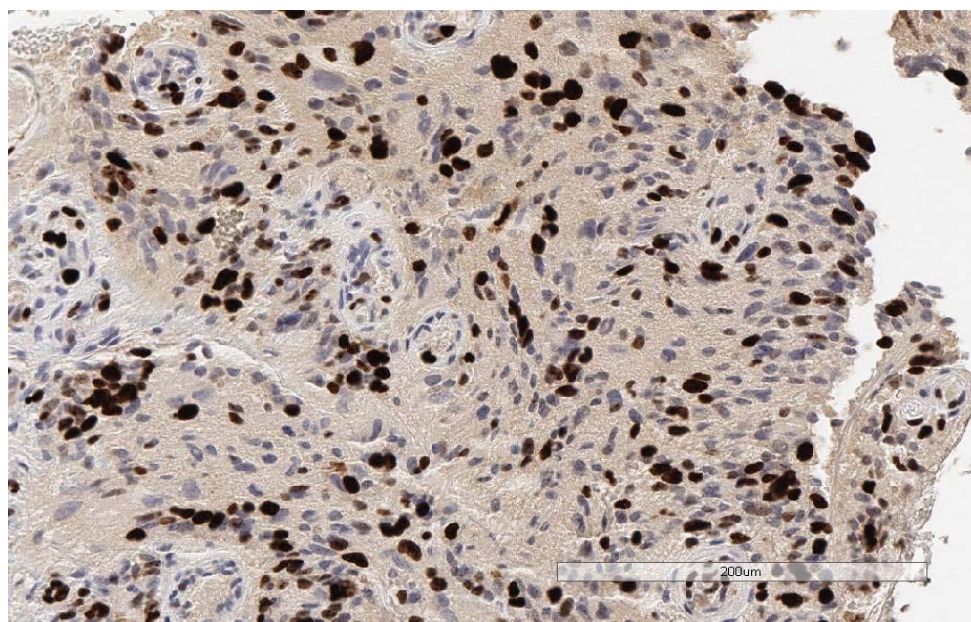


Рисунок 13 - Иммуногистохимическое окрашивание, Ki-67 до 20%.
WHO Grade I пилоидная астроцитома со злокачественной трансформацией

Далее были проанализированы факторы, которые потенциально могли способствовать озлокачествлению опухоли. Среди пациентов группы наблюдения не было пациентов с предполагаемым или диагностированным нейрофиброматозом I или II типа.

Химиотерапия у пациентов с агрессивным течением пилоидных астроцитов

Так химиотерапевтическое лечение получили 6 пациентов. Среди них одна пациентка начала химиотерапию после повторной операции и получения биопсии характерной для озлокачествления опухоли. Другая пациентка получала химиотерапевтическое лечение по месту жительства (данные не представлены) после получения результатов гистологического исследования (морфологическая картина и иммунофенотип соответствует ПА с анапластической трансформацией. WHO Grade I). Пациентка была оперирована однократно. Третий пациент прошел курс химиотерапии темозоламидом после повторной операции (анапластическая пилоидная астроцитома) в 2022 году с положительным эффектом, на момент очной консультации в феврале 2024 года признаков продолженного роста не отмечено.

Среди пациентов с диагнозом, установленным в детском возрасте, одному в 3-летнем возрасте было выполнено удаление опухоли 3-го желудочка с последующей химио и лучевой терапией (40 Гр), объем проводимой химиотерапии установить не удалось, однако известно, что было проведено 5 курсов в течение 3-х лет. Продолженный рост был отмечен в 2018 году (спустя 15 лет), морфологически – ПА со злокачественной трансформацией, пациентка погибла на фоне прогрессирования заболевания через 2 года после последней операции. Другой пациент оперирован в 2006 году по месту жительства (биопсия), затем в том же году в ФГАУ «НМИЦ нейрохирургии им. ак. Н.Н. Бурденко» Минздрава России (тотальная резекция). В течение 12 лет пациента ничего не беспокоило, однако в 2018 году отмечено резкое прогрессирование опухоли. В том же году пациент был оперирован (морфологически – анапластическая пилоидная астроцитомы), после операции прошел 3 курса химиотерапии темозоломидом (курс прерван в связи со значительной тромбоцитопенией), после операции отмечен рецидив опухоли через 3 месяца. Пациент оперирован повторно и погиб на фоне продолженного роста опухоли через 1 год после последней операции.

Пациентка С. была впервые оперирована в возрасте 11 лет по поводу астроцитомы 3-го желудочка. Затем повторно оперирована через 14 лет. По результатам гистологического исследования – ПА. Через 5 лет очередной рецидив – удаление, в динамике отмечен продолженный рост с лептоменингеальной диссеминацией, проведено химиотерапевтическое лечение – Темозоламид 5 курсов. Через 3 года – рецидив опухоли с последующим хирургическим лечением (анапластическая пилоидная астроцитомы) с последующим химиотерапевтическим лечением - 5 курсов бевацизумаб+карбоплатин. МРТ 20.03.2024 - в сравнении с 12.2023 - уменьшение образования мозжечка. Продолжение бевацизумаб+карбоплатин (8 курсов). Пациентка жива по состоянию на 2024 год.

Принимая во внимание небольшой размер выборки, разные сроки назначения терапии и применение различных комбинаций препаратов вывод

влиянии химиотерапии на озлокачествление опухоли сделать невозможно. Тем не менее применение химиотерапевтических препаратов позволило достичь относительного контроля опухолевого роста у последней пациентки, в связи с чем, целесообразно дальнейшее изучение данного подхода к лечению у пациентов с агрессивными ПА.

Лучевая терапия у пациентов с агрессивным течением пилоидных астроцитом

Лучевое лечение получили 18 пациентов, среди них 14 взрослых пациентов, 4 пациентов, прооперированных в детском возрасте (Таблица 5).

Между операциями лучевая терапия была проведена четырем пациентам, среди них двое пациентов детского возраста.

Один пациент получил лучевое лечение в возрасте 4х лет после проведенной субтотальной резекции новообразования мозжечка (ПА). Продолженный рост у пациента был отмечен спустя 15 лет.

Второй пациент был оперирован в возрасте 11 лет, затем спустя 14 лет, после второй операции пациент получил лучевое лечение в неуточненном объеме (документы не предоставлены), в третий раз пациент был оперирован спустя 8 лет после второй операции.

Двое взрослых пациентов получали лучевое лечение. Пациент 60 лет был впервые оперирован в 2018 году по поводу ПА спинного мозга, после, в этом же году прошел ЛТ СОД 45-50 Гр, тем не менее в 2020 году было отмечено прогрессирование опухоли и ее диссеминация (появление очага в среднем мозге), пациент погиб в 2022 году на фоне прогрессирования заболевания. Другой пациент 58 лет получил лучевое лечение после операции по поводу рецидива, однако продолженный рост образования был отмечен спустя 1 год после лечения.

Таблица 5 - Год хирургического и радиотерапевтического лечения пациентов с ПА

№	Хирургическое лечение	Лучевое лечение	Статус
1	2017, 2019	2019 СОД 54 Гр	Жив
2	2021, 2024	2024 СОД 60 Гр	Жив
3	2019	2019 СОД 54Гр	Жив
4	2017, 2017	2017 СОД 54 Гр	Mors 2017
5	2017	2017 СОД 54 Гр	Mors 2021
6	2018	2019 СОД 54 Гр	Неизвестно
7	2019, 2022	2022 60 Гр.	Жив
8	2018, 2020	2018 СОД 45-50 Гр	Mors 2020
9	2021	2022 СОД=54 Гр	Жив
10	2021	2021 СОД 54 Гр.	Жив
11	2020	2020 неизвестно	Жив
12	2009, 2021	2020 СОД 54 Гр	Жив
13	2015, 2016, 2018	2016 СОД 60 Гр	Mors 2019
14	2018	2019 25-30 фракций	Неизвестно
15	2006, 2006, 2018	2018 СОД 59,4-60 Гр	Mors 2020
16	2003, 2018	2003 СОД 40 Гр	Mors 2020
17	2005, 2019	2005 неизвестно 2020 СОД 54 Гр	Жив
18	1997, 2011, 2019	2011 неизвестно	Жив

Роль лучевой и химиотерапии как фактора, способствующий озлокачествлению остаётся дискуссионной.

В текущей серии пациентов, среди 4 пациентов детского возраста лучевую терапию после первой операции в возрасте 4-х лет (СОД 40Гр), при этом озлокачествление опухоли было отмечено в операционном материале от вмешательства, проведённого спустя 15 лет.

Одна пациентка проходила ЛТ после операции с агрессивной ПА и погибла спустя год на фоне прогрессии заболевания. У двоих пациентов удалось добиться стабилизации состояния благодаря ЛТ.

Среди взрослых пациентов лучевое лечение получили 14 пациентов, для 2 информация о катамнезе была недоступна. Среди них для 6 удалось добиться контроля опухолевого роста. Четверо погибли на фоне прогрессирования заболевания, а 2-м потребовалось повторное хирургическое вмешательство.

Таким образом, роль лучевой терапии как фактора контроля заболевания остаётся дискуссионной по результатам настоящего исследования так как из 18 пациентов (16 с доступным катамнезом) для 50% пациентов удалось достичь результата в виде контроля заболевания, а для 50% нет.

Учитывая небольшой объём текущей выборки делать однозначный вывод о роли ЛТ не представляется возможным, требуются фокусированные исследования о применении и режиме дозирования ЛТ для таких пациентов.

Диссеминация

Диссеминация была отмечена у 2-х пациентов группы агрессивного течения (7,7%) и у 1 пациентки с HGAP. Среди двух наблюдений у одного пациента с опухолью мозжечка диагноз был установлен в детском возрасте (11 лет), лептоменингеальная диссеминация и изменение морфологии было отмечено спустя 12 лет после установления диагноза. У второго пациента ПА шейного отдела спинного мозга с повышенной пролиферативной активностью была установлена первично в 2018 г., затем пациент был реоперирован в 2020 г., на контрольных снимках было отмечено появление очага опухоли в среднем

мозге, пациент скончался в том же году. На рисунках 14 и 15 приведены МРТ пациентов с HGAP и агрессивной ПА с диссеминацией.

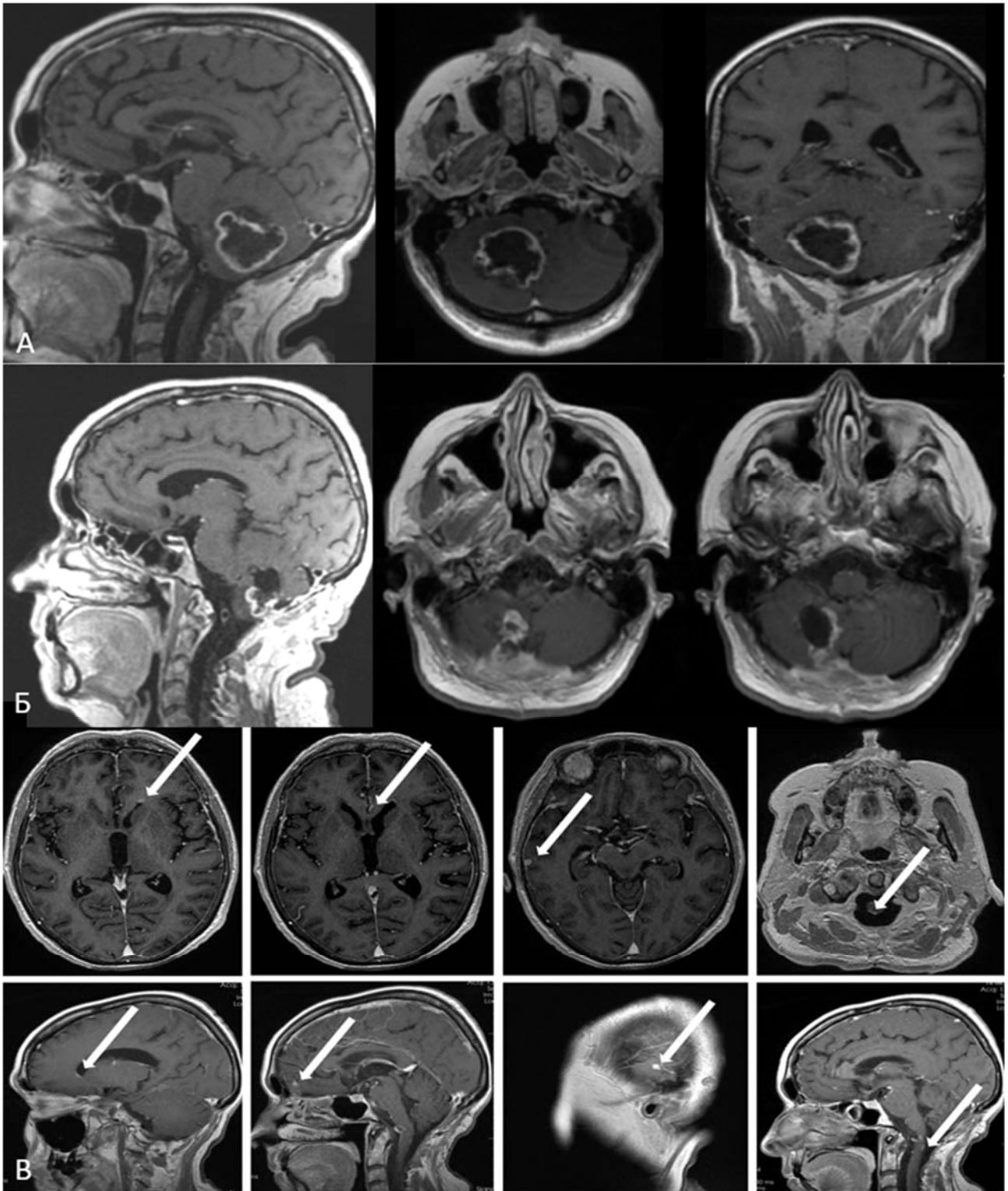


Рисунок 14 - Пациентка с злокачественной астроцитомой с пилоидными свойствами (HGAP). А – дооперационные снимки, Б - рецидив опухоли, В – множественные очаги лептоменингеальной диссеминации. МРТ T1B с контрастным усилением

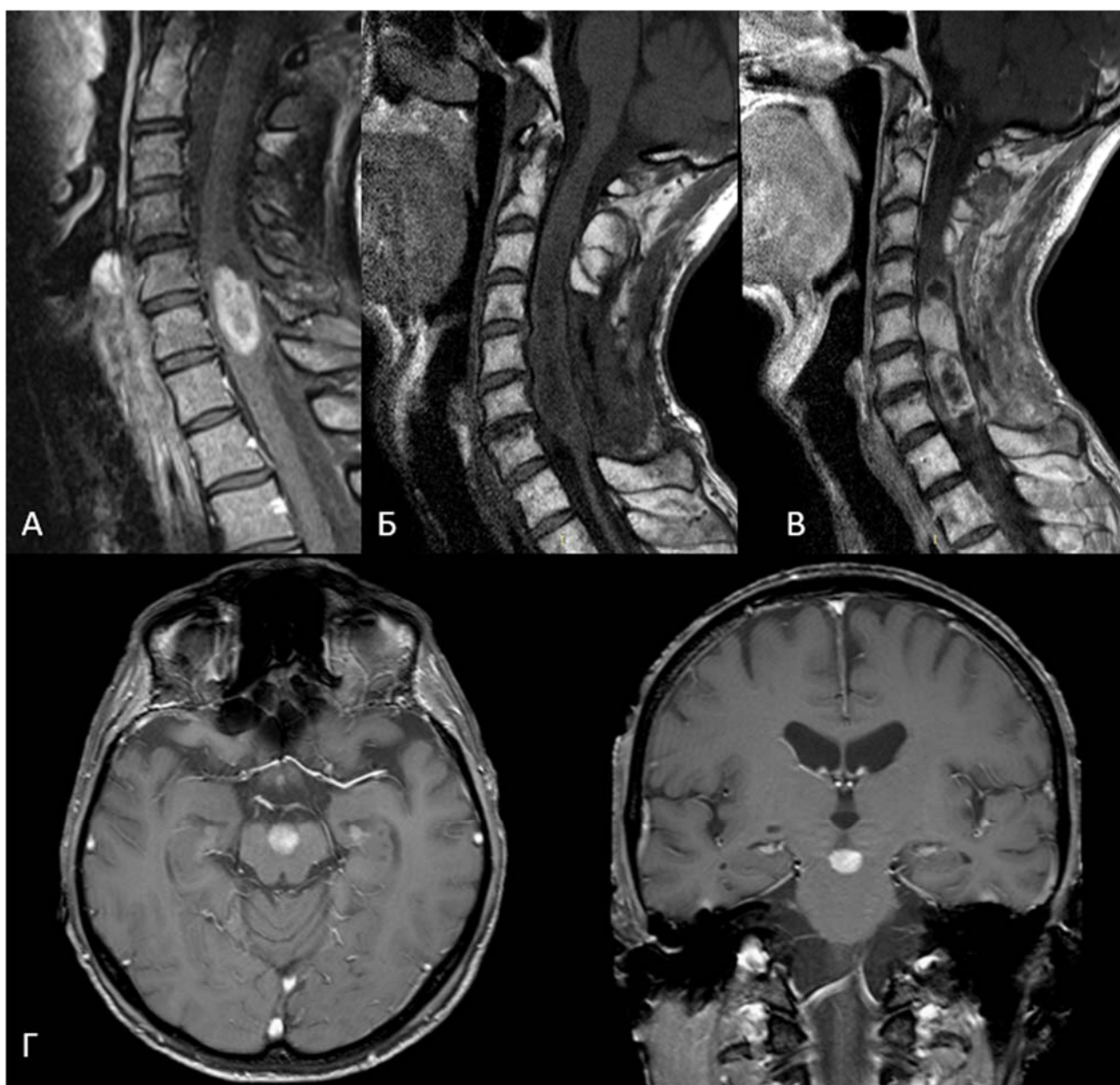


Рисунок 15 - Пациент с пилоидной астроцитомой с агрессивным клиническим течением. А – дооперационные снимки, Б – послеоперационные снимки, В – рецидив опухоли, Г – появление контрастируемого очага в среднем мозге.
МРТ T1B с контрастным усилением

Срок безрецидивной и общей выживаемости пациентов с агрессивными ПА

Среди пациентов группы агрессивного течения за наблюдательный период погибли 10 пациентов с диагнозом, установленным во взрослом возрасте и 2 пациента с диагнозом установленным в детском возрасте. Пятилетняя выживаемость пациентов взрослой возрастной группы составила 54,5%.

Средний срок выживания пациентов группы агрессивного течения,

погибших за период наблюдения составил 31 месяц, а медиана 26 месяцев (Рисунок 16). Более половины пациентов погибли в срок до 30 месяцев.

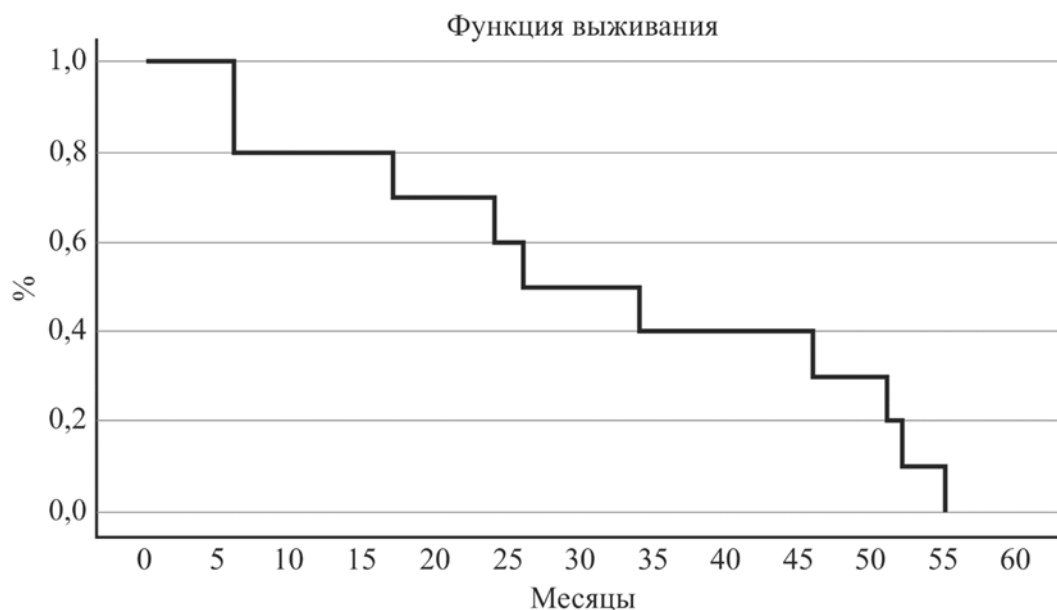


Рисунок 16 - Кривая выживаемости Каплана-Мейера для пациентов группы агрессивного течения, погибших за наблюдательный период

Рецидив заболевания, потребовавший повторного хирургического вмешательства, был отмечен в 12 случаях из 22 (пациенты с диагнозом установленном в детском возрасте не учитывались для расчета). В среднем безрецидивный период составил 44 месяца, медиана 23 месяца (Рисунок 17). В 83% случаев рецидив возникал в срок до 40 месяцев.

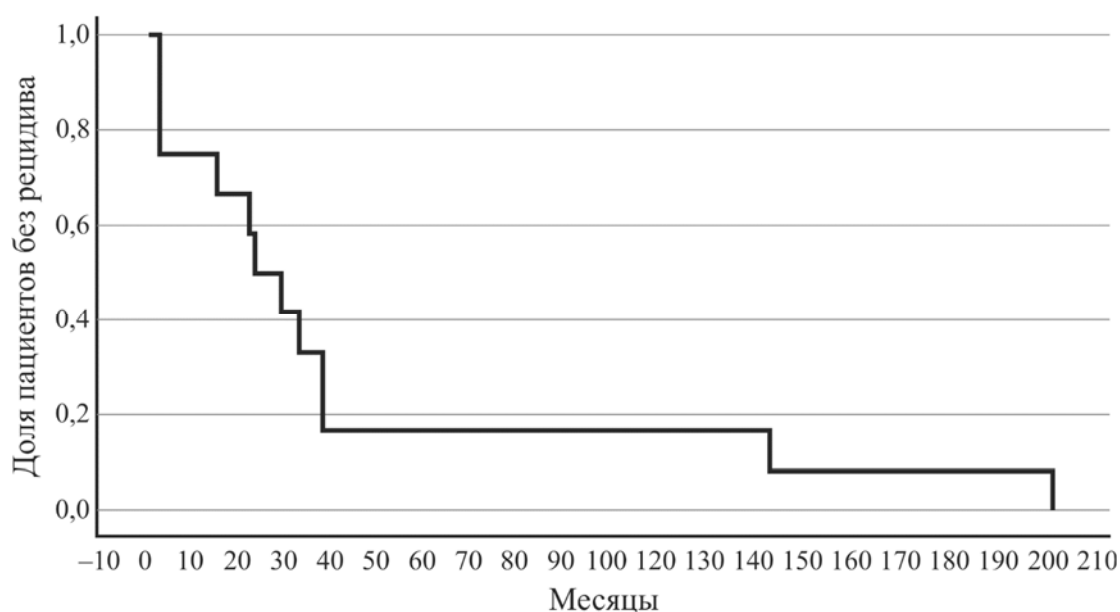


Рисунок 17 - Кривая Каплана-Мейера безрецидивного периода выживания для пациентов

Характеристика индекса пролиферативной активности (Ki-67) как независимого предиктора агрессивности пилоидных астроцитом.

Индекс пролиферативной активности был доступен для 40 пациентов группы контроля и для 22 пациентов группы наблюдения.

Первым этапом были проанализированы результаты всех пациентов, для которых был доступен Ki-67 (n=62). Информация была доступна для 35 женщин и 27 мужчин. Небольшое повышение Ki-67 наблюдались у молодых взрослых (18-30 лет) (среднее значение 5.8 ± 5.1 по сравнению с 4.6 ± 2.5 ($p > 0,05$) у пациентов старше 30 лет. На рисунке 18 приведена точечная диаграмма, иллюстрирующая распределение индекса пролиферативной активности по возрасту.

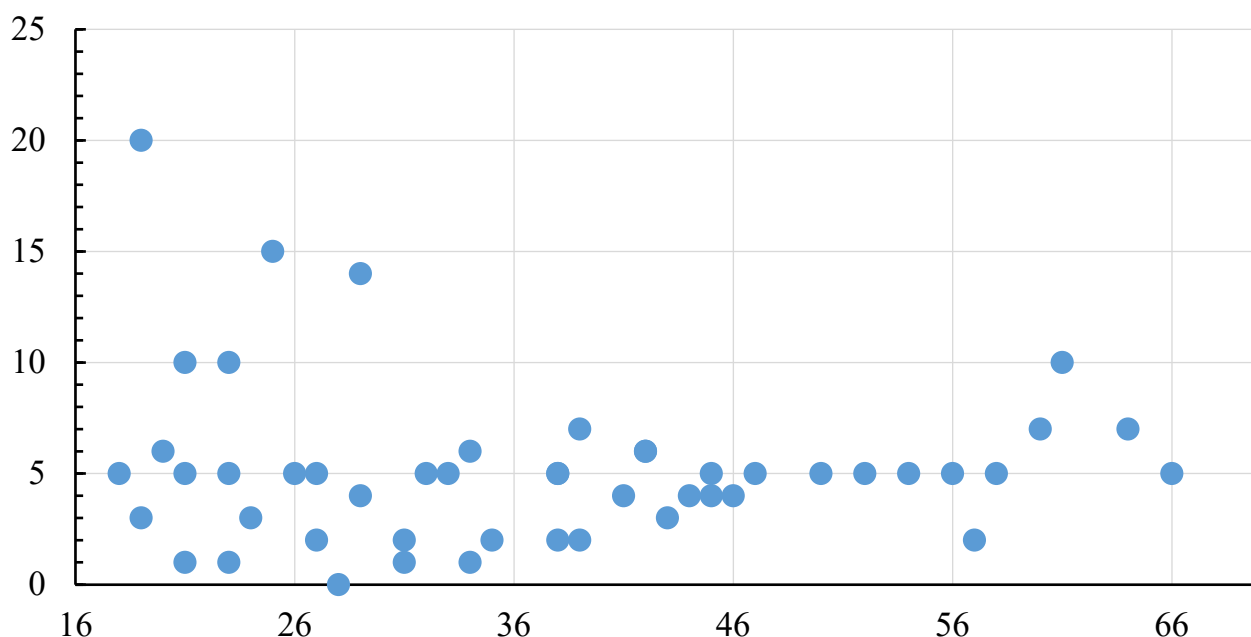


Рисунок 18 - Распределение индекса пролиферативной активности по возрастам. На оси абсцисс отложен возраст пациентов, по оси ординат индекс пролиферативной активности Ki-67 (%)

Был проведен анализ распределения индекса пролиферативной активности у пациентов группы обычного течения заболевания и группы агрессивного течения. В группе контроля среднее значение индекса Ki-67 составило 3.9 ± 1.8 , медиана – 5. Значимых различий в разных возрастных группах отмечено не было.

В группе агрессивного течения пациенты были разделены на две группы,

среди них пациенты, оперированные однократно ($n=12$) и более одного раза ($n=10$). Среднее значение Ki-67 после 1ой операции для группы пациентов агрессивного течения составил 9.3 ± 3.9 , медиана 8 ($n=22$). Убедительной корреляцией между возрастом пациентов и индексом пролиферативной активности обнаружено не было

Далее был проанализирован Ki-67 у пациентов с двумя оперативными вмешательствами ($n=10$), информация о Ki-67 после операций была доступна для 7 пациентов, среднее значения после 1ой операции составило 7.2 ± 1.6 , медиана 7, после второй операции – 10.8 ± 4.9 , медиана 10 (данные об изменении индекса представлены в таблице 6).

Таблица 6 - Изменение индекса пролиферативной активности в группе агрессивного течения у пациентов, перенесших 2 оперативных вмешательства по поводу основного заболевания

№	1 операция	2 операция
1		7
2	8	20
3	6	10
4	7	
5		7
6	8	7
7	5	
8	7	15
9	10	
10		10
Среднее значение	7.285714	10.85714

Следует отметить, что в 4-х случаях Ki-67 был доступен для пациентов после первой и второй операции, в одном случае пролиферативная активность выросла с 8 до 20 %, во втором с 6 до 10%, в третьем отмечалось снижение с 8% до 7%, что не коррелировало с клинической агрессией (опухоль сохраняла злокачественные признаки по результатам гистологии), в четвертом случае активность выросла с 7% до 15%.

Корреляция между Ki-67 и анатомической локализацией

В текущий анализ было включено 64 пациента. Наиболее частой анатомической локализацией опухоли был мозжечок (18 из 64), затем ствол мозга (15 из 64). Наибольшие значения ki-67 были зафиксированы в таламусе (Ki-67 – 20%) и в (Ki-67 – 20%) мозжечке. Для корректного сравнения между группами пациенты были разделены по анатомической локализации (большой мозг, ХСО, ствол (мост, продолговатый мозг, средний мозг), таламус, мозжечок, спинной мозг), индекс пролиферативной активности был посчитан для каждой анатомической локализации. В таблицах 7 и 8 приведены значения Ki-67 для различных анатомических областей группы контроля и группы наблюдения.

Таблица 7 - Количество пациентов и индекс пролиферативной активности в различных анатомических областях у пациентов контрольной группы

Анатомическая область	Количество наблюдений	Ki-67		
		М	Me	SD
Большой мозг	9	3.4	3	1.6
ХСО	4	4.5	4.5	0.6
Ствол	10	3.2	3.5	2.2
Таламус	5	3.4	3	2
Мозжечок	10	5.1	5	1.5
Спинной мозг	2	5	5	-
Всего	40			

Таблица 8 - Количество пациентов и индекс пролиферативной активности в различных анатомических областях у пациентов группы наблюдения

Анатомическая область	Количество наблюдений	Ki-67		
		М	Me	SD
Большой мозг	5	10.4	10	4
ХСО	2	11	11	1.4
Ствол	5	8.8	7	3.9
Таламус	3	10.3	7	8.5
Мозжечок	8	11	10	4.3
Спинной мозг	1	8	8	-
Всего	24			

Наибольшие значения Ki-67 в группе контроля зафиксированы в мозжечке – 5.1, затем в спинном мозге – 5. В группе наблюдения наибольшие значения – в

ХСО и мозжечке. В таблице 9 представлено сравнение между группами (среднее значение).

Таблица 9 - Сравнение значений индекса пролиферативной активности между группами в различных анатомических областях

Анатомическая область	Группа контроля	Группа наблюдения
Большой мозг	3.4	10.4
ХСО	4.5	11
Ствол	3.2	8.8
Таламус	3.4	10.3
Мозжечок	5.1	11
Спинной мозг	5	8

После проведенного сравнения было установлено, что Ki-67 отличается примерно в 2 раза между группами вне зависимости от анатомической локализации.

Сравнение средних значений Ki-67 в группе обычного и агрессивного течения заболевания

Среднее значение Ki-67 в группе контроля составило 3,975 против 10 ($p < 0,05$) в группе агрессивного течения заболевания, что позволяет рассматривать его как независимый предиктор агрессивного течения ПА (Рисунок 19).

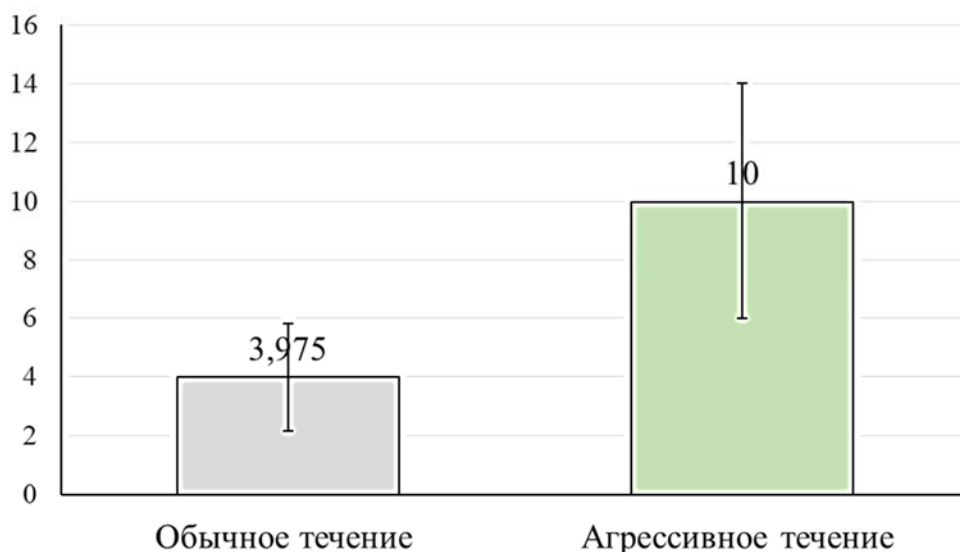


Рисунок 19 - Сравнение Ki-67 между группами обычного и агрессивного течения заболевания

Транскриптомный анализ

Для выявления уникальных генетических паттернов агрессивных пилоидных астроцитом из лаборатории нейрохирургической анатомии и консервации биологического ФГАУ «НМИЦ нейрохирургии им. ак. Н.Н. Бурденко» Минздрава России были отобраны 6 образцов ткани пациентов с ПА. Среди них 3 пациентов с морфологической картиной характерной для ПА с агрессивным клиническим течением и 3 образца с «типичными» ПА.

Средний возраст пациентов группы контроля – 34 года, возраст пациентов группы контроля – 51 год.

Среди образцов ПА с агрессивным клиническим течением - 2 образца опухолевой ткани мозжечка и один лобной доли, также 2 образца опухолевой ткани мозжечка и один лобной доли ПА с обычным течением.

При анализе транскриптомов были отобраны гены соответствующие критериям статистической значимости и величины изменения экспрессии, таким образом было определено 46 генов: PRR35; HAS1; CBLN1; GJB3; RHBG; SHISA8; FAT2; GRM4; SYT2; SLC6A7; LHX1-DT; CRTAM; DHRS2; GALNT9; FAM180B; NPTX1; SYNE4; KRT19; PDIA2; KCNT1; CLDN9; RGS8; EVPL; PLEKHD1; ADAM11; SEMA3C; LINC02688; GPR12; DOK7; SPP1; CHN2; GRM2; MYT1L; APOA1; PEG10; CERNA2; DOP1B; TBC1D8; ANCYL2; LMOD1; GPER1; TC2N; EMID1; FAM162B; P3H2-AS1; DNAAF1 (Рисунок 20).

Впервые определенные в работе гены, изменяющие уровень своей экспрессии - PRR35, HAS1, CBLN1, GJB3, RHBG и DNAAF1 не характерны для HGAP, однако играют значительную роль в пролиферации и инвазии клеток. Ген HAS1 (hyaluronan synthase 1) облегчает миграцию и инвазию опухолевых клеток в здоровые ткани мозга через активацию гиалуронан-зависимых путей (Cha et al. 2016) и способствует процессам патологического ангиогенеза и васкулярной мимикрии, критически важных для жизнеобеспечения глиобластом высокого уровня злокачественности (Cuypers et al. 2022; Scheira et al. 2024).

Ген GJB3 (gap junction protein beta 3), кодирующий белок щелевых контактов коннексин 31 (Cx31), активно вовлечен в межклеточную

коммуникацию внутри опухолевого микроокружения и ассоциирован с неблагоприятным прогнозом (Williams et. al. 2025; Zeng et al. 2024).

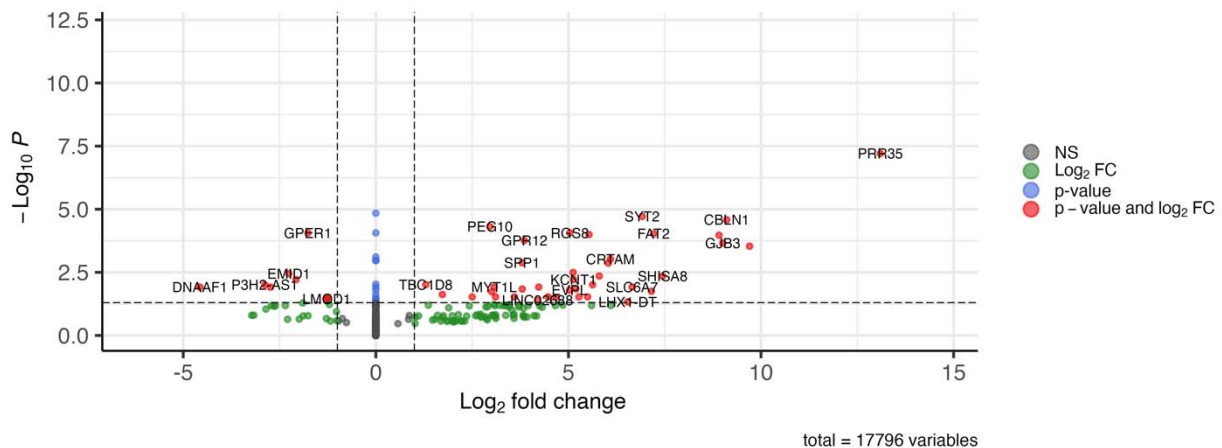


Рисунок 20 - Дифференциальная экспрессия генов между типичными пилоидными астроцитомами и опухолями с признаками злокачественной трансформации. Вулкано-график демонстрирует распределение 17 796 транскрипционных переменных в сравнении malignant vs benign. По оси X представлено изменение экспрессии ($\log_2FC$), по оси Y — $-\log_{10}(P)$. Вертикальными пунктирными линиями обозначен порог $|\log_2FC| > 1$, горизонтальной линией — $P = 0,05$. Красным выделены гены, одновременно соответствующие критериям статистической значимости и величины изменения экспрессии

Транспортер ионов аммония RHBG (Rh family B glycoprotein) представляет особый интерес для нейроонкологии из-за выраженной зависимости глиом от метаболизма глутамина, в процессе утилизации которого выделяются избыточные молекулы аммиака.

Экспериментальные модели глиом (включая методы инсерционного мутагенеза) идентифицировали Rhbг как потенциальный ген-драйвер опухолевой трансформации, поскольку регуляция транспорта аммония белками RhBG в физиологических и умеренных концентрациях защищает клетки опухоли от цитотоксичности и стимулирует пролиферацию, миграцию и поддержание стволовых свойств клеток глиомы через активацию путей mTOR (Wei et al. 2025) Ген DNAAF1 (dynein axonemal assembly factor 1), традиционно ассоциированный со сборкой ресничек, в контексте глиом имеет специфический профиль экспрессии: его активация преимущественно коррелирует с процессами

клеточной дифференцировки и ингибированием клеточного цикла (Ahmadov et al. 2026).

Подавление пролиферативных путей при экспрессии эпителиальных и цилиарных генов, таких как DNAAF1, обычно указывает на более дифференцированный (менее агрессивный) статус опухолевых клеток, однако мутации в нем фиксируются в базах данных ракового генома (база данных CAN-IMMUNE), а функциональные CRISPR-скрининги связывают DNAAF1 с регуляцией внутриклеточного везикулярного транспорта в глиомных линиях DNAAF1 (база данных BioGRID).

Секретируемый фактор CBLN1 (cerebellin 1 precursor), являющийся ключевым синаптическим организатором и регулятором аксонального роста через рецепторы нейрексина в центральной нервной системе Cbln1 имеет диагностическое и прогностическое значение при дифференциации глиом задней черепной ямки; в частности, потеря нейрональных дифференцировочных маркеров, включая CBLN1, характерна для истинных высокозлокачественных мозжечковых глиобластом в отличие от более благоприятных молекулярных подтипов, сохраняющих пилоидные или нейрональные черты Reinhardt et al. 2019).

Малоизученный ген PRR35 (proline rich 35), кодирующий богатый пролином белок 35, стабильно экспрессируется в тканях головного мозга (база данных GTEx Portal) и обнаруживает точечные соматические мутации и изменения уровня экспрессии при глиомах низкой степени злокачественности (LGG) и подтипах астроцитом (база данных <https://fabric-cancer.huji.ac.il/>), что позволяет рассматривать его в качестве потенциального биомаркера опухолевой прогрессии в рамках крупномасштабных биоинформатических панелей (база данных CancerTracer - <http://cailab.labshare.cn>), хотя его точный биохимический механизм в онкогенезе все еще требует дальнейшей функциональной валидации.

Таким образом определена группа генов помимо диагностической роли позволит лучше понять процессы, коррелирующие с озлокачиванием ПА. Проведение масштабных исследований, а также внедрение новых рутинных

ВЫВОДЫ

1. Пилоидные астроцитомы с агрессивным клиническим течением характеризуются повышенным индексом пролиферативной активности ($Ki-67 > 8\%$), наличием признаков анаплазии; повторным рецидивированием на фоне адьювантного лечения; в 7.7% случаев отмечается диссеминация.

2. Встречаемость агрессивных пилоидных астроцитом составляет 8,4% среди взрослых пациентов с пилоидными астроцитомами.

3. Наиболее часто пилоидные астроцитомы с агрессивным течением у взрослых локализуются субтенториально (37,5% в группе обычного течения и 40% в группе агрессивного течения). Анатомическая локализация и демографические данные пациентов с агрессивными пилоидными астроцитомами не отличается от пилоидных астроцитом с обычным течением.

4. Наличие индекса пролиферативной активности $Ki-67 > 8$ позволит выявлять агрессивное клиническое течение пилоидных астроцитом у взрослых.

5. Изменение экспрессии генов PRR35, HAS1, CBLN1, GJB3, RHBG и DNAAF1 позволит выявлять пилоидные астроцитомы с агрессивным клиническим течением и прогнозировать течение заболевания.

6. Взрослым пациентам с наличием признаков анаплазии и злокачественной трансформации по результатам морфологического исследования и $Ki-67 > 8$ по результатам иммуногистохимического исследования показано проведение молекулярно-генетических исследований для определения экспрессии генов PRR35, HAS1, CBLN1, GJB3, RHBG и DNAAF1 и определения профиля метилирования CDKN2A/B.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Следует с большой настороженностью относиться к пациентам с длительным анамнезом заболевания (свыше 5 лет) и диагнозом, установленном в детском возрасте, в связи с риском злокачественной трансформации, что потребует изменения тактики наблюдения и лечения для таких пациентов.

2. Пациентам с высоким Ki-67 (>8) при наличии пилоидной цитоморфологии и признаков анаплазии целесообразно проведение исследования профиля метилирования (CDKN2A/B) для исключения HGAP.

3. Следует информировать врачей о возможности злокачественного течения ПА.

4. Пациентам после GTR с рецидивом заболевания в срок до 5 лет целесообразно проведение иммуногистохимического исследования для определения индекса пролиферативной активности.

5. Целесообразно проведение RT-PCR для определения экспрессии генов PRR35, HAS1, CBLN1, GJB3, RHBG и DNAAF1 взрослым пациентам с диагнозом, установленным в детском возрасте, пациентам с признаками морфологических критериев агрессивности, с Ki-67 более 8% для определения характера течения пилоидных астроцитом.

6. Наличие злокачественной трансформации по результатам гистологического исследования требует индивидуального подхода к лечению пациентов с привлечением онкологического консилиума в составе врачанейрохирурга, врача-радиолога, врача-онколога, врача-патоморфолога и врачарентгенолога.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Полуэктов Ю.М., Коновалов Н.А., Рыжова М.В., Бычковский Н.И., Ласунин Н.В., Закиров Б.А., Ким Д.С. / Злокачественная астроцитома с пилоидными свойствами: клинический случай и систематический обзор литературы // Вопросы нейрохирургии имени Н.Н. Бурденко, 202589(2), 83-91.

2. Полуэктов Ю.М., Усачев Д.Ю., Коновалов Н.А., Ким Д.С., Пронин И.Н., Павлова Г.В., Бычковский Н.И. / Пилоцитарные астроцитомы с агрессивным клиническим течением. Серия пациентов ФГАУ «НМИЦ нейрохирургии им. акад. Н.Н. Бурденко» Минздрава России // Вопросы нейрохирургии имени Н.Н. Бурденко., 2025. 89(6), 29-37.

3. Konovalov N., Usachev D., Kaprovoy S., Ilyinski N., Onoprienko R.,

Poluektov Y. Characterization of Adult Patients with Pilocytic Astrocytoma with an Aggressive Clinical Course. Retrospective Cross-Sectional Study. Single Center Experience. Journal of Neurology Research Reviews & Reports, 2024. 197(6 (3)), 1-4.

4. Полуэктов Ю.М., Коновалов Н.А. / Злокачественные астроцитомы с пилоидными признаками: распространенность, диагностика, генетические маркеры // Сборник тезисов III Всероссийской конференции молодых нейрохирургов в рамках Всероссийского нейрохирургического форума. – 2022. – С. 49.

5. Коновалов Н.А., Ананян Т.Т., Полуэктов Ю.М. / Лечение пациентов с злокачественными астроцитомами с пилоидными признаками. систематический обзор литературы // Сборник тезисов XII Съезда хирургов вертебрологов», 24-27 мая 2023, Москва. С. 86-86.

6. Коновалов Н.А., Усачёв Д.Ю., Полуэктов Ю.М. / Пилоидные астроцитомы с агрессивным клиническим течением // Сборник тезисов XIII Съезда хирургов вертебрологов, 4-6 июня 2025, Москва. С. 35.

7. Полуэктов Ю.М. / Пилоидные астроцитомы с агрессивным клиническим течением // Сборник тезисов конференции «Медицинская наука: вчера, сегодня, завтра», 16-17 апреля 2026, Москва С. 111.

8. Коновалов Н.А., Полуэктов Ю.М. / Пилоидные астроцитомы с агрессивным клиническим течением // Сборник тезисов конференции «X съезд нейрохирургов России», 10-13 сентября 2024, Москва С. 188.

9. Коновалов Н.А., Капровой С.В., Полуэктов Ю.М. / Будущее хирургии опухолей спинного мозга // Сборник тезисов конференции «Второй всероссийский междисциплинарный конгресс по непрерывному профессиональному образованию работников здравоохранения», 12-15 декабря 2023, Москва. С. 133.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

ПА – пилоидная астроцитома

ЦНС – центральная нервная система

ВОЗ (WHO) – Всемирная организация здравоохранения

МРТ – магнитно-резонансная томография

СКТ – спиральная компьютерная томография

ПЭТ – позитронно-эмиссионная томография

ГАИС - Госпитальная автоматизированная информационная система

ЛТ – лучевая терапия

РТ – радиотерапия

ХТ – химиотерапия

ХСО – хиазмально-селлярная область

ICD – O - International Classification of Diseases for Oncology

(Международная классификация болезней для онкологии (МКБ-О))

GTR – gross total resection (тотальная резекция)

STR – subtotal resection (субтотальная резекция)

HGAP – high-grade astrocytoma with piloid features (злокачественная астроцитома с пилоидными свойствами)

PRR35 - proline rich 35 (богатый пролином белок 35 (пролин-богатый белок 35))

HAS1 - hyaluronan synthase 1 (гиалуронансинтаза 1)

CBLN1 - cerebellin 1 precursor (предшественник церебеллина 1 (прецеребеллин 1))

GJB3 - gap junction protein beta 3 (белок щелевых контактов бета 3 (коннексин 31))

RHBG - Rh family B glycoprotein (Rh-гликопротеин семейства B)

DNAAF1 - dynein axonemal assembly factor 1 (фактор сборки аксонемального динеина 1)