

Федеральное государственное автономное учреждение «Национальный
медицинский исследовательский центр нейрохирургии имени академика Н.Н.
Бурденко» министерства здравоохранения Российской Федерации

На правах рукописи

Полуэктов Юрий Михайлович

Пилоидные астроцитомы с агрессивным клиническим течением

3.1.10. Нейрохирургия

Диссертация

на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
академик РАН, доктор медицинских наук Коновалов Николай Александрович

Москва – 2026

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	5
ГЛАВА 1 ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ. СОВРЕМЕННЫЙ ВЗГЛЯД НА ЛЕЧЕНИЕ ПАЦИЕНТОВ С ПИЛОИДНЫМИ АСТРОЦИТОМАМИ.....	14
1.1 Общие сведения	14
1.2 Распространенность	15
1.3 Классификация	17
1.4 Предпосылки к выделению злокачественной пилоидной астроцитомы	18
1.5 Степень злокачественности пилоидной астроцитомы	20
1.6 Гистологическая характеристика	21
1.7 Генетические мутации	21
1.8 Анатомическая локализация	23
1.9 Прогностическое значение Ki-67 для ПА	26
1.10 Диагностика ПА	27
1.11 Лечение	34
1.12 Злокачественная астроцитома с пилоидными свойствами (HGAP)	38
1.13 Понятие об агрессивном клиническом течении	40
ГЛАВА 2 МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	44
2.1 Дизайн исследования	44
2.2 Демографические данные	45
2.3. Анатомическая локализация	48
2.4 Морфологические, иммуногистохимические и молекулярно-генетические методы исследования	50
2.5 Сбор катамнеза	60
2.6 Оценка радикальности хирургического лечения	61
2.7 Методы статистической обработки данных	62
ГЛАВА 3 ПОНЯТИЕ ОБ АГРЕССИВНОМ КЛИНИЧЕСКОМ ТЕЧЕНИИ. ДЕМОГРАФИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ. РАДИКАЛЬНОСТЬ ЛЕЧЕНИЯ И АНАЛИЗ АНАТОМИЧЕСКОЙ ЛОКАЛИЗАЦИИ ПИЛОИДНЫХ АСТРОЦИТОМ.....	63

3.1 Понятие об агрессивном клиническом течении пилоидных астроцитом	63
3.2 Радикальность лечения и анатомическая локализация пилоидных астроцитом	67
3.3 Катамнез	69
3.4 Сравнение демографических показателей пациентов агрессивным и обычным течением заболевания	70
3.4 Анализ распространенности пилоидных астроцитом с агрессивным клиническим течением	73
ГЛАВА 4 ХАРАКТЕРИСТИКА ПАЦИЕНТОВ С ПИЛОИДНЫМИ АСТРОЦИТОМАМИ С АГРЕССИВНЫМ КЛИНИЧЕСКИМ ТЕЧЕНИЕМ.....	77
4.1 Характеристика пациентов, погибших за катамнестический период.....	77
4.2 Характеристика пациентов группы агрессивного течения, выживших на момент проведения исследования.....	79
4.3 Пациенты с диагнозом, установленным в детском возрасте.....	81
4.4 Патоморфоз опухоли (типовые и стойкие изменения клинических и морфологических проявлений опухоли) у пациентов с двумя и более хирургическими вмешательствами, и лучевой терапией.....	90
4.5 Диссеминация.....	98
4.6 Срок безрецидивной и общей выживаемости пациентов с агрессивными пилоидными астроцитомами.....	99
ГЛАВА 5 ХАРАКТЕРИСТИКА ИНДЕКСА ПРОЛИФЕРАТИВНОЙ АКТИВНОСТИ (Ki-67) КАК НЕЗАВИСИМОГО ПРЕДИКТОРА АГРЕССИВНОСТИ ПИЛОИДНЫХ АСТРОЦИТОМ. ТРАНСКРИПТОМНЫЙ АНАЛИЗ ПИЛОИДНЫХ АСТРОЦИТОМ С ОБЫЧНЫМ И АГРЕССИВНЫМ КЛИНИЧЕСКИМ ТЕЧЕНИЕМ.....	115
5.1 Распределение значения Ki-67 среди пациентов с пилоидной астроцитомой.....	115
5.2 Сравнение средних значений Ki-67 в группе обычного и агрессивного течения заболевания.....	118
5.3 Корреляция между Ki-67 и анатомической локализацией.....	119

5.4 Корреляция смертности и Ki-67.....	121
5.5 Транскриптомный анализ пилоидных астроцитом.....	121
ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	125
ВЫВОДЫ.....	136
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	137
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ	138
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	140
Приложение А.....	153
Приложение Б.....	154
Приложение В.....	155
Приложение Г.....	156
Приложение Д.....	157
Приложение Е.....	159
Приложение Ж.....	160
Приложение З.....	161
Приложение И.....	162

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

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 являются наиболее распространенной группой опухолей центральной нервной системы (ЦНС) у детей, составляя до 20 % всех опухолей ЦНС, в то время как у взрослых, доля ПА среди всех внутримозговых новообразований относительно невелика и составляет 1,1% по данным CBTRUS 2025. Несмотря на общий благоприятный прогноз и 10-летнюю выживаемость до 95%, современная нейроонкология сталкивается с рядом серьезных задач при лечении этой нозологии. В настоящее время рассматривается вопрос о субклассификации ПА, в связи с тем, что часть опухолей (от 2 до 10%) с высокой склонностью опухоли к рецидивированию у взрослых пациентов и случаев агрессивного клинического течения. Так, например, по данным отдельных авторов около 4% опухолей способны к диссеминации [23], а опухоли определенной анатомической локализации не могут быть удалены тотально и имеют тенденцию к продолженному росту. Кроме того, несмотря на доброкачественную природу ПА, их наличие может приводить к серьезному неврологическому дефициту. Все это делает проблему дальнейшего изучения ПА чрезвычайно актуальной [14].

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 [76,77, 80].

Одним из ключевых обстоятельств, определяющих актуальность проблемы, стало выделение в классификации ВОЗ 2021 года новой нозологической единицы — злокачественной астроцитомы с пилоидными свойствами (High-grade astrocytoma with piloid features, HGAP). Морфологическая картина HGAP практически неотличима от классической ПА. Единственными надежными методами верификации HGAP на сегодняшний день являются молекулярно-генетические методы исследования, в частности анализ профиля метилирования. Без проведения соответствующих исследований агрессивная опухоль, требующая совершенно иной терапевтической тактики, может быть ошибочно принята за ПА. По данным систематических обзоров, HGAP характеризуется быстрой прогрессией и резистентностью к стандартной терапии, а алгоритмы лечения для таких пациентов до сих пор не разработаны, что представляет собой значимую нерешенную проблему [58].

В связи с небольшой частотой встречаемости ПА у взрослых (1–2% от всех опухолей ЦНС) в настоящее время остается открытым ряд вопросов, связанных с прогнозированием исходов и лечением заболевания у взрослых пациентов. Течение заболевания у детей и взрослых различается, в частности взрослые пациенты имеют худший прогноз по сравнению с детской популяцией, что подтверждают последние исследования [14, 29, 47]. При этом частота прогрессирования у детей и взрослых согласно сравнительному исследованию [36] статистически значимо не различается (21,3% у детей против 15,6% у взрослых, $p=0,65$). Стратегия лечения детей и взрослых неодинакова. У детей значимо чаще удается достичь тотальной резекции опухоли (79,1% против 62,1% у взрослых, $p=0,04$), что, вероятно, можно объяснить высокой встречаемостью ПА мозжечка у детей. Взрослые значительно чаще подвергаются лучевой терапии (27,6% против 1,3% у детей). Также данные ретроспективных исследований 2024–2025 годов свидетельствуют о том, что частота рецидивов у взрослых может достигать 50%, а медиана времени до рецидива составляет всего 19,4 месяца.

Предиктором рецидивирования выступает не только объем резекции, но и индекс пролиферативной активности $Ki-67>5$, что подчеркивает биологическую

гетерогенность этих опухолей [14, 66, 118]. Хирургическая резекция остается основным методом лечения ПА. Тотальное удаление (GTR) не всегда достижимо, особенно при поражении ствола мозга, спинальной локализации [14, 37].

У взрослых пациентов тотальная резекция достигается реже (44–48%), чем в педиатрической практике (59%), что связано с более частым вовлечением функционально значимых зон [80]. При спинальных ПА объем резекции не коррелирует с безрецидивной выживаемостью, что ставит под сомнение агрессивную хирургическую тактику при высоком риске неврологического дефицита [37].

Исследования 2023 года выявили, что раннее рецидивирование ассоциировано не только с локализацией (ствол мозга/спинной мозг), но и с молекулярными факторами: высокой экспрессией нестима и абберациями числа копий хромосом (приобретение 7q и 19). Эти исследования подтверждают, что морфологическое исследование на современном этапе развития диагностики не всегда позволяет определить риски прогрессирования ПА, в связи с чем внедрение молекулярных маркеров в клиническую практику позволит повысить качество диагностики и лечения данной группы пациентов [40].

Наиболее изученным генетическим изменением в ПА является нарушение функционирования MAPK каскада, а к наиболее частым драйверным событиям относится слияние генов KIAA1549::BRAF, которое является маркером ПА, позволяющим достоверно отличать ее от диффузных глиом, однако, 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, что диктует необходимость дифференцированного подхода к молекулярному профилированию [36].

Степень разработанности темы

В литературе неоднократно описывались случаи агрессивного течения ПА. В некоторых работах утверждается, что ПА у пациентов с нейрофиброматозом I типа [60, 78] протекают более благоприятно по сравнению со спорадическими формами, однако общая выживаемость у таких пациентов ниже по сравнению с общей популяцией (вероятно, за счет других проявлений нейрофиброматоза). В большинстве случаев данные об агрессивном течении встречаются в крупных клинических сериях и рассматриваются как отдельная анапластическая субпопуляция ПА, некоторые авторы описывают данные опухоли как анапластические ПА или ПА с повышенной пролиферативной активностью [19, 51]. Существует небольшое количество фундаментальных и морфологических работ, которые анализируют случаи агрессивного течения с позиции запуска специфичных сигнальных каскадов и роли отдельных мутаций, а также поиска уникальных наборов и комбинаций мутаций, которые позволят выявлять ПА с тенденцией к агрессивному течению [19, 20, 51, 115]. Однако, крупных клинических работ, сфокусированных на отборе таких пациентов, анализе независимых факторов риска неблагоприятного прогноза, клинического течения и исходов хирургического и адъювантного лечения, на данный момент не существует.

Изменение подхода к постановке диагноза в классификации опухолей ЦНС ВОЗ и внедрение новой группы опухолей гистологически и визуализационно схожей с ПА привели к необходимости формирования нового подхода для выявления и лечения этой группы пациентов, в связи с чем пятом издании классификации опухолей ЦНС ВОЗ 2021 г. был выделен новый тип глиальных опухолей под названием "злокачественная астроцитома с пилоидными свойствами" или HGAP (high-grade astrocytoma with piloid features). Этот тип опухолей встречается у детей и взрослых и имеет неблагоприятный клинический прогноз. Своевременная молекулярная диагностика этой агрессивной опухоли—и ее дифференцировка с ПА является важной задачей в связи с отсутствием клинико-инструментальных особенностей, которые позволили бы однозначно отделить

пациентов с HGAP от пациентов с ПА. Для верификации диагноза требуется проведение молекулярно-генетических исследований [50, 55, 56, 58, 101], однако, накопление опыта и информации не позволяет относить все ПА с агрессивным течением к HGAP в связи с тем, что не все aggressively-текущие ПА имеют соответствующий профиль метилирования.

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 астроцитом с агрессивным клиническим течением.

Впервые определены характерные генетические параметры пилоидных астроцитом 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 мофрологических 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 – наблюдационное, 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 анализа,

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.

ГЛАВА 1 ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ. СОВРЕМЕННЫЙ ВЗГЛЯД НА ЛЕЧЕНИЕ ПАЦИЕНТОВ С ПИЛОИДНЫМИ АСТРОЦИТОМАМИ

1.1 Общие сведения

Пилоидная астроцитома (ПА) - это астроцитарное новообразование, представленное в различных пропорциях биполярными волосовидными (пилоцитарными) клетками, плотными и рыхлыми или миксоидными участками, розенталевскими волокнами и эозинофильными зернистыми тельцами. Пилоцитарная астроцитома ассоциирована с альтерациями генов сигнального пути MAPK (наиболее изученные слияние генов KIAA1549::BRAF и BRAF V600E). ПА наиболее часто встречаются в мозжечке (42%), затем в супратенториальной области (36%), среди всех интрамедуллярных опухолей спинальные ПА встречаются в 20% случаев [5, 23, 66].

Прогноз у пациентов с ПА обычно благоприятный - 5-ти летняя и 10-ти летняя выживаемость превышает 90% [11, 75]. ПА - это группа опухолей, включающая в себя ПА зрительных путей, мозжечковые, супратентореальные, тектальные, стволовые, цервикомедуллярные и спинальные опухоли. Вариативность анатомического расположения определяет различия в тактике обследования и лечения данной группы пациентов. Так, для взрослых пациентов расположение опухоли в ХСО, встречается значительно реже, чем у детей. Течение заболевания и подходы к лечению отличаются у взрослых и детей, в связи с чем должны быть рассмотрены отдельно [23, 74].

Известно, что некоторые ПА даже при радикальном удалении способны к рецидивированию и метастазированию, что говорит об их потенциале к злокачественному течению [13, 51, 68, 71]. В литературе с 1972 года стали появляться сообщения о раннем рецидивировании ПА, не связанном с выбранной тактикой хирургического лечения [22, 26, 70]. Позднее появились сообщения о связи течения ПА и наличия NF I типа [24, 83, 82], а также о вторичном озлокачествлении после лучевой терапии [46, 112], однако на период публикации

соответствующих исследований подход к лучевой терапии значительно отличался от современных протоколов, в связи с чем экстраполировать ретроспективные данные на современные исследования не представляется возможным. Стандартом лечения ПА на данный момент является тотальная резекция опухоли, но при инфильтрации ствола головного мозга или спинного мозга, а также других функционально-значимых отделов ЦНС радикальное удаление опухоли не возможно [1]. ПА ствола головного мозга и глиомы хиазмы, наряду с опухолями полушарий мозжечка, рассматриваются некоторыми авторами как отдельные нозологические формы и требуют несколько отличного подхода к диагностике и лечению. Таким образом, следует отметить, что гетерогенность проявления и течения заболевания затрагивает важную проблему современной нейроонкологии и требует проведения дальнейших фундаментальных исследований.

1.2 Распространенность

Пилоцитарная астроцитома традиционно рассматривается как глиальная опухоль детского возраста, составляющая до 15-20% всех первичных новообразований ЦНС у детей [35]. Эта опухоль встречается и во взрослой популяции, но встречаемость среди первичных опухолей ЦНС не превышает 2% [35].

Согласно данным крупных популяционных регистров, доля пилоцитарных астроцитом среди всех внутричерепных новообразований у взрослых относительно невелика и составляет 1,1% по данным CBTRUS 2025 [28]. В работе Lee и соавт. (2018), основанной на анализе Национальной базы данных по раку США (National Cancer Database) за период с 2004 по 2014 год, была выделена когорта из 3057 взрослых пациентов (старше 18 лет), что составило 0.68% от всех зарегистрированных случаев новообразований ЦНС [71]. Эти данные подчеркивают, что, хотя ПА является редкой опухолью у взрослых, абсолютное число случаев остается значимым для клинической практики.

Ключевой особенностью пилоцитарных астроцитом у взрослых является смена предпочтительной локализации. Если в детском возрасте опухоль чаще всего

поражает структуры задней черепной ямки (ЗЧЯ) (мозжечок) и хиазмально-селлярную область (ХСО), то у взрослых пациентов доминирует супратенториальная локализация. В исследовании Boschetti и соавт. (2020), посвященном бразильской популяции, было показано, что супратенториально опухоль располагалась в 73,9% случаев, при этом наиболее частыми локализациями были височная (21,7%) и теменная (21,7%) доли [12]. Аналогичные данные получены в более раннем ретроспективном анализе Ye и соавт. (2014), где также отмечалось преобладание опухолей ЗЧЯ и больших полушарий в качестве первичной локализации у взрослых [4]. Распределение по отделам ЦНС в когорте Lee и соавт. выглядело следующим образом: супратенториальная локализация — 41%, мозжечок — 30%, спинной мозг — 9% [71]. Данные о распространенности демонстрируют четкую возрастную динамику заболеваемости и прогноза. ПА характеризуется снижением частоты встречаемости по мере увеличения возраста пациентов, однако, в старших возрастных группах течение заболевания становится более агрессивным, учитывая существующие случаи стабильного, доброкачественного течения ПА, вероятно, это может быть обусловлено отсроченной выявляемостью опухолей у взрослых пациентов. Анализ показателей выживаемости демонстрирует их обратную зависимость от возраста на момент диагностики. Так, 10-летняя общая выживаемость (ОВ) у пациентов в возрасте до 14 лет достигает 95,8%, тогда как в группе 15-39 лет она снижается до 90,2%, а у пациентов старше 40 лет составляет лишь 76,3% [12]. Johnson и соавт. сообщают о снижении 5-летней выживаемости с 96,5% у детей до 52,9% у пациентов старше 60 лет [92]. Эти данные опровергают мнение о повсеместно доброкачественном течении ПА и указывают на необходимость дифференцированного подхода к лечению взрослых пациентов, в том числе с учетом увеличения возрастных рисков смерти от других причин, не связанных с прогрессией опухоли.

Особого внимания заслуживает дифференциальная диагностика ПА у взрослых с недавно выделенной нозологической формой — высокодифференцированной астроцитомой с пилоидными чертами (HGAP).

Согласно исследованию, Kang и соавт. (2024), HGAP, в отличие от классической ПА, практически всегда возникает во взрослом возрасте (медиана 49,5 лет) и характеризуется более агрессивным течением (до 40% летальных исходов в когорте). Хотя HGAP и разделяет некоторые гистологические черты с ПА, она имеет отличный молекулярный профиль (отсутствие слияния KIAA1549-BRAF, высокая частота делеции CDKN2A/B). Учитывая, что ПА у взрослых чаще локализуется супратенториально, а гистологическая картина может быть атипичной, вероятность ошибочной диагностики HGAP возрастает, что требует обязательного проведения молекулярно-генетического анализа для верификации диагноза [56, 58].

1.3 Классификация

В пятой редакции Классификации опухолей ЦНС Всемирной организации здравоохранения (WHO CNS5, 2021 г.) пилоцитарная астроцитома отнесена к категории «Отграниченных астроцитарных глиом» (Circumscribed astrocytic gliomas). Данная категория объединяет глиальные новообразования с относительно четкими границами, не склонные к диффузной инфильтрации окружающей паренхимы мозга, что принципиально отличает их от диффузных глиом взрослого и педиатрического типов.

Структурно категория ограниченных астроцитарных глиом, согласно WHO CNS5, включает следующие нозологии:

Pilocytic astrocytoma (пилоцитарная астроцитома);

High-grade astrocytoma with piloid features (злокачественная астроцитома с пилоидными свойствами);

Pleomorphic xanthoastrocytoma (плеоморфная ксантоастроцитома);

Subependymal giant cell astrocytoma (субэпендимальная гигантоклеточная астроцитома);

Chordoid glioma (хордоидная глиома);

Astroblastoma, MN1-altered (астробластома с изменением гена MN1).

Такое таксономическое решение подчеркивает гистогенетическую и

биологическую общность указанных опухолей при сохранении их индивидуальных молекулярно-генетических и клинических особенностей.

1.4 Предпосылки к выделению злокачественной пилоидной астроцитомы

О случаях озлокачествления ПА сообщалось с 1970-х годов, когда впервые клиницисты обратили внимание на то, что ряд ПА после хирургического лечения протекают с ранней прогрессией и изменением морфологической картины. Первый подобный случай был описан W.R. Bernell et al. (1972) в 1972 году [22]. Пациент в возрасте 9 лет был оперирован по поводу пилоидной астроцитомы мозжечка, по данным морфологического исследования была отмечена хорошая клеточная дифференцировка, отсутствие митозов и пролиферации эндотелия, пациент не получал дополнительной терапии. Через 24 года после первой операции пациент был прооперирован повторно в связи с рецидивом заболевания, и при повторном морфологическом исследовании была отмечена явная выраженная атипия с большим количеством митозов, что свидетельствовало об озлокачествлении опухоли. Аналогичный случай был описан H. Budka et al. (1975) [26]: пациент с пилоидной астроцитомой мозжечка был оперирован спустя 27 лет с гистологическим диагнозом: Астроцитома с участками де-дифференцировки и анаплазии. Подобные единичные наблюдения были подробно проанализированы F. J. Rodriguez et al. (2010) и сопоставлены с собственной серией больных [88]. По данным Mayo Clinic среди всех прооперированных и консультированных пилоидных астроцитом в 0,6% и 1,8% случаев были обнаружены признаки анаплазии при типичной для пилоидных астроцитом гистологической картине. Такие пациенты имели худший прогноз по сравнению с прочими ПА и лучший прогноз, чем пациенты с диффузными инфильтративными астроцитарными опухолями. F. J. Rodriguez et al. [19, 53] была проанализирована крупная серия пациентов (2200 случаев пилоидных астроцитом) и было установлено, что около 2% всех пилоидных астроцитом имели признаки анаплазии и неблагоприятный клинический прогноз. Срок жизни пациентов с пилоидной астроцитомой с

признаками анаплазии не превышал 24 месяцев, а безрецидивный период – 14 месяцев. При этом анатомическая локализация и наличие NF I типа достоверно не было связано с риском анаплазии. Для 8 пациентов был доступен индекс пролиферативной активности, медиана составила 21,2%, что значительно выше аналогичных показателей для ПА. Данный подтип опухолей авторы назвали анапластическими пилоидными астроцитомами (АПА). Этот тип опухолей встречается крайне редко, клиническое течение данного заболевания более благоприятно по сравнению с глиобластомой. Однако, в связи с наличием признаков, характерных для пилоидных астроцитов, диагностика этого подтипа опухолей крайне сложна в связи с отсутствием уникальных генетических паттернов [10]. Известно, что анапластическая пилоидная астроцитома чаще всего локализована в мозжечке и может быть ассоциирована с нейрофиброматозом I типа [21].

В работе D. N. Louis et al. (2020) [109], посвященной пересмотру и дополнению классификации ВОЗ 2016, описан новый вариант пилоидной астроцитомы, имеющий более агрессивное течение по сравнению с пилоидными астроцитомами. High-grade astrocytoma with piloid features имеет гистологические признаки анаплазии и пилоидную цитоморфологию с типичным для астроцитом нарушением функционирования MAPK каскада и соответствует Grade III.

В нескольких работах [20, 115] были проанализированы гистологические образцы «анапластической» ПА, среди них удалось выявить подгруппу опухолей, которая формирует отдельный кластер ДНК-метилирования с нарушением MAPK каскада в комбинации с делецией CDKN2A/B и отсутствием экспрессии ATRX. Чаще всего данный вид опухолей встречается в области ЗЧЯ – 74%. Средний возраст этих пациентов составлял 30-41 лет. Прогноз у этой группы пациентов был лучше, чем при глиобластоме и хуже, чем при ПА.

На данный момент нет единого мнения относительно морфологической картины данного вида опухоли, однако, достаточно широко описаны признаки, по которым можно дифференцировать данный вид опухоли от глиобластомы. В работе Reinhardt A. et al. (2018) [115] достаточно подробно описаны признаки ПА

с признаками анаплазии, несмотря на то, что крупных исследований, посвященных выявлению уникальных морфологических паттернов данного типа астроцитом, пока нет. Тем не менее, считается, что эти опухоли могут как возникать *de novo*, так и формироваться из более доброкачественных предшественников. Информация по индексу пролиферативной активности (Ki-67) для этих опухолей не представлена.

После соответствующих предпосылок в пятом издании классификации опухолей ЦНС ВОЗ был выделен новый тип глиальных опухолей под названием «злокачественная астроцитома с пилоидными свойствами» или «high-grade astrocytoma with piloid features» (HGAP) [35, 74]. В настоящее время в литературе описано порядка двадцати клинических случаев [58].

1.5 Степень злокачественности пилоидной астроцитомы

В рамках градации ВОЗ пилоцитарная астроцитома традиционно классифицируется как опухоль первой степени злокачественности. Это означает, что новообразование характеризуется медленным, часто многолетним темпом роста; относительно четкими границами, допускающими радикальное хирургическое удаление; низким пролиферативным потенциалом (индекс пролиферации Ki-67 обычно не превышает 4%); редкой малигнизацией в ходе прогрессии заболевания.

В эпидемиологических регистрах (ICD-O) для целей статистического учета пилоцитарная астроцитома может кодироваться как новообразование с неуточненным поведением (гистологический код – 9421, код поведения - /1) Данный код отражает особый статус пилоцитарной астроцитомы, несмотря на первую степень злокачественности по ВОЗ, она не относится к категории доброкачественных новообразований (код /0) и не является злокачественной (код /3) в контексте онкологической отчетности [74].

1.6 Гистологическая характеристика

Пилоцитарная астроцитома обладает узнаваемым гистологическим паттерном, что является ключом к ее морфологической диагностике.

Гистологически выделяют следующие диагностические признаки: бифазный паттерн: сочетание компактных участков, образованных биполярными опухолевыми клетками, и рыхлых (миксоидных) участков с мультиполярными клетками. Волокна Розенталя: толстые эозинофильные нитевидные структуры, характерные для компактных зон. Эти структуры представляют собой агрегаты промежуточных филаментов (в основном глиального фибриллярного кислого белка) и являются важным, но не абсолютно специфичным признаком. Эозинофильные гранулярные тельца/гиалиновые капли: округлые эозинофильные включения, выявляемые преимущественно в рыхлых, микрокистозных участках. Название «пилоцитарная» (от лат. pilus — волос) отражает характерный цитологический признак — наличие длинных, напоминающих волосы отростков (биполярных фибриллярных отростков) у опухолевых астроцитов [74].

1.7 Генетические мутации

Принимая во внимание достижения последних лет, в частности изменение подхода к классификации и постановке окончательного диагноза по классификации опухолей ЦНС ВОЗ 2021 года, следует отметить молекулярно-генетические особенности онкогенеза при развитии ПА.

ПА характеризуются нарушением внутриклеточного сигнального пути MAPK/ERK. Данный каскад является одним из наиболее важных сигнальных путей, участвующих в координации клеточного роста, пролиферации и регуляции запрограммированной клеточной гибели [72]. Активация рецепторных тирозинкиназ приводит к активации малых ГТФаз семейства Ras, они в свою очередь активизируют RAF киназы (BRAF), которые впоследствии приводят к транскрипции комплекса ERK1/2 и запускают клеточный цикл. Нейрофибромин, продукт гена NF1, является негативным регулятором в инициации соответствующего каскада и при наличии мутаций дефицит нерофибромина

приводит к увеличению активной формы Ras в клетке, таким образом приводя к запуску каскада MAPK/ERK [54] (Рисунок 1.1). Потеря NF1 также приводит к гиперактивации каскада PI3K-Akt, который модулирует каскад mTOR, и сдвигает баланс в сторону пролиферации и дифференцировки, что приводит к более агрессивному поведению пилоидных астроцитов (адаптировано из [88]).

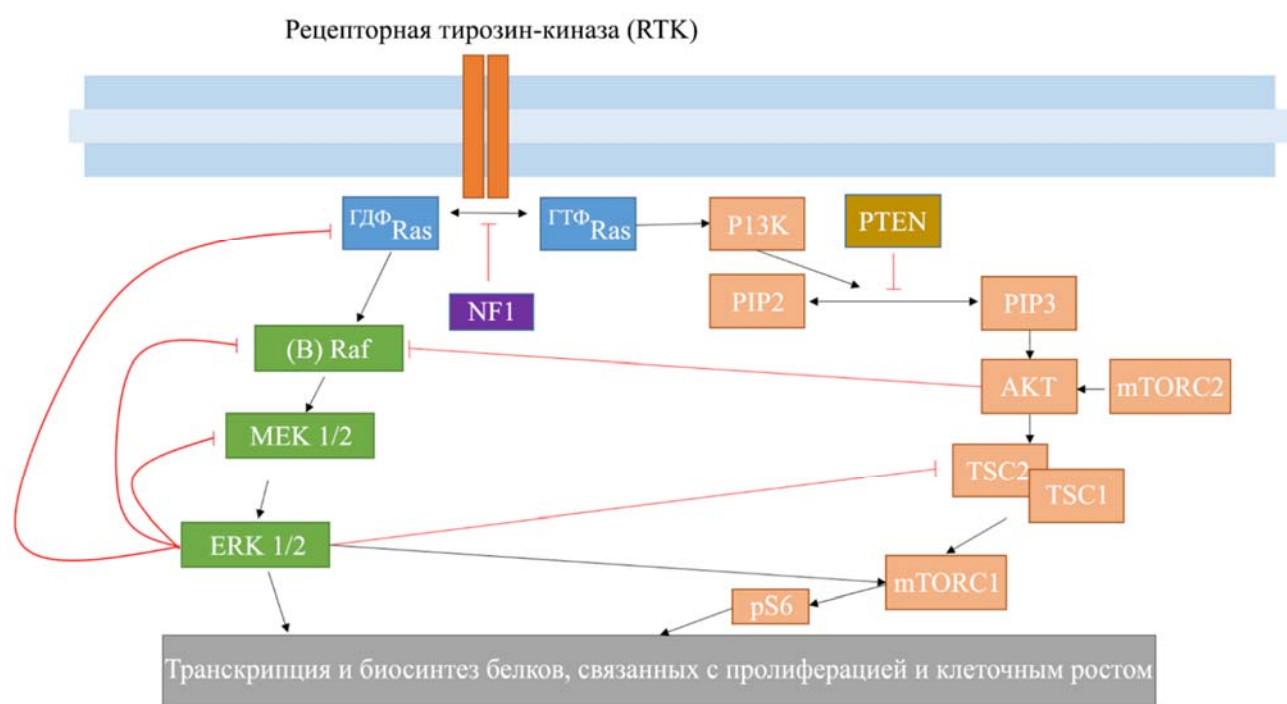


Рисунок 1.1 – Каскад наиболее значимых реакций, изменения в которых наиболее часто встречаются в пилоидных астроцитах (черными стрелками изображен каскад иерархических активирующих влияний, красными стрелками - ингибирующие влияния; ГДФ – гуанозиндифосфат; ГТФ – гуанозинтрифосфат)

Помимо описанных, существует еще множество каскадов, нарушение которых встречается в ПА, однако, в данный момент их окончательное значение для диагностики и лечения требует дальнейшего изучения. Перспективным направлением нейроонкологии является определение молекулярно-генетических альтераций в опухолях различной локализации. Было показано, что ПА некоторых локализаций имеют разное соотношение типов нарушения каскадов. Наиболее показательным в данном случае является тандемная дупликация 7q34, которая приводит к слиянию генов KIAA1549 и BRAF (BRAF fusion), и точечные мутации гена BRAF (BRAF V600E). Так, в ПА, локализованных в мозжечке, слияние генов встречается почти в 98% случаев, в то время как точечные мутации встречаются

только в 2% случаев. Аналогичная картина наблюдается в ПА ствола мозга (80% и 10%), а при диэнцефальной локализации соотношение меняется, и частота точечных мутаций доходит до 33%, а слияние уменьшается до 62%. Распределение в опухолях, локализованных в гемисферах большого мозга, составляет 50% для слияния генов и до 13% точечных мутаций [9, 18, 24, 73, 121]. Данная информация может иметь большое значение для более детального понимания фундаментальных основ течения заболевания.

1.8 Анатомическая локализация

Анатомическое распределение пилоцитарных астроцитом демонстрирует четкую возрастную зависимость. Согласно данным крупного ретроспективного исследования Yu и соавт. (2026), включившего 650 пациентов с ПА, педиатрические опухоли значительно чаще возникали в задней черепной ямке, в то время как у взрослых пациентов преобладала супратенториальная локализация [117].

В исследовании Pisharody и соавт. (2025), представляющем собой крупнейшее на сегодняшний день сравнение клинического течения и геномного профиля ПА у детей и взрослых (315 детей и 29 взрослых), наиболее частыми локализациями были задняя черепная ямка (59,7% у детей, 51,7% у взрослых) и супраселлярная область (21,3% у детей, 24,1% у взрослых)[3]. Обращает на себя внимание то, что, хотя инфратенториальная локализация остается наиболее частой в обеих возрастных группах, ее доля у взрослых несколько ниже, что компенсируется ростом частоты других локализаций. Наиболее крупная серия из 798 детей с ПА указывает на следующее распределение – мозжечок 31.6%, зрительные пути и гипоталамус – 30.5%, большие полушария – 16%, ствол – 10% и спинальные ПА - 4,4% [25].

В литературе подчеркивается, что локализация в ЗЧЯ, преимущественно в мозжечке, является наиболее типичной для педиатрической ПА [90]. Кроме того, у детей чаще, чем у взрослых, наблюдаются опухоли зрительного пути и гипоталамуса, особенно в ассоциации с нейрофиброматозом 1 типа [90].

В исследовании V. Pisharody et al. было показано, что дети с ПА статистически значимо чаще страдают от обструктивной гидроцефалии ($p < 0,01$), что является прямым следствием преимущественной локализации опухоли в задней черепной ямке с обструкцией путей ликворооттока на уровне IV желудочка [3].

У взрослых пациентов спектр локализаций пилоцитарных астроцитом меняется, супратенториальная локализация встречается с сопоставимой или даже большей частотой по сравнению с инфратенториальной [90]. В исследовании H.N. Ryu et al. (2015) распределение у 20 взрослых пациентов было следующим: полушарие мозжечка — 5 пациентов (25%), червь мозжечка — 4 пациента (20%), гипоталамус — 3 пациента (15%), ствол мозга — 3 пациента (15%), полушарие головного мозга — 3 пациента (15%), боковой желудочек — 2 пациента (10%) [47].

Важно отметить, что в данной когорте у взрослых выявлены локализации, практически не встречающиеся у детей, в частности в полушариях большого мозга и внутрижелудочковая [47, 62]. В работе T. Woodiwiss et al. (2024), посвященной внутрижелудочковым ПА у взрослых, было показано, что в серии из 8 пациентов с медианой возраста 25 лет опухоль локализовалась в боковом желудочке (63%) и четвертом желудочке (37%) [92].

В государственном регистре Китая приводятся данные, что супратенториальная (церебральная) форма ПА у взрослых встречается чаще, чем у детей (до 70% супратенториально у взрослых против 20% у детей), и преимущественно локализуется в височной и теменной долях, со средним возрастом пациентов 22–26 лет [122]. Данные UNICAMP дополняют эту картину, указывая, что супратенториальные ПА у взрослых могут локализоваться в таламусе, базальных ганглиях и полушариях головного мозга.

Среди интрамедуллярных опухолей на долю ПА приходится около 20-30%, это второй по распространенности тип после эпендимом. Пик заболеваемости приходится на детей и подростков (0-19 лет), среди которых показатель достигает 0.064 на 100 000. У мужчин болезнь встречается чаще, чем у женщин [5, 66].

Молекулярные основы различий в локализации ПА

Современные исследования показывают, что различия в анатомической локализации ПА у детей и взрослых имеют под собой молекулярно-генетическую основу [117]. В работе N. Voronina et al. (2021) с использованием анализа профилей метилирования ДНК и радиоуглеродного анализа (nuclear bomb test-derived 14C) было продемонстрировано, что инфратенториальные ПА у детей и взрослых имеют общие генетические особенности и потенциально развиваются из клеток-предшественников на ранних этапах жизни [110]. В то время как, супратенториальные ПА у взрослых могут демонстрировать возраст- и локализационно-специфические особенности течения [110].

Исследование T. Yu et al. (2026) выявило, что у детей чаще наблюдаются BRAF-транслокации, в то время как у взрослых преобладают мутации BRAF V600E и не-BRAF альтерации [90]. Эти молекулярные различия могут быть связаны с разной эмбриональной предрасположенностью клеток к активации различных каскадов [3].

Прогностическое значение локализации в разных возрастных группах

Анатомическая локализация ПА оказывает существенное влияние на прогноз, при этом исходы при лечении опухолей различных локализаций различаются в разных возрастных группах. В исследовании Yu et al. (2026) было показано, что опухоли, расположенные в зрительном пути/срединных структурах и спинном мозге, ассоциировались с худшими исходами, независимо от возраста [90]. Анализ выживаемости с помощью метода Каплана-Мейера выявил, что пациенты с опухолями данных локализаций имеют более низкие показатели выживаемости без прогрессии [90].

В работе V. Pisharody et al. (2025) было установлено, что наличие BRAF-KIAA1549 слияния ассоциировано со значительно более короткой беспрогрессивной выживаемостью у детей (3,0 против 5,4 лет, $p=0,036$), тогда как у взрослых эта тенденция не достигла статистической значимости [3]. Это позволяет предположить, что прогностическое значение молекулярного подтипа,

коррелирующего с определенными локализациями, может варьировать в разных возрастных группах.

Н.Н. Ryu et al. (2015) отметили, что, хотя большинство случаев ПА в их исследовании имели доброкачественное течение, прогрессирование опухоли у взрослых характеризовалось более агрессивным клиническим течением по сравнению с педиатрическими пациентами [47]. У взрослых прогрессирование наступало раньше (0,3, 0,9 и 2,5 года против 3,0, 4,6 и 5,2 лет у детей) и сопровождалось нарастающей неврологической симптоматикой, в то время как у детей рецидивы часто были бессимптомными [47].

1.9 Прогностическое значение Ki-67 для ПА

Высокий индекс Ki-67 потенциально ассоциирован с более агрессивным поведением ПА у взрослых, особенно в отношении рецидивирования/прогрессирования, однако данные не являются полностью согласованными, и Ki-67 не следует использовать в качестве единственного прогностического маркера.

Ki-67 представляет собой маркер пролиферации: он оценивает процент ядер опухолевых клеток, находящихся в активной фазе клеточного цикла. Типичная пилоцитарная астроцитома характеризуется низким индексом Ki-67, зачастую очень низким при классической ПА, однако у взрослых пациентов данный показатель может демонстрировать более вариабельные значения. В когорте взрослых пациентов [38] медиана Ki-67 составила 2,8%, при этом значимой корреляции с выживаемостью без прогрессирования (ВБП) или общей выживаемостью (ОВ) обнаружено не было, тогда как в хирургической серии взрослых пациентов (2025 г.) было установлено, что более высокие индексы Ki-67 являются надёжным предиктором рецидивирования; авторы заключили, что Ki-67 может служить важным прогностическим маркером при ПА у взрослых [14].

Низкий индекс Ki-67 свидетельствует в пользу диагноза более типичной ПА низкой степени злокачественности, особенно в сочетании с тотальной резекцией, поверхностной локализацией, стабильной картиной при визуализации. Умеренно

или значительно повышенный индекс Ki-67, особенно при наличии фокальных «горячих точек», нарастании при рецидиве или в сочетании с некрозами, митозами, альтерациями ATRX/CDKN2A/B, биологическими особенностями, ассоциированными с NF1, или характеристиками метилирования, должен вызывать настороженность в отношении злокачественной/анапластической трансформации или астроцитомы высокой степени злокачественности с пилоидными свойствами (HGAP), а не обычной ПА. В настоящее время HGAP рассматривается как отдельная агрессивная нозологическая единица и характеризуется худшей выживаемостью по сравнению с ПА [57].

В практическом аспекте Ki-67 оптимально использовать в качестве вспомогательного маркера риска: он может служить обоснованием для более частого выполнения магнитно-резонансной томографии (МРТ), более веского рассмотрения молекулярного профилирования/классификации на основе метилирования и тщательной оценки на предмет остаточной опухоли или рецидива. Тем не менее прогноз при ПА у взрослых по-прежнему в значительной степени определяется радикальностью резекции, глубинной/инфратенториальной локализацией, неврологическим дефицитом, возрастом, индексом массы тела и молекулярным диагнозом. В сериях взрослых пациентов частота рецидивирования/прогрессирования составляла приблизительно 19,6–26%, а в одной когорте 2025 г. сообщалось о 50% рецидивов, что свидетельствует о менее предсказуемо доброкачественном течении ПА у взрослых по сравнению с детской ПА [38].

Учитывая данные нашей серии наблюдений и значения Ki-67 приводимые A. Sincu et al. [118] – 1-2% и D. Mitschang et al. [14] – до 4.7%, принято решение считать прогностически-значимым Ki-67>5.

1.10 Диагностика ПА

Клиническая картина

Клиническая картина ПА зависит от анатомической локализации опухоли и ее размеров.

Полушарная локализация ПА наиболее часто проявляется эпи-синдромом, общемозговой симптоматикой, прочие нарушения во многом зависят от локализации опухоли в доминантном или субдоминантном полушарии и воздействии на определенные доли мозга и проводящие пути.

Клиническая картина ПА зрительных путей формируется под воздействием медленно растущей опухоли на зрительный нерв, хиазму, гипоталамус и гипофиз, что приводит к триаде основных синдромов: зрительным нарушениям, эндокринопатии и гипоталамической дисфункции.

Ведущим и нередко первым симптомом является прогрессирующее снижение остроты зрения и сужение полей зрения, которое у детей младшего возраста может длительно оставаться незамеченным и проявляться частыми падениями или неуклюжестью; у взрослых пациентов опухоль клинически манифестирует значительно реже и может приводить к острому ухудшению состояния при кровоизлиянии в кисту [91].

В случаях вовлечения гипоталамо-гипофизарной области наблюдается эндокринная дисфункция (преждевременное половое развитие или дефицит гормонов), а при сдавлении ликворных путей развивается обструктивная гидроцефалия с интенсивными головными болями, тошнотой и рвотой; помимо этого, специфическим для детей раннего возраста проявлением может быть диэнцефальный синдром, характеризующийся выраженной потерей веса на фоне нормального аппетита [79, 86].

Клиническая картина ПА ствола головного мозга формируется под воздействием медленно растущей опухоли на жизненно важные структуры ЗЧЯ, что приводит к развитию очаговой неврологической симптоматике, внутричерепной гипертензии и гидроцефалии.

Ведущими проявлениями являются прогрессирующие очаговые неврологические нарушения, соответствующие зоне поражения ствола: глазодвигательные расстройства (двоение в глазах, парез взора), слабость в конечностях, нарушения чувствительности на лице и теле, а также бульбарные симптомы в виде дисфагии и дизартрии. При распространении опухоли на

четвертый желудочек или водопровод мозга развивается обструктивная гидроцефалия, которая у детей младшего возраста может манифестировать рвотой без предшествующей тошноты и утренними головными болями.

Наиболее часто ПА локализуется в ЗЧЯ, в связи с чем проявления заболевания напрямую связаны с анатомией этой области. В следствие роста опухоли часто происходит окклюзия ликворных пространств, что приводит к ликвородинамическим нарушениям.

Клиническая картина наиболее часто складывается из трех основных синдромов: гипертензионно-гидроцефального, вестибуло-мозжечкового и стволового.

Гипертензионно-гидроцефальный синдром –это наиболее частое и раннее проявление данного заболевания. Опухоль, расположенная в черве или полушариях мозжечка, может сдавливать IV желудочек или водопровод мозга, вызывая обструктивную гидроцефалию [34, 81], характеризующуюся головной болью, тошнотой, рвотой. Головная боль является самым распространенным симптомом. По данным одного из исследований, среди взрослых пациентов с ПА, головная боль встречалась в 90% случаев [13]. Боль часто носит распирающий характер, усиливается по утрам и при натуживании. Также к симптомам можно отнести глазодвигательные нарушения и менингеальные знаки, в редких случаях острые кровоизлияния в опухоль могут симулировать клинику субарахноидального кровоизлияния с появлением менингеальных симптомов и угнетением сознания. У детей младшего возраста эквивалентом головной боли могут быть вынужденное положение головы (кивошея), светобоязнь и слезотечение [31, 86].

Мозжечковый синдром обусловлен непосредственным поражением мозжечка и его проводящих путей и характеризуется нарушением походки и равновесия, головокружением, часто выявляется нистагм.

Стволовая симптоматика возникает при компрессии ствола головного мозга растущей опухолью или при ее распространении в область ножек мозга. Может проявляться глазодвигательными нарушениями (двоением в глазах), бульбарными

расстройствами, альтернирующими синдромами, слабостью в конечностях, нарушением чувствительности на лице.

Клиническая картина ПА спинальной локализации определяется медленным экспансивным ростом интрамедуллярной опухоли, что приводит к постепенному нарастанию неврологического дефицита на уровне поражения и ниже него, при этом острая манифестация встречается редко и обычно связана с внутриопухолевым кровоизлиянием.

Ведущим локальным симптомом является локальная или сегментарная боль в спине, нередко усиливающаяся в ночное время и в горизонтальном положении, которая часто становится первым проявлением болезни у детей и может сохраняться в течение нескольких месяцев до появления другой симптоматики. По мере роста опухоли присоединяются прогрессирующий нижний парапарез или тетрапарез (в зависимости от уровня поражения), нарушения чувствительности по проводниковому типу и расстройства функции тазовых органов по типу задержки или недержания мочи. У детей младшего возраста эквивалентом боли и слабости в конечностях может выступать отказ от ходьбы, регресс ранее приобретенных двигательных навыков и защитное положение тела, вынуждающее ограничивать движения позвоночника.

МРТ с парамагнитным усилением

МРТ с внутривенным контрастным усилением является «золотым стандартом» диагностики ПА. Типичная МР-картина ПА характеризуется хорошо отграниченным кистозно-солидным строением с наличием пристеночного узла, интенсивно накапливающего контрастный препарат. Кистозный компонент представлен гипоинтенсивным на T1 и гиперинтенсивным на T2 сигналом.

Однако, как подчеркивают P. Bruzzaniti et al. (2024) в систематическом обзоре, у взрослых пациентов ПА может имитировать другие новообразования. В частности, в области ММУ, ПА может иметь радиологические характеристики, сходные с вестибулярной шванномой или эпидермоидной кистой. При гипоталамической локализации ПА способна имитировать глиому высокой

степени злокачественности [32].

Диффузионно-взвешенная магнитно-резонансная томография

Показатель коэффициента диффузии (ADC) является важным дифференциально-диагностическим критерием. В исследовании Vasco Aragao и соавт. (2014) с участием 38 пациентов (16 с ПА и 22 с астроцитами высокой степени злокачественности) было показано, что значения ADC при ПА достоверно выше ($1,5 \times 10^{-3} \pm 0,4$ против $1,2 \times 10^{-3} \pm 0,3$; $p = 0,01$), что отражает более низкую клеточную плотность. Пороговое значение $ADC \leq 1,60$ позволило дифференцировать ПА от астроцитом высокой степени злокачественности с оптимальной чувствительностью и специфичностью [49].

Перфузионно-взвешенная МРТ (PWI)

Относительный объем мозгового кровотока (rCBV) при ПА достоверно ниже по сравнению с высокоградиентными астроцитами ($1,4 \pm 0,9$ против $3,3 \pm 1,4$; $p = 0,0008$). Пороговое значение $rCBV \geq 1,33$ демонстрирует 100% чувствительность и 67% специфичность для дифференциальной диагностики астроцитом высокой степени злокачественности. Низкие показатели перфузии отражают отсутствие неоангиогенеза, характерного для злокачественных глиом [49].

Магнитно-резонансная спектроскопия

Метаболический профиль ПА характеризуется значительно более низкими соотношениями липид-лактат/креатин в опухоли по сравнению с астроцитами высокой степени злокачественности ($8,3 \pm 11,2$ против $43,3 \pm 59,2$; $p = 0,03$). Отсутствие выраженных липид-лактатных пиков, сочетающееся с отсутствием некрозов, является важным дифференциально-диагностическим признаком. Кроме того, при ПА наблюдается повышение уровня миоинозитола, что отличает ее от более агрессивных глиом [49].

Спиральная компьютерная томография

В современной клинической практике спиральная компьютерная томография (СКТ) обычно не является основным методом для диагностики ПА, однако, может применяться при экстренных ситуациях и использоваться для выявления кальцинатов или при невозможности выполнения МРТ.

Наиболее частым КТ-признаком является кистозное образование с солидным пристеночным узлом. Взрослая ПА также может выглядеть как полностью солидная масса или как образование смешанной кистозно-солидной структуры. Солидный компонент имеет плотность, близкую к плотности серого вещества мозга (изо- или слегка гиподенсный). После внутривенного введения контрастного вещества практически всегда наблюдается его яркое и гетерогенное усиление, кистозный компонент имеет плотность сопоставимую с цереброспинальной жидкостью (ликвором). Перитуморозный отек выражен минимально, что отражает медленный, неинфильтративный рост опухоли. Кальцификация встречается нечасто, в то время как внутриопухолевое кровоизлияние может наблюдаться примерно в 25% случаев, согласно данным по некоторым морфологическим вариантам ПА (пиломиксоидная астроцитома) [94].

Позитронно-эмиссионная томография

Позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ) является ценным методом функциональной нейровизуализации, который предоставляет важную дополнительную информацию при диагностике и ведении ПА как у детей, так и у взрослых, особенно в случаях, когда данные структурной МРТ оказываются недостаточными или неоднозначными. Несмотря на то, что ПА относится к опухолям I степени злокачественности по классификации ВОЗ и имеет благоприятный прогноз, её проявления при различных методах ПЭТ могут быть переменными и даже имитировать признаки более агрессивных новообразований, что требует от специалистов осведомленности об особенностях метаболизма этой опухоли в разных возрастных группах. У детей пилоидные астроцитомы являются наиболее частыми первичными опухолями головного

мозга, и в педиатрической практике ПЭТ с аминокислотами часто используется для уточнения характера образования. Например, в проспективном исследовании R.A. Beuriat et al. (2024) [95] с участием детей с опухолями ЗЧЯ было показано, что все пилоидные астроцитомы демонстрируют визуально повышенное накопление ^{11}C -метионина (MET), при этом среднее значение стандартизированного уровня накопления (SUV_{max}) для опухолей I степени составило 2,5 (диапазон 1,7–3,0), что было достоверно ниже, чем для высокозлокачественных новообразований IV степени (SUV_{max} 3,8), что позволяет использовать MET-ПЭТ для неинвазивной оценки степени злокачественности. Однако с другим трейсером, ^{18}F -флуциклином, описан клинический случай H. Koga et al. (2025) [117], когда у 5-летнего ребенка с подозрением на глиому ПЭТ показала высокое накопление препарата (SUV_{max} 2,37; TBR 3,56), что было расценено как признак высокозлокачественной опухоли, но гистологическое исследование подтвердило пилоидную астроцитому I степени слиянием KIAA1549-BRAF. Этот случай демонстрирует, что высокое накопление РФП в ПА, обусловленное экспрессией аминокислотных транспортеров не всегда коррелирует со степенью злокачественности. У взрослых пациентов пилоидные астроцитомы встречаются значительно реже, и их визуализационная картина часто отличается от детской: классический признак в виде кистозного образования с усиливающимся пристеночным узлом наблюдается лишь в 32,3% случаев, тогда как опухоль чаще выглядит как солидное или гетерогенно усиливающееся образование, имитирующее высокозлокачественные глиомы, как отмечено в работах Y.W. Park et al. (2021, 2022) [6, 7]. В этих сложных случаях ПЭТ с O-(2-[^{18}F]фторэтил)-L-тирозином ([^{18}F]FET) играет ключевую роль. В ретроспективном исследовании Werner et al. (2026) у взрослых с отграниченными астроцитарными глиомами (к которым относятся и ПА) было показано, что измеримое накопление FET наблюдается в 65% опухолей I степени, но при этом показатели соотношения опухоль/мозг (TBR) для ПА были достоверно ниже ($P < 0,01$), чем для отграниченных глиом II или III степени, что помогает дифференцировать ПА от более агрессивных опухолей. Кроме того, в том же исследовании

продемонстрирована высокая точность FET-ПЭТ для отличия рецидива опухоли и пострadiационных изменений у взрослых: точность однократного сканирования составила 82%, а при серийном наблюдении достигла 100%, что крайне важно, поскольку лучевая терапия у взрослых применяется чаще, чем у детей. Обобщая, можно заключить, что ПЭТ предоставляет важную метаболическую информацию, которая должна интерпретироваться в комплексе с данными МРТ и клинической картиной, однако интерпретация результатов существенно зависит от возраста пациента: у детей РФП (МЕТ, флуцикловин) часто показывают высокое накопление в ПА, что может ложно расцениваться как признак злокачественности, тогда как у взрослых ПЭТ с FET позволяет отличить ПА от высокозлокачественных глиом по более низким значениям TBR и обладает высокой точностью в дифференцировке рецидива и лучевых изменений [39]. Таким образом, ПЭТ является мощным дополнительным инструментом, но требует высокой квалификации и учета возрастных особенностей для принятия правильных диагностических и лечебных решений.

1.11 Лечение

Лечение супратенториальных пилоцитарных астроцитом у взрослых в настоящее время пересматривается, поскольку прежняя парадигма об их исключительно доброкачественном течении подвергается сомнению. Исследование 2025 года, проанализировавшее исходы лечения 32 взрослых пациентов, показало, что общая частота рецидивов достигает 50%, при этом тотальная резекция (GTR) при супратенториальной локализации была достигнута лишь в 43% случаев, что хоть и выше, чем при инфратенториальных опухолях (33%), но все же указывает на значительные хирургические сложности. Дополнительным прогностическим фактором риска рецидива служит не столько объем резекции, сколько высокий индекс пролиферации Ki-67, что требует персонализированных, биомаркер-ориентированных стратегий после операции. Было также обнаружено, что мутации BRAF встречаются лишь в 38% рецидивирующих случаев, что подчеркивает отличный от детского молекулярный

профиль взрослых. Таким образом, стандартная максимально безопасная резекция остается основой лечения, однако за ней должно следовать тщательное динамическое наблюдение с обязательным молекулярно-генетическим тестированием для определения дальнейшей тактики, особенно учитывая, что пятилетняя летальность в 6% была связана исключительно с агрессивным гистологическим вариантом — астроцитомой высокой степени злокачественности с пилоидными признаками (HGAP) [14].

Современные данные подтверждают целесообразность выжидательной тактики с ЛТ, так как большинство взрослых пациентов остаются стабильными после STR без дополнительного лечения. Тем не менее, ретроспективные исследования демонстрируют, что адъювантная ЛТ значительно увеличивает период безрецидивной выживаемости, хотя и не влияет на общую выживаемость. В связи с риском поздних осложнений и возможной малигнизации, в том числе у пациентов с нейрофиброматозом 1 типа, предпочтение отдается стереотаксическим методикам, таким как радиохирургия, обеспечивающим высокую конформность и снижение облучения нормальных тканей. Результаты стереотаксической радиохирургии у взрослых демонстрируют показатели безрецидивной выживаемости 81.7% через 5 лет, что подтверждает ее эффективность в качестве адъювантной терапии или метода контроля заболевания при прогрессировании. Таким образом, лучевая терапия сохраняет важную роль в комплексном лечении супратенториальных ПА у взрослых, однако ее применение должно быть строго обосновано и индивидуализировано с учетом рисков и преимуществ [15, 104, 119].

Лечение ПА зрительных путей подразумевает преимущественно химио- и лучевое лечение; в связи с тем, что целью является долгосрочная стабилизация при сохранении зрения [45].

Химиотерапия остается стандартом терапии первой линии, особенно у детей. Наиболее распространенным протоколом является комбинация карбоплатина и винкристина. При рецидиве повторная химиотерапия на основе карбоплатина эффективна, хотя необходимо следить за кумулятивной токсичностью, которая может привести к нарушению функции почек [106].

Большинство авторов считают тотальную резекцию слишком опасной из-за риска слепоты или повреждения гипоталамуса. Однако опытные центры сообщают о случаях, когда резекция была достигнута с хорошими функциональными результатами, при условии тщательного отбора пациентов и раннего проведения операции. Преднамеренная частичная резекция для уменьшения объема опухоли также может быть вариантом в экстренных ситуациях, таких как: быстро прогрессирующие зрительные нарушения или гидроцефалия [106].

Лучевая терапия эффективна для контроля роста опухоли и стабилизации зрения, исторически обеспечивая контроль более чем в 80% случаев. Несмотря на это, в настоящее время ее обычно откладывают, особенно у маленьких детей, из-за долгосрочных рисков, таких как вторичные опухоли, сосудистые осложнения и нейрокогнитивная или эндокринная токсичность. Стереотаксическая радиохирургия (Гамма-нож) является сфокусированной альтернативой, которая показывает хороший контроль опухоли и сохранение зрения с более низким профилем токсичности [2, 120].

Благодаря развитию методов молекулярного профилирования было установлено, что большинство этих опухолей имеют мутации в пути MAPK, а именно слияния BRAF или мутацию BRAF V600E, что позволило разработать новые методы терапии. Для опухолей с мутацией BRAF V600E применяется комбинации RAF-ингибиторов и MEK-ингибиторов (дабрафениб и траметиниб, верумафениб и кабимитиниб, энкорафениб и бинимитиниб). Для опухолей со слияниями BRAF используются ингибиторы MEK (траметиниб, кабимитиниб, бинимитиниб и селуметиниб). Систематический обзор 2025 года подтверждает, что ингибиторы MEK обеспечивают наиболее стабильные преимущества в выживаемости без прогрессирования, особенно при NF1-ассоциированных глиомах зрительного пути, а селуметиниб становится ведущим агентом с благоприятным профилем эффективности и безопасности. В настоящее время активно изучаются новые агенты и комбинированная терапия [44, 45, 99, 107]. Подход к лечению взрослых отличается. Если у детей эти опухоли, как правило, доброкачественные и имеют благоприятный прогноз, то у взрослых, в связи с

редкостью заболевания, стандарты лечения определены менее четко и часто экстраполируются из общих принципов терапии глиом низкой степени злокачественности.

Основой лечения является максимально безопасная хирургическая резекция, за которой может последовать наблюдение, лучевая терапия или химиотерапия. Лучевая терапия у взрослых значимую роль, особенно в случаях неоперабельных, остаточных или рецидивирующих опухолей. Химиотерапия не является рутинным подходом к лечению ПА, а остается резервом для случаев рецидива или прогрессирования, когда повторное хирургическое вмешательство или лучевая терапия неосуществимы [1]. Для прогрессирующих отграниченных глиом grade 1 – полихимиотерапия: прокарбазин, кармустин и винкристин или кармустин и винкристин (PCV или CV) в сочетании с лучевой терапией, темозоломид с лучевой терапией или без неё, монотерапия ломустинном/ кармустином/ темозоломидом, а также платиносодержащие схемы для ПА; кроме того, приоритет отдаётся таргетной терапии при наличии альтераций в генах BRAF, пути MEK или NTRK. С появлением данных о молекулярных нарушениях таргетная терапия, направленная на мутации BRAF, также становится важной опцией для взрослых пациентов с рецидивирующими глиомами [63, 111].

Тотальное удаление (GTR) опухоли традиционно считается предпочтительной стратегией, ассоциированной с наилучшим прогнозом. Однако цель полного удаления труднодостижима при локализации в стволе мозга или спинном мозге: в исследовании 2025 года GTR была достигнута лишь у 33% пациентов с инфратенториальными (включая стволовые) опухолями по сравнению с 43% при супратенториальных. Чаще выполняются субтотальная резекция (STR) или биопсия из-за высокого риска тяжелого неврологического дефицита. После операции общая частота рецидивов достигает 50%, при этом ключевым прогностическим фактором риска служит не столько объем резекции, сколько высокий индекс пролиферации Ki-67 [14]. Послеоперационная тактика зависит от радикальности удаления и молекулярного профиля. При полной резекции и Grade I допустимо динамическое наблюдение, учитывая медленный рост ПА и риски

адьювантной терапии. При наличии остаточной опухоли или рецидива применяются лучевая и химиотерапия [1].

В лечении спинальных астроцитом основной целью является максимально безопасная хирургическая резекция, которая при низкоквалифицированных формах, таких как пилоцитарная астроцитома, может обеспечить длительную выживаемость. Однако из-за деликатной природы спинного мозга достижение радикального удаления без тяжелых неврологических последствий часто невозможно, и в таких случаях, согласно обзору 2024 года, для не полностью резецированных опухолей Grade 2, а также для Grade 3 и 4, рекомендована послеоперационная лучевая терапия. Химиотерапия применяется при впервые диагностированных высокозлокачественных и рецидивирующих астроцитомах, но ее эффективность ограничена, в то время как спинальные глиомы демонстрируют высокую склонность к диссеминации по центральной нервной системе. Важнейшей современной опцией для лечения пилоцитарных астроцитом спинного мозга является таргетная терапия: ингибиторы BRAF и/или MEK показали свою эффективность, что становится частью персонализированного подхода к этим редким новообразованиям. Диагностика и лечение спинальных астроцитом представляют особую сложность, поскольку их молекулярные характеристики и клиническое поведение значительно отличаются от интракраниальных аналогов, что делает невозможным прямой перенос стандартных протоколов лечения глиом головного мозга на спинальную локализацию [15, 58, 84, 102, 116].

1.12 Злокачественная астроцитома с пилоидными свойствами (HGAP)

HGAP встречаются во всех отделах ЦНС, однако, наиболее часто локализуются в ЗЧЯ (до 62-74% случаев), реже встречаются в супратенториальных отделах (17-26%) и спинном мозге (7-10%) [79, 119].

Согласно исследованиям, клинические проявления HGAP не отличаются от таковых у ПА. Клиника и выраженность неврологического дефицита зависит преимущественно от анатомической локализации и объема опухоли и не имеет принципиальных особенностей по сравнению с ПА [119]. изучаемый подтип

опухолей имеет более агрессивное клиническое течение, чем ПА и другие доброкачественные глиомы. На это указывает и более короткий анамнез у пациентов с HGAP. Так, например, в работе K. Bender et al. период развития заболевания до операции составил в среднем 3 месяца, средний срок рецидива составлял 7,3 месяца (от 3,6 до 14 месяцев), а характер рецидива был представлен продолженным ростом [55].

Согласно литературным данным нейровизуализация HGAP практически не отличается от ПА. Некоторые опухоли могут иметь кольцевидное контрастирование, за счет чего рентгенологическая картина становится сходной с таковой при глиобластоме [57].

Морфологическая картина HGAP, в некоторых случаях, не позволяет достоверно отличать ее от ПА, ксантоастроцитомы и глиобластомы. Морфологически HGAP имеет умеренную клеточность сопоставимую с плеоморфными астроцитарными глиомами. Паттерн роста опухоли сравним с глиобластомой или плеоморфной ксантоастроцитомой.

Генетически HGAP схожи с ПА в связи с альтерацией сигнального пути MAPK и вовлеченностью NF1. Сигнальный путь белка опухолевого супрессора ретинобластомы (pRb) наиболее часто deregулируется за счет инактивации CDKN2A/B. Отдельным сигнальным путем, который нарушается в опухолях является альтерация транскрипционного регулятора ATRX. В половине случаев происходит одновременное поражение трех сигнальных путей [76]. Таким образом, в соответствии с классификацией ВОЗ опухолей ЦНС 2021 года наиболее значимыми маркерами для постановки диагноза являются генетическое исследование BRAF, NF1, ATRX и определение профиля метилирования CDKN2A/B [28].

На данный момент не существует стандартизированного подхода к лечению таких пациентов [26]. Лечебная тактика базируется прежде всего на выборе адъювантного лечения после максимально возможной хирургической резекции.

Выделение HGAP как отдельной нозологической формы, ее агрессивное течение требует разработки новых лечебно-диагностических алгоритмов. Тем не

менее HGAP является редкой группой опухолей даже по сравнению с пилоидными астроцитомами взрослых и не все пилоидные астроцитомы с агрессивным клиническим течением являются HGAP (Таблица 1.1.).

Таблица 1.1 - Сравнение характеристик ПА и HGAP

Признак	Пилоцитарная астроцитома	HGAP
Степень злокачественности ВОЗ	I	не присвоена конкретная степень злокачественности
ICD-O	9421/1	9421/3
Типичный возраст	Дети и молодые взрослые	Взрослые (медиана ~50 лет)
Клиническое течение	Медленное, благоприятное	Агрессивное, резистентное к терапии
Ключевые молекулярные изменения	Активация MAPK-пути (чаще KIAA1549-BRAF фузия)	Делеция CDKN2A/B, мутации NF1, атипичный профиль метилирования
Метод верификации	Гистология + FISH на BRAF фузию	Анализ профиля метилирования ДН

1.13 Понятие об агрессивном клиническом течении

Глобально под понятием агрессивности понимают склонность опухоли к раннему рецидиву, инвазии в прилежащие структуры и метастазированию по кровяному руслу и ликворопроводящим путям [19, 43, 51].

На данный момент существует ряд морфологических исследований, в которых указано, что наличие признаков анаплазии в препаратах ПА обуславливает агрессивное течение заболевания [10, 51, 115].

В отношении ПА злокачественное клиническое течение может быть определено как ранний рецидив заболевания, который наступает в сроки более раннее, чем в остальной популяции (5 или 10 лет) [23, 54], после проведенного адекватного лечения; озлокачествление, метастазирование и признаки анаплазии ПА [88]. Существенное значение имеет объем и радикальность хирургического лечения, потому что наиболее благоприятный прогноз имеют пациенты после GTR – gross total resection (тотальной резекции), пациенты после частичного удаления

опухоли должны анализироваться отдельно, в связи с тем, что субтотальное удаление негативно влияет на прогноз заболевания, признаки анаплазии приводят к рецидивам и прогрессированию заболевания в 30% случаев. Роль лучевой терапии как фактора рецидивирования опухоли остается дискуссионной [23, 38, 98].

К гистологическим критериям злокачественности относят наличие некроза, клеточной и ядерной атипии, наличие ангиогенеза, а также индекс пролиферативной активности (Ki-67) [87]. Было обнаружено, что ≥ 4 митотических фигур в 10 полях зрения при микроскопии, повышенная клеточность и ядерная атипия встречается всего в 0,9-1,7% [112], однако, = только в одной серии таких опухолей сообщалось о корреляции между «анапластическими особенностями» и агрессивным поведением [19].

Приводятся данные о том, что ПА у взрослых пациентов имеет тенденцию к более агрессивному течению и влечет за собой более раннюю смертность. [44] Так, D.R. Johnson et al. (2012) [92] продемонстрировали, что 5-летняя выживаемость пациентов в возрасте от 5 до 19 лет превышала 96%, в то время как у пациентов пожилого возраста (старше 60 лет) составляла 53%. При этом в исследовании G. Boschetti et al. (2020) [12] было продемонстрировано, что анатомическая локализация у взрослых пациентов принципиально не влияет на риск рецидива при условии радикального удаления.

Помимо этого, существуют специфические иммуногистохимические и молекулярно-генетические характеристики, которые говорят об агрессивности ПА и глиом в целом. Так, например, точечные мутации KIAA1549-BRAF в большинстве случаев говорят об «обычном» или доброкачественном течении заболевания, в то же время мутация FGFR1 может рассматриваться как значимый прогностический признак при рецидивах астроцитом [93].

Накопление данных позволило более детально проанализировать «неопределенный» статус ПА в контексте доброкачественного образования. Понятие агрессивного клинического течения у взрослых пациентов складывается из нескольких ключевых и взаимосвязанных признаков. Уменьшение 5-летней

выживаемости почти в 2 раза у взрослых старше 60 лет указывает на менее благоприятный прогноз [48], однако стоит отметить что на срок общей выживаемости данной группы пациентов могут влиять и другие конкурирующие и/или фоновые заболевания. Тем не менее сам по себе взрослый и, особенно, пожилой возраст является независимым и мощным фактором риска неблагоприятного исхода [92].

Не менее значимым компонентом агрессивного течения ПА у взрослых пациентов является высокая частота рецидивирования, которая радикально отличается от таковой в педиатрии. В крупных когортных исследованиях сообщается о частоте рецидивов, достигающей 42% [15] и даже 50%, при этом среднее время до повторного роста опухоли может составлять менее двух лет, например, около 19.4 месяца по данным D. R. Johnson et al. и D. Mitschang et al. [14, 92]. Такая склонность к рецидивированию, несмотря на гистологически доброкачественный диагноз, указывает на глубокие биологические различия между детскими и взрослыми опухолями. Важнейшим гистопрогностическим маркером, позволяющим предвидеть агрессивное поведение, признан индекс пролиферативной активности Ki-67, высокие значения которого напрямую коррелируют с повышенным риском рецидива [14, 92]. Учитывая неблагоприятный прогноз ПА у взрослых, при первичной операции необходимо стремиться к тотальной резекции (GTR). Адъювантная лучевая терапия после резекции остаётся спорной. Чаще всего её применяют после биопсии, когда резекция невозможна. Рандомизированных данных об эффективности облучения после STR или GTR нет. Единственное проспективное исследование показало благоприятный прогноз без немедленной лучевой терапии, однако пациенты старше 50 лет в нём не участвовали, а выживаемость была выше, чем в данных SEER. В то же время некоторые ретроспективные данные связывают облучение с улучшением выживаемости без прогрессирования [46].

Анатомическая локализация может также является предиктором агрессивного поведения. У взрослых ПА достоверно чаще, чем у детей, располагается супратенториально, нередко поражая глубокие структуры больших

полушарий, таламус или ствол мозга [15]. Такое расположение в функционально значимых и труднодоступных зонах часто делает невозможным выполнение тотальной резекции, которая является главным фактором благоприятного прогноза и контроля над болезнью [61]. Параллельно с этим наблюдаются фундаментальные молекулярно-генетические отличия от педиатрических случаев. Характерная для детской ПА дупликация или слияние гена KIAA1549-BRAF, являющаяся драйверной и ассоциированная с индолентным течением, у взрослых встречается значительно реже [36]. Напротив, во взрослой популяции с большей частотой выявляются мутация BRAF V600E и другие не-BRAF-альтерации, которые могут быть связаны с иным сигнальным путем канцерогенеза и менее предсказуемым прогнозом. Примечательно, что у взрослых даже наличие слияния BRAF не служит однозначным предиктором хорошего исхода, как это наблюдается у детей.

Дополнительным аспектом, осложняющим понимание агрессивного поведения ПА у взрослых, является проблема дифференциальной диагностики с недавно выделенной в классификации ВОЗ нозологической формой — высокодифференцированной астроцитомой с пилоидными чертами, или HGAP. Эта опухоль практически всегда возникает во взрослом возрасте и характеризуется крайне агрессивным течением, и по данным отдельных работ именно на ее долю могут приходиться все летальные исходы в когортах, изначально маркированных как ПА [90]. HGAP имеет собственный молекулярный профиль с частой делецией CDKN2A/B, что делает ее принципиально иным заболеванием. Следовательно, агрессивное клиническое течение пилоцитарной астроцитомы у взрослых — это феномен, в основе которого лежат нерадикальность хирургии из-за сложной локализации, особенности возрастной молекулярной биологии и высокий риск ошибочной диагностики агрессивных опухолей схожих с ПА. Истинное понимание этого требует обязательного комплексного подхода, включающего точную оценку индекса Ki-67, углубленное молекулярно-генетическое профилирование для верификации диагноза и исключения HGAP, и осознание того, что взрослый возраст сам по себе диктует необходимость более пристального наблюдения и, вероятно, более персонализированных терапевтических стратегий.

ГЛАВА 2 МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1 Дизайн исследования

Исследование по дизайну – наблюдательное, продольное, когортное, ретроспективное, одноцентровое. Для выявления данной 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), старше 18 лет, для которых были доступны развернутые результаты гистологического исследования, протокола операции и была возможность уточнить дату установления диагноза; к критериями не включения относили пациентов с другим гистологическим диагнозом (случаи пересмотра, изменения диагноза), недоступность результатов гистологического исследования, протокола операции, отсутствие даты установления диагноза и наличие конкурирующего заболевания ЦНС; исключались пациенты с другими причинами смерти, погибшие при первичной госпитализации (Таблица 2.1).

В соответствии со сформулированными критериями была произведена выгрузка медицинских карт пациентов старше 18 лет с морфологическим диагнозом ПА (ICD-O code 9421/1) прооперированных в ФГАУ НМИЦ нейрохирургии им. Н.Н. Бурденко МЗ РФ в период с 2017 по 2022 гг. Для расчета распространенности пилоидных астроцитов с агрессивным клиническим течением было посчитано общее количество взрослых пациентов, оперированных в период 2017-2022 гг., всего было обнаружено 308 карт пациентов. Для отбора пациентов и формирования групп сравнения были отобраны пациенты, прооперированные в 2018 году (для сбора информации об общей выживаемости и безрецидивной выживаемости пациентов).

Таблица 2.1 - Критерии включения, невключения, исключения

Наименование критерия			
№	Включения	Невключения	Исключения
1	Гистологический диагноз «Пилоидная астроцитомы» (по регистру ICD-O 9421/1)	Другой гистологический диагноз, гистологический диагноз «Пилоидная астроцитомы» (по классификатору ICD-O 9421/1) при первом заборе материала, впоследствии пересмотренный	Смерть в связи с другими причинами (кроме прогрессирования основного заболевания) в течение наблюдательного периода
2	Возраст пациентов старше 18 лет	Недоступность результатов гистологического исследования	Смерть пациента при первичной госпитализации
3	Доступность результатов гистологического исследования	Недоступность протокола операции	
4	Доступность протокола операции	Отсутствие даты установки диагноза	
5	Наличие даты установления диагноза	Наличие конкурирующего онкологического заболевания ЦНС	

2.2 Демографические данные

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].

Одна пациентка скончалась в стационаре 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 катамнестического наблюдения) за 2018 год (Рисунок 2.2.).

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 (Рисунок 1.2.).



Рисунок 1.2 - Блок-схема разделения пациентов на группы и подгруппы

Было спланировано клиническое исследование – обсервационное, продольное, когортное, ретроспективное, одноцентровое клиническое исследование. Всего в исследование было включено 92 пациента. Пациенты были

разделены на две группы.

В группу 1 было включено 26 пациентов. Среди них 4 с диагнозом, установленным в детском возрасте (до 18 лет) и 22 пациента с диагнозом, установленным во взрослом возрасте. Среди них: 9 женщин и 13 мужчин. Средний возраст пациентов группы составил 41 год, средний возраст женщин – 38 лет, мужчин – 43 года.

Среди них в группе «обычного» течения заболевания было 65 пациентов (Группа 2). Среди них 27 мужчин и 38 женщин.

Средний возраст пациентов в группе 2 составлял 35 лет (медиана 34 лет), среди них для женщин 37 лет (медиана – 35 лет), для мужчин – 32 года (медиана 27 лет). Соотношение мужчин и женщин составило 38 : 27.

Дополнительно были отобраны все пациенты с гистологическим диагнозом «злокачественная астроцитома с пилоидными свойствами», таким образом, был выявлен один пациент (Рисунок 2.2).



Рисунок 2.2 - Блок-схема клинического исследования

2.3 Анатомическая локализация

Для корректного определения анатомической локализации новообразования был проведен детальный анализ медицинских карт пациентов. В анализ включались входные и выходные данные диагноза, название протокола операции, содержание протокола операции, данные нейровизуализации (при наличии), данные консультаций врачей-нейрохирургов, рентгенологов, радиологов, онкологов. В ходе анализа анатомическую локализацию удалось установить для 74 пациентов (100%), оперированных в 2018 году. Подробно распределение по анатомическим областям представлено в таблице 2.2. и на рисунке 2.3.

Таблица 2.2 - Анатомическая локализация ПА у взрослых пациентов, оперированных в 2018 году

Анатомическая локализация		n	%
Большой мозг	Лобная доля	3	18
	Височная доля	5	
	Теменная доля	2	
	Затылочная доля	2	
	Мозолистое тело	1	
Хиазма и зрительный нерв		7	9
Таламус		6	8
Ствол	Средний мозг	8	22
	Мост	5	
	Продолговатый мозг	3	
Спинной мозг	Шейный отдел	2	4
	Грудной отдел	1	
Мозжечок		29	39
Итого		74	100

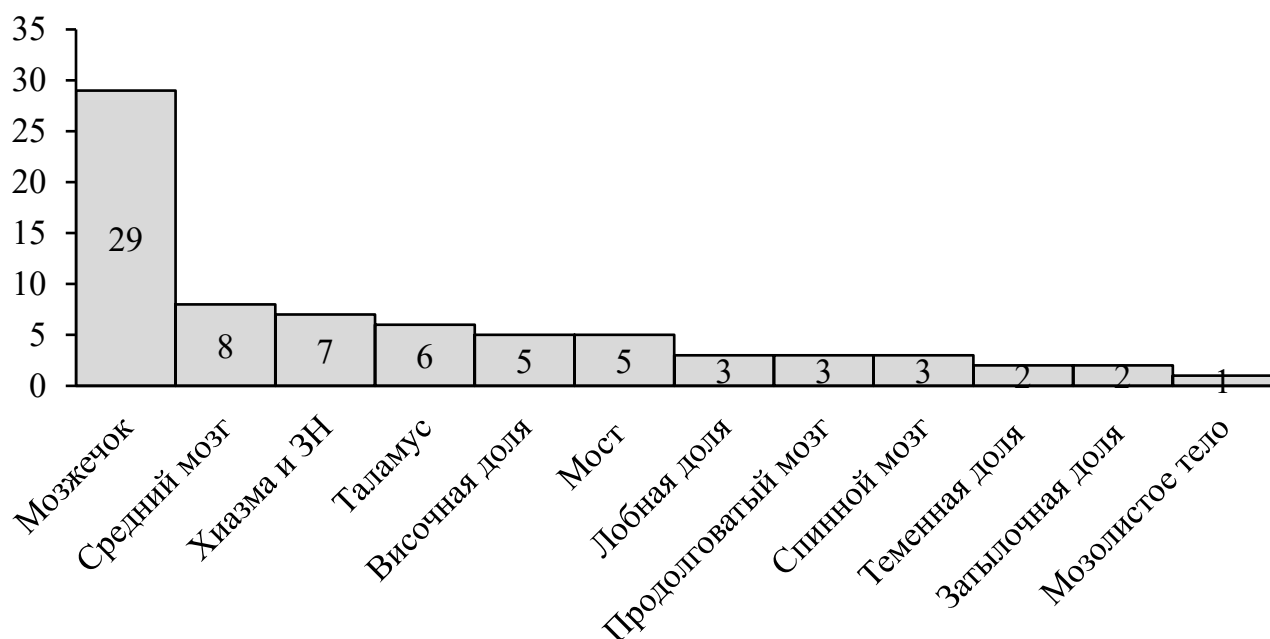


Рисунок 2.3 - Анатомическая локализация пилоидных астроцитом у взрослых пациентов, оперированных в 2018 году (по убыванию частоты встречаемости)

Далее был проведен анализ анатомической локализации у пациентов в группах 1 и 2. Анализ подробно представлен в таблице 2.3. и на рисунке 2.4.

Таблица 2.3 - Распределение пилоидных астроцитом по анатомической локализации среди пациентов в группах 1 и 2 (включены только пациенты, оперированные во взрослом возрасте)

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			5
Хиазма и зрительный нерв			2	6	1
Стебель	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	2	9	16
Итого		22		65	

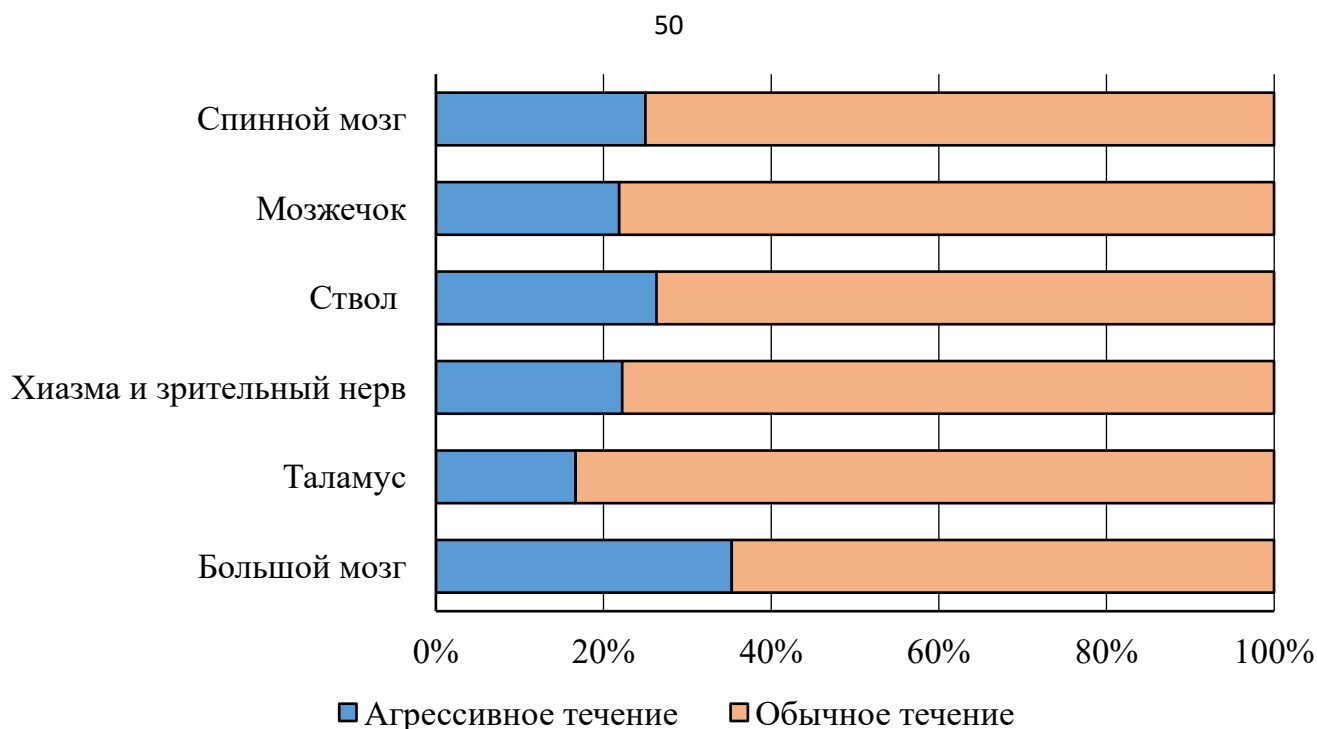


Рисунок 2.4 - Процентное соотношение опухолей по анатомической локализации и их распределение между группами в рамках генеральной совокупности

2.4 Морфологические, иммуногистохимические и молекулярно-генетические методы исследования

Морфологическое исследование

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 года (используются критерии для 4-ого издания в связи с ретроспективным характером исследования).

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) (Рисунки 2.5 и 2.6.) или пилоидное астроцитное новообразование с единичной альтерацией MAPK каскада.

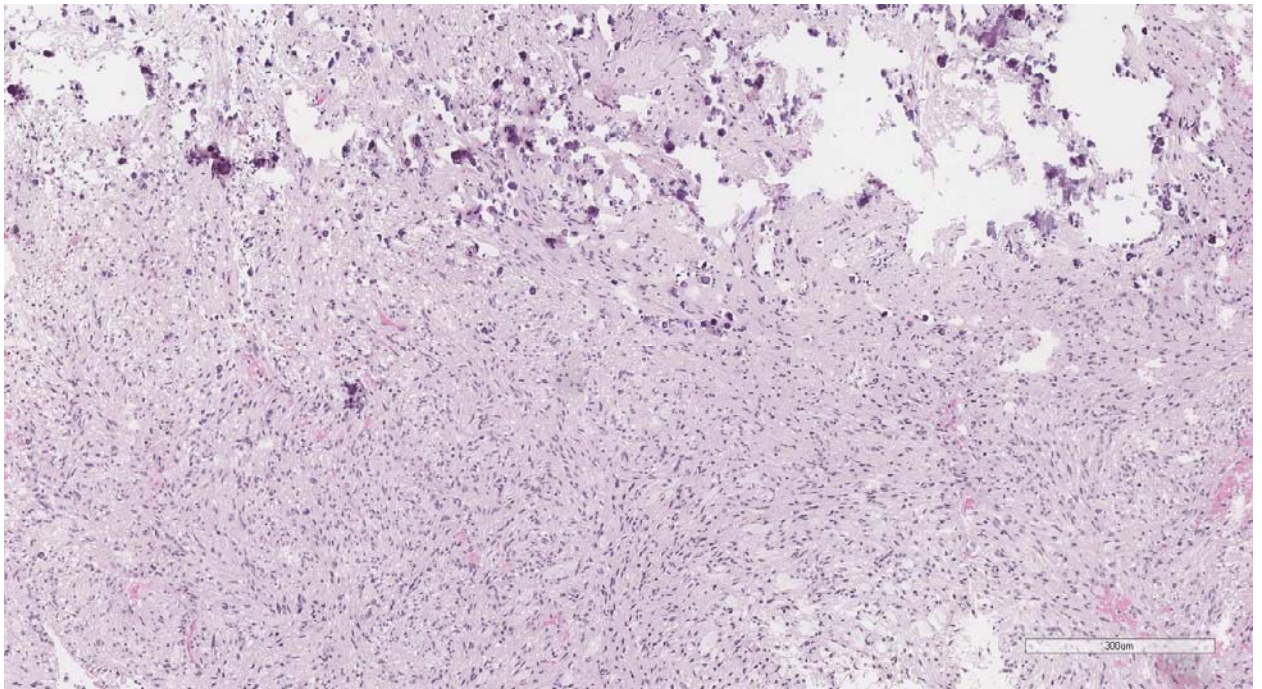


Рисунок 2.5 Микроскопический препарат пилоидной астроцитомы. Окраска гематоксилином и эозином. Определяются плотно-прилегающие биполярные клетки с волосовидными отростками, эозинофильные гранулярные тельца, волокна Розенталя. Увеличение x340

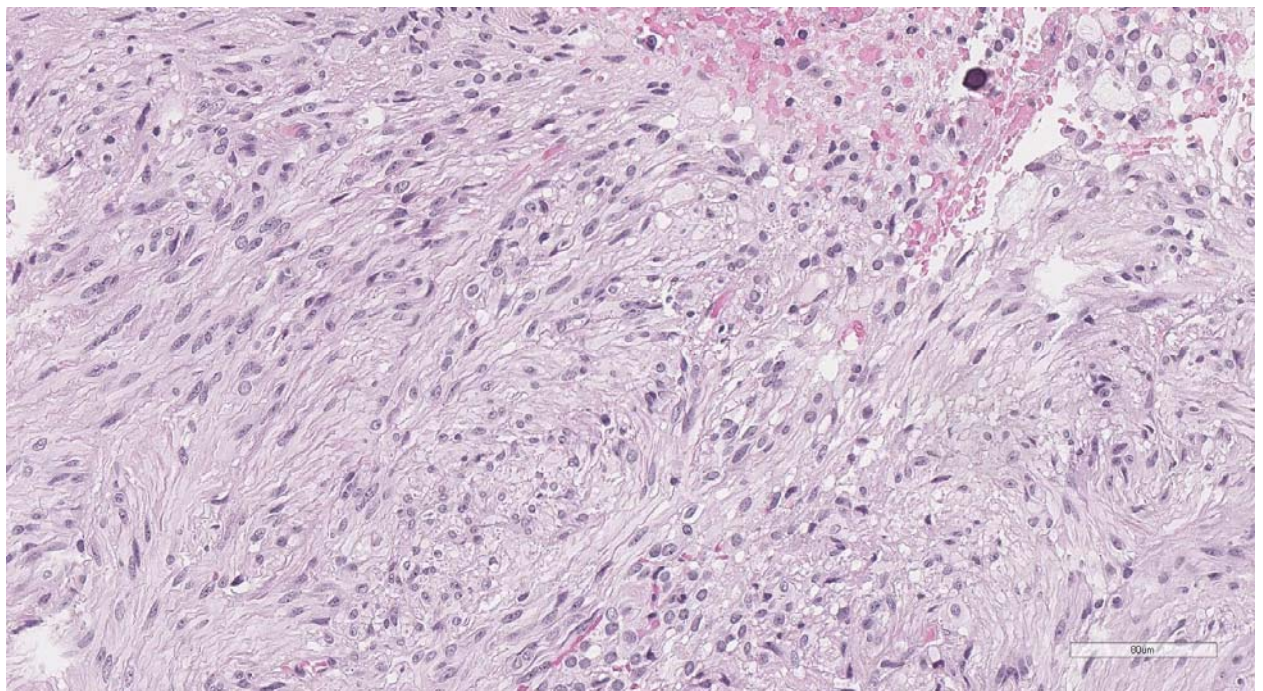


Рисунок 2.6 Микроскопический препарат пилоидной астроцитомы. Окраска гематоксилином и эозином. Определяются плотно-прилегающие биполярные клетки с волосовидными отростками, следы кровоизлияний, волокна Розенталя. Увеличение x1000

Злокачественная трансформация определялась как изменение гистологического диагноза при последовательных исследованиях, что не позволяло установить диагноз ПА или появлялись признаки, свидетельствующие о наличии анапластических изменений.

К признакам анаплазии относят наличие ядерной и клеточной атипии, количество митозов более 4 на поле зрения, псевдополисадные некрозы (Рисунок 2.7).

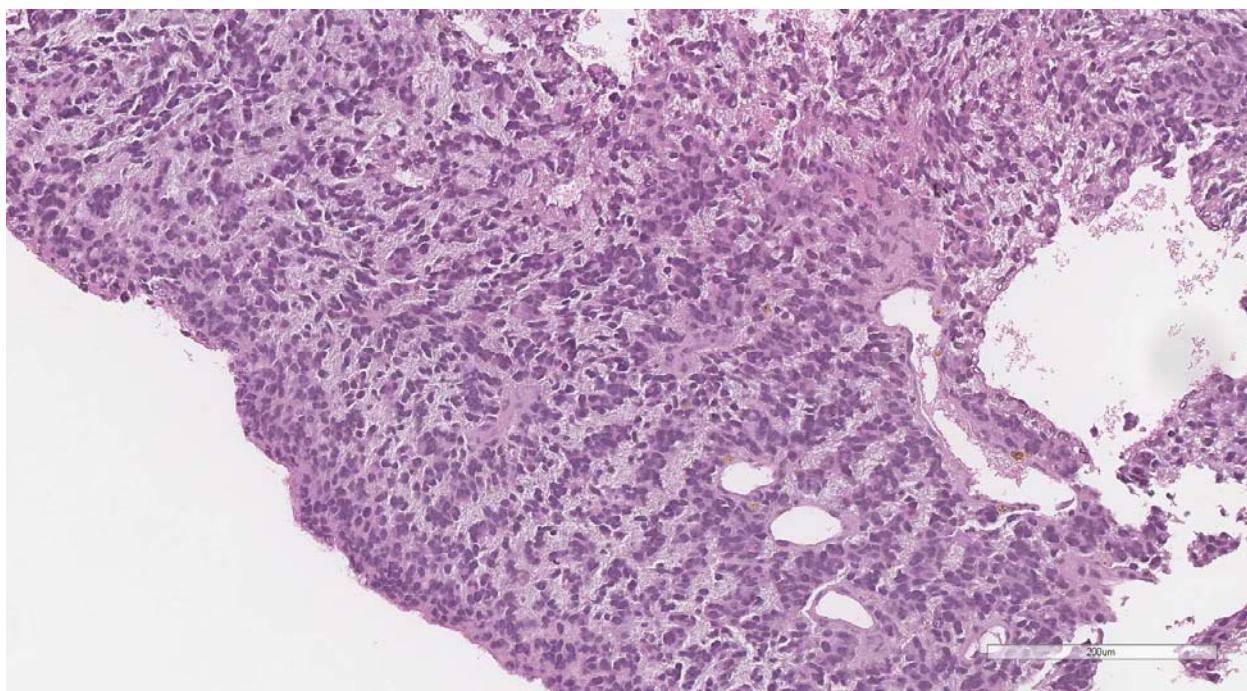


Рисунок 2.7 Микроскопический препарат пилоидной астроцитомы со злокачественной трансформацией. Отмечено нарастание клеточной плотности и полиморфизма. Окраска гематоксилином и эозином. Увеличение x650

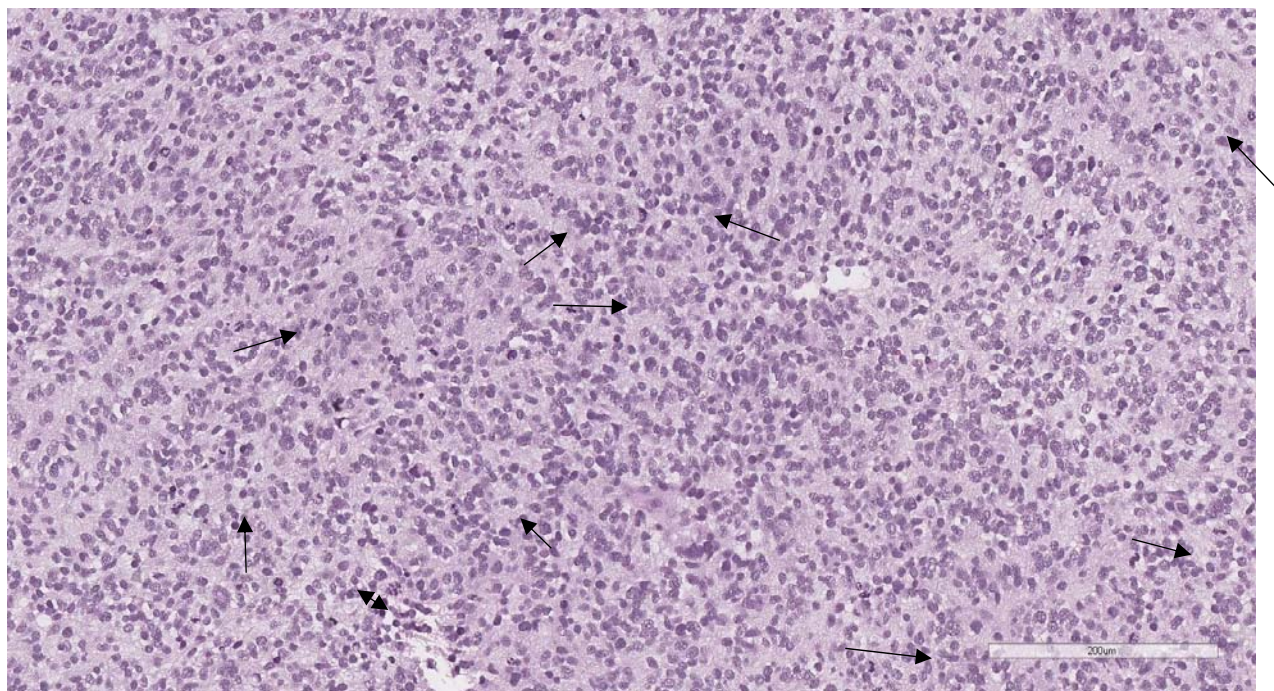


Рисунок 2.8 Микроскопический препарат пилоидной астроцитомы со злокачественной трансформацией. Окраска гематоксилином и эозином. Увеличение x650. Стрелками отмечены многочисленные фигуры митозов

Микроскопическое строение пилоидных астроцитом

Микроскопически ПА характеризуется низкой и умеренной клеточностью, неинфильтративным характером роста, гиалинизацией сосудов с очагами кровоизлияний, гломерулоидной пролиферацией сосудов, наличием пилоидов, волокон Розенталя и низкой митотической активностью.

Микроскопическое исследование проводилось во всех случаях.

Иммуногистохимический анализ

В рамках иммуногистохимического исследования проводился анализ экспрессии Ki-67 (Рисунок 2.9 и 2.10.), синаптофизина, нейрофиламентов, виментина, глиофибрилярного кислого белка (GFAP) (Рисунок 2.11.), 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 2.9 - Экспрессия пролиферативного маркера Ki-67 (до 15%).
Увеличение x200

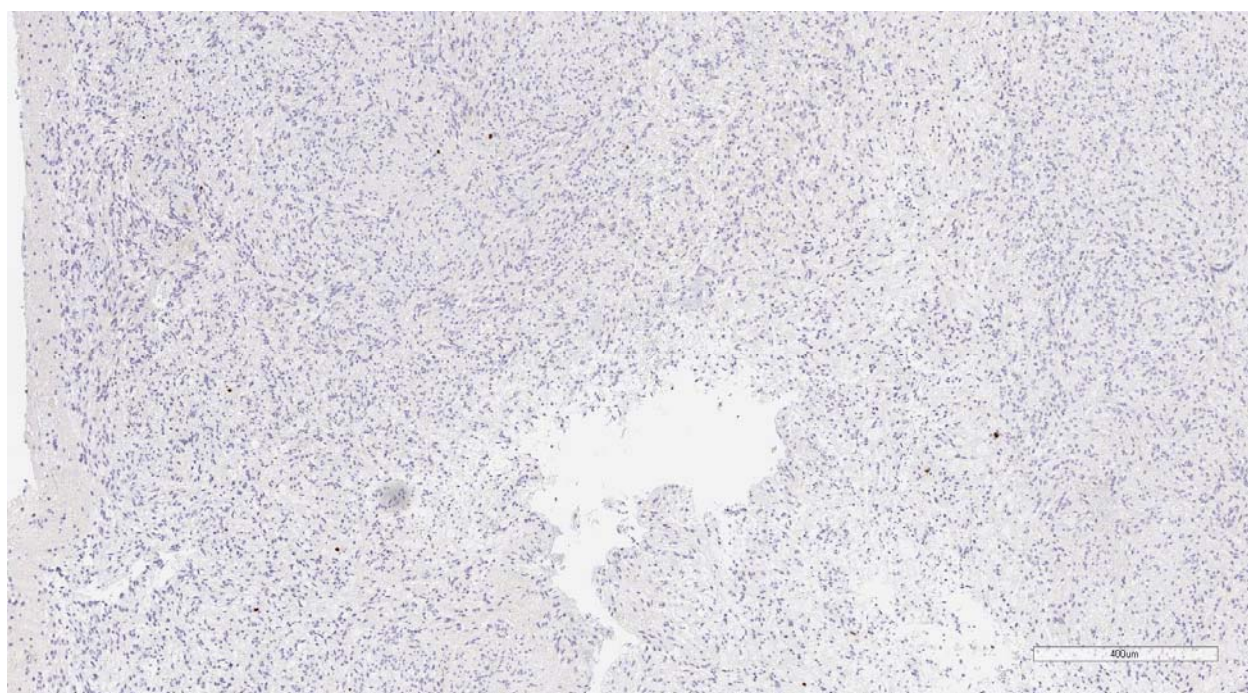


Рисунок 2.10 - Экспрессия пролиферативного маркера Ki-67 (1-2%).
Увеличение x250

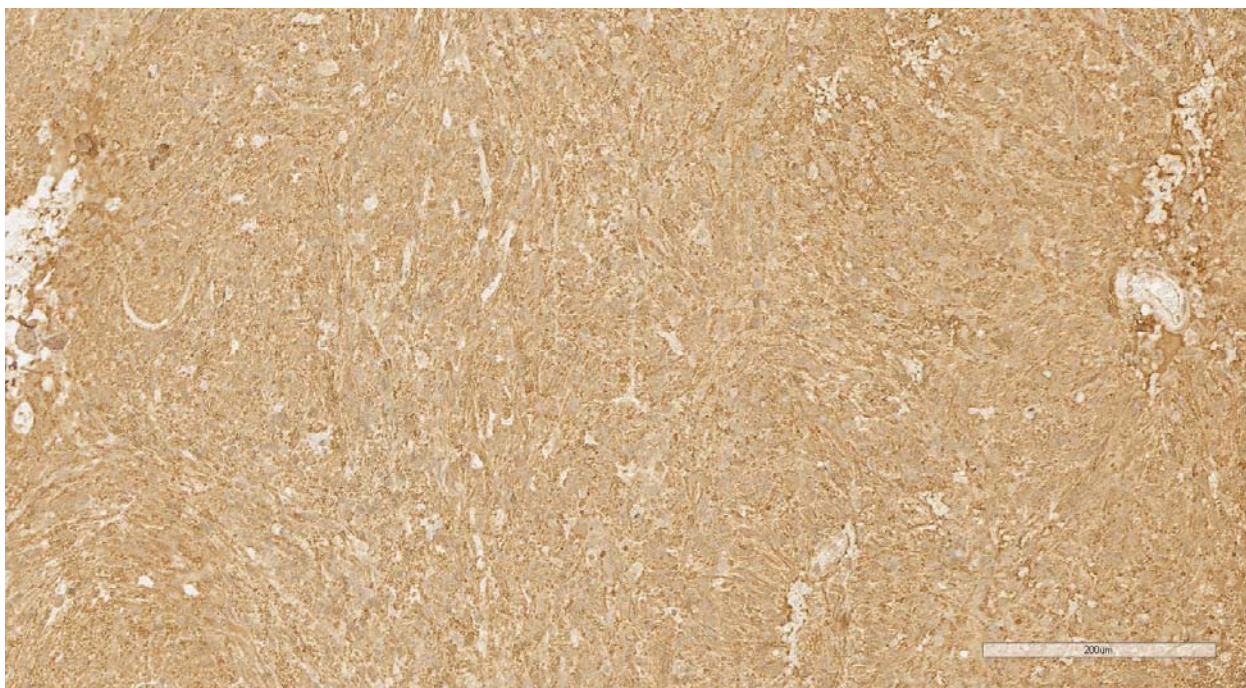


Рисунок 2.11 - Позитивное окрашивание опухоли иммуногистохимическим маркером GFAP. Увеличение x640

Индекс пролиферативной активности (Ki-67%) был доступен в 60 случаях из 91 (66%). В среднем Ki-67 составлял 5% (медиана 5). Для женщин параметр был доступен в 37 случаях, а для мужчин в 23. Среднее значение отличалось статистически не достоверно ($P > 0.05$), в то время как медиана между группами не различалась (среднее значение 5, медиана 5). В случае наличия Ki-67 в сериях исследований (пациенты, оперированные ранее, пациенты у которых пересматривались гистологические препараты) в анализ включалось последнее значение Ki-67. В случаях, когда в результатах гистологического исследования указывался диапазон значений (например, 10-15%), выбиралось наибольшее значение.

Молекулярно-генетические методы

Молекулярно-генетические методы диагностики рутинно не применялись для установления диагноза.

Тем не менее, для 5 пациентов (5/91) было проведено молекулярно-генетическое исследование при сложности дифференциальной диагностики опухоли. Для двух пациентов методами ПЦР и секвенирования по Сэнгеру было

проведено исследование на наличие мутации гена H3F3A K27M и H3F3A G34R/V, и для одного пациента было проведено исследование оценки статуса метилирования промоторной области гена MGMT методом метил-специфической ПЦР в режиме реального времени, четырём пациентам методом ПЦР было выполнено исследование мутации R132H в гене IDH1. Для одного пациента методом секвенирования была исследована широкая панель генов ACVR1, AKT1, APC, ATRX, BCOR, BCORL1, BRAF, CDK6, SUFU, TERT, TP53, CDKN2A, CDKN2B, CIC, CTNNB1, DDX3X, EGFR, FGFR2, FGFR3, FUBP1, GNAQ, H3F3A, HIST1H3B, HIST1H3C, IDH1, IDH2, KDM6A, KLF4, KRAS, MLH1, MSH2, MSH6.

Биоматериал для транскриптомного анализа

Для проведения транскриптомного анализа были использованы образцы, депонированные в лаборатории нейрохирургической анатомии и консервации биологического материала ФГАУ «НМИЦ нейрохирургии им. ак. Н.Н. Бурденко» Минздрава России. С 2016 г. в лаборатории депонируются образцы ткани злокачественных глиом (WHO grade 3/4). В связи с доброкачественной природой опухоли - ПА попадали в биобанк при подозрении на злокачественные глиомы, а диагноз корректировался после морфологических и иммуногистохимических исследований. Образцы ПА депонировались в рамках локальных научных проектов.

Таким образом, в биобанке НМИЦ нейрохирургии им. ак. Н.Н. Бурденко к моменту проведения транскриптомного анализа был 31 образец ПА, среди них 3 ПА с характерным для агрессивных ПА патоморфозом (2 образца опухолей располагавшейся в мозжечке, один образец опухоли лобной доли). 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 – 34 года, возраст пациентов группы контроля – 51 год. Образцы хранились в жидком азоте при температуре -196 °С. Образцы хранились под порядковыми номерами: BU1808, BU241, BU301, BU3843, BU436, BU488.

Транскриптомный анализ

Пробоподготовка, выделение РНК и секвенирование выполнялось ООО «Генетико».

Для транскриптомного анализа образцов была выполнена подготовка библиотек для RNA-seq с последующим массовым параллельным секвенированием на платформе Illumina NovaSeq 6000. Подготовка библиотек включала очистку и фрагментацию РНК, синтез первой цепи кДНК, синтез второй цепи кДНК, аденилирование 3'-концов ДНК, лигирование секвенсирующих адаптеров и амплификацию библиотек. После амплификации проводили оценку качества и размера библиотек методом капиллярного электрофореза на приборе TapeStation 4200 (Agilent). Средний размер полученных библиотек составлял 250–300 п.о. Концентрацию библиотек определяли флуориметрическим методом с использованием Qubit 2.0 Fluorometer (Invitrogen, США), после чего библиотеки нормализовали и подготавливали к загрузке на секвенатор.

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 объём секвенирования составлял приблизительно 30 млн парных прочтений на образец.

Биоинформатический анализ RNA-seq данных

Первичный анализ RNA-seq данных выполняли с использованием программного обеспечения STAR v2.7.10b [24]. для выравнивания парно-концевых прочтений на референсный геном человека. Полученные BAM-файлы использовали для последующей количественной оценки экспрессии генов. Подсчёт числа прочтений, относящихся к генам, выполняли с использованием программы featureCounts v2.1.1 [58] с учётом аннотированных экзонов и идентификаторов генов из соответствующей аннотации GENCODE. Для последующего

статистического анализа формировали матрицу сырых counts, содержащую число фрагментов, отнесённых к каждому гену в каждом образце.

Обработку шести образцов (BU1808, BU241, BU301, BU3843, BU436, BU488) проводили параллельно с использованием GNU Parallel (O. Tange - GNU Parallel: The Command-Line Power Tool, 2014).

Дифференциальный анализ экспрессии генов выполняли в среде R v4.5.2 с использованием пакета DESeq2 v1.50.2 [64]. В анализ включали шесть образцов пилоидных астроцитов: три образца с морфологическими признаками доброкачественного течения (BU1808, BU436 и BU488) и три образца с признаками злокачественной трансформации (BU241, BU301 и BU3843). Для каждого гена оценивали различия уровня экспрессии между группами агрессивного и обычного течения ПА.

Статистический анализ дифференциальной экспрессии выполняли с учётом множественного тестирования методом Бенджамини–Хохберга. Все приведённые значения статистической значимости для дифференциально экспрессируемых генов соответствуют скорректированным значениям $p < 0,05$ (padj).

Оценку величины эффекта проводили с использованием апостериорного распределения $\log_2$ -кратного изменения экспрессии с помощью пакета areglm v1.32.0 [122], реализующего тяжёлохвостое априорное распределение для оценки fold change в RNA-seq данных. Положительные значения $\log_2FC$ соответствовали повышению экспрессии в группе с признаками злокачественной трансформации относительно доброкачественной группы, отрицательные значения — снижению экспрессии.

Для визуализации результатов дифференциального анализа использовали EnhancedVolcano v.1.28.2 (K. Blighe и др. EnhancedVolcano: Publication-ready volcano plots with enhanced colouring and labeling, 2018), применяя графическое отображение $\log_2FC$ и статистической значимости генов.

Тепловые карты (heatmap) топ-50 генов, строили на основе нормализованных методом преобразования, стабилизирующего дисперсию (variance-stabilizing transformation) с z-масштабированием по генам. Кластеризацию строк и столбцов и

построение heatmap выполняли с помощью пакета «pheatmap».

Проблема рутинной диагностики злокачественной астроцитомы с пилоидными особенностями

Морфологическая картина HGAP, в некоторых случаях не позволяет достоверно отличать ее от ПА, ксантоастроцитомы и глиобластомы. Морфологически HGAP имеет умеренную клеточность, сопоставимую с плеоморфными астроцитарными глиомами. Паттерн роста опухоли сравним с глиобластомой или плеоморфной ксантоастроцитомой. В некоторых случаях опухолевая ткань может иметь тонкие волосковые цитоплазматические отростки (пилоиды), что и обуславливает ее название (злокачественная астроцитома с пилоидными свойствами). Примерно в трети всех наблюдений можно определить эозинофильные гранулярные тельца или волокна Розенталя. Почти в 90% обнаруживаются изменения сосудистой сети либо в виде гипертрофии и/или многослойности, либо в виде гломерулоидной пролиферации. В одной трети всех опухолей наблюдаются полисадные некрозы и около 80% имеют $\sim 0,42$ митоза/мм². Часто встречаются участки роста солидного компонента опухоли, но также может наблюдаться инвазивный характер роста. Важным параметром является наличие анапластических изменений в материале опухоли [35]. При иммуногистохимическом исследовании в 40% встречается потеря ядерной экспрессии ATRX, иммунофенотип IDH1 p.R132H - отрицательный.

Обновление классификации первичных опухолей ЦНС прежде всего связано с широким внедрением методики определения профиля метилирования ДНК с использованием Illumina HumanMetylation-450 BeadChip (450k) или Illumina 850k/EPIC, а также полного экзонного секвенирования.

Генетически HGAP схожи с ПА в связи с альтерацией сигнального пути MAPK и вовлеченностью NF1. Сигнальный путь белка опухолевого супрессора ретинобластомы (pRb) наиболее часто deregулируется за счет инактивации CDKN2A/B. Отдельным сигнальным путем, который нарушается в опухолях является альтерация транскрипционного регулятора ATRX. В половине случаев

происходит одновременное поражение трех сигнальных путей [115]. Таким образом, наиболее значимыми маркерами для постановки диагноза являются генетическое исследование BRAF, NF1, ATRX и определение профиля метилирования CDKN2A/B [35].

Современные требования к установлению окончательного диагноза

Длительное время классификация опухолей ЦНС ВОЗ базировалась на гистологических данных, подтвержденных вспомогательными тканевыми исследованиями, в том числе иммуногистохимическими и ультраструктурными.

В соответствии с классификацией ВОЗ 2021 года диагноз той или иной опухолевой нозологической формы может быть установлен только исходя из молекулярно-генетических методов исследования и формулируется следующим образом, название опухоли, исходя из гистопатологического типа, затем добавляется цифра обозначающее соответствие опухоли той или иной степени злокачественности и результат молекулярно-генетических методов исследования. Тем не менее, для доброкачественных опухолей, таких как ПА, к необходимым критериями установки диагноза относят: классические гистопатологические свойства пилоидной астроцитомы, такие как «компактные» или «рыхлые» паттерны роста, пилоидная цитология и низкая пролиферативная активность с или без волокон Розенталя и/или наличием эозинофильных гранулярных телец. Помимо вышеперечисленных свойств в Классификации подразумеваются альтернативные критерии для установки диагноза: астроцитарное новообразование с единичной альтерацией MAPK каскада, такой как слияние KIAA1549::BRAF [35].

2.5 Сбор катамнеза

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.

Опрос пациентов проводился по контрольным вопросам сформулированным исследователем:

- 1) жив ли сейчас пациент?
- 2) каков функциональный статус пациента (инвалидность, трудоспособный пациент, неврологический статус пациента)?
- 3) проводились ли еще операции по поводу основного диагноза?
- 4) проводились ли другие операции после 2018 года?
- 5) проводилась ли химиотерапия?
- 6) проводилась ли лучевая терапия?
- 7) наблюдается ли пациент у врача-нейрохирурга/онколога/радиолога?
- 8) продолжает ли выполнять контрольное МРТ исследование?

За 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. Пять пациентов прибыли на очную консультацию.

Всего были получены ответы от 67 пациентов, среди них 14 скончались за наблюдательный период. Из них, один пациент погиб от ТЭЛА.

2.6 Оценка радикальности хирургического лечения

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).

2.7 Методы статистической обработки данных

Проверку соответствия распределения признаков закону нормальности выполняли с помощью критерия Шапиро — Уилка. Для сравнительного анализа двух независимых групп по количественным признакам, нарушающим нормальное распределение, применяли непараметрический U-критерий Манна — Уитни. Различия считали статистически значимыми при уровне значимости $p < 0,05$. Статистический анализ данных осуществляли с использованием пакета прикладных программ IBM SPSS Statistics (версия 27; Чикаго, Иллинойс, США)

ГЛАВА 3 ПОНЯТИЕ ОБ АГРЕССИВНОМ КЛИНИЧЕСКОМ ТЕЧЕНИИ. ДЕМОГРАФИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ. РАДИКАЛЬНОСТЬ ЛЕЧЕНИЯ И АНАЛИЗ АНАТОМИЧЕСКОЙ ЛОКАЛИЗАЦИИ ПИЛОИДНЫХ АСТРОЦИТОМ.

3.1 Понятие об агрессивном клиническом течении пилоидных астроцитом

Понятие «агрессивное течение» для доброкачественных новообразований, в том числе для ПА на данный момент не определено. По современным данным выживаемость пациентов с ПА после хирургического лечения превышает 90% [91]. Таким образом, можно считать, что пациенты, живущие 5, а по современным данным 10 и более лет, могут быть отнесены к группе «обычного» или «нормального» клинического течения, вне зависимости от объема проводимого лечения. При этом при обсервационном периоде до 250 месяцев, ПА при STR рецидивирует до 73% опухолей, а при GTR до 27% [10], в связи с чем рассматривать склонность к рецидивированию в отдаленном периоде как фактор агрессивности остается дискуссионным. По результатам проведенного систематического обзора и данным классификации ЦНС ВОЗ 2021 г. NGAP рецидивирует в течение 24 месяцев, в связи с чем целесообразно рассматривать ПА с ранним рецидивом как агрессивные.

Тем не менее, известно, что ряд факторов, включающих проведение радиотерапии, наличие NF I типа могут независимо влиять на течение заболевания или приводить к сопутствующим проблемам, сокращающим продолжительность жизни пациентов [25], что не позволяет включать их в группу «обычного» течения заболевания.

Под агрессивным клиническим течением обычно понимается склонность опухоли к метастазированию, озлокачествлению, дистантному и местному рецидивированию. Однако, применительно к ПА, трудно говорить о склонности к рецидивированию как о маркере агрессивного течения, в связи с тем, что один

пациент может быть многократно оперирован и подвергнут нескольким курсам лучевой терапии, но иметь длительный период безрецидивной выживаемости и общую выживаемость свыше 10 лет. В другом случае, за период клинического наблюдения и лечения опухоль способна озлокачиваться, что, в свою очередь, в значительной степени может снизить эффективность предпринимаемых попыток ее лечения, как следствие, привести к неудовлетворительному исходу и ранней гибели пациентов.

Агрессивным течением можно считать те случаи, когда лечение опухоли не может рассматриваться в рамках стандартных рекомендательных протоколов для пилоидных астроцитом и наличии гистологических и иммуногистохимических параметров, характеризующих озлокачивание и повышение пролиферативного потенциала вкупе с сохранением пилоидной цитоархитектоники.

Как противоположное состояние можно выделить «обычное» клиническое течение, в которое можно включить пациентов со стабильными 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 СТБ без признаков прогрессии заболевания, при соблюдении условий несоответствия критериям агрессивности.

По результатам проведенного исследования было установлено, что пациенты в группе контроля (обычного течения) распределяются следующим образом – пациенты со стабильным течением (была выполнена СТБ для верификации гистологического диагноза или открытая биопсия) - $n = 3$ – за наблюдательный период продолженного роста не отмечено. Пятидесяти трем пациентам было выполнено единственное оперативное вмешательство, 12 более одного хирургического вмешательства. В группе пациентов с повторными оперативными вмешательствами были как пациенты получившие радиотерапевтическое, так и химиотерапевтическое лечение.

Среди этих 12 пациентов одному пациенту было выполнено 5 оперативных вмешательств, 3м пациентам – три, а 8 пациентам было проведено по два оперативных вмешательства за наблюдательный период.

Пациент К. был впервые оперирован по месту жительства в возрасте 20 лет по поводу опухоли правой теменной доли, по данным морфологии (пересмотр в НМИЦ нейрохирургии им. ак. Н.Н. Бурденко) – ПА с глиолизом стенок сосудов WHO grade I, в том же году была проведена комбинированная терапия - РОД 2,6 Гр до СОД 52 Гр и химиотерапия темозоломидом 6 курсов. Через год – рецидив, повторная операция, 2 курса химиотерапии (цисплатин, дакарбазин) (выписки не представлены). Продолженный рост через год – реоперация. По результатам гистологического исследования после двух последних операций – поздний лучевой некроз без признаков опухолевого процесса, тем не менее после третьей операции получил 3 курса темозоломида, далее - 6 курсов винкристина, прокарбазина. По данным СКТ перфузии и ПЭТ через год после последнего хирургического вмешательства – признаки постлучевых изменений без признаков опухолевой прогрессии. Через год увеличение «опухолевой?» кисты, в связи с чем в НМИЦ нейрохирургии им. ак. Н.Н. Бурденко хирургическое лечение Удаление опухоли правой затылочной доли (продолженный рост), по результатам биопсии - фрагменты мозговой ткани с участками глиомезодермального рубца, очагами глиоза, липоидоза, фиброзированными сосудами. Убедительных признаков неопластического процесса в пределах биоптата не выявлено. Вышеописанная морфологическая картина в большей степени соответствует посттерапевтическим изменениям. МРТ-контроль через 6 месяцев – без признаков рецидива. Через год ухудшение состояния, по данным МРТ – увеличение зоны накопления контрастного препарата – удаление опухоли в условиях НМИЦ нейрохирургии им. ак. Н.Н. Бурденко, по данным биопсии - терапевтически индуцированные изменения в опухолевой ткани (пилоидной астроцитоме) WHO grade I.

Данное наблюдение иллюстрирует особенности течения заболевания, при котором не происходит изменение биологии опухоли, хотя пациенту были проведены повторные хирургические вмешательства.

На рисунке 3.1 приведена блок-схема лечения.

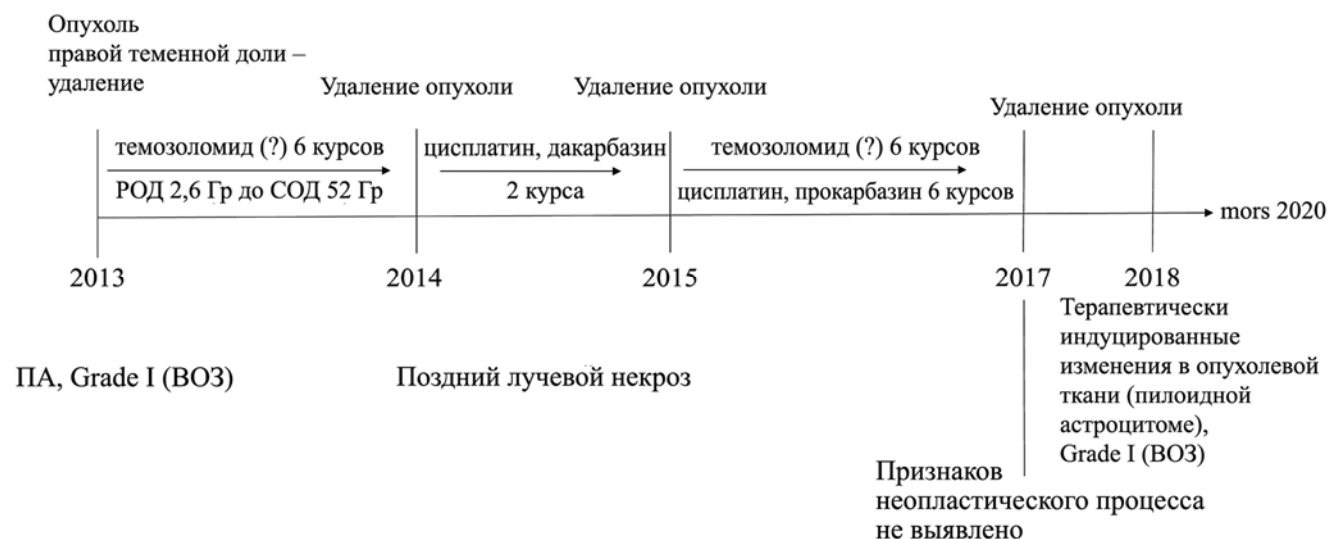


Рисунок 3.1 - Блок схема лечения пациента с ПА с повторными операциями

Трем пациентам группы контроля было выполнено три оперативных вмешательства. Промежутки между операциями, дата проведения лучевой терапии и текущий статус пациента приведен в таблице 3.1.

Таблица 3.1 - Дата операций, лучевой терапии и статус пациентов с ПА, оперированных 3 раза

№	Локализация	Операция			ЛТ	Статус
1	Спинной мозг	2010	2011	2018	2019	Жив
Радикальность		STR	STR	STR		
	ХСО				2019	Mors 2021 (ТЭЛА)
2		2002	2004	2018		
Радикальность		STR	STR	GTR		
3	Большой мозг	2001	2007	2018	2001	Жив
Радикальность		STR	Имплантация резервуара омная для дренирования опухолевой кисты	STR		

При анализе роли радикальности хирургического лечения, было установлено, что повторная STR позволила увеличить срок безрецидивного периода у пациентов с ПА, а проведенная лучевая терапия в одном случае не

повлияла на факт рецидива. Выживаемость составила более 10 лет.

Восемь пациентов из группы 2 были оперированы два раза за наблюдательный период. Пятеро из них получили лучевую терапию. По результатам гистологического исследования в одном случае были зафиксированы терапевтически-индуцированные изменения. Наиболее часто опухоль локализовалась в мозжечке (4/8).

3.2 Радикальность лечения и анатомическая локализация пилоидных астроцитом

Был проведен поиск всех карт взрослых пациентов с диагнозом ПА с 2017 по 2021 год (ГАИС «Асклепиус»). В ходе выгрузки были получены 314 карт пациентов. После сортировки осталось 308 карт пациентов. Среди них для 118 информация о течении заболевания после выписки из стационара была недоступна. Для всех пациентов была проанализирована анатомическая локализация опухоли, радикальность удаления (исходя из данных послеоперационных исследований СКТ и МРТ), количество рецидивов, количество случаев при которых диагноз был установлен в детском возрасте.

Согласно демографическим характеристикам среди пациентов с ПА преобладали женщины – 174 случая, мужчины – 134. Средний возраст пациентов составил 33 года, возраста мужчин и женщин принципиально не различались (мужчины – 32,95, женщины 32,92 года).

Наиболее часто ПА у взрослых 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 3.1.).

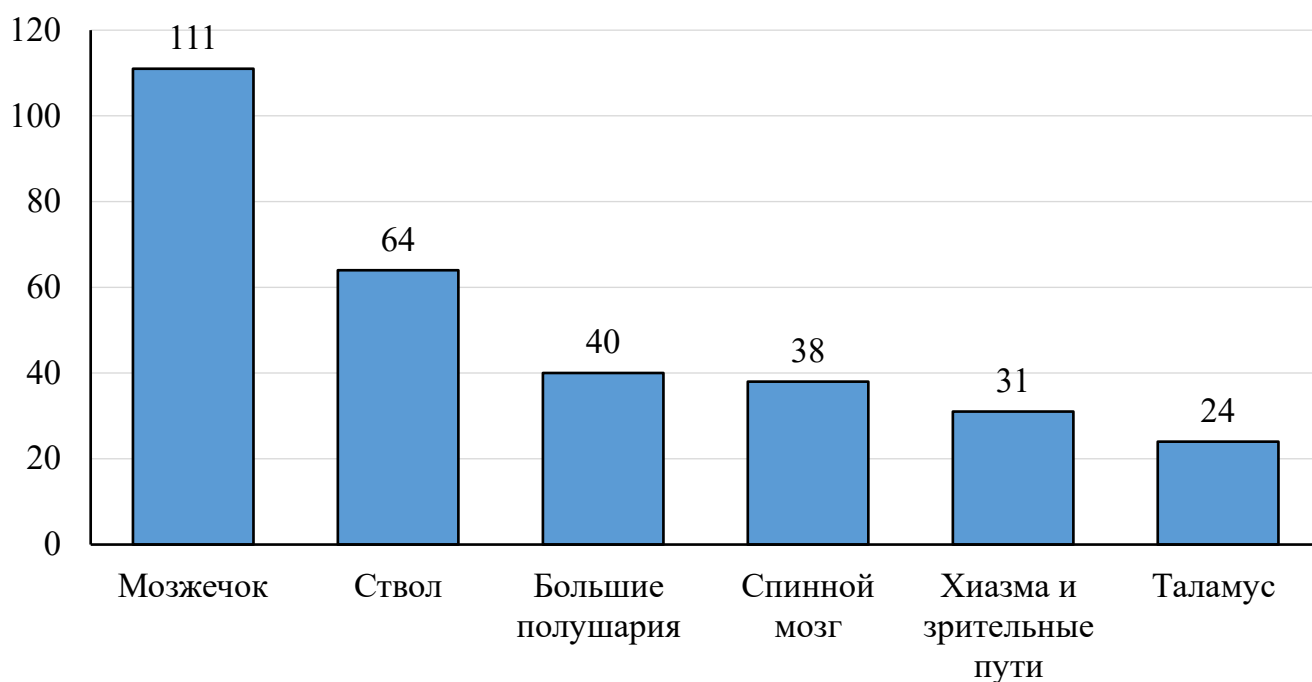


Рисунок 3.1 - Распределение пилоидной астроцитомы по анатомическим областям

Информация о радикальности хирургического лечения 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 была достигнута у 7 пациентов (Рисунок 3.2.).

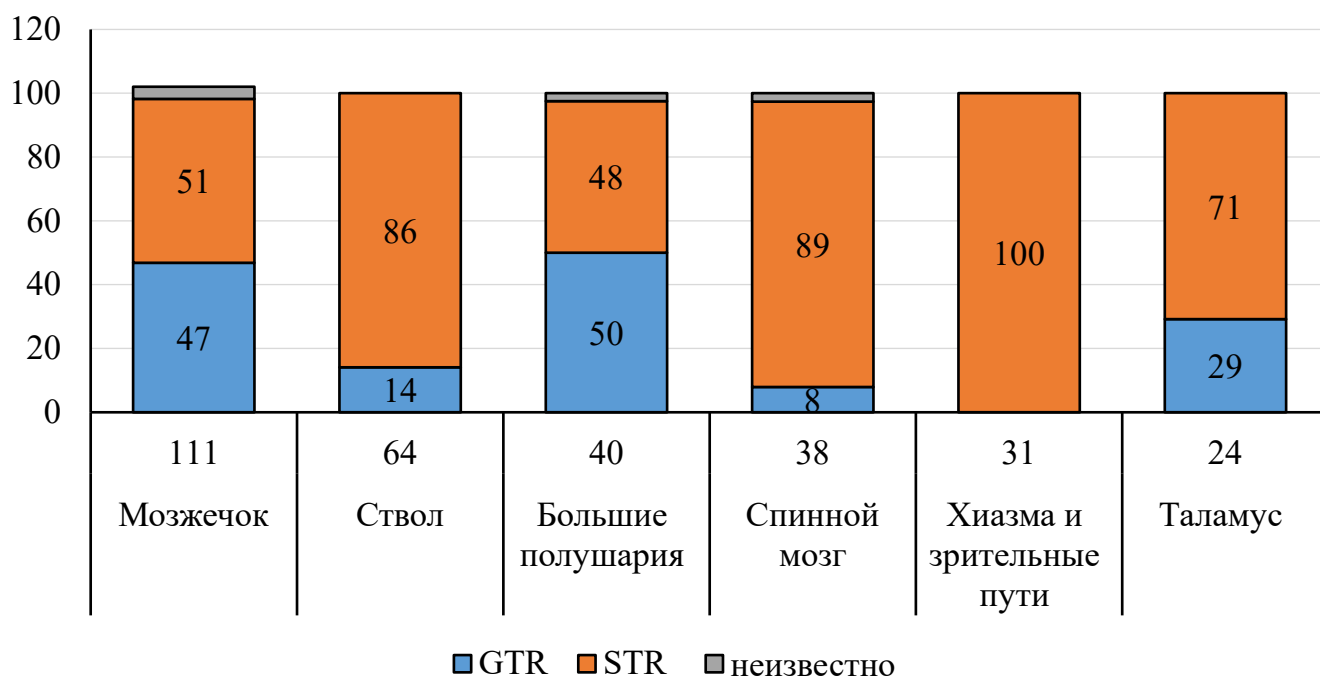


Рисунок 3.2 - Процентное соотношение радикальности удаления при различных анатомических локализациях

Наибольшей радикальности удалось достичь среди ПА, располагавшихся конвекситально в коре больших полушарий и мозжечке, ГТР в 50 и 47% случаев. Среди опухолей ХСО ввиду особенностей анатомического расположения тотальное удаление не представлялось возможным.

В описываемой общей группе было 18 пациентов с диагнозом, установленным в детском возрасте. Средний возраст пациентов составил 8,7 лет на момент установления диагноза.

3.3 Катамнез

Среди всех пациентов, пролеченных за 5ти летний период, информация о катамнезе (сроком от 3х месяцев до 6 лет) была доступна для 190 пациентов. Среди них, было установлено, что продолженный рост опухоли был отмечен у 90 пациентов, при этом 26 пациентов проходили лучевое лечение для достижения стабилизации заболевания.

После радикального удаления продолженный рост был задокументирован у 12 пациентов. Среди них 5 пациентов с ПА локализованной в мозжечке, 3 в стволе, 2 в таламусе и две конвекситально.

3.4 Сравнение демографических показателей пациентов агрессивным и обычным течением заболевания

Итак, в отобранной для основного анализа группе из 91 пациента 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 клинико-морфологическим диагнозом и пациенты с признаками озлокачествления опухоли по данным морфологического исследования, наличие очагово-повышенной пролиферативной активности ($n=26$), средний возраст пациентов составил 41 год (медиана 43), среди них 11 пациентов женского пола и 15 мужского. Средний возраст пациенток составил 38 лет, пациентов – 43. 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 3.3.).

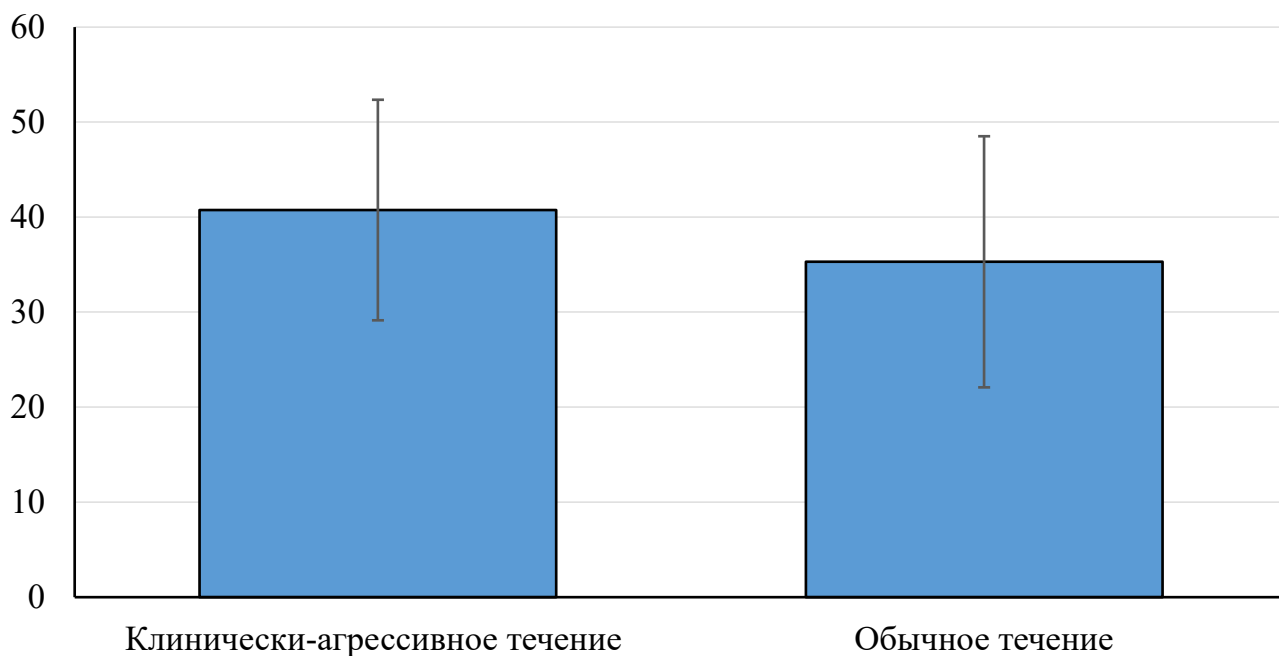


Рисунок 3.3 - Среднее значение и стандартное отклонение возраста пациентов различных групп

Значимых различий в среднем возрасте пациентов между группами определено не было. Медиана возраста была выше в группе агрессивного течения

заболевания (Рисунок 3.4.). Возраст пациентов в группе обычного течения и агрессивного течения достоверно не различался (критерий U для Mann-Whitney $P>0,05$).

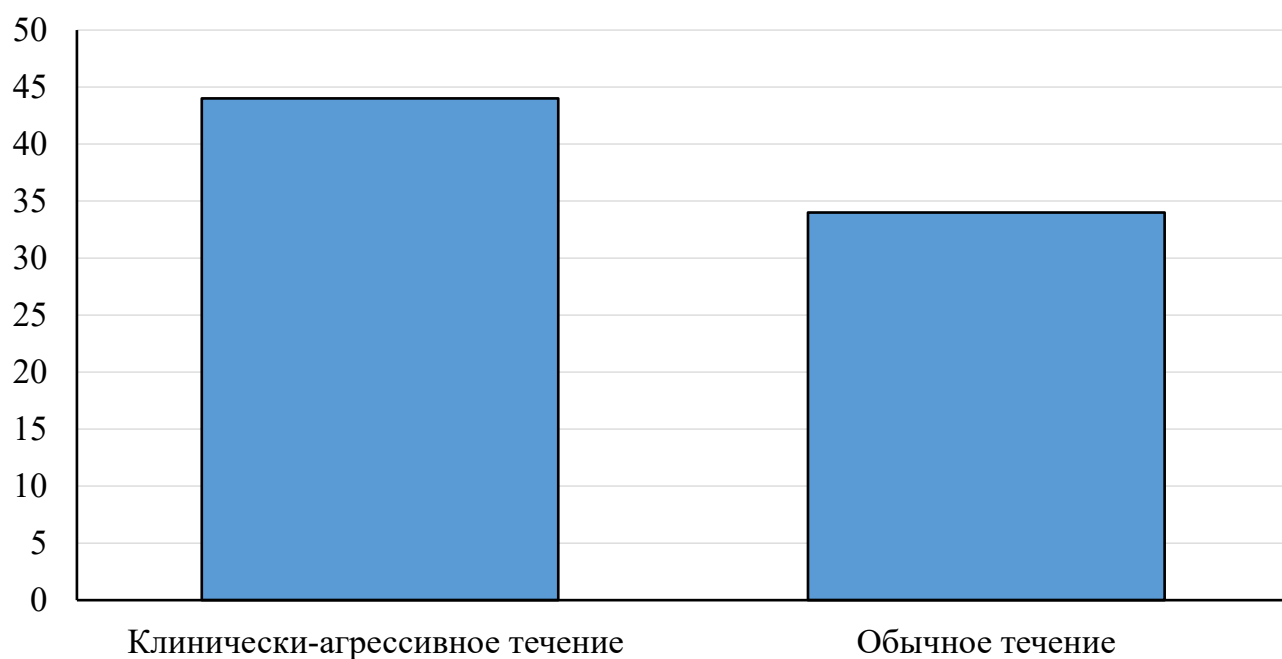


Рисунок 3.4 - Медиана возраста пациентов в группе обычного и агрессивного течения

В группе агрессивного течения возраст пациентов мужского пола несколько выше, чем возраст пациентов женского пола (Рисунок 3.5).

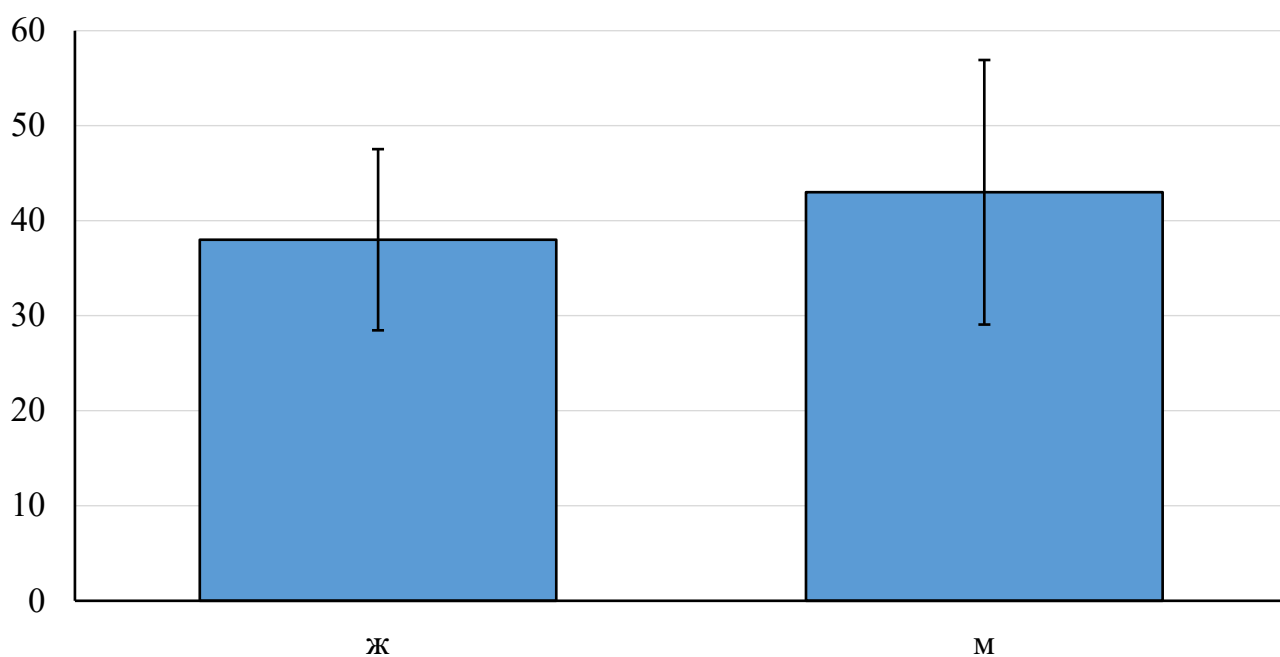


Рисунок 3.5 - Возраст пациентов в группе агрессивного течения (среднее значение и стандартное отклонение).

В среднем возраст у пациентов в группе агрессивного течения выше, чем в группе обычного, тем не менее среди женщин наблюдается обратная зависимость (Рисунок 3.6 и 3.7). Возраст мужчин и женщин в группе агрессивного течения достоверно не различался (критерий U для Mann-Whitney $P > 0,05$).

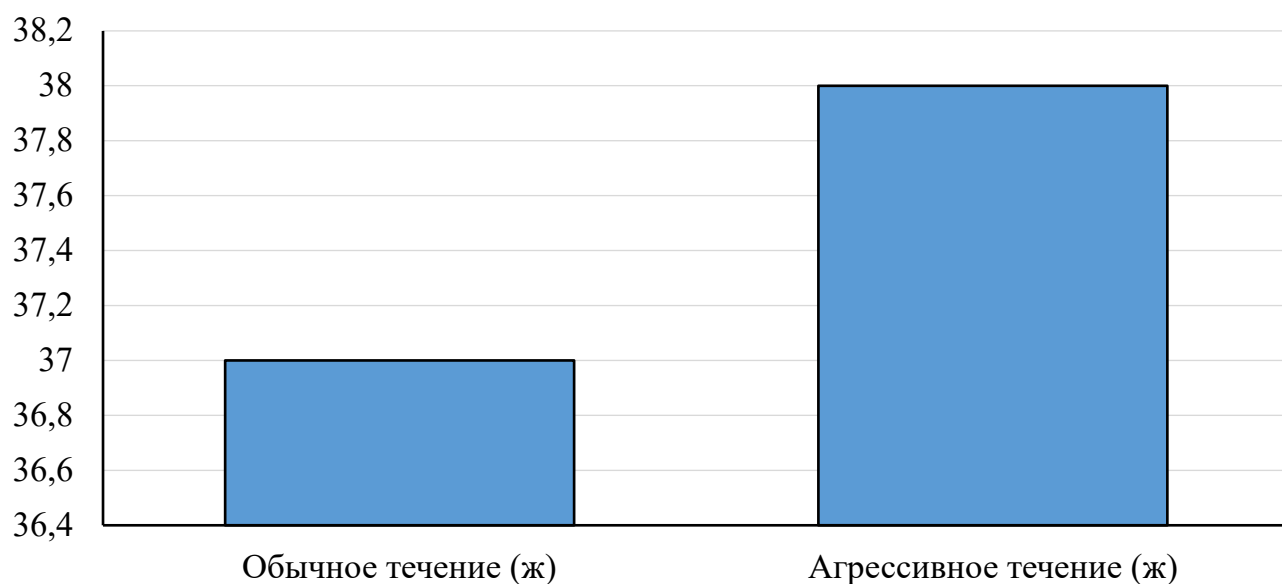


Рисунок 3.6 - Возраст женщин в группе обычного и агрессивного течения

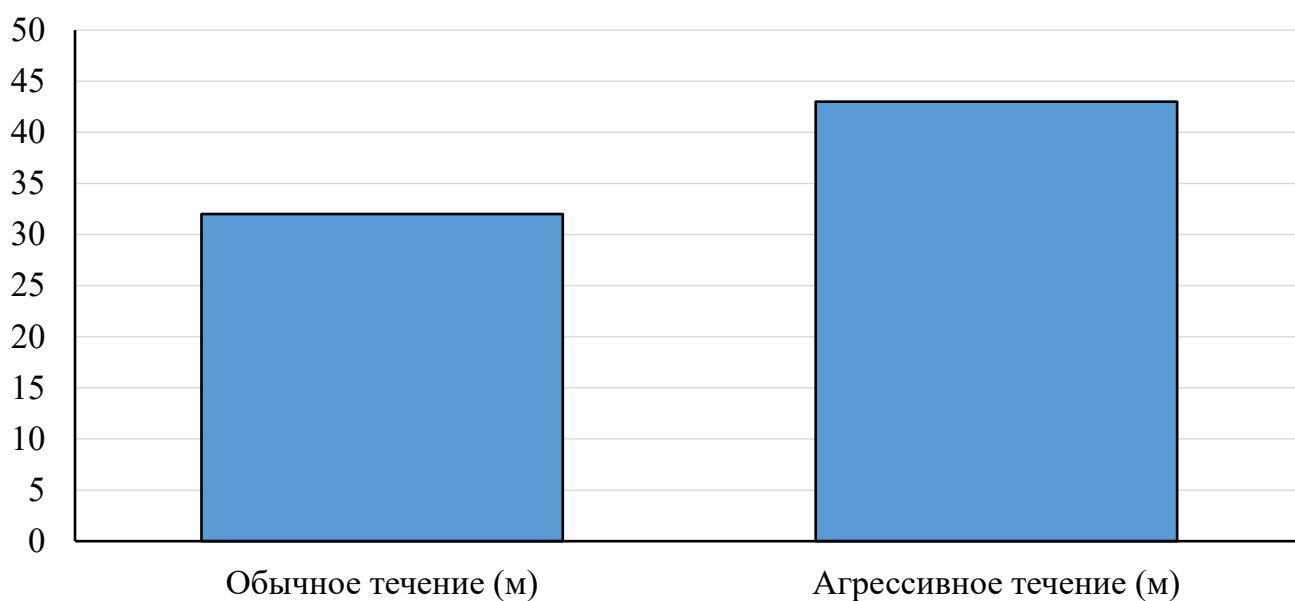


Рисунок 3.7 - Возраст мужчин в группе обычного и агрессивного течения.

Достоверные различия выявлялись только между группами агрессивного и обычного течения заболевания.

3.4 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 пилоидными астроцитомами. Исходя из этого распространенность пилоидных астроцитом с агрессивным клиническим течением среди пациентов, прооперированных в период с 2017 по 2021 год, составляет 8,4%.

Анатомическая локализация

Было проведено сравнение анатомической локализации пациентов группы обычного и агрессивного течения заболевания.

В группе агрессивного течения наблюдается следующее распределение по анатомическим областям: в 9 случаях опухоль располагалась в мозжечке, в 3-х в ХСО, 5 раз в стволе и однократно в спинном мозге (Рисунок 3.8.).

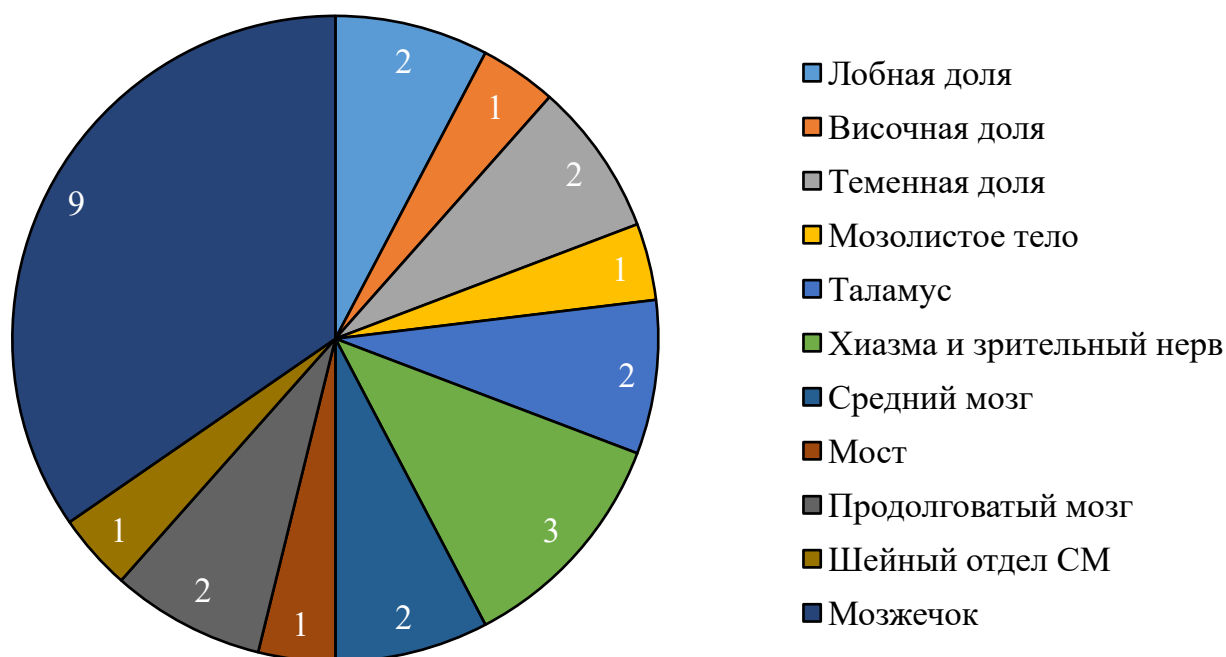


Рисунок 3.8 - Распределение ПА по анатомической локализации в группе агрессивного течения

В группе обычного течения наиболее часто опухоль располагалась в мозжечке (25/65), затем в ХСО (7/64) и в среднем мозге (7/64) (Рисунок 3.9.).

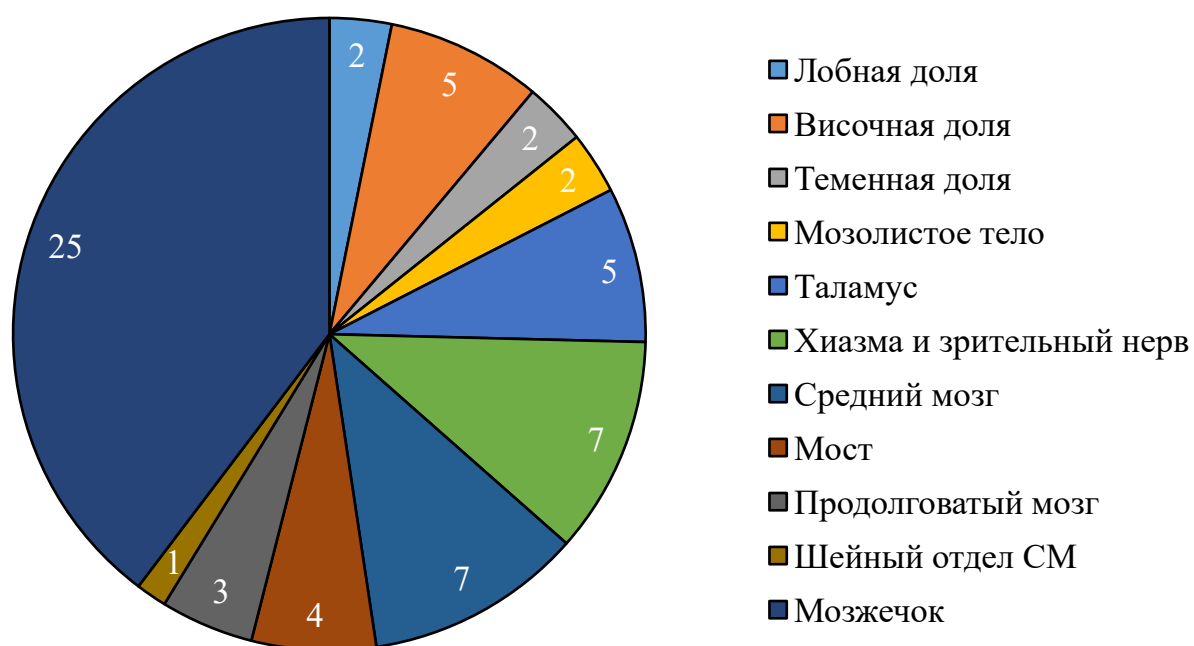


Рисунок 3.9 - Распределение опухолей по анатомической локализации в группе обычного течения

Сравнение анатомической локализации между группами, с учетом пола пациентов, приведено на рисунке 3.10 и в таблице 3.2.

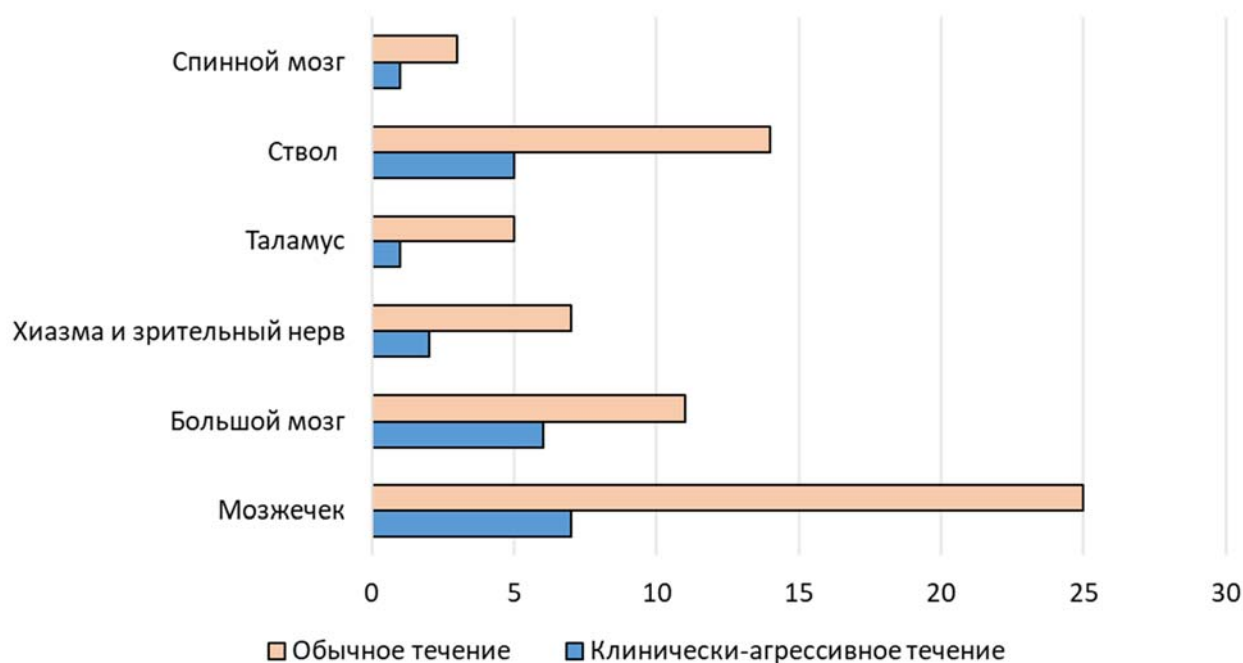


Рисунок 3.10 - Анатомическая локализация опухолей в группе агрессивного клинического течения и обычного течения

Таблица 3.2 - Распределение опухолей по анатомическим локализациям между группами с указанием распределения по полу пациентов

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	

Исходя из приведенных сравнительных данных установлено, что в обеих группах опухоль преимущественно располагалась субтенториально.

Возраст пациентов и анатомическая локализация опухолей в группе клинически-агрессивного течения заболевания

Среди 26 пациентов группы агрессивного течения у 4х пациентов диагноза 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 пациентов с опухолью, расположенной в мозжечке и конвексимально.

Возраст манифестации заболевания в группах достоверно не отличался от возраста озлокачествления опухоли, равно, как и преобладания анатомической локализации в разных возрастных группах (Таблица 3.3, Рисунок 3.11).

Таблица 3.3 - 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

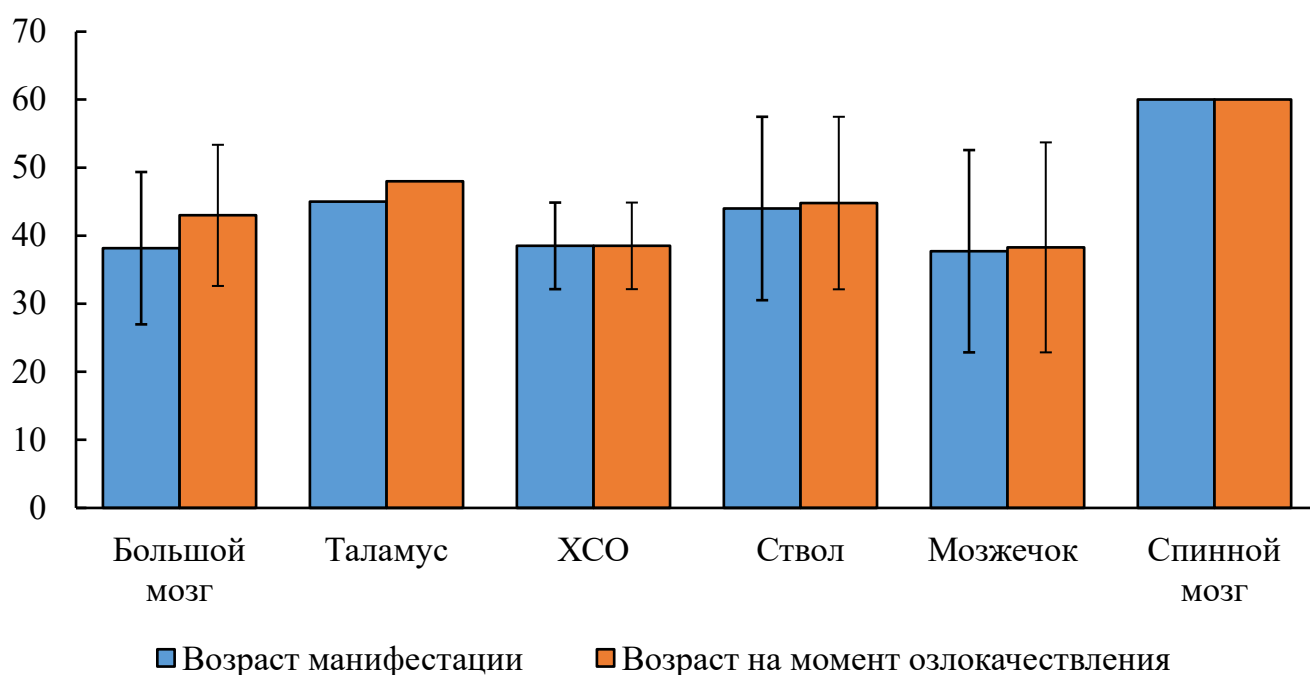


Рисунок 3.11 - Средний возраст пациентов на момент манифестации заболевания и возраст озлокачествления

ГЛАВА 4 ХАРАКТЕРИСТИКА ПАЦИЕНТОВ С ПИЛОИДНЫМИ АСТРОЦИТОМАМИ С АГРЕССИВНЫМ КЛИНИЧЕСКИМ ТЕЧЕНИЕМ

В группу 1 всего было включено 26 пациентов. Среди них четверем пациентам диагноз был установлен в возрасте до 18 лет, последние рассматривались отдельно, в связи с различными свойствами пилоидных астроцитом детского и взрослого возраста.

В течении обсервационного периода скончались 10 из 22 пациентов. Для 4-х пациентов не удалось собрать соответствующую информацию. По состоянию на 2024 год были живы 8 пациентов.

Для оценки влияния различных факторов пациенты были разделены на несколько подгрупп. Отдельно анализировались особенности течения заболевания пациентов, погибших на фоне прогрессирования заболевания, пациенты с указанием на цитоморфологию характерную для анапластической пилоидной астроцитомы, пациенты, оперированные однократно (данные морфологии, характерной для агрессивного течения получены при первой операции), пациенты у которых произошло озлокачествление опухоли. Отдельно проведено сравнение гистологии и лечения у пациентов с одной и с двумя и более хирургическими вмешательствами по поводу основного заболевания.

С диагнозом HGAP был выявлен один пациент.

4.1 Характеристика пациентов, погибших за катamnестический период

В данную подгруппу вошли 10 пациентов. Дату смерти удалось установить для 8 пациентов, 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 4.1).

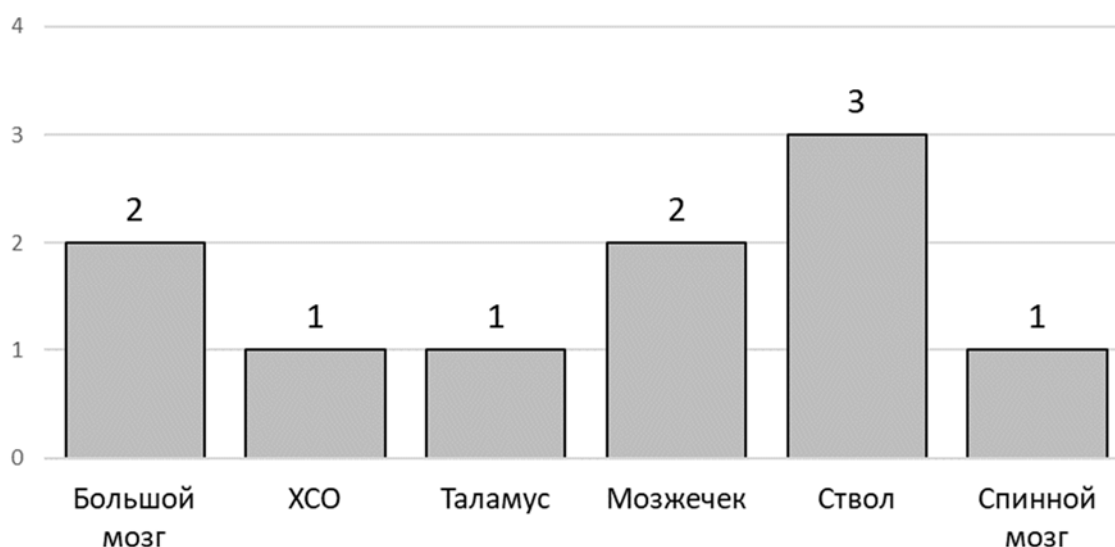


Рисунок 4.1 - Распределение пилоидных астроцитом по анатомическим областям у пациентов, погибших за наблюдательный период

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

Среди пациентов четверо были оперированы два раза, остальные – однократно. Среди пациентов, оперированных 2 раза, срок между операциями составил от 6 месяцев до 3х лет. Среди них пациентка С. 31 года с опухолью локализованной в стволе мозга была впервые оперирована в 2017 году, по данным морфологического исследования – пилоидная астроцитома (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 протокол лечения.

Пациент А. 45 лет, был оперирован в 2016 году по поводу кистозной опухоли правого таламуса, опухоль была удалена субтотально, гистологический диагноз – пилоидная астроцитома. 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 2х пациентов, один, с пилоидной астроцитомой шейного отдела спинного мозга был оперирован в 2018, а затем в 2020 году, 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 пациентов, погибших на фоне прогрессирования заболевания, 6 из 10 получали лучевую терапию, трое получали химиотерапию. В 3х случаях было указание на наличие признаков анаплазии в гистологическом материале еще в 4х случаях указание на злокачественную трансформацию. В 6 случаях было указание на наличие палисадных некрозов, озлокачествление или повышенную пролиферацию.

Точная дата смерти была доступна для 8 из 10 пациентов. Средний срок от установления диагноза до гибели составил 2,3 года (от 1 до 4х лет).

4.2 Характеристика пациентов группы агрессивного течения, выживших на момент проведения исследования

В группе исследования 8 пациентов были живы на момент сбора катамнеза. Для 4х пациентов не удалось собрать соответствующую информацию. Среди данной группы 7 пациентов – мужского пола, 5 – женского. Средний возраст установления диагноза составил 38.8 лет. Опухоль была локализована в мозжечке в 5ти случаях, 2 раза в лобной и теменной доле, один раз в ХСО, мосту и среднем мозге. Среди них шесть пациентов были оперированы два раза и еще шестеро – однократно. Лучевую терапию получили 11 пациентов, химиотерапию - трое пациентов. В 7-ми случаях по результатам гистологического исследования было указание на наличие злокачественной трансформации, характеристик анапластический пилоидной астроцитомы, злокачественной трансформации и

повышенной пролиферативной активности. В 3-х случаях не было дополнительных уточнений по гистологическому диагнозу, а в двух случаях проводился дифференциальный диагноз между пилоидной и пиломиксоидной или срединной глиомой.

Среди пациентов, оперированных 2 раза средний срок до рецидива заболевания составил 6,3 года (от 2-х месяцев до 17 лет).

Наиболее короткий срок до рецидива наблюдался у пациента О. 45 лет. Пациент впервые был оперирован в июле 2017 года по поводу опухоли островковой доли, по данным биопсии - морфологическая картина и иммунофенотип в большей степени соответствует ПА. WHO grade I. Затем, спустя 2 месяца пациент был повторно госпитализирован для проведения стереотаксической биопсии в связи с опухолью теменной доли, по результатам гистологического исследования - анапластическая астроцитома WHO grade III без выявленной мутации IDH-1(R132H). После получения результатов гистологического исследования принято решение о повторном удалении опухоли – по результатам гистологического исследования Глиобластома без выявленной мутации гена IDH1 R132H. (WHO grade IV). Таким образом, наиболее вероятно речь идет об экстремально быстром опухолевом патоморфозе. Принимая во внимание крайне агрессивное поведение опухоли, вероятно, пациент скончался в кратчайшие сроки после проводимого лечения.

Пациентка Д. 53 лет, впервые была оперирована по поводу опухоли левой гемисферы мозжечка в 2021 году. По результатам гистологического исследования выявляется инфильтративно растущая в мозговое вещество опухоль с выраженным клеточным и ядерным полиморфизмом. Клетки опухоли преимущественно астроцитарные, определяются также олигодендроцитоподобный компонент. Ядра клеток гиперхромные или с глыбчатым хроматином, наблюдаются многоядерные клетки. Клеточная плотность высокая. Наблюдаются микрокистозная дегенерация стромы, кальцинаты, а также выраженный ангиоматоз. Сосуды капиллярного типа, тонкие и ветвящиеся. Фигуры митозов, пролиферации эндотелия сосудов и некрозов не выявлено. Иммуногистохимическое исследование: индекс мечения Ki-

67 7-8%, определяется слабо положительная фокальная экспрессия Syn, слабо положительная экспрессия GFAP резидуальный, неспецифическая экспрессия MAP2 – принимая во внимание неоднозначность гистологической картины была произведено NGS секвенирование со следующей панелью для выявления мутаций генов (ACVR1, AKT1, APC, ATRX, BCOR, BCORL1, BRAF, CDK6, SUFU, TERT, TP53, CDKN2A, CDKN2B, CIC, CTNNB1, DDX3X, EGFR, FGFR2, FGFR3, FUBP1, GNAQ, H3F3A, HIST1H3B, HIST1H3C, IDH1, IDH2, KDM6A, KLF4, KRAS, MLH1, MSH2, MSH6, MYB, MYBL1, MYC, MYCN, NF1, NF2, NOTCH1, NRAS, PDGFRA, PIK3CA, PIK3R1, PTCH1, PTCH2, PTEN, PTPN11, RAF1, RB1, SETD2, SMARCA4, SMARCB1, SMO, SUFU, TERT, TP53) и со следующей панелью для выявления слияний генов (KIAA1549-BRAF, AFAP1-NTRK2, AGBL4-NTRK2, ATG7-RAF1, BCAN-NTRK1, BTBD1-NTRK3, c11orf95-RELA, C8orf34-MYBL1, CLIP2-MET, EGFRv3, ETV6-NTRK3, EWSR1-PATZ, FGFR1-TACC1, FGFR3-TACC3, FYCO1-RAF1, JPX-FOXR2, LOC550643-FOXR2, MN1-BEND2, MN1-CXXC5, MYB-ESR1, MYBL1-MMP16, MYB-PCDHGA1, MYB-QKI, NAB2-STAT6, NACC2-NTRK2, NAV1-NTRK2, NFASC-NTRK1, PTPRZ1-MET, QKI-NTRK2, QKI-RAF1, SRGAP3-RAF1, SRGAP3-RAF1, TFG-MET, TPM3-NTRK1, VCL-NTRK2, YAP1-MAMLD1, BCOR (internal tandem duplication)). В ходе исследования не выявлено ни мутаций, ни амплификаций, ни слияний генов. Заключение - ПА, WHO Grade I, с повышенным пролиферативным индексом. При наблюдении в динамике данных за продолженный рост в течение 3-х лет не получено, однако на плановом МРТ от 2024 года выявлен продолженный рост образования. Пациентка была прооперирована, по данным гистологического исследования – рецидив пилоидной астроцитомы? – злокачественная астроцитарная глиома с Ki-67 до 20%.

4.3 Пациенты с диагнозом, установленным в детском возрасте

Среди четырех пациентов с диагнозом, установленным 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 4.1.

Таблица 4.1 - Возраст пациентов при первой, второй и третьей операциях

№	Возраст при первой операции	Возраст при второй операции	Возраст при третьей операции
1	9	21	22
2	4	19	
3	4	18	
4	15	29	37

В двух случаях опухоли были локализованы в ХСО, в одном случае в мозжечке и таламусе. Радикальность хирургического лечения, а также факт проведения адъювантной терапии приведены в таблице 4.2.

Таблица 4.2 - Дата и объем хирургического лечения, и факт проведения лучевой или химиотерапии

№	Дата и объем операции				РТ	ХТ
1	2006 г. биопсия + операция (STR)	2018 г. STR	2019 г. GTR	-	+	+
2	2003 г. GTR	2018 г. GTR	-	-	+	+
3	2005 г. STR	2019 г. STR	-	-	+	-
4	1997 г. STR	2011 г. STR	2019 г. STR	2023 г. STR	+	+

РТ - радиотерапия; ХТ – химиотерапия

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 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 двенадцатилетнего 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 ПА ХСО безрецидивный период составил 14 лет. При этом, 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 в настоящий момент, после последней операции от 2019 года 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.

Так, можно сделать вывод о том, что существуют некоторые неуточненные факторы, способствующие активизации опухолевого процесса спустя годы ремиссии. При этом происходит процесс малигнизации опухоли с ее значимым патоморфозом. Принимая во внимание небольшое количество наблюдений и факт установления диагноза в детском возрасте, эти пациенты не включены в основную выборку пациентов с агрессивным клиническим течением ПА.

Принимая во внимание гетерогенность клинического проявления и поведения опухоли, приходится говорить о сложности формирования единой тактики диагностики и лечения данной группы пациентов.

Клиническое наблюдение 1

Астроцитомы высокой степени злокачественности с пилоидными свойствами

Пациентка Ш. 66 лет в плановом порядке обратилась к нейрохирургу с жалобами на шаткость при ходьбе, головокружение. По данным МРТ от 23.11.2022 - больших размеров новообразование в области правой гемисферы мозжечка, опухоль неомогенно интенсивно накапливает контраст по периферии, отмечается умеренно выраженный перифокальный отек, компрессия 4 желудочка и начальная внутренняя гидроцефалия (Рисунок 4.2). Также выявляется небольшое

контрастируемое новообразование в правой височной области без перифокального отека (Рисунок 4.3).

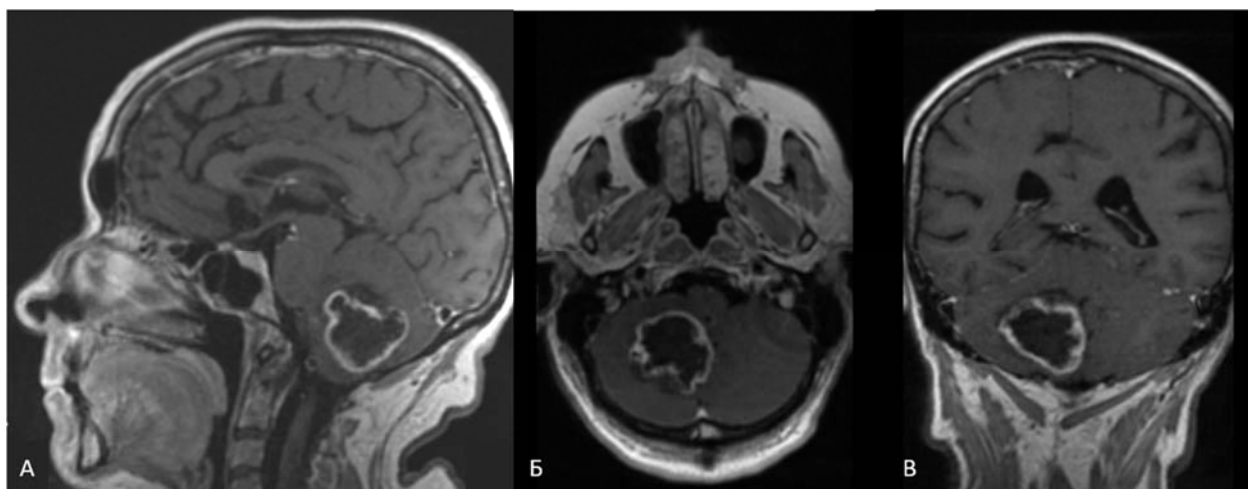


Рисунок 4.2 - T1-взвешенное изображение МРТ с контрастным усилением (А) – сагиттальный срез, (Б) – аксиальный срез, (В) – коронарный срез

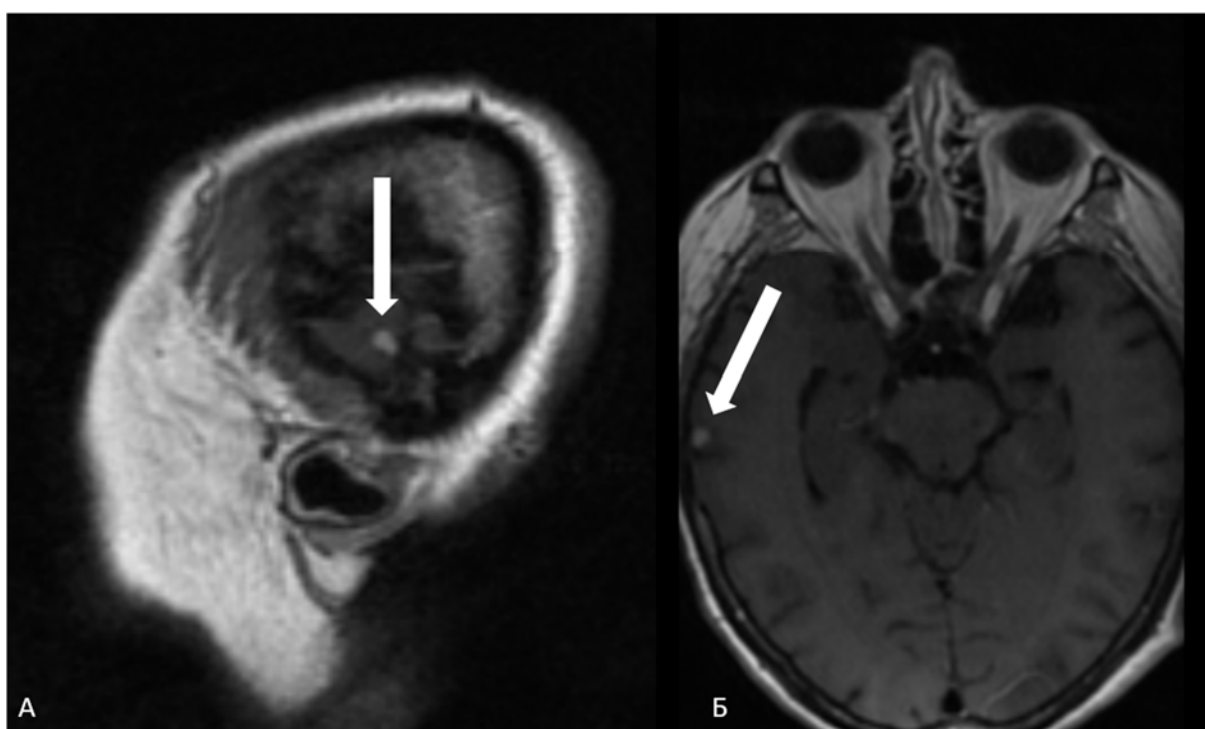


Рисунок 4.3 - T1-взвешенное изображение МРТ с контрастным усилением: А – сагиттальный срез; Б – аксиальный срез, стрелками отмечены контрастируемые очаги в височном доле справа

Пациентке было выполнено оперативное вмешательство в объеме: «Удаление опухоли правой гемисферы мозжечка с использованием нейрофизиологического мониторинга».

Морфологически- опухолевая ткань была представлена астроцитарным клеточным компонентом с умеренно выраженным полиморфизмом клеток и ядер. Следует отметить наличие в опухоли участков повышенной плотности клеточных элементов, очагов ангиоматоза с активной пролиферацией клеток эндотелия сосудов. Обращали на себя внимание присутствие участков некрозов с тенями клеток и сосудов, единичные митозы. Помимо прочего, в опухоли имелся микрокистозный компонент и наличие волокон Розенталя, характерные для ПА (Рисунки 4.4-4.7).

Проведенное иммуногистохимическое исследование выявило в опухоли позитивную экспрессию GFAP. Экспрессия NF носит неравномерно позитивный характер, встречаются участки полного выпадения в некоторых опухолевых участках. Индекс пролиферативной активности Ki-67 неравномерен, в «горячих» участках составил до 30%.

Морфологическая картина и иммунофенотип опухоли соответствуют астроцитарной глиоме с очагово высокой пролиферативной активностью.

Для исключения диагноза диффузной срединной глиомы было проведено молекулярно-генетическое исследование методом прямого секвенирования по Сенгеру, не выявившее мутации гена H3F3A вариант K27 и H3F3A вариант G34 R/V.

Дополнительно было проведено метилирование ДНК с использованием набора Illumina Infinium Methylation EPIC BeadChip kit на приборе Illumina NextSeq 550. Анализ результатов произведен на платформе molecularneuropathology.org с использованием Version v11b4 / Version 12.3 of the brain classifier. Выявлено метилирование промотора MGMT.

Выявлен метилиционный класс опухоли: "v11b4: Methylation class anaplastic pilocytic astrocytoma (с коэффициентом соответствия 0.36). v12.5: MC High-grade astrocytoma with piloid features (с коэффициентом соответствия 0.83)".

Таким образом, учитывая данные молекулярно-генетических исследований, диагноз был уточнен: астроцитомой высокой степени злокачественности с пилоидными признаками.

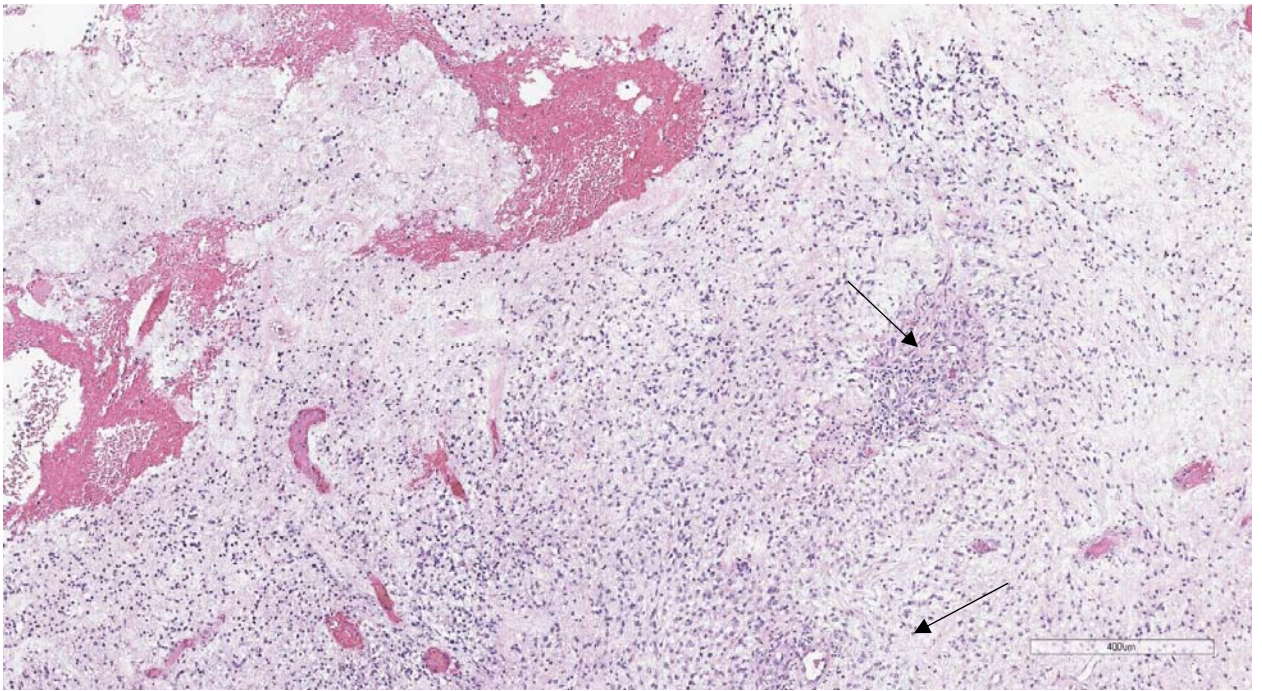


Рисунок 4.4 - Опухоль с участком некроза, стрелками отмечена микроваскулярная пролиферация. Окраска гематоксилином и эозином ув. х240

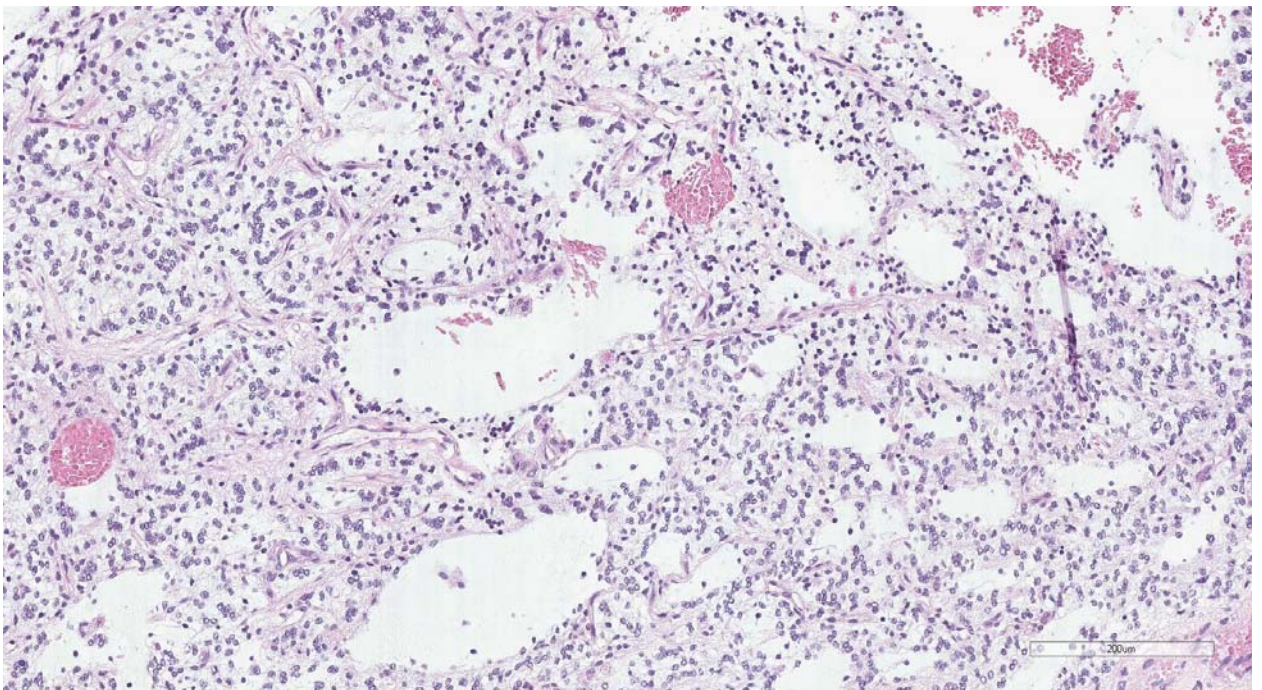


Рисунок 4.5 - Микрокистозный компонент опухоли. Окраска гематоксилином и эозином ув. X400

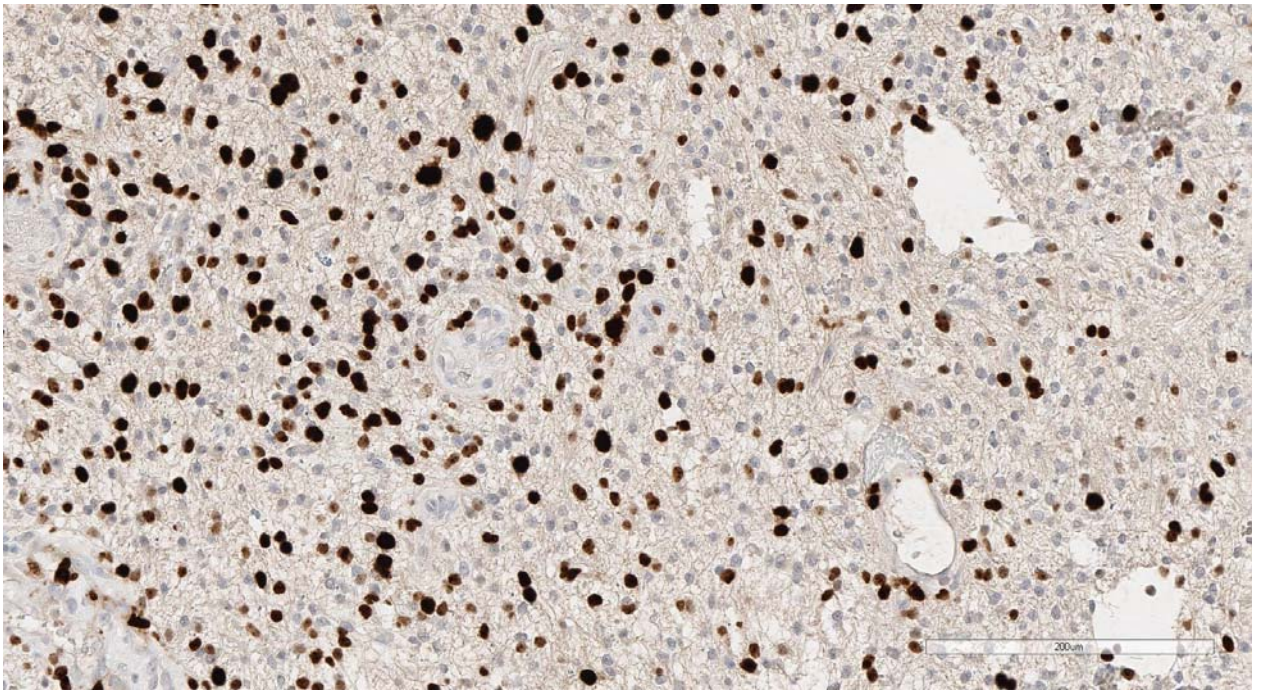


Рисунок 4.6 - Экспрессия пролиферативного маркера Ki-67 ув. x400

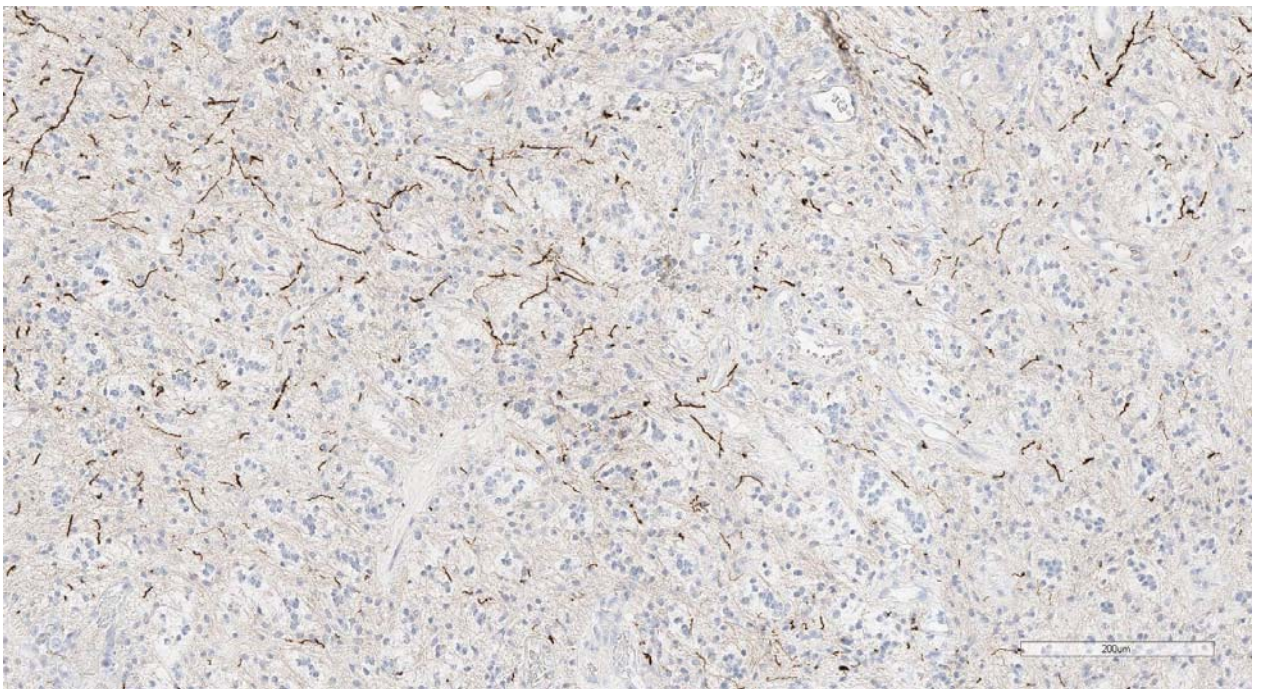


Рисунок 4.7 - Резидуальная экспрессия в опухоли NF, ув. x280

Спустя месяц явилась на повторное обследование — наблюдается послеоперационная полость на месте удаления опухоли, в медиальной стенке послеоперационной полости правой гемисферы мозжечка отмечено накопление контрастного препарата (Рисунок 4.8). Через 18 дней пациентка выполнили

повторное исследование – отмечено увеличение объема пристеночного контрастирования стенки послеоперационной полости (Рисунок 4.9).

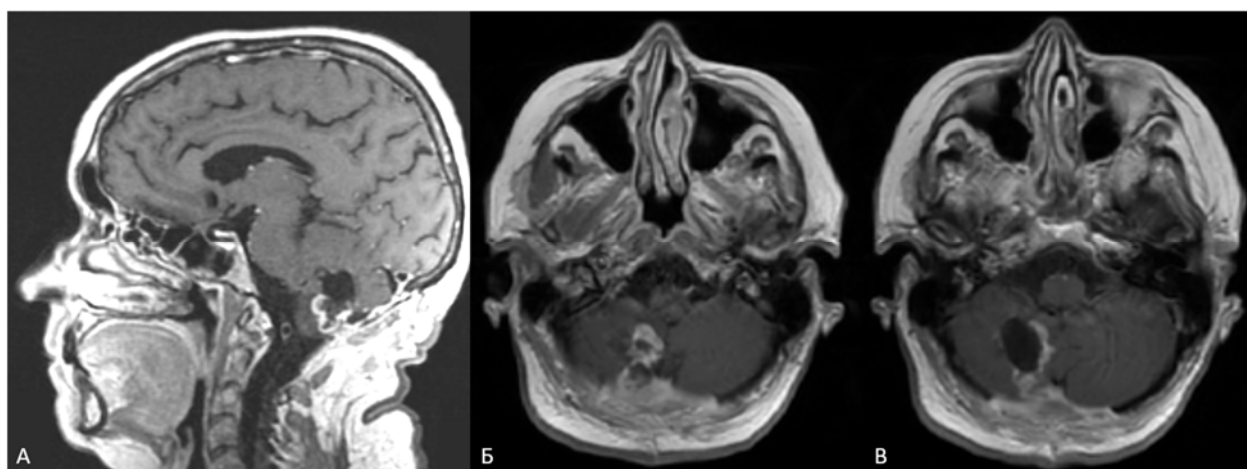


Рисунок 4.8 - T1-взвешенное изображение МРТ с контрастным усилением (А) – сагиттальный срез, (Б) – аксиальный срез, (В) – аксиальный срез

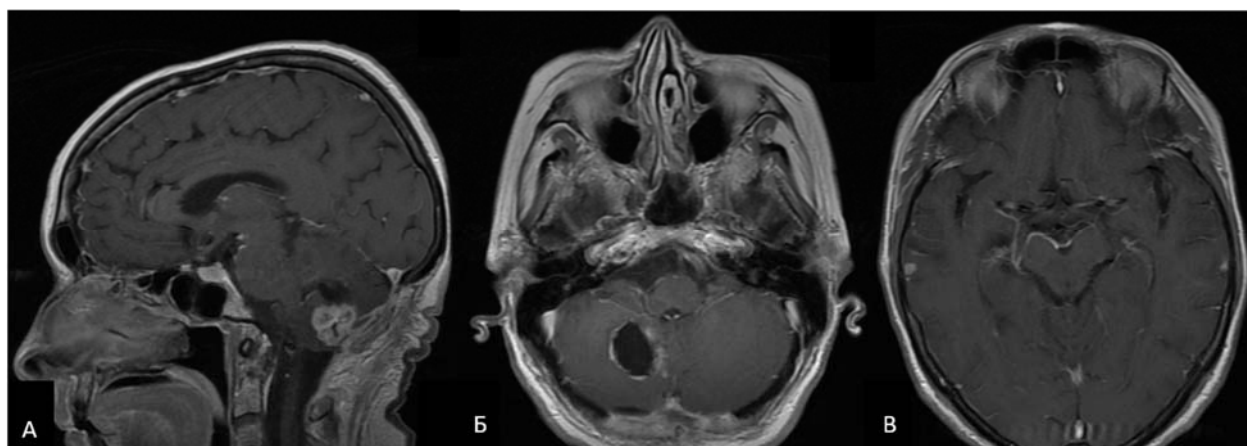


Рисунок 4.9 - T1-взвешенное изображение МРТ с контрастным усилением (А) – сагиттальный срез, (Б) – аксиальный срез, (В) – аксиальный срез

С 1.02.2023 по 22.03.2023 проведен курс стереотаксической конформной лучевой терапии на область на ложе и остаточную опухоль правой гемисферы мозжечка с ростом в ствол мозга с краевым захватом 3-5 мм (объемом 54,1 см³), подведено 33 фракции с РОД=1,8 Гр до средних СОД=59,4 Гр на ЛУЭ "ТруБим" с использованием технологий VMAT - методикой динамических арок (с 3 арок с 1 изоцентром), ПД=59,4 Гр по 100 % изодозной кривой. Лечение перенесла удовлетворительно, без нарастания неврологической симптоматики и лучевой токсичности.

После проведенной терапии состояние пациентки стабилизировалось. На последующих снимках МРТ, выполненных через месяц отмечено увеличение очага в правой гемисфере мозжечка и новые лептоменингеальные очаги (Рисунки 4.10 и 4.11). Проведено 3 курса химиотерапии темозоломидом. На фоне 2-го курса тромбоцитопения до 70 тыс. 3-й курс проведен без редукции дозы.

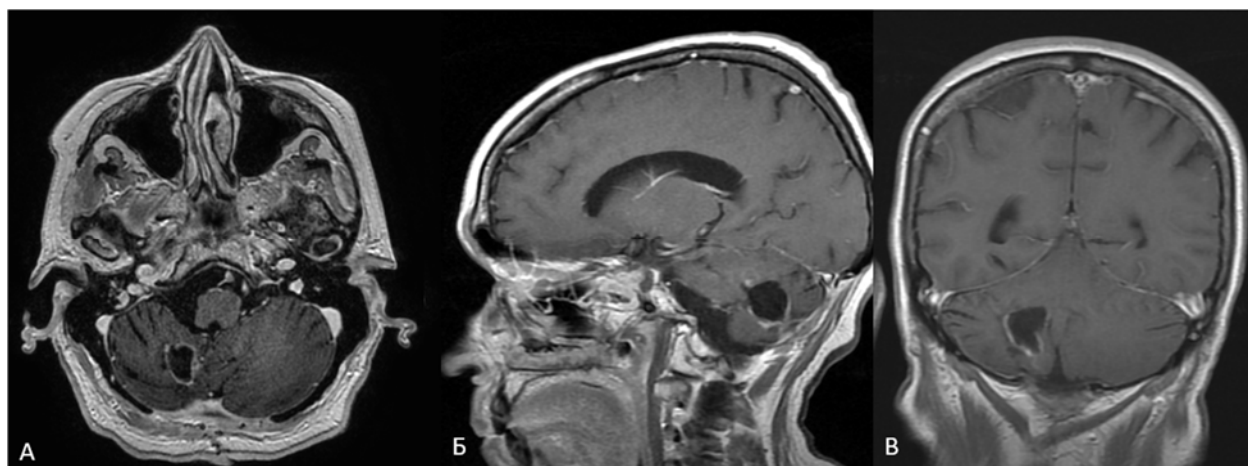


Рисунок 4.10 – T1-взвешенное изображение МРТ с контрастным усилением (А) – аксиальный срез, (Б) – сагиттальный срез, (В) – коронарный срез

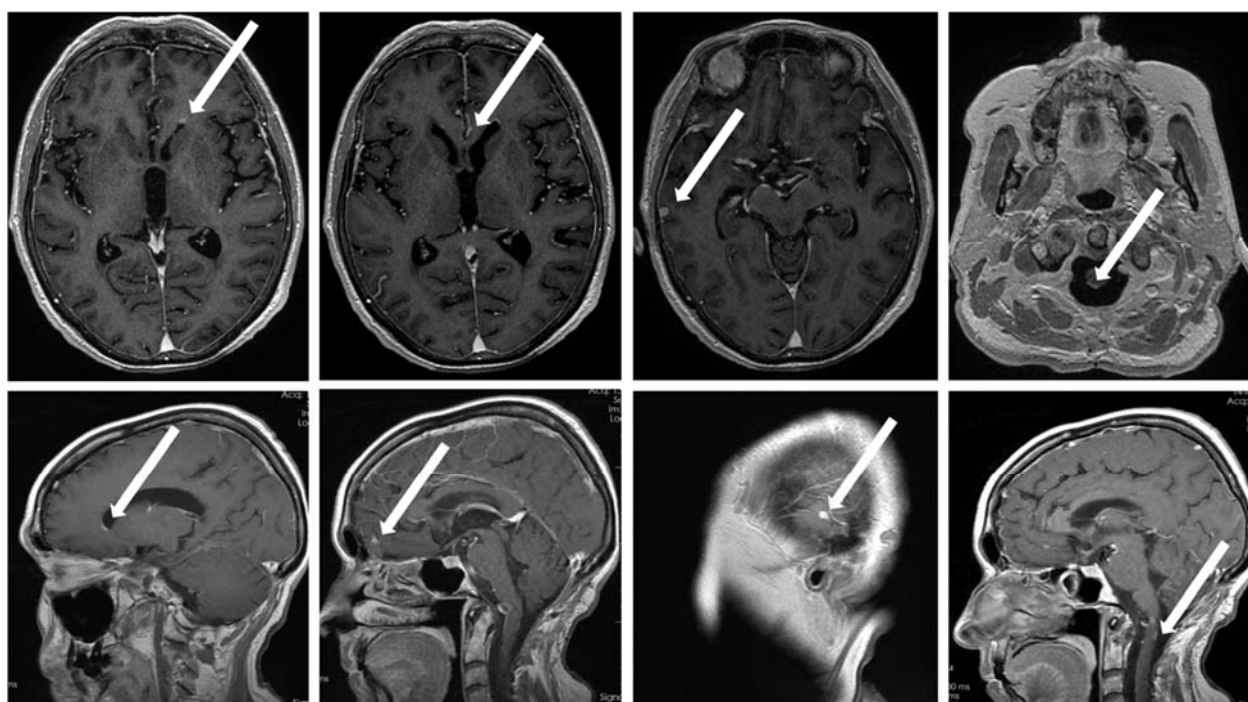


Рисунок 4.11 - T1-взвешенное изображение МРТ с контрастным усилением. Стрелками отмечены очаги лептоменингеальной диссеминации.

После терапии состояние пациентки стало прогрессивно ухудшаться, было принято решение о продолжении терапии бевацизумабом и ламустинном, однако на

фоне терапии пациентка скончалась на фоне прогрессирования заболевания, спустя 9 месяцев от момента установления диагноза (блок-схема лечения представлена на рисунке 4.12).

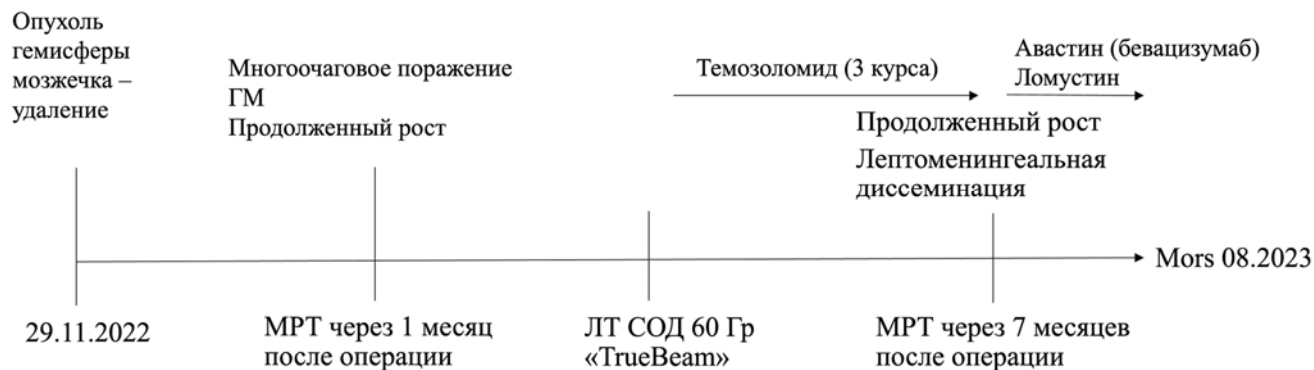


Рисунок 4.12 - Блок-схема лечения пациентки с злокачественной астроцитомой с пилоидными свойствами

Представленное наблюдение случай НГАР подтвержденный методом секвенирования и анализа профиля метилирования.

4.4 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 нескольких месяцев до 17 лет) (Таблица 4.3).

Таблица 4.3 - Последовательное сравнение результатов гистологического исследования после первой и второй операции

№	Результат гистологического исследования после 1-й операции	Результат гистологического исследования после 2-й операции
1	Пилоидная астроцитома	Пилоидная астроцитома, WHO Grade I, с фокально повышенным пролиферативным индексом
2	Пилоидная астроцитома, WHO Grade I, с повышенным пролиферативным индексом (не выявлено ни мутаций, ни амплификаций, ни слияний генов методом NGS секвенирования)	Злокачественная астроцитарная глиома
3	Пилоидная астроцитома	Пилоидная астроцитома
4	Пилоидная астроцитома, WHO Grade I с фокусами умеренно повышенного пролиферативного потенциала	Глиома высокой степени злокачественности, вероятнее всего произошла злокачественная трансформация пилоидной астроцитомы, с учетом анамнеза, диагноз следует расценивать как пилоидная астроцитома с гистологическими признаками анаплазии
5	Пилоидная астроцитома	Анапластическая пилоидная астроцитома
6	Пилоидная астроцитома с повышенным пролиферативным потенциалом, WHO Grade I	Морфологическая картина представлена небольшими фрагментами опухоли и может не противоречить глиоме (пилоидной астроцитоме) с изначально повышенным пролиферативным потенциалом и постепенным нарастанием полиморфизма ядер и клеток
7	Астроцитома пилоидная с резко выраженным полиморфизмом ядер	В присланном биоптате выявляется астроцитарная глиома с клеточным и ядерным полиморфизмом, ядерной гиперхромией, многоядерными клетками. Отмечается формирование невыраженных коротких потоковых структур. Определяются эозинофильные зерна, фокальный ангиоматоз с фиброзом стенок сосудов и незначительная миксоидная дегенерация стромы.
8	Пилоидная астроцитома	Анапластическая астроцитома WHO grade III без выявленной мутации IDH-1(R132H), пересмотр других образцов - Глиобластома без выявленной мутации гена IDH1 R132H. (WHO grade IV).
9	Морфологическая картина и иммунофенотип в большей степени соответствует астроцитоме пилоидной со злокачественной трансформацией	Морфологическая картина соответствует пилоидной астроцитоме со злокачественной трансформацией
10	Фибриллярная астроцитома	Проводился дифференциальный диагноз между плеоморфной ксантоастроцитомой и пилоидной астроцитомой. Пилоидная астроцитома, WHO Grade 1
11	Анапластическая пилоидная астроцитома	Анапластическая пилоидная астроцитома. WHO grade III.
12	Пилоидная астроцитома	Пилоидная астроцитома со злокачественной трансформацией, H3F3A K27/G34 дикий тип
13	Пилоидная астроцитома	Пилоидная астроцитома, WHO Grade I
14	Пилоидная астроцитома	Пилоидная астроцитома, grade 1, BRAF-дикого типа, без слияния генов BRAF-KIAA.

В 4 случаях при первой операции опухоль соответствовала ПА без каких-либо особенностей. В одном случае был установлен диагноз – фибриллярная астроцитома (не актуален в классификации опухолей ЦНС ВОЗ 2021 год). В 4х случаях имелось указание на повышенную пролиферативную активность и/или злокачественную трансформацию. Исходя из приведенных данных можно сделать вывод о том, что ПА может как озлокачиваться после выполненного хирургического лечения, так и иметь признаки злокачественности при первичном исследовании.

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

Химиотерапия

Так химиотерапевтическое лечение получили 6 пациентов, среди них одна пациентка начала химиотерапию после повторной операции и получения биопсии характерной для озлокачивающейся 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 темозоломидом 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-х 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 – пилоидная астроцитома 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 НМИЦ нейрохирургии им. ак. Н.Н. Бурденко (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 астроцитома), 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 год после последней операции. Пациентка С. была впервые оперирована в возрасте 11 лет по поводу астроцитомы 3его 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 астроцитома) 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 о 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 пилоидными астроцитомами.

Лучевая терапия

Лучевую терапию получили 18 пациентов, среди них 14 взрослых пациентов, 4 пациентов, с диагнозом, установленным в детском возрасте (Таблица 4.4.).

Таблица 4.4 - Год хирургического и радиотерапевтического лечения пациентов с ПА

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

ХЛ – хирургическое лечение ЛТ – лучевое лечение

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. 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 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.

Среди взрослых пациентов лучевое лечение получили 14 пациентов, для 2 информация о катамнезе была недоступна. Среди них для 6 удалось добиться стабилизации опухоли. Четверо погибли на фоне прогрессирования заболевания, а 2м потребовалось повторное хирургическое вмешательство. Таким образом, роль лучевой терапии как фактора контроля заболевания остается 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.

В группе агрессивного течения 2 и более операций были выполнены 14 пациентам. Среди них 4 пациента, оперированных в детском возрасте (Таблица 4.5). Изменения морфологии после первой операции были отмечены у 7 пациентов. У 3 х пациентов не было отмечено изменений – ПА, у 3х ПА признаки злокачественной трансформации или указание на повышенный пролиферативный потенциал. В одном случае результаты морфологии после первой операции – ПА, после второй проводился дифференциальный диагноз между ПА и ПКА.

Таблица 4.5 - Изменения морфологии на последующих операциях и срок между операциями в годах

№	Морфология после 1-й операции	Морфология после 2-й операции	Морфология после 3-й операции	Срок до рецидива (лет)
1	ПА	ПА с фокально повышенным пролиферативным индексом		2
2	ПА с повышенным пролиферативным индексом	Злокачественная астроцитарная глиома		3
3	ПА	ПА		1
4	ПА с фокусами умеренно-повышенного пролиферативного потенциала	Глиома высокой степени злокачественности. ПА с признаками анаплазии		3
5	ПА	Анапластическая пилоидная астроцитома		3
6	ПА с повышенным пролиферативным потенциалом	ПА с изначально повышенным пролиферативным потенциалом		2
7	ПА с резко выраженным полиморфизмом ядер	ПА клеточным и ядерным полиморфизмом, ядерной гиперхромией, многоядерными клетками		12
8	ПА	Анапластическая астроцитома/глиобластома		1
9	ПА со злокачественной трансформацией	ПА со злокачественной трансформацией		2
10	Фибриллярная астроцитома	ПА/ПКА		17
11	ПА	ПА с полиморфизмом и участками плотноклеточности	Анапластическая пилоидная астроцитома	1/12
12	ПА со злокачественной трансформацией	ПА со злокачественной трансформацией		15
13	ПА	ПА		14
14	ПА	ПА	ПА	14/8

Был проведен анализ влияния времени на патоморфоз заболевания. В двух случаях рецидив произошёл в течение одного года, при этом в одном случае произошло озлокачествление опухоли. В других случаях срок до рецидива и озлокачествления опухоли значительно варьировал. В частности, среди 4х пациентов, оперированных в детском возрасте у двух пациентов озлокачествление опухоли, произошло через 12 и 15 лет, а в двух других не отмечалось изменения биологии опухоли, тем не менее отмечался отсроченный рецидив (14 лет). У 5 пациентов у которых после повторной операции был получен материал с признаками озлокачествления сроки озлокачествления/рецидива составили 1, 2, 3, 3,3 года. Остается вопрос о накоплении опухолью мутаций с течением времени, которые приводят к ее озлокачествлению (Таблица 4.6).

Таблица 4.6 - Время до второй операции и изменения морфологии у пациентов с 2 и более хирургическими вмешательствами

№	Результаты гистологического исследования после 1-й операции	Результаты гистологического исследования после 2-й операции	Результаты гистологического исследования после 3-й операции
Дата	2017	2019	
1	ПА	ПА с фокально повышенным пролиферативным индексом	
Дата	2021	2024	
2	ПА с повышенным пролиферативным индексом	Злокачественная астроцитарная глиома	
Дата	2017	2017	
3	ПА	ПА	
Дата	2019	2022	
4	ПА с фокусами умеренно-повышенного пролиферативного потенциала	Глиома высокой степени злокачественности. ПА с признаками анаплазии	
Дата	2016	2019	
5	ПА	Анапластическая пилоидная астроцитома	
Дата	2018	2020	
6	ПА с повышенным пролиферативным потенциалом	ПА с изначально повышенным пролиферативным потенциалом	

Дата	2009	2021	
7	ПА с резко выраженным полиморфизмом ядер	ПА клеточным и ядерным полиморфизмом, ядерной гиперхромией, многоядерными клетками	
Дата	2017	2017	
8	ПА	Анапластическая астроцитома/глиобластома	
Дата	2016	2018	
9	ПА со злокачественной трансформацией	ПА со злокачественной трансформацией	
Дата	2005	2022	
10	Фибриллярная астроцитома	ПА/ПКА	
Дата	2006	2006	2018
11	ПА	ПА с полиморфизмом и участками плотноклеточности	Анапластическая пилоидная астроцитома
Дата	2003	2018	
12	ПА со злокачественной трансформацией	ПА со злокачественной трансформацией	
Дата	2005	2019	
13	ПА	ПА	
Дата	1997	2011	2019
14	ПА	ПА	ПА с признаками анаплазии

4.5 Диссеминация

Диссеминация была отмечена у 2х пациентов группы агрессивного течения (7.7%) и у 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 МРТ было отмечено появление очага опухоли в среднем мозге, пациент скончался от сопутствующей патологии в том же году.

4.6 Срок безрецидивной и общей выживаемости пациентов с агрессивными пилоидными астроцитомами

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 4.13). Более половины пациентов погибли в срок до 30 месяцев.

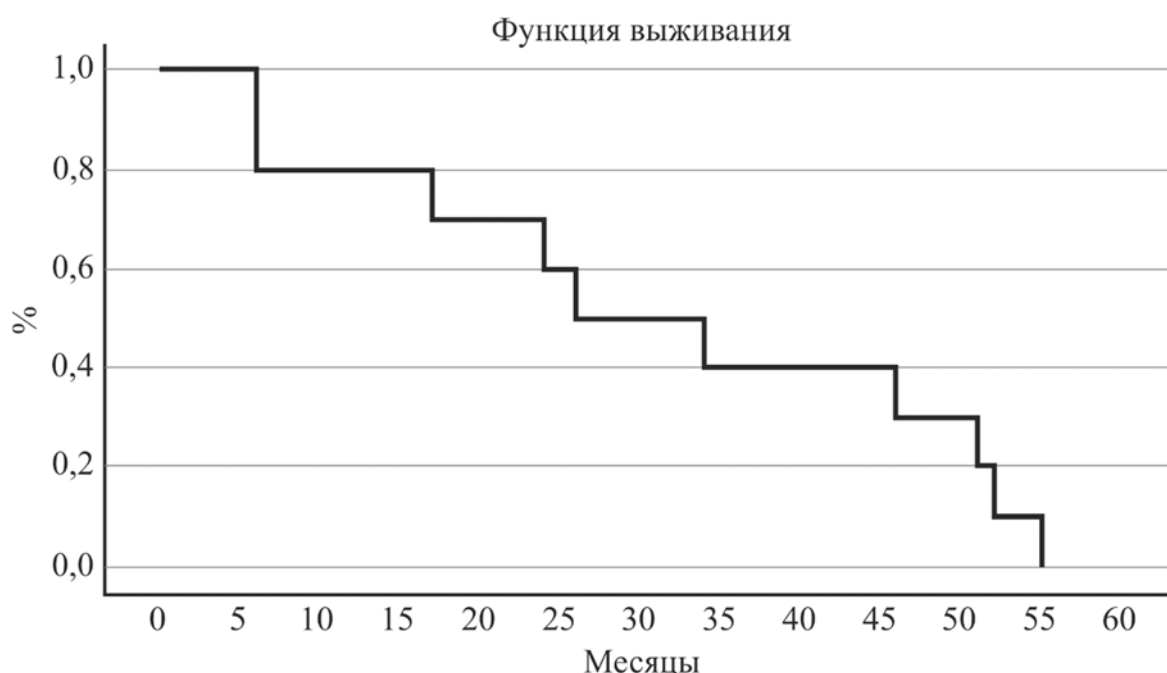


Рисунок 4.13 - Кривая выживаемости Каплана-мейера для пациентов группы агрессивного течения, погибших за наблюдательный период

Рецидив заболевания, потребовавший повторного хирургического вмешательства, был отмечен в 12 случаях из 22 (пациенты с диагнозом, установленным в детском возрасте не учитывались для расчета). В среднем безрецидивный период составил 44 месяца, медиана 23 месяца (Рисунок 4.14). В 83% случаев рецидив возникал в срок до 40 месяцев.

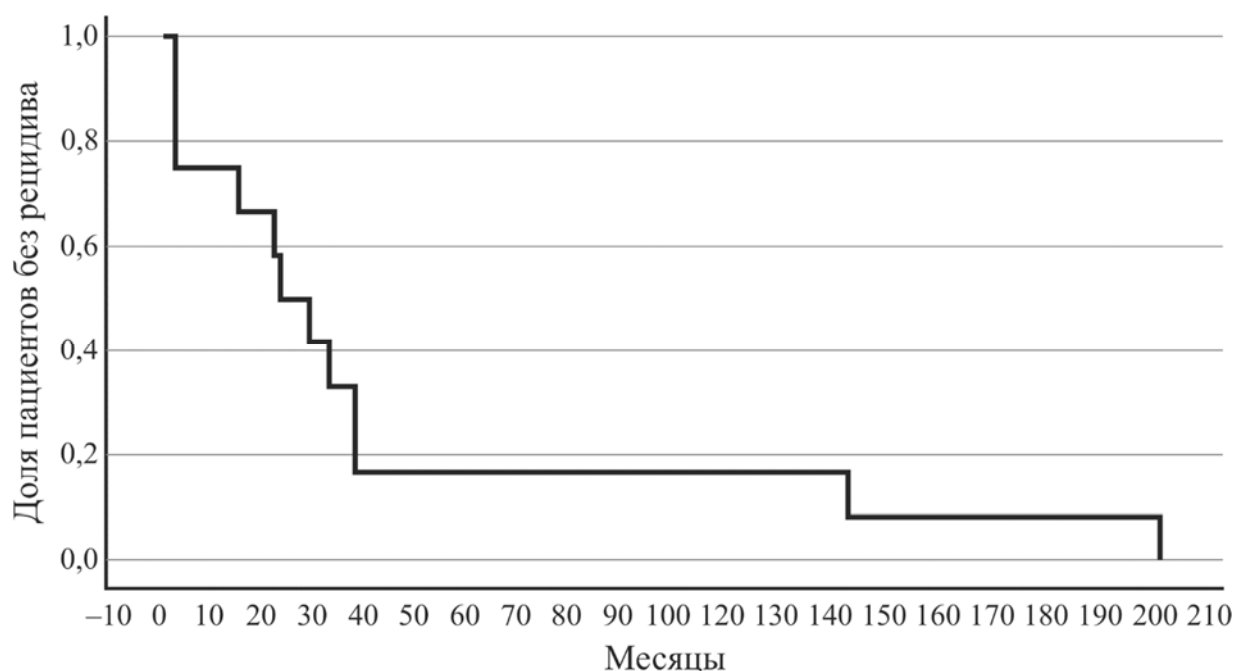


Рисунок 4.14 - Кривая Каплана-Мейера безрецидивного периода выживания для пациентов

Клиническое наблюдение 2

Агрессивное течение заболевания (с дебютом в детском возрасте)

В возрасте 3,5 лет (2003 год) возникли жалобы на тошноту, рвоту, шаткость при ходьбе. На КТ головного мозга выявлена опухоль 3-го желудочка, окклюзирующая отверстия Монро и бивентрикулярная гидроцефалия. Проведена эндоскопическая операция в феврале 2003 года в Казахстане - удаление опухоли третьего желудочка,

По гистологии: фибриллярно-протоплазматическая астроцитома. Было проведено 5 курсов химиотерапии с 2003 по 2006 год (документы не представлены), радиотерапия в 2003 году СОД 40 Гр на ложе опухоли.

С 2006 года начата заместительная гормональная терапия по поводу гипопитуитаризма: вторичный гипотиреоз, гипогонадотропный гипогонадизм, вторичный гипокортицизм (гипоплазия матки, гипоплазия щитовидной железы). На МРТ от 2006 года продолженного роста опухоли не выявлено. Проводилась гормонально-заместительная терапия.

Далее проводились ежегодные контрольные МРТ головного мозга, на котором продолженного роста не выявлялось (безрецидивный период 11 лет).

На очередной контрольной МРТ головного мозга от 2017 года выявляется продолженный рост опухоли 3-го желудочка в проекции правого отверстия Монро и окклюзионная гидроцефалия.

08.2017 в НМИЦ нейрохирургии им. ак. Н.Н. Бурденко проведена операция: "Удаление опухоли III желудочка". Биопсия: фрагменты астроцитарной глиомы, состоящей из плотно расположенных биполярных астроцитов с множественными фигурами митотического деления. Иммуногистохимическое исследование выявило: syn+, NF-, EMA-, ИМ Ki67 до 20%. После пациентка получала лучевую терапию СОД 54 Гр.

В 2018 году появились головные боли с тошнотой, рвотой. На контрольной МРТ головного мозга от 2018: продолженный рост опухоли в области переднего рога правого бокового желудочка и правого отверстия Монро. Выполнена операция «удаление опухоли в области отверстия Монро справа с УЗ-навигацией» Морфологическое исследование от 2018 года: морфологическая картина в большей степени соответствует пилоидной астроцитоме со злокачественной трансформацией H3F3A K27/G34 дикий тип.

Микроскопическое описание препарата: крошечные фрагменты астроцитарной глиомы с высокой плотностью клеточных тел. Полиморфизм выражен, имеется гиперхроматоз ядер. В некоторых фокусах опухолевые клетки формируют розеткоподобные структуры. Встречаются многоядерные опухолевые клетки. Митотическая активность высокая, до 10 шт. на 1 п/зр при ув x400. Также отмечается наличие очагов ангиоматоза с пролиферацией эндотелия сосудов (Рисунок 4.15, 4.16). Было произведено молекулярно-генетическое исследование методами ПЦР и секвенирования по Сэнгеру, которое не выявило мутации K27M и G34R/V гена H3F3A.

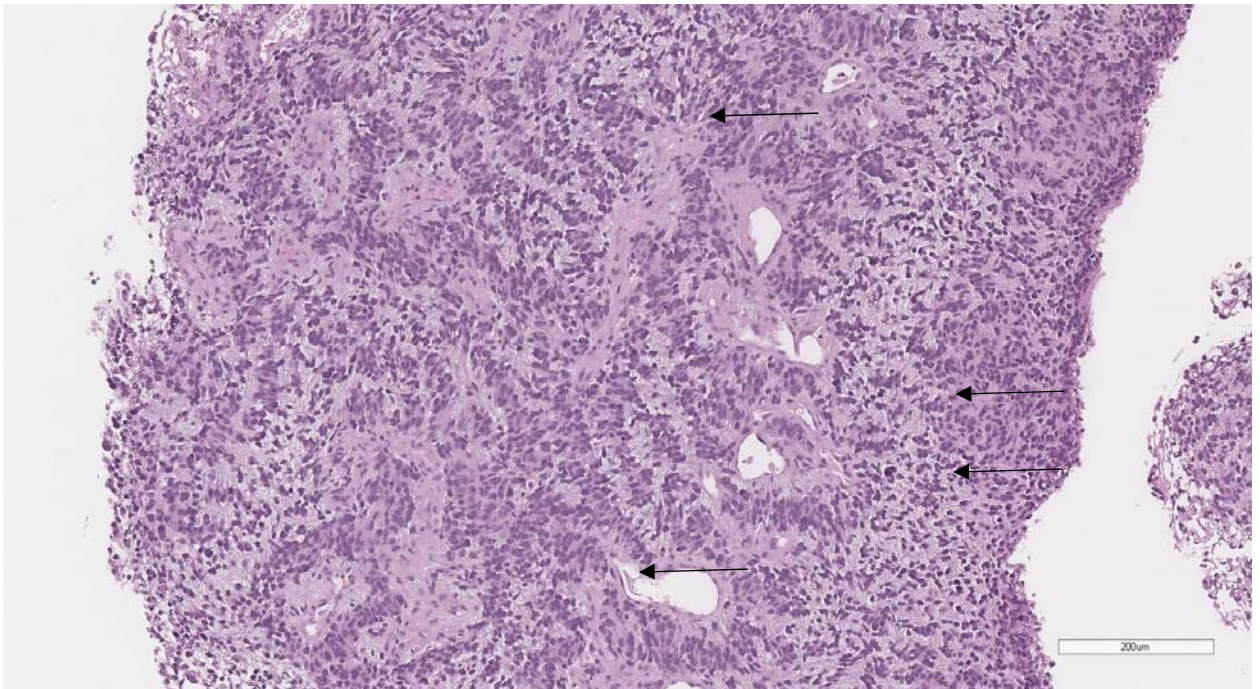


Рисунок 4.15 - Окраска гематоксилином и эозином, ув x400. Наблюдается выраженный полиморфизм, плотноклеточность, эпендимома-подобные структуры, что может вызывать трудность в диагностике. Стрелками отмечены многочисленные фигуры митозов. Отмечается пролиферация эндотелия

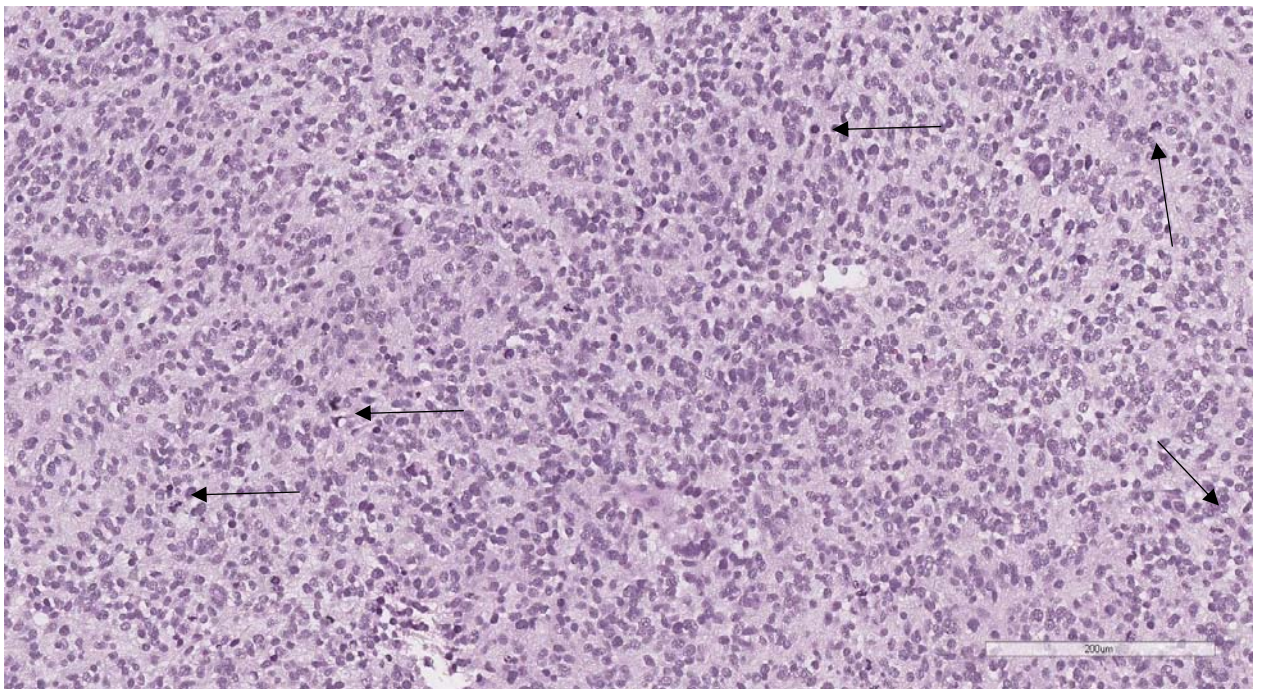


Рисунок 4.16 - Гистологический препарат опухоли. Окраска гематоксилином и эозином, ув x650. Стрелками отмечены многочисленные фигуры митозов

Хронология событий отражена на рисунке 4.17.

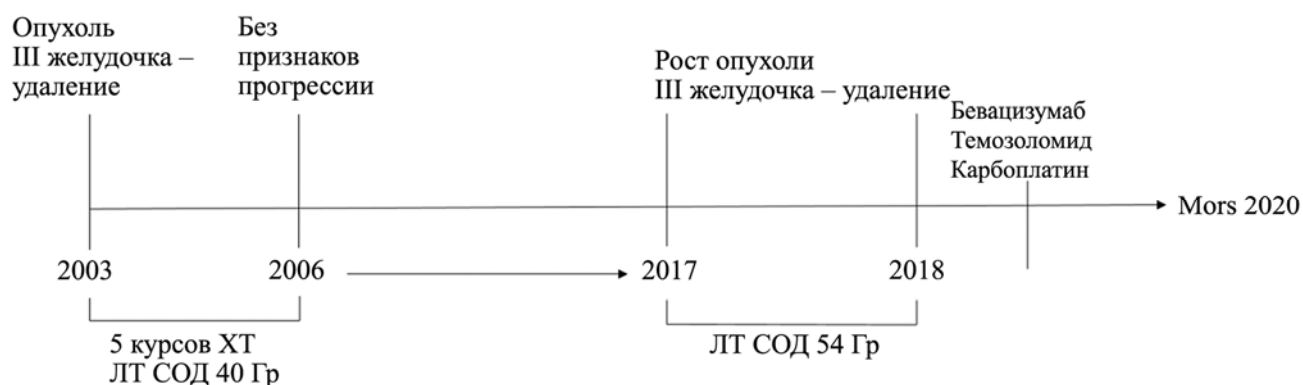


Рисунок 4.17 - Хронология лечения пациента с агрессивным течением заболевания

Клиническое наблюдение 3

Агрессивное течение заболевания (с дебютом в детском возрасте)

Ребенок 9 лет. В январе 2006 года в г. Саратов проведена операция "Частичное удаление опухоли правой гемисферы мозжечка". Затем курс лучевой терапии. В мае 2006 года - ухудшение состояния, на МРТ - крупный остаток опухоли. 01.08.2006 в НМИЦ нейрохирургии им. ак. Н.Н. Бурденко проведена операция "Удаление опухоли (пилоидной астроцитомы) правой гемисферы мозжечка". Морфологическое исследование от 2006 года: пилоидная астроцитома. Длительный безрецидивный период продолжался 12 лет. На контрольных снимках был отмечен продолженный рост опухоли. В возрасте 19 лет был повторно оперирован в Центре нейрохирургии. Снимки родственниками утрачены. Опухоль удалена радикально по данным медицинской документации. Морфологическое исследование от 2018 года: анапластическая пилоидная астроцитома. WHO grade III, Ki-67 до 10%.

Описание гистологического препарата: Крупные фрагменты глиальной опухолевой ткани, инфильтрирующей кору мозжечка. Опухоль представлена астроцитами с выраженным клеточным и ядерным полиморфизмом, среди которых встречаются клетки веретеновидной формы, а также клетки с несколькими ядрами. В некоторых участках опухолевые клетки выстраивают палисадоподобные структуры. Фигуры митозов нередки, среди них встречаются атипичные.

Некрозы обширны, с тенями клеток и сосудов. Встречаются очаги ангиоматоза с ярко выраженной пролиферацией эндотелия (Рисунок 4.18 и 4.19).

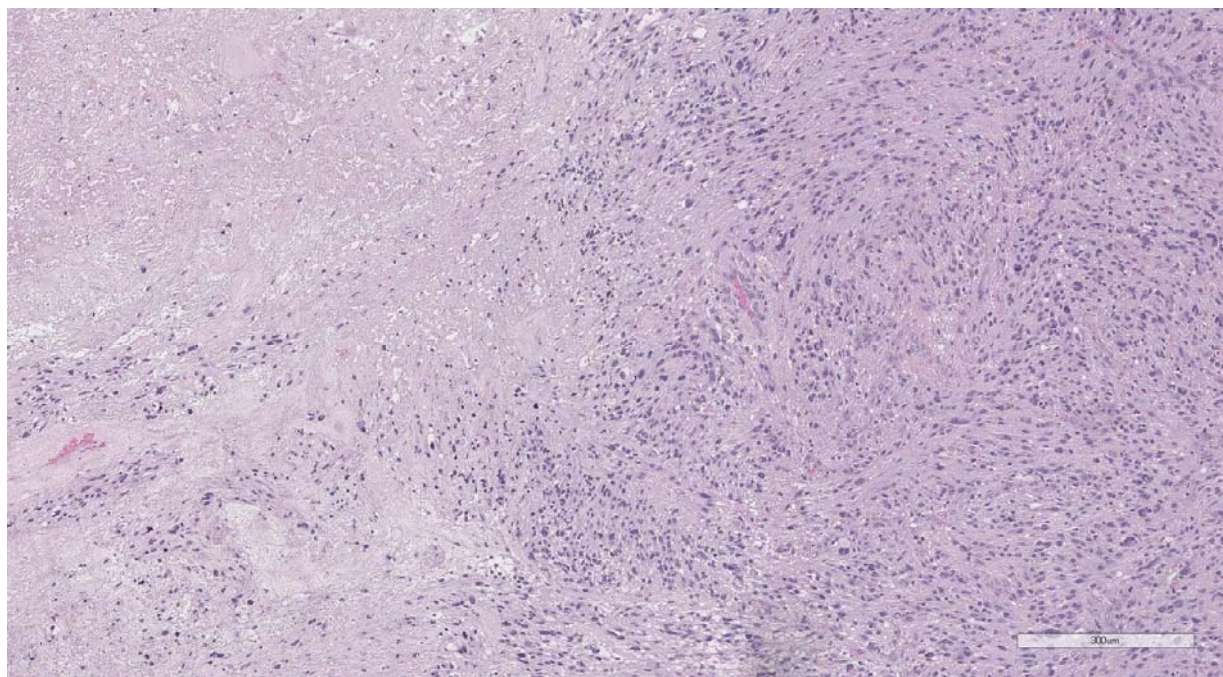


Рисунок 4.18 - Микроскопический препарат опухоли. Окраска гематоксилином и эозином. Увеличение x300



Рисунок 4.19 - Экспрессия пролиферативного маркера Ki-67

С ноября 2018г. проведено 3 курса химиотерапии темозоломидом (100 мг 1-7 дни курса, 15-21 дни курса, на 29 день повтор курса (т.е. 7 дней принимать, 7 дней перерыв), которая была прервана в связи тромбоцитопенией. В 2019 году было проведено лучевое лечение РОД 1,8-2 Гр до СОД 59,4-60 Гр. На фоне лечения отмечен продолженный рост опухоли. По данным контрольного МРТ исследования от 03.2019 МР-признаки остатков опухоли в области правого полушария мозжечка, по данным ПЭТ с ¹¹С-Мет - наличие опухолевой ткани по контуру п/о кисты в ЗЧЯ справа с высокой метаболической активностью ¹¹С-метионина, что соответствует продолженному росту опухоли. В 2020 году была выполнена шунтирующая операция (вентрикуло-атриальное шунтирование) по поводу гидроцефалии и ревизия с целью переустановки атриального катетера. На контрольных снимках МРТ от 2020 года – продолженный рост (Рисунок 4.20).

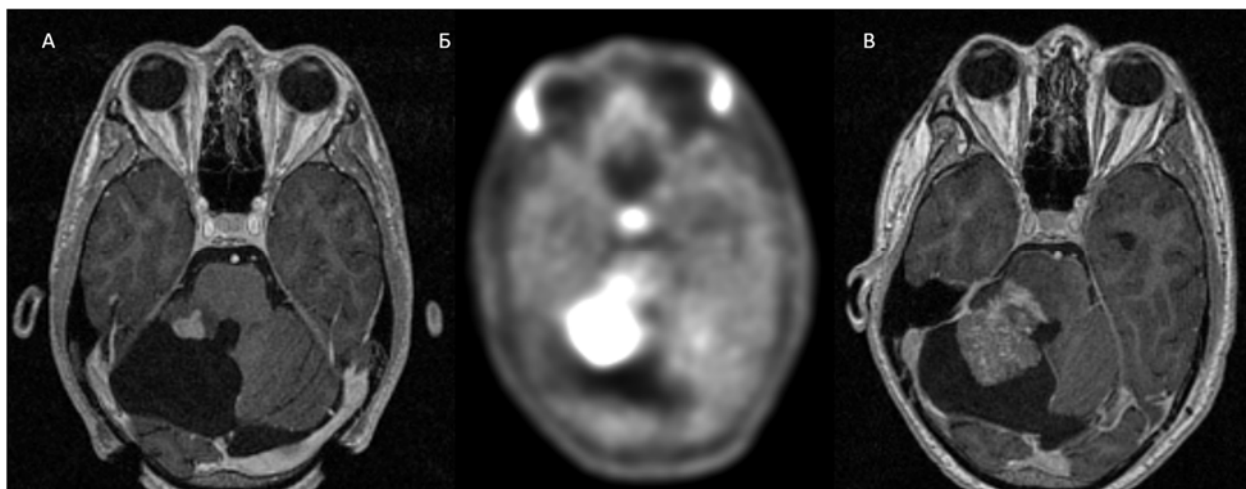


Рисунок 4.20 - А - МРТ головного мозга (T1-взвешенное изображение с в/в контрастированием) от 2019 года. Б – ПЭТ-КТ с ¹¹С-Мет. В - МРТ головного мозга (T1-взвешенное изображение с в/в контрастированием) от 2020 года

Было запланировано лучевое лечение. Пациент скончался в 2020 году на фоне прогрессирования заболевания. В данном клиническом случае наиболее интересным является длительный безрецидивный период (12 лет), после которого произошел патоморфоз опухоли. Принимая во внимание отсутствие данных о лучевом лечении, проведенном в детском возрасте трудно судить о факторах, которые привели к озлокачествлению. Хронология событий отражена на рисунке 4.21.



Рисунок 4.21 - Хронология лечения пациента с агрессивным течением заболевания

Клиническое наблюдение 4

Агрессивное течение заболевания (с дебютом во взрослом возрасте)

Пациент Д. 60 лет обратился с прогрессирующим тетрапарезом до 4б, по данным МРТ - интрамедуллярная опухоль на уровне С5-С7 позвонков (Рисунок 4.22).



Рисунок 4.22 - МРТ шейного отдела спинного мозга (Т1-взвешенное изображение с в/в контрастированием)

В июле 2018 - удаление интрамедуллярной опухоли на уровне C5-C7 позвонков, выполнена субтотальная резекция опухоли. По данным окончательного морфологического исследования - пилоидная астроцитома с повышенным пролиферативным потенциалом, WHO Grade I. Ki-67 составил 8%. Затем пациенту была проведена лучевая терапия (ЛТ СОД 45-50 Гр) на контрольных исследованиях от 2018 и 2019 года (Рисунок 4.23) отмечалась стабилизация остаточных фрагментов опухоли.



Рисунок 4.23 - МРТ спинного мозга (T1-взвешенное изображение с в/в контрастированием)

В ноябре 2020 года пациент в связи с прогрессированием тетрапареза был повторно госпитализирован для хирургического лечения. По данным МРТ – продолженный рост образования. Из архива подняты и повторно пересмотрены препараты от предыдущей операции, с учетом пересмотра всех препаратов, морфологическая картина может не противоречить глиоме (пилоидной астроцитоме) с изначально повышенным пролиферативным потенциалом и постепенным нарастанием полиморфизма ядер и клеток. Индекс Ki-67 7%. После операции пациент проходил лучевую терапию в стороннем центре (выписки

отсутствуют), на предоставленных снимках от 03.2021 – отмечается рецидив опухоли и появление нового контрастирующегося очага в среднем мозге (Рисунок 4.24 и 4.25. Пациент скончался на фоне прогрессирования заболевания в 2022 году (Рисунок 4.26).

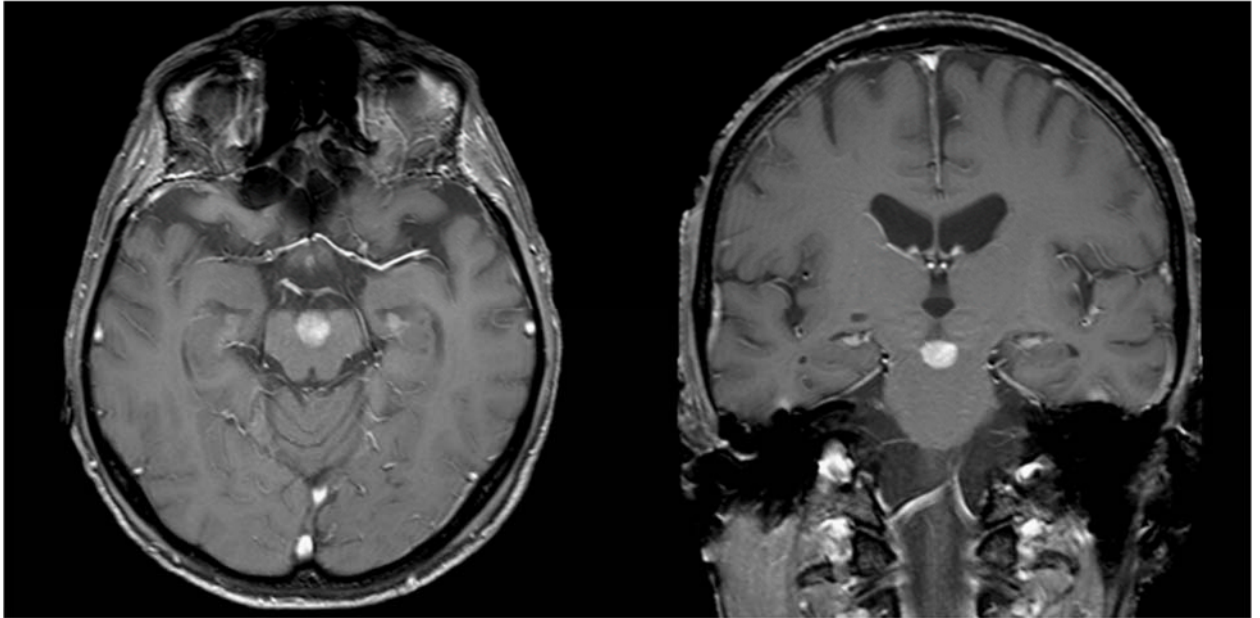


Рисунок 4.24 - МРТ головного мозга (T1-взвешенное изображение с внутривенным контрастированием) в аксиальной и коронарной плоскости



Рисунок 4.25 - МРТ спинного (T1-взвешенное изображение с внутривенным контрастированием) в сагиттальной плоскости

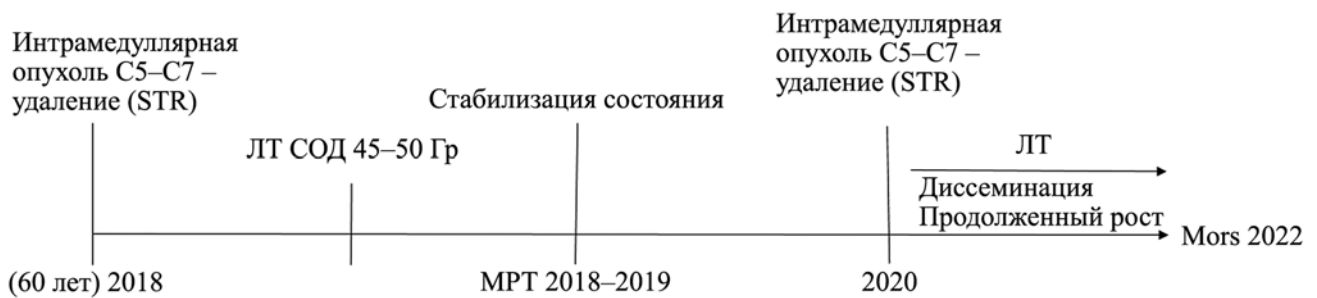


Рисунок 4.26 - Хронология лечения пациента с клинически-агрессивным течением заболевания

Клиническое наблюдение 5

Агрессивное течение заболевания у пациента с дебютом во взрослом возрасте

Пациентка Н. 58 лет прооперирована по поводу опухоли червя мозжечка в январе 2016 года (тотальное удаление). По данным морфологического исследования морфологическая картина и иммунофенотип соответствовали пилоидной астроцитоме (WHO grade 1) с повышенным ИМ Ki-67. WHO grade 1. При контрольном исследовании от марта 2016 г. – продолженный рост опухоли, повторное тотальное удаление – по данным гистологического исследования – пилоидная астроцитома со злокачественной трансформацией, Ki-67 до 10%. Затем проведено лучевое лечение (на линейном ускорителе «Примус» с СОД 60Гр). На контрольных снимках от января 2018 года – продолженный рост опухоли, выполнено с повторным субтотальным удалением образования, морфологическая картина соответствует ПА пилоидной астроцитоме со злокачественной трансформацией. В феврале была оперирована по поводу окклюзионной гидроцефалии. Пациентка получала лечение по месту жительства (документы не представлены). Скончалась на фоне прогрессирования заболевания в 2019 году (Рисунок 4.27).



Рисунок 4.27 - Хронология лечения пациента с клинически-агрессивным течением заболевания: ВПШ – вентрикулоперитонеальное шунтирование

Клиническое наблюдение 6

Пациент с нетипичным течением пилоидной астроцитомы

Пациент П. 24 года. В 2018 году обратился с жалобами на головную боль и головокружение, которая беспокоит пациента на протяжении нескольких лет. При МРТ головного мозга с контрастом выявляется опухоль червя мозжечка с явлениями окклюзионной гидроцефалии. Пациент госпитализирован для планового хирургического лечения (Рисунок 4.28).

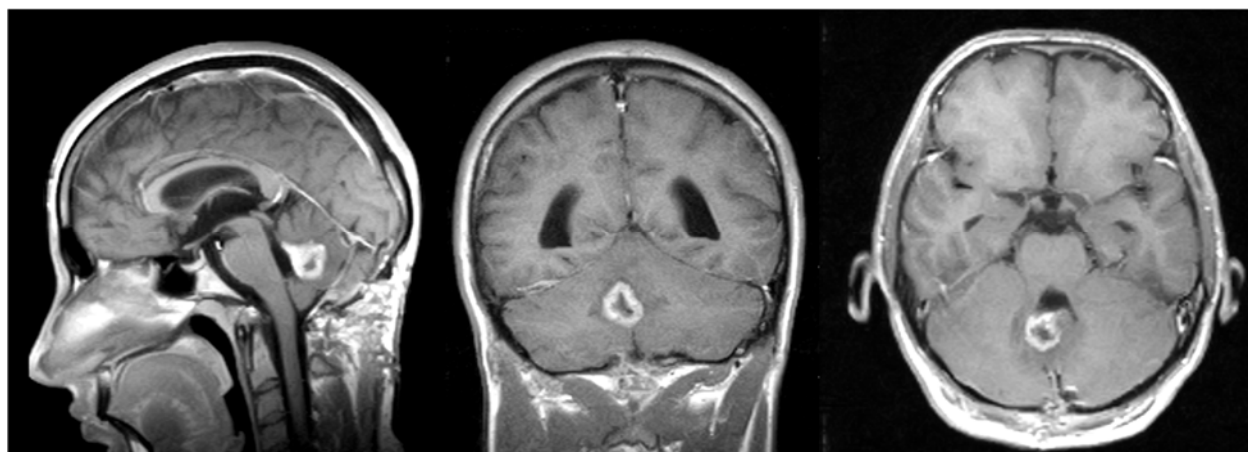


Рисунок 4.28 - Дооперационное МРТ исследование (T1-взвешенное изображение с в/в контрастированием) от 2018 года

В 2018 году выполнено субтотальное удаление опухоли с целью получения биопсии (Рисунок 4.29).

Морфологическое исследование: исследуемый материал представлен фрагментами опухоли, состоящей из нечасто расположенных биполярных клеток с вытянутыми отростками, выраженным полиморфизмом ядер; фиброзированной

стромой; с выраженным ангиоматозным компонентом, представленным большим количеством толстостенных сосудов со склерозированными и гиалинизированными сосудистыми стенками; большим количеством волокон Розенталя. Фигуры митозов не определяются. Пилоидная астроцитома, WHO Grade I.

После операции пациенту была выполнена лучевая терапия в объеме РОД 1,8 Гр до СОД 54 Гр на ЛУЭ "TrueBeam". На фоне наблюдения отмечен продолженный рост опухоли (Рисунок 4.30-4.32).

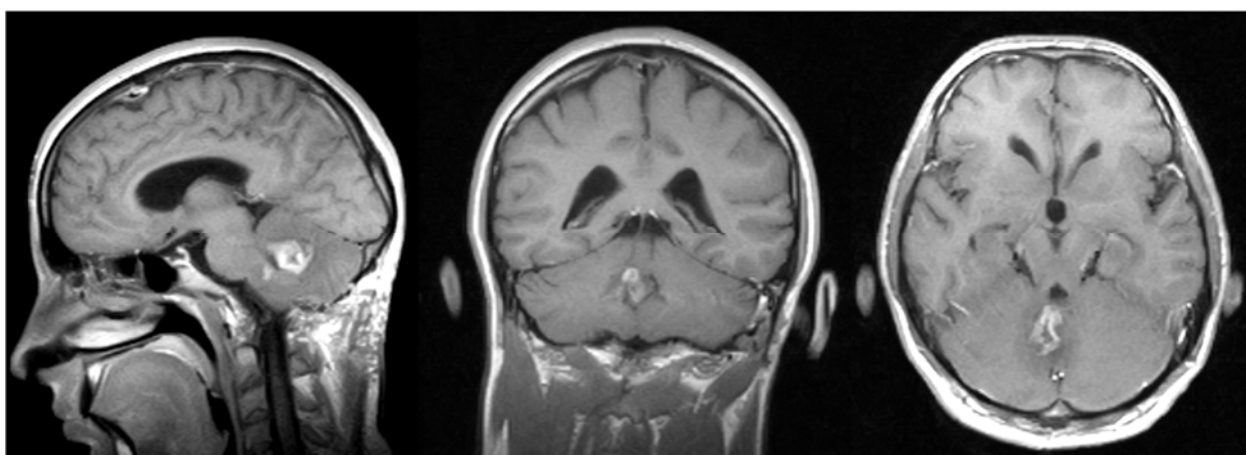


Рисунок 4.29 - Послеоперационное МРТ исследование (Т1-взвешенное изображение с в/в контрастированием) от 2019 года

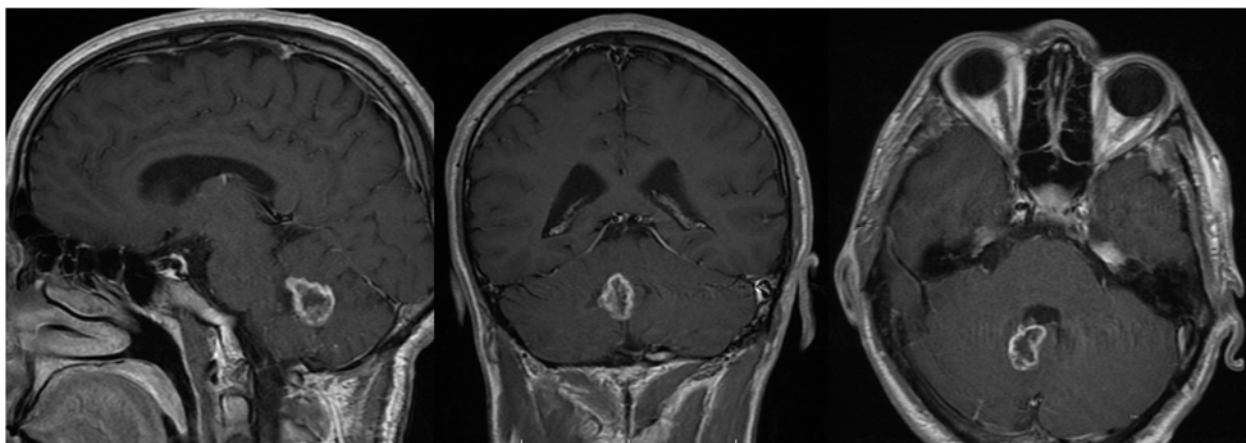


Рисунок 4.30 - Послеоперационное МРТ исследование (Т1-взвешенное изображение с в/в контрастированием) от 2020 года

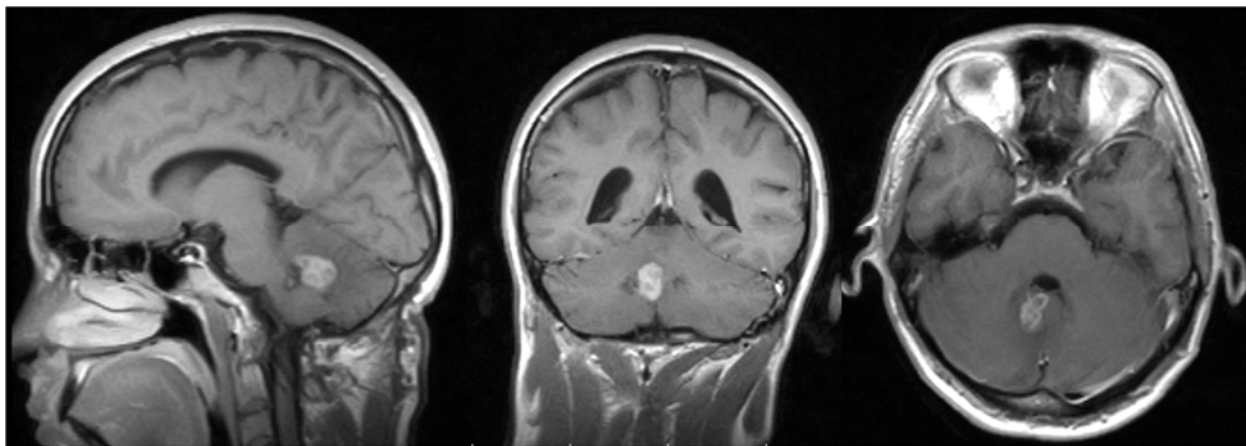
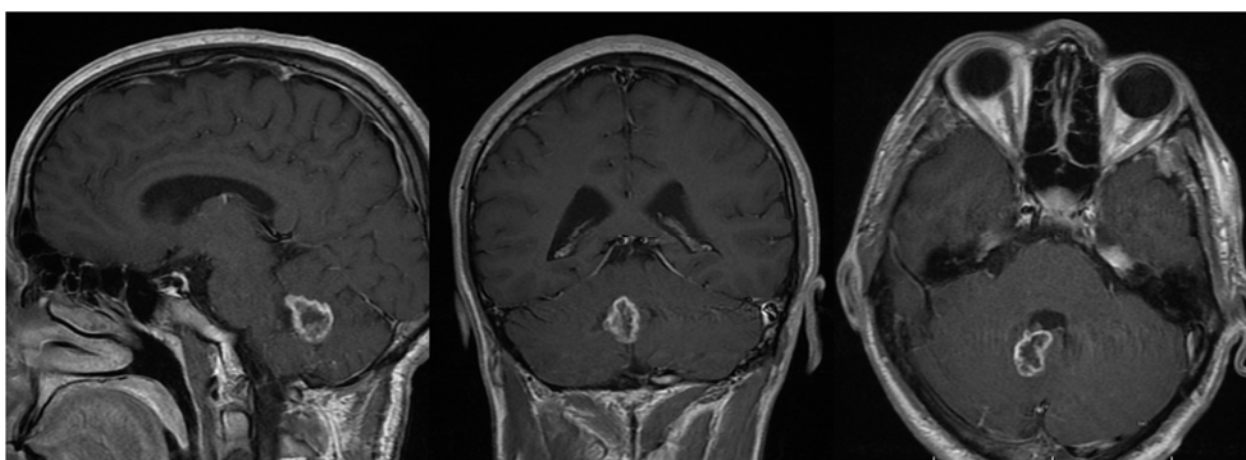


Рисунок 4.31 - Контрольное МРТ исследование (T1-взвешенное изображение с в/в контрастированием) от 2021 года



4.32 - Контрольное МРТ исследование (T1-взвешенное изображение с в/в контрастированием) от 2022 года

Выполнена ПЭТ: При настоящей, впервые выполненной ПЭТ/КТ головного мозга с ^{18}F -ФЭТ, в ЗЧЯ, на фоне п/о и постлучевых изменений, регистрируется патологическая ткань с высокой метаболической активностью РФП, что может соответствовать изменениям смешанной природы с преобладанием опухолевого компонента. Было принято решение об удалении опухоли (Рисунок 4.33).

Результаты морфологического исследования: исследован весь присланный материал, представленный глиомезодермальными рубцовыми изменениями с большим количеством сосудов с гиалинозом стенок, кровоизлияниями различной давности с отложениями гранул гемосидерина, лимфоидными инфильтратами и участками глиальной опухоли, состоящей из астроцитов, отмечаются дистрофические изменения в виде волокон Розенталя. Морфологическая картина

соответствует пилоидной астроцитоме, grade I с выраженными глиомезодермальными и посттерапевтическими изменениями (Рисунок 4.34).

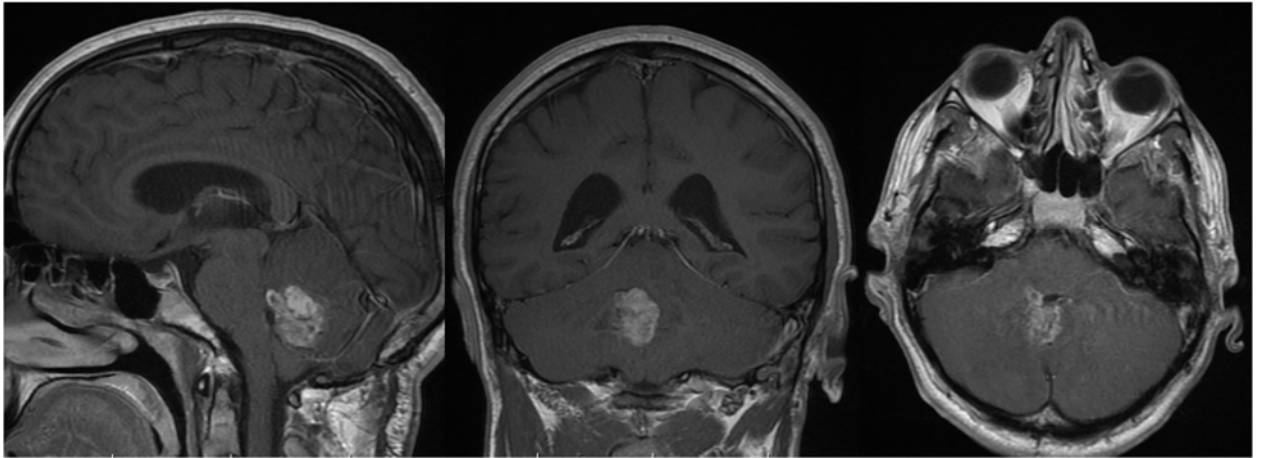


Рисунок 4.33 - Дооперационное МРТ исследование (T1-взвешенное изображение с в/в контрастированием) от 2023 года

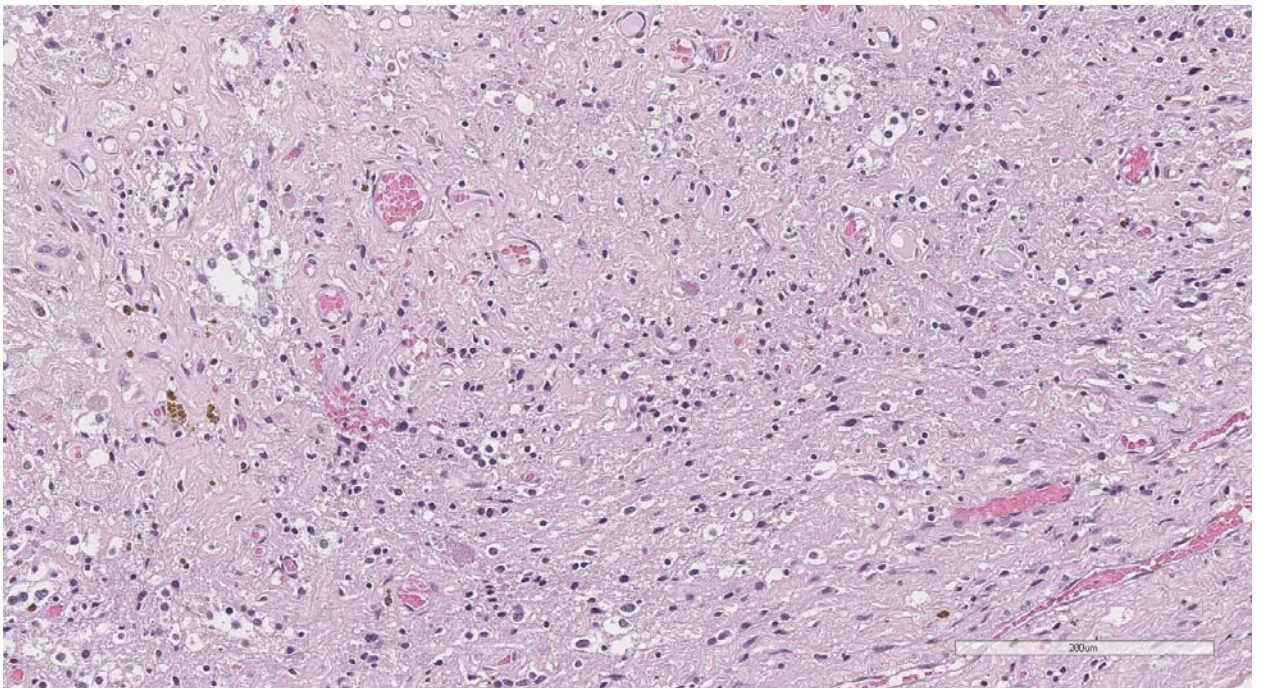


Рисунок 4.34 - Микроскопический препарат опухоли. Окраска гематоксилином и эозином. Увеличение x710. Эозингофильные гранулярные тельца. Единичные волокна Розенталя. Умеренно-выраженный ядерный полиморфизм

Пациент явился на контрольное обследование в 2024 году (Рисунок 4.35). Жалобы на умеренные координаторные нарушения, эпизоды головокружения.

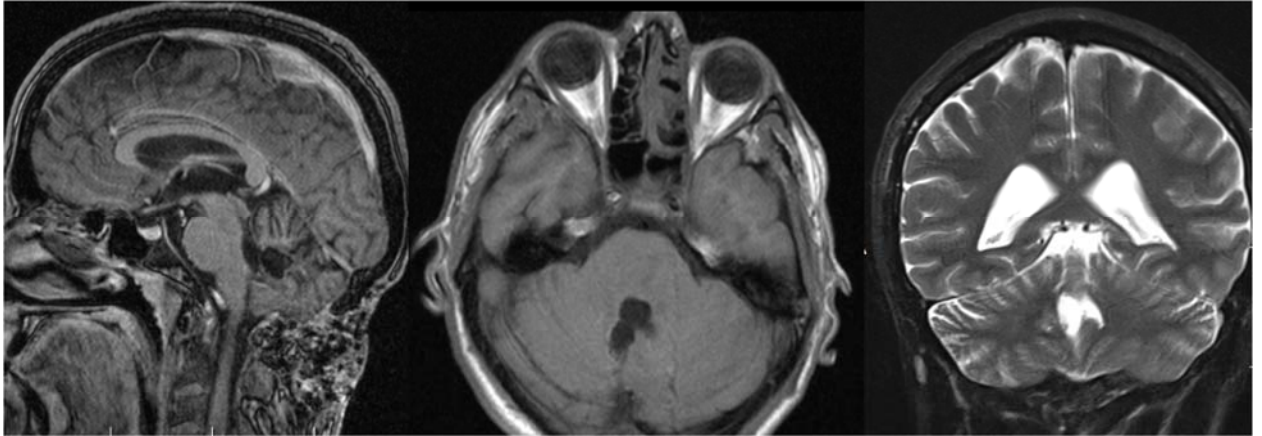


Рисунок 4.35 - Послеоперационное МРТ-исследование (Т1-взвешенное изображение с в/в контрастированием) от 2024 года

Данный случай приведен для сравнения с группой агрессивного течения, пациенту потребовалось более одной операции, тем не менее, не смотря на проведенное лечебное лечение и необходимость повторной хирургии - характерных морфологических изменений опухоли не произошло. Пациенту была выполнена субтотальная резекция с последующей лучевой терапией (стандарт). Тем не менее опухоль продолжила увеличиваться в размерах, что потребовало проведение повторной операции. Пациент жив в течение 5 лет, находится в удовлетворительном функциональном статусе.

ГЛАВА 5 ХАРАКТЕРИСТИКА ИНДЕКСА ПРОЛИФЕРАТИВНОЙ АКТИВНОСТИ (Ki-67) КАК НЕЗАВИСИМОГО ПРЕДИКТОРА АГРЕССИВНОСТИ ПИЛОИДНЫХ АСТРОЦИТОМ. ТРАНСКРИПТОМНЫЙ АНАЛИЗ ПИЛОИДНЫХ АСТРОЦИТОМ С ОБЫЧНЫМ И АГРЕССИВНЫМ КЛИНИЧЕСКИМ ТЕЧЕНИЕМ

5.1 Распределение значения Ki-67 среди пациентов с пилоидной астроцитомой

Для выявления роли индекса пролиферативной активности был проведен корреляционный анализ между доступным Ki-67, возрастом, полом, анатомической локализацией и наличием прочих факторов (возраст установки первичного диагноза, химиотерапевтическое, лучевое лечение, предшествующие операции). 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 пациентов до 29 лет (среднее значение 5.8 ± 5.1 по сравнению с 4.6 ± 2.5 ($P > 0,05$) у пациентов старше 30 лет. Точечная диаграмма, иллюстрирующая распределение индекса пролиферативной активности по возрасту, приведена на рисунке 5.1.

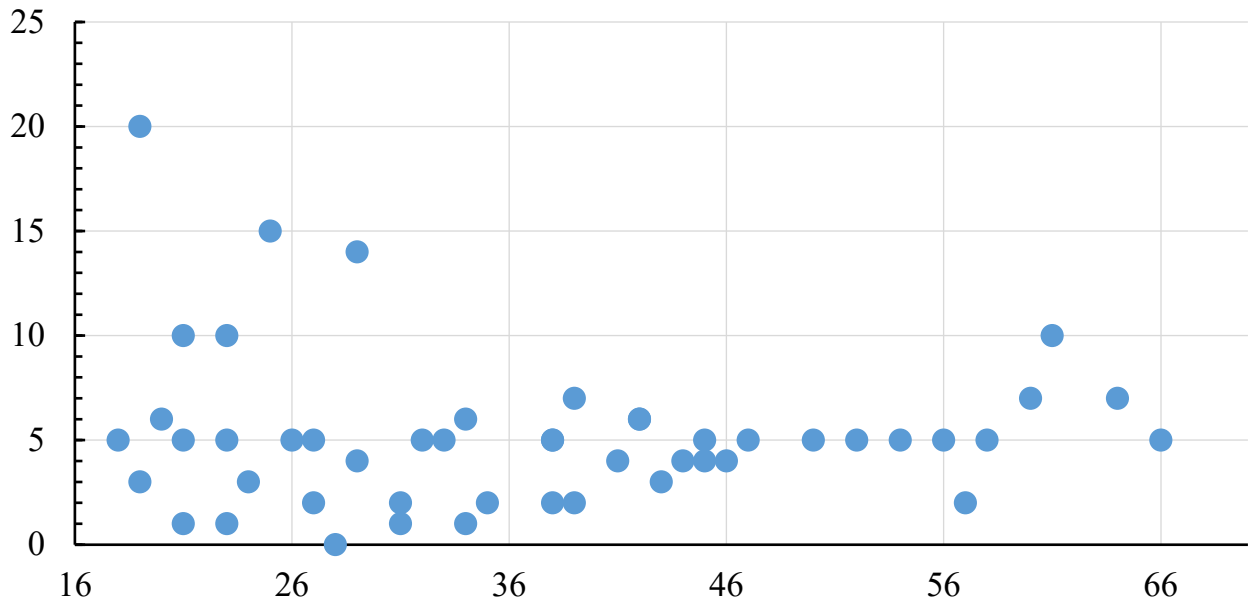


Рисунок 5.1 - Распределение индекса пролиферативной активности по возрастам. На оси абсцисс отложен возраст пациентов, по оси ординат индекс пролиферативной активности Ki-67 (%)

Далее 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 (Рисунок 5.2).

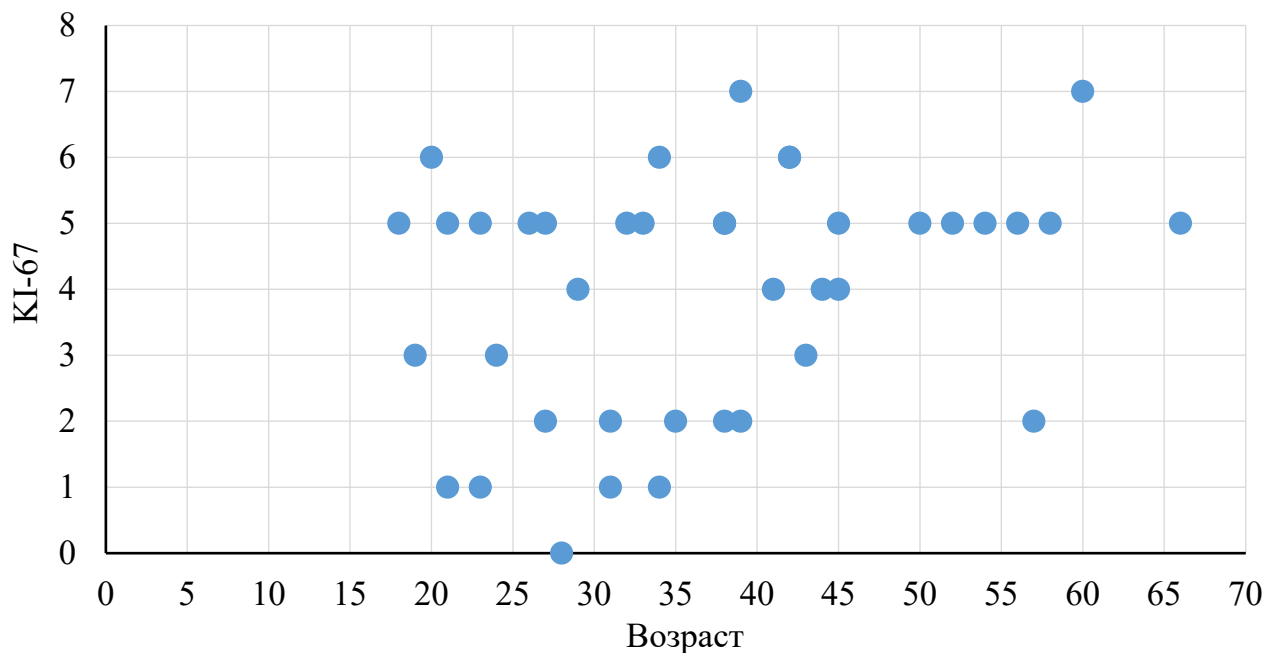


Рисунок 5.2 - Распределение индекса пролиферативной активности по возрастам в группе контроля. На оси абсцисс отложен возраст пациентов, по оси ординат индекс пролиферативной активности Ki-67 (%)

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 1-й 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 (Рисунок 5.3).

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 5.1.

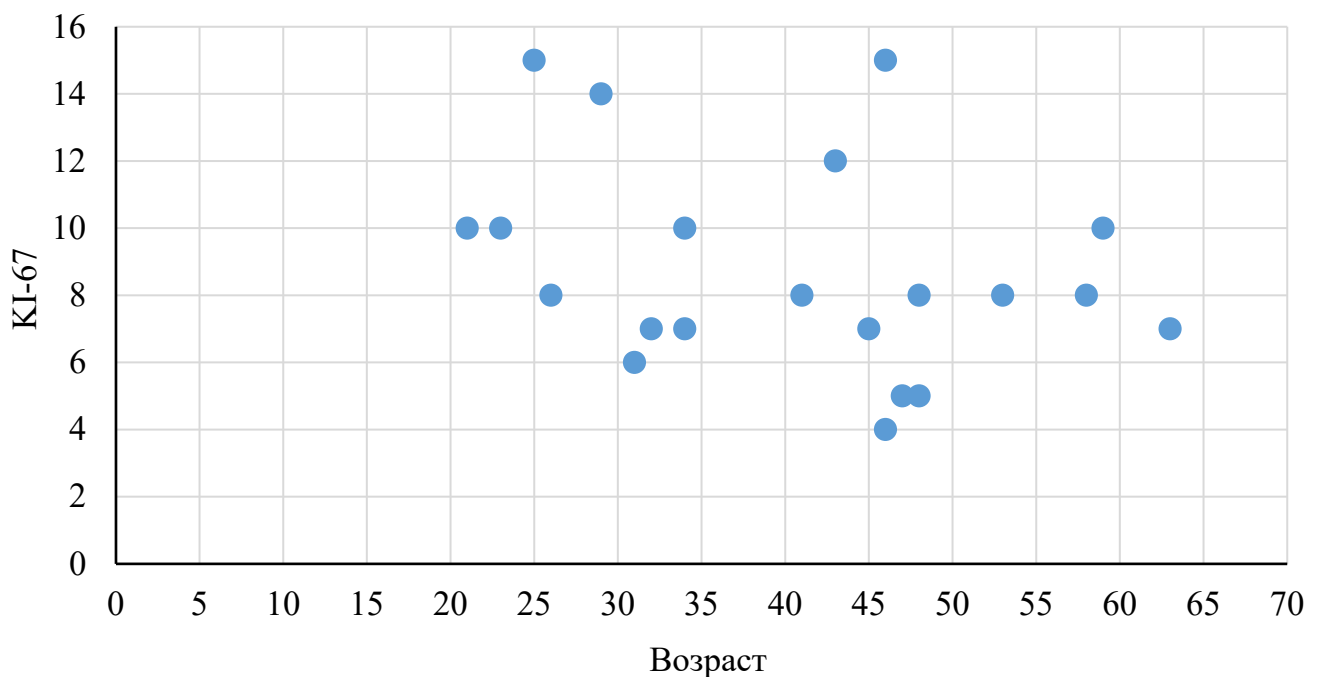


Рисунок 5.3 - Распределение индекса пролиферативной активности по возрастам в группе агрессивного течения. На оси абсцисс отложен возраст пациентов, по оси ординат индекс пролиферативной активности Ki-67 (%)

Таблица 5.1 - Изменение индекса пролиферативной активности в группе агрессивного течения у пациентов, перенесших 2 оперативных вмешательства по поводу основного заболевания.

ИБ	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 %.

Дополнительно анализировалось максимальное значение Ki-67 в группе агрессивного течения и составило 10%.

5.2 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 5.4).

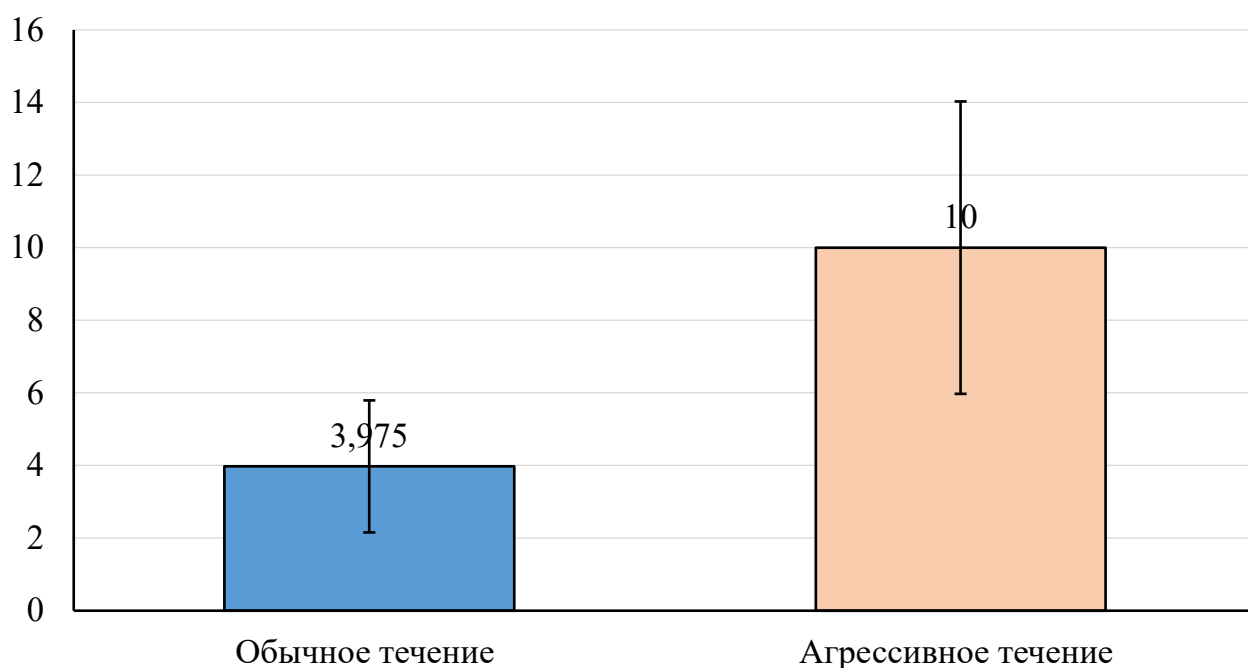


Рисунок 5.4 - Сравнение ki-67 между группами обычного и агрессивного течения заболевания

5.3 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 5.2 и 5.3 приведены значения Ki-67 для различных анатомических областей группы контроля и группы наблюдения.

Таблица 5.2 - Количество пациентов и индекс пролиферативной активности в различных анатомических областях у пациентов контрольной группы

Анатомическая область	Количество наблюдений	Ki-67		
		M	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 5.3 - Количество пациентов и индекс пролиферативной активности в различных анатомических областях у пациентов группы наблюдения

Анатомическая область	Количество наблюдений	Ki-67		
		M	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 5.4 представлено сравнение между группами (среднее значение).

Таблица 5.4 - 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.

5.4 Корреляция смертности и Ki-67

В группе наблюдения за наблюдательный период умерло 10 пациентов. Средний Ki-67 среди выживших пациентов составил 9.2 ± 3.8 , а среди погибших - 10 ± 4 , что не позволяет говорить о нем, как о независимом предикторе смертности.

5.5 Транскриптомный анализ пилоидных астроцитов

Для выявления уникальных генетических паттернов агрессивных ПА из лаборатории нейрохирургической анатомии и консервации биологического материала 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 5.5, 5.6).

Наиболее выраженное повышение экспрессии наблюдалось для PRR35, HAS1, CBLN1, GJB3 и RHBG, тогда как наиболее выраженное снижение — для DNAAF1. Анализ данной комбинации генов на предмет уровня экспрессии позволит рутинно прогнозировать характер течения ПА.

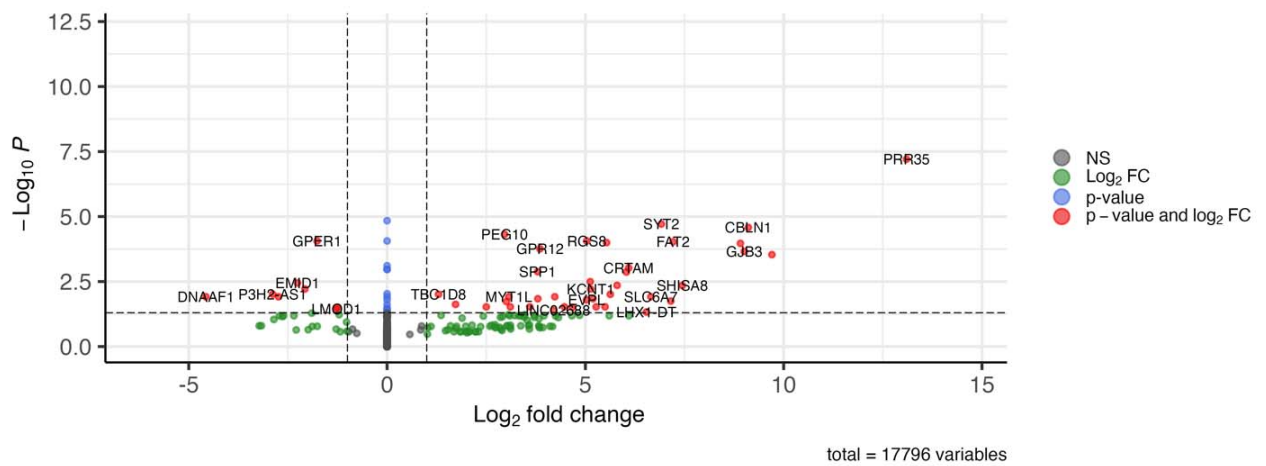


Рисунок 5.5 - Дифференциальная экспрессия генов между типичными пилоидными астроцитомами и опухолями с признаками злокачественной трансформации. Вулкано-график демонстрирует распределение 17 796 транскрипционных переменных в сравнении malignant vs benign. По оси X представлено изменение экспрессии ($\log_2FC$), 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

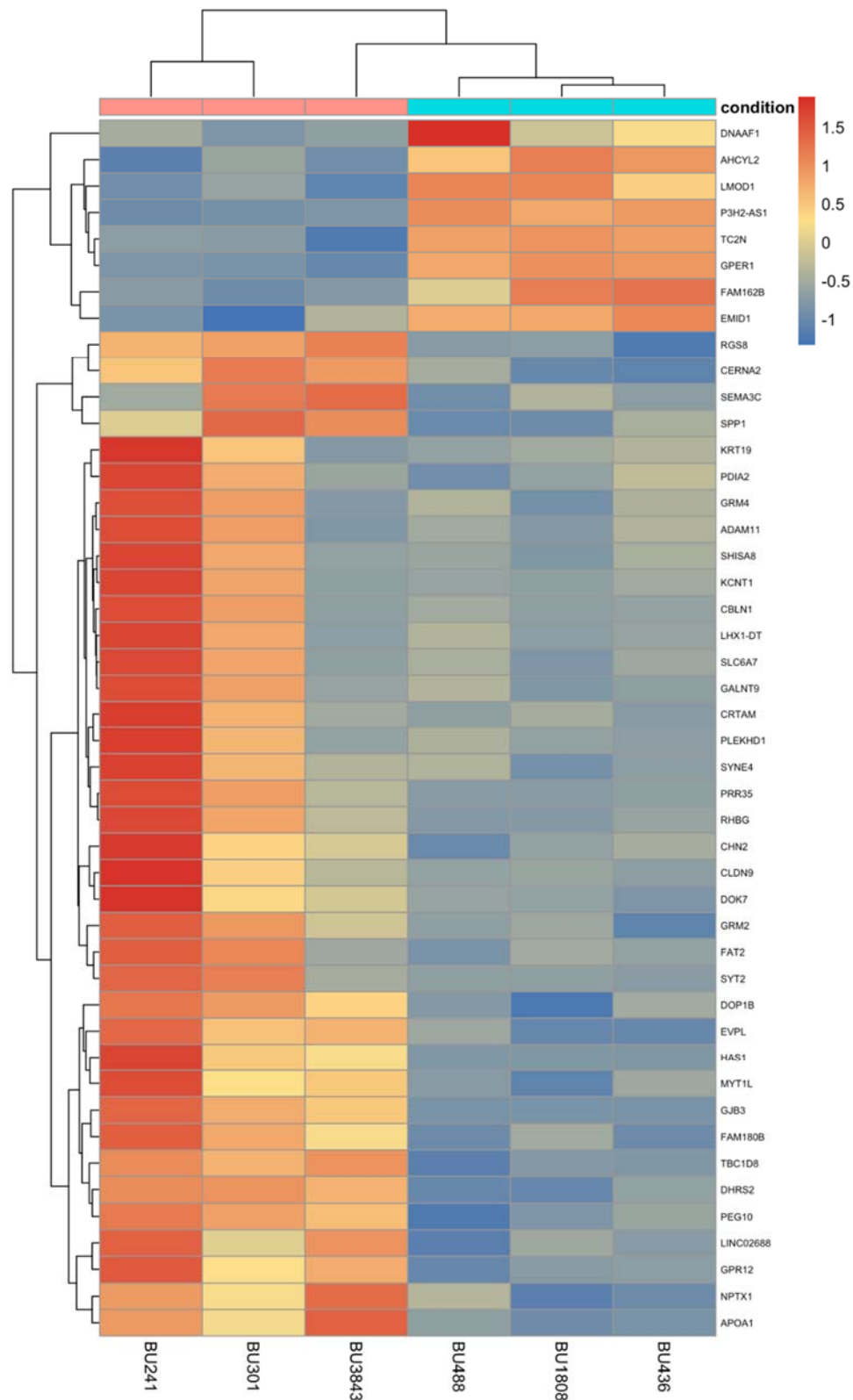


Рисунок 5.6 - Иерархическая кластеризация образцов по экспрессии наиболее дифференциально экспрессируемых генов. Показаны стандартизированные значения экспрессии (z-score) для 50 наиболее изменённых генов в образцах пилоидных астроцитов. По горизонтали представлены образцы, цветом верхней аннотации обозначена принадлежность к группам «обычного течения» (бирюзовый) и агрессивного (красный). Иерархическая кластеризация образцов и генов выполнена на основе профилей экспрессии. Тёплые оттенки соответствуют относительно высокой, холодные — относительно низкой экспрессии соответствующего гена

Характеристика генов-предикторов агрессивного течения ПА (информация взята с genecards.org, uniprot.org, FABRIC Cancer Database, CancerTracer Database, GTEx и CAN-IMMUNE Database) представлена в таблице 5.5.

Таблица 5.5 - Характеристика генов-предикторов агрессивного течения ПА (информация взята с сайтов genecards.org, uniprot.org и открытых баз данных FABRIC Cancer Database, CancerTracer Database, GTEx и CAN-IMMUNE Database)

Ген	Онкогенный статус	Характеристика в контексте глиальных опухолей
HAS1 (hyaluronan synthase 1)	Онкоген	Стимулирует синтез гиалуроновой кислоты, формируя избыточный гидрофильный матрикс. Облегчает миграцию, инвазию и ангиогенез (васкулярную мимикрию) в высокозлокачественных глиобластомах.
GJB3 (gap junction protein beta 3)	Онкоген / Проонкогенный биомаркер	Кодирует белок щелевых контактов Cx31. Обеспечивает межклеточную коммуникацию, поддерживает выживаемость клеток в условиях метаболического стресса и ассоциирован с неблагоприятным прогнозом.
RHBG (Rh family B glycoprotein)	Потенциальный ген-драйвер (онкоген)	Регулирует транспорт аммония при активном метаболизме глутамина. Предотвращает цитотоксичность избытка аммиака, активирует путь mTOR, усиливая пролиферацию и поддержание стволовых свойств глиомы.
DNAAF1 (dynein axonemal assembly factor 1)	Супрессорный / Дифференцировочный маркер	Традиционно цилиарный ген; его экспрессия в глиальных клетках чаще ассоциирована с торможением клеточного цикла и процессами дифференцировки (снижением агрессивности опухоли).
CBLN1 (cerebellin 1 precursor)	Дифференцировочный маркер (Анти-онкогенный статус)	Является синаптическим организатором. Потеря экспрессии этого гена характерна для истинных высокозлокачественных мозжечковых глиобластом, разделяя их с более доброкачественными подтипами.
PRR35 (proline rich 35)	Потенциальный прогностический биомаркер	Малоизученный богатый пролином белок; точечные соматические мутации и изменения его экспрессии фиксируются при астроцитомах и глиомах низкой степени злокачественности (LGG).

Определенные гены не являются прямыми онкогенами, рассматривающимися в нейроонкологии, однако учитывая статистически-значимое изменение экспрессии данного набора генов, они могут использоваться в клинической практике для диагностики ПА с агрессивным течением.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Понятие агрессивности

Понятие об агрессивности пилоидных астроцитом на данный момент не определено. Тем не менее существует небольшое количество работ, в которых встречается упоминание об озлокачествлении опухоли и метастазировании.

В ряде работ, опубликованных до 2021 года, были собраны наблюдения о злокачественном течении ПА, наиболее значимым признаком исследователи считали – анаплазию, выявляемую при гистологическом исследовании. В период с 2010 по 2019 гг. был накоплен объемный материал, который позволил охарактеризовать данную группу опухолей и, в 2021 году, выделить данный вид опухолей в отдельную нозологическую форму – HGAP.

Наиболее значимым свойством HGAP является то, что без проведения молекулярно-генетического исследования их крайне сложно отличить от ПА на диагностическом этапе, а темпы прогрессирования заболевания крайне высоки и лишь немногим уступают по злокачественности глиобластоме. Тем не менее, HGAP является редкой опухолью по сравнению с ПА, что говорит о том, что не все aggressively-текущие ПА являются HGAP.

Роль таких факторов как нейрофиброматоз I типа, лучевая и химиотерапия, как способствующих озлокачествлению опухоли, в большей степени основаны на данных публикаций до 2000 г., в настоящий момент до конца не изучена.

Пилоидные астроцитомы по клиническому течению являются доброкачественными новообразованиями ЦНС: ряд авторов указывает на 90 % выживаемость пациентов за 5ти и 10ти летний период [25, 86]. Оценка частоты рецидивов проводилась в небольшом количестве работ и однозначной частоты рецидивирования заболевания сформировать не удалось.

Тем не менее, при анализе нашей выборки пациентов были сформированы подгруппы, которые позволили более детально охарактеризовать особенности катamnестического периода. Так все пациенты были разделены на две группы.

В группу 1 были включены пациенты с «агрессивным» клиническим течением, в которую вошли пациенты с патоморфозом опухоли (признаки анаплазии, злокачественной трансформации), погибшие на фоне прогрессирования заболевания за катамнестический период в срок до 5 лет, с указанием на повышение Ki-67, ранним рецидивированием и диссеминацией.

Группа 2 - обычное течение заболевания, в нее вошли все пациенты, которые были живы на момент окончания катамнестического обсервационного периода. Группа обычного течения сама по себе была достаточно гетерогенна и течение заболевания различалось у разных пациентов. В связи с чем группа обычного течения была разделена на подгруппы: стабильного течения заболевания и нестабильного течения заболевания. В первом случае пациентам был установлен соответствующий диагноз путем биопсии, но опухоль не прогрессировала, а в другом пациенты проходили лечение в соответствии с клинко-рентгенологическими данными. Глобально пациенты из стабильной группы заболевания могут перемещаться в группу нестабильного. Выявленная нами группа (также как и случаи, описанные другими авторами) ПА с необычным, агрессивным клиническим течением, обосновывают необходимость изучения факторов, способствующих продолженному росту опухоли – клинко-анатомических, морфологических, генетических.

В 2021 году вышло 5ое переиздание классификации опухолей ЦНС ВОЗ, в нем был определен новый тип опухолей – HGAP. HGAP характеризуется агрессивным течением, сопоставимым с глиобластомой, способностью к диссеминации и жесткими диагностическими критериями, подразумевающими определение профиля метилирования. В настоящий момент в мире количество описанных HGAP не превышает 30 случаев.

Основные критерии для выделения HGAP были заимствованы из результатов масштабных эпигеномных исследований, ключевым из которых стало фундаментальное исследование A. Reinhardt et al. (2018) [20]. В этой работе с помощью полногеномного анализа метилирования ДНК был идентифицирован отдельный самостоятельный эпигенетический кластер, первоначально названный

авторами «класс метилирования: анапластическая астроцитома с пилоидными признаками» (MC AAP — methylation-class anaplastic astrocytoma with piloid features)

На основе данных A. Reinhardt et al. (2018) [20] и последующих валидационных когорт в классификацию ЦНС ВОЗ 2021 были интегрированы следующие уровни критериев: обязательные (критерии: сочетание астроцитарной морфологии (нередко гетерогенной, напоминающей анапластическую пилоцитарную астроцитома) и специфического профиля метилирования ДНК, соответствующего HGAP. Профиль метилирования признан «золотым стандартом» и единственным достоверным методом выявления.

Дополнительные критерии включали характерный спектр генетических перестроек, выявленный в исходных публикациях. К ним относятся альтерации в сигнальном пути MAPK (мутации FGFR1, слияние KIAA1549::BRAF, мутации NF1), гомозиготная делеция гена CDKN2A/B (встречается примерно в 80% случаев), а также мутации или потеря экспрессии ATRX (около 45% случаев HGAP).

Таким образом, диагностические критерии HGAP в классификации ВОЗ 2021 не были сформулированы в рамках «классической» патоморфологии, а были напрямую перенесены из инструментальных баз данных метиломного профилирования (эпигенетической классификации опухолей ЦНС). Это позволило обособить клинически агрессивные опухоли со смазанной пилоидной гистологией от классических пилоцитарных астроцитов.

Тем не менее в литературе описано много работ, характеризующих нетипичное поведение пилоидных астроцитов у взрослых: склонность к метастазированию, рецидивам и патоморфозу (глава 1 – Обзор литературы). При этом в некоторых случаях опухоль приобретает данные признаки спустя длительное время (в некоторых случаях диагноз ПА был установлен в детском возрасте (4 пациента) или же озлокачествление происходило после первичной операции по поводу типичной ПА у взрослых пациентов (5 пациентов), в некоторых случаях – 12 пациентов, первично).

В литературе делается упор на то, что HGAP может возникать как первично, так и в результате озлокачествления, тем не менее, вероятно, не все ПА с признаками озлокачествления становятся HGAP в связи с недостаточным временем для развития в связи с их злокачественным поведением. Таким образом, можно рассматривать агрессивные ПА как промежуточную форму озлокачествления ПА. В настоящий момент неизвестно, все ли aggressively текущие ПА переключаются со временем на эпигенетический путь HGAP.

Выделение данной группы оправдано как с клинической точки зрения – в связи с тем, что она имеет худший прогноз и требует модификации тактики лечения, так и с фундаментально научной, отбор таких пациентов позволит более детально изучить влияние различных факторов на озлокачествление, а также определить, всегда ли патоморфоз опухоли приводит к формированию эпигенетического кластера HGAP и определить подходы, призванные стабилизировать данный процесс.

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. Так, анализ генетического ландшафта глиальных опухолей демонстрирует гетерогенное вовлечение различных молекулярных путей в процессы онкогенеза, пролиферации и инвазии, при этом каждый из рассматриваемых генов вносит свой специфический вклад в биологию опухоли.

Ген HAS1 (hyaluronan synthase 1), кодирующий гиалуронансинтазу 1, играет фундаментальную роль в ремоделировании внеклеточного матрикса глиом [73]. Избыточная продукция гиалуроновой кислоты, катализируемая HAS1, формирует гидрофильный микроокружающий матрикс, который не только облегчает миграцию и инвазию опухолевых клеток в здоровые ткани мозга через активацию гиалуронан-зависимых путей [33], но и в силу своей локализации в периваскулярной нише способствует процессам патологического ангиогенеза и

васкулярной мимикрии, критически важных для жизнеобеспечения глиобластом высокого уровня злокачественности [100, 114].

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. В глиальных новообразованиях GJB3 может поддерживать выживаемость клеток в условиях метаболического стресса и голодания через активацию сигнального пути PI3K/АКТ, а также модулировать инфильтрацию опухоли иммунными клетками, аналогично его роли в формировании проонкогенных метаболических связей в агрессивных солидных опухолях [52, 113].

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 Rhbg 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 [17, 59].

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 [8]. 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 - canelab.erc.monash.edu), а функциональные CRISPR-скрининги связывают

DNAAF1 с регуляцией внутриклеточного везикулярного транспорта в глиомных линиях DNAAF1 (база данных BioGRID ORCS orcs.thebiogrid.org).

Секретируемый фактор CBLN1 (cerebellin 1 precursor), являющийся ключевым синаптическим организатором и регулятором аксонального роста через рецепторы нейрексина в центральной нервной системе Cbln1 regulates axon growth and guidance in multiple neural regions, 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 [53].

Малоизученный ген PRR35 (proline rich 35), кодирующий богатый пролином белок 35, стабильно экспрессируется в тканях головного мозга (база данных The Genotype-Tissue Expression (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 глиомагенезе все еще требует дальнейшей функциональной валидации.

Таким образом, определена группа генов, которая помимо диагностической роли позволит лучше понять процессы, коррелирующие с озлокачиванием ПА. Проведение масштабных исследований, а также внедрение новых рутинных методов диагностики (в том числе использование полимеразной цепной реакции реального времени – rtPCR) позволит повысить качество диагностики и лечения данной группы пациентов.

Приведенные находки должны сопоставляться с анализом слияния KIAA-BRAF и мутаций BRAF V600E для лучшего понимания биологии опухоли. В

данном исследовании в анализируемых образцах не было обнаружено слияния KIAA-BRAF (ниже порогового значения), а для выявления BRAF V600E транскриптомный анализ не является основным методом выявления данной мутации, золотым стандартом является ПЦР или NGS анализ ДНК.

Роль лучевой и химиотерапии как факторов, способствующего озлокачествлению остается дискуссионной. В единичных наблюдениях [41, 96] есть указание на то, что лучевая терапия может способствовать патоморфозу даже спустя длительный период наблюдения, однако данный тезис не подтверждается в более позднем исследовании Ю.Ю. Трунина (2021) [2].

В текущей серии пациентов, среди 4 пациентов детского возраста лучевую терапию после первой операции в возрасте 4х лет (СОД 40Гр) получал один пациент, при этом озлокачествление опухоли было отмечено в операционном материале от вмешательства, проведенного спустя 15 лет. Одна пациентка проходила ЛТ после операции с уже подтвержденной морфологически агрессивной ПА и погибла спустя год на фоне прогрессии заболевания. У двоих пациентов удалось добиться стабилизации состояния благодаря ЛТ после последней операции. Среди взрослых пациентов лучевое лечение получили 14 пациентов, для 2 информация о катамнезе была недоступна. Среди них для 6 удалось добиться стабилизации опухоли. Четверо погибли на фоне прогрессирования заболевания, а 2м потребовалось повторное хирургическое вмешательство.

Таким образом, роль лучевой терапии как фактора контроля заболевания остается дискуссионной по результатам настоящего исследования так как из 18 пациентов (16 с доступным катамнезом) для 50% пациентов удалось достичь контроля опухолевого роста, а для 50% нет. Учитывая небольшой объем текущей выборки делать однозначный вывод о роли ЛТ не представляется возможным, требуются фокусированные исследования о применении и режиме дозирования ЛТ для таких пациентов.

В детской популяции анапластическая пилоидная астроцитома, демонстрирующая признаки гистологического озлокачествления (высокий митотический индекс, зоны некроза и сосудистая пролиферация), имеет

распространенность среди детей менее 1% [41]. Данный феномен носит преимущественно ятрогенный характер и развивается как отдаленное последствие радиотерапии, индуцирующего геномную нестабильность в остаточных клетках исходно доброкачественной опухоли [97], однако в ряде других исследований данный риск не подтверждается [2]. Риск малигнизации значимо повышен у пациентов с сопутствующими генетическими синдромами, в частности с нейрофиброматозом 1-го типа, в то время как цитотоксическая химиотерапия в данном контексте рассматривается не как мутагенный триггер, а как средство контроля роста опухоли [41].

Самостоятельным высокоагрессивным вариантом является HGAP. Несмотря на то что HGAP манифестирует преимущественно во взрослой популяции, у детей и подростков она представляет собой редкую, но крайне агрессивную опухоль с медианой возраста выявления 15 лет и локализацией преимущественно в задней черепной ямке (56,3%) [51]. Молекулярный профиль педиатрической HGAP характеризуется высокой частотой гомозиготной делеции *CDKN2A/B* (75%), мутациями или слияниями *FGFR1* (55,6%), а также потерей экспрессии *ATRX* (45,5%), что определяет крайне неблагоприятный прогноз и склонность к быстрому прогрессированию [85].

Третий вариант агрессивного поведения охватывает гистологически доброкачественные пилоидные астроцитомы (Grade 1), которые демонстрируют метастатический потенциал и диссеминацию по ликворным путям без признаков анаплазии клеток [105]. Такая супратенториальная или спинальная диссеминация при первичном обследовании выявляется у 3–5% детей, увеличиваясь до 7–10% при многократных рецидивах [65]. При этом, в отличие от истинной анаплазии или HGAP, общая 10-летняя выживаемость пациентов детского возраста с метастатическими формами без признаков молекулярной и гистологической анаплазии остается стабильно высокой и превышает 80% [41]. Таким образом, выделение группы агрессивного течения целесообразно как с клинической точки зрения, в связи с тем, что позволит своевременно брать под наблюдение пациентов исходя из критериев рутинной диагностики, а определенный профиль изменения

экспрессии генов позволит дополнительно отделять пациентов группы высокого риска озлокачествления и проводить определение профиля метилирования для исключения HGAP.

Сопоставляя приведенные данные с полученными результатами следует сказать, что за пятилетний период выявляемость HGAP составила менее 1%, в то время как выявляемость агрессивных форм составила 8.4% у взрослых, что выше чем в литературных данных для детской популяции (1%). Диссеминация отмечена у 2х из 26 пациентов, что составляет 7.7% от группы наблюдения и менее 1% от всех проанализированных случаев ПА, оперированных за пятилетний период, что также не позволяет говорить о данном признаке как об общем факторе агрессивности ПА у детей и взрослых.

Таким образом, учитывая различия в течении ПА и исходы лечения у детей и взрослых целесообразно рассматривать агрессивное течение отдельно от взрослых пациентов, а также изучать морфологические, клинико-анатомические, генетические факторы, способствующие патоморфозу заболевания.

Агрессивное течение пилоидных астроцитом и ограничения текущего исследования

Существующие данные литературы не дают однозначного ответа об определении злокачественного или клинически-агрессивного течения ПА. Ровно, как и не дают исчерпывающих сведений о распространенности данного феномена. Тем не менее в практике почти каждого врача-нейрохирурга или врача-онколога были пациенты с доброкачественным диагнозом и течением заболевания не характерным для него. В связи с чем поиск таких пациентов и сбор информации является крайне значимым для лучшего понимания характера течения ПА.

Данная работа является первым в России исследованием, направленным на выявление, определение и оценку характера течения пациентов с клинически-агрессивными ПА. По своему типу исследование можно отнести к пилотным, а к наиболее значимым ограничениям – небольшой размер выборки пациентов, отсутствие полного охвата когорты по сбору катамнеза, недоступность или

отсутствие результатов иммуногистохимического и молекулярно-генетического исследования для пациентов, находящихся в фокусе данного исследования, а также невозможность рутинного анализа профиля метилирования у пациентов с нетипичным течением ПА. Проведение транскриптомного анализа позволило определить уникальную комбинацию генов, которая позволит в будущем повысить выявляемость данной подгруппы пациентов, своевременно выявлять рецидивы заболевания и формировать дифференциальный подход к их лечению, помимо этого возможно повысить выявляемость HGAP путем определения профиля метилирования у пациентов данной группы.

Данное исследование позволит заложить основу для дальнейшей детализации и стандартизации подхода для выявления и лечения данной группы пациентов. Повышение интереса к данной теме позволит улучшить взаимодействие врачей-нейрохирургов, врачей-патоморфологов и врачей-онкологов и оптимизировать сбор материала. В первую очередь целесообразно проведение мультицентровых исследований для определения пациентов с HGAP в отечественной популяции, пациентов с морфологическими признаками анаплазии среди всех пациентов с ПА, лучшее понимание влияния химио- и лучевой терапии на патоморфоз опухоли улучшить качество лечения для таких пациентов. Целесообразно проведение аналогичного исследования для пациентов детского возраста и для взрослых пациентов с диагнозом, установленным в детском возрасте.

Протоколы лечения

Принимая во внимание гетерогенность группы пациентов с агрессивным течением и быстрый темп развития заболевания. Пациенты с первичными агрессивными ПА и взрослые пациенты с длительным катамнезом (с ПА выявленной в детском возрасте) должны обсуждаться на онкологическом консилиуме. Ниже, исходя из полученных данных, сформулирован алгоритм для лечения пациентов с ПА (Рисунок 6.1).

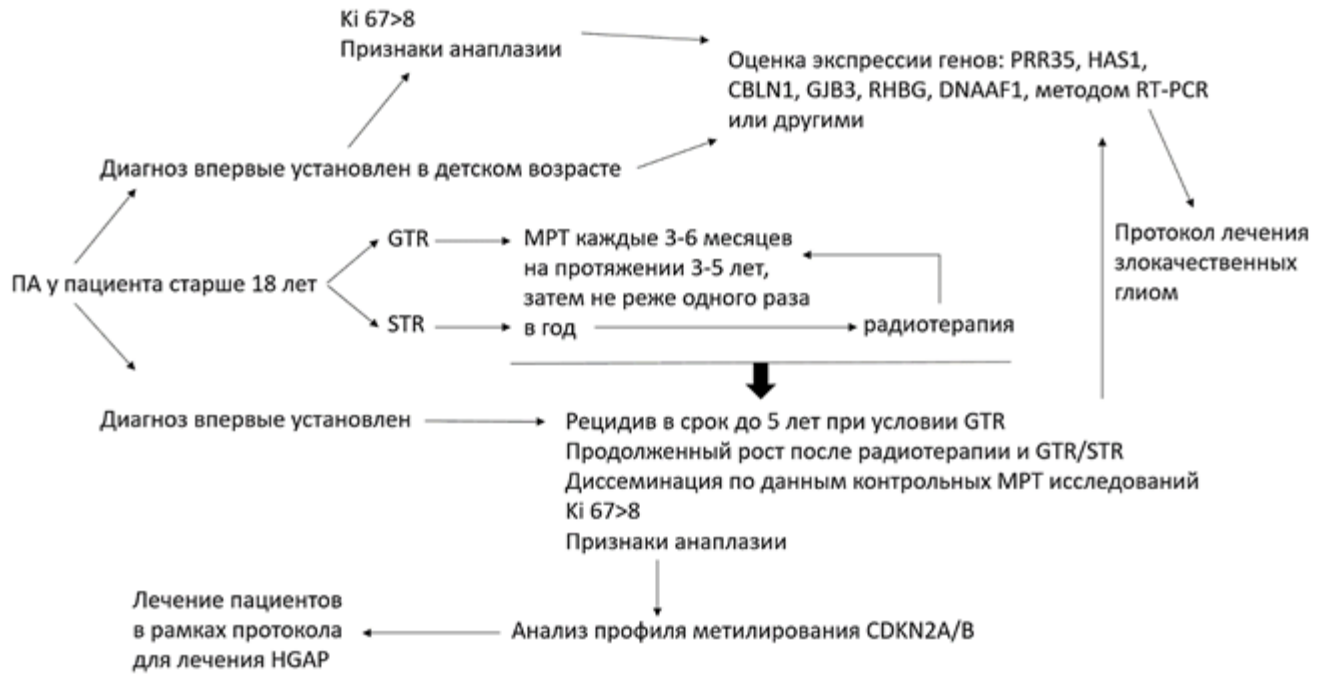


Рисунок 6.1 - Алгоритм диагностики и лечения пациентов с пилоидными астроцитомами

ВЫВОДЫ

1. Пилоидные астроцитомы с агрессивным клиническим течением характеризуются повышенным индексом пролиферативной активности ($Ki-67 > 8\%$), наличием признаков анаплазии; повторным рецидивированием на фоне адъювантного 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 врача-нейрохирурга, врача-радиолога, врача-онколога, врача-патоморфолога и врача-рентгенолога.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

- ПА – пилоидная астроцитома
- ЦНС – центральная нервная система
- ВОЗ – всемирная организация здравоохранения
- ЗЧЯ – задняя черепная ямка
- МРТ – магнитно-резонансная томография
- СКТ – спиральная компьютерная томография
- ПЭТ – позитронно-эмиссионная томография
- В/в – внутривенно
- ТЭЛА – тромбоэмболия легочной артерии
- ГАИС - Госпитальная автоматизированная информационная система
- ЛТ – лучевая терапия
- РТ – радиотерапия
- ХТ – химиотерапия
- СТБ – стереотаксическая биопсия
- ХСО – хиазмально-селлярная область
- ДНК – дезоксирибонуклеиновая кислота
- РНК – рибонуклеиновая кислота
- ПЦР – полимеразная цепная реакция
- NGS – Next generation sequencing (секвенирование нового поколения)
- 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)
- МАРК – mitogen-activated protein kinase (митоген-активируемая протеинкиназа)

ERK - extracellular signal-regulated kinase (внеклеточная сигнал-регулируемая киназа)

NCCN - National Comprehensive Cancer Network (Национальная всеобщая онкологическая сеть)

TBR – tumor-to-brain ratio (соотношение опухоль-мозг)

MET = [^{11}C]метионин — аминокислотный ПЭТ-трейсер на основе углерода-11.

FET = [^{18}F]фторэтилтирозин — аминокислотный ПЭТ-трейсер на основе фтора-18

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)

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Первичные опухоли центральной нервной системы: Клинические рекомендации / Т. Р. Измайлов, Г. Л. Кобяков, С. М. Банов [и др.]. – М., 2020. – 76 с.
2. Трунин, Ю. Ю. Стереотаксическое облучение в комплексном лечении пациентов с пилоидными астроцитомами : дис. ... докт. мед. наук ; 3.1.10, 3.1.6 / Трунин Юрий Юрьевич. – М., 2021. – 294 с.
3. 161 pediatric versus adult pilocytic astrocytoma (PA): Largest comparison cohort of clinical course & genomic profile demonstrates *BRAF-KIAA1549* fusion is associated with worse prognosis in children compared to adults / V. Pisharody, J. Grigorian, K. E. Chandler [et al.] // *Neurosurgery*. – 2025. – Vol. 71, Suppl. 1. – P. 37–37.
4. A 10 year retrospective study of surgical outcomes of adult intracranial pilocytic astrocytoma / J. M. Ye, M. J. Ye, S. Kranz, P. Lo // *J Clin Neurosci*. – 2014. – Vol. 21(12). – P. 2160–2164.
5. A comprehensive epidemiological review of spinal astrocytomas in the United States / J. Shao, J. Jones, P. Ellsworth [et al.] // *J Neurosurg Spine*. – 2020. – Vol. 34(2). – P. 303–309.
6. A diagnostic tree for differentiation of adult pilocytic astrocytomas from high-grade gliomas / Y. W. Park, D. Kim, J. Eom [et al.] // *Eur J Radiol*. – 2021. – Vol. 143. – P. 109946.
7. A fully automatic multiparametric radiomics model for differentiation of adult pilocytic astrocytomas from high-grade gliomas / Y. W. Park, J. Eom, D. Kim [et al.] // *Eur Radiol*. – 2022. – Vol. 32(7). – P. 4500–4509.
8. A highly abundant circular RNA from the RMST locus plays a role in posterior fossa ependymoma pathogenesis / U. Ahmadov, C. W. Udengaard, S. M. Vissing [et al.] // *Brain Pathol*. – 2026. – Vol. 36(4). – P. e70071.

9. Activation of the ERK/MAPK pathway: A signature genetic defect in posterior fossa pilocytic astrocytomas / T. Forshaw, R. G. Tatevossian, A. R. J. Lawson [et al.] // J Pathol. – 2009. – Vol. 218(2). – P. 172–181.
10. Adult anaplastic pilocytic astrocytoma – a diagnostic challenge? A case series and literature review / M. Fiechter, E. Hewer, U. Knecht [et al.] // Clin Neurol Neurosurg. – 2016. – Vol. 147. – P. 98–104.
11. Adult pilocytic astrocytoma in the molecular era: A comprehensive review / T. A. Gregory, L. B. Chumbley, J. W. Henson, B. J. Theeler // CNS Oncol. – 2021. – Vol. 10(1). – P. CNS68.
12. Adult pilocytic astrocytomas: A Brazilian series / G. Boschetti, A. J. Santos, K. P. Fermon [et al.] // World Neurosurg. – 2020. – Vol. 133. – P. e115–e120.
13. Adult pilocytic astrocytoma: An institutional series and systematic literature review for extent of resection and recurrence / K. M. Bond, J. D. Hughes, A. L. Porter [et al.] // World Neurosurg. – 2018. – Vol. 110. – P. 276–283.
14. Adult pilocytic astrocytomas: Challenging the benign paradigm with surgical risks, recurrence dynamics, and molecular insights / D. Mitschang, H. Kleineidam, F. Hinz [et al.] // Neurosurg Rev. – 2025. – Vol. 48(1). – P. 658.
15. Adult pilocytic astrocytomas: Clinical features and molecular analysis / B. J. Theeler, B. Ellezam, Z. S. Sadighi [et al.] // Neuro Oncol. – 2014. – Vol. 16(6). – P. 841–847.
16. Advances in molecular pathology, diagnosis and treatment of spinal cord astrocytomas / Z. Zhao, Z. Song, Z. Wang [et al.] // Technol Cancer Res Treat. – 2024. – Vol. 23. – P. 15330338241262483.
17. Ammonia in cancer: Dual roles and therapeutic strategies / J. Wei, Y. Chen, Q. Li, F. Huang [et al.] // Cancer Cell Int. – 2025. – Vol. 25(1). – P. 420.
18. Analysis of *BRAF* V600E mutation in 1,320 nervous system tumors reveals high mutation frequencies in pleomorphic xanthoastrocytoma, ganglioglioma and extra-cerebellar pilocytic astrocytoma / G. Schindler, D. Capper, J. Meyer [et al.] // Acta Neuropathol. – 2011. – Vol. 121(3). – P. 397–405.

19. Anaplasia in pilocytic astrocytoma predicts aggressive behavior / F. J. Rodriguez, B. W. Scheithauer, P. C. Burger [et al.] // *Am J Surg Pathol.* – 2010. – Vol. 34(2). – P. 147–160.
20. Anaplastic astrocytoma with piloid features, a novel molecular class of IDH wildtype glioma with recurrent MAPK pathway, CDKN2A/B and ATRX alterations / A. Reinhardt, D. Stichel, D. Schrimpf [et al.] // *Acta Neuropathol.* – 2018. – Vol. 136(2). – P. 273–291.
21. Anaplastic pilocytic astrocytoma / E. X. Z. Yong, P. McKelvie, M. Murphy, Y. Y. Wang // *J Clin Neurosci.* – 2014. – Vol. 21(11). – P. 1993–1996.
22. Bernell, W. R. Late malignant recurrence of childhood cerebellar astrocytoma. Report of two cases / W. R. Bernell, J. J. Kepes, E. P. Seitz // *J Neurosurg.* – 1972. – Vol. 37(4). – P. 470–474.
23. Bornhorst, M. Pilocytic astrocytomas / M. Bornhorst, D. Frappaz, R. J. Packer // *Handb Clin Neurol.* – 2016. – Vol. 134. – P. 329–344.
24. *BRAF* alterations in primary glial and glioneuronal neoplasms of the central nervous system with identification of 2 novel *KIAA1549:BRAF* fusion variants / A. Lin, F. J. Rodriguez, M. A. Karajannis [et al.] // *J Neuropathol Exp Neurol.* – 2012. – Vol. 71(1). – P. 66–72.
25. Brain and spinal tumors of childhood / ed. by D. A. Walker, G. Perilongo, R. E. Taylor, I. F. Pollack. – London, 2021. – 424 p.
26. Budka, H. Partially resected and irradiated cerebellar astrocytoma of childhood: Malignant evolution after 28 years / H. Budka // *Acta Neurochir (Wien).* – 1975. – Vol. 32(1-2). – P. 139–146.
27. Buijsrogge, M. Triad of torticollis, photophobia and epiphora in a child with a posterior fossa tumor / M. Buijsrogge, C. Dauwe, P. Delbeke // *GMS Ophthalmol Cases.* 2014. – Vol. 4. – Doc08.
28. CBTRUS statistical report: Primary brain and other central nervous system tumors diagnosed in the United States in 2017–2021 / M. Price, C. Ballard, J. Benedetti [et al.] // *Neuro Oncol.* – 2024. – Vol. 26, Suppl. 6. – P. vi1–vi85.

29. CBTRUS statistical report: Primary brain and other central nervous system tumors diagnosed in the United States in 2018–2022 / M. Price, C. Ballard, J. Benedetti [et al.] // *Neuro Oncol.* – 2025. – Vol. 27, Suppl. 4. – P. iv1–iv66.
30. Central nervous system cancers, version 3.2020, NCCN clinical practice guidelines in oncology / L. B. Nabors, J. Portnow, M. Ahluwalia [et al.] // *J Natl Compr Canc Netw.* – 2020. – Vol. 18(11). – P.1537–1570.
31. Cerebellar pilocytic astrocytoma presenting with intratumor bleeding, subarachnoid hemorrhage, and subdural hematoma / S. S. Lee, J. S. Huh, K. B. Sim, Y. W. Kim [et al.] // *Childs Nerv Syst.* – 2009. – Vol. 25(1). – P. 125–128.
32. Cerebellopontine angle pilocytic astrocytoma in adults: A systematic review / P. Bruzzaniti, G. Pennisi, P. Lapolla [et al.] // *Surg Neurol Int.* – 2024. – Vol. 15. – P. 363.
33. Cha, J. Strategies of mesenchymal invasion of patient-derived brain tumors: Microenvironmental adaptation / J. Cha, S. G. Kang, P. Kim // *Sci Rep.* – 2016. – Vol. 6. – P. 24912.
34. Chronic headache and obstructive hydrocephalus: A case of pilocytic astrocytoma in the third ventricle with detailed radiological and histopathological findings / P. Bhangale, S. Kashikar, P. H. Parihar [et al.] // *Radiol Case Reports.* – 2025. – Vol. 20(4). – P. 1993–1997.
35. cIMPACT-NOW update 6: New entity and diagnostic principle recommendations of the cIMPACT-Utrecht meeting on future CNS tumor classification and grading / D. N. Louis, P. Wesseling, K. Aldape [et al.] // *Brain Pathol.* – 2020. – Vol. 30(4). – P. 844–856.
36. Clinical and genomic factors differ in pediatric and adult pilocytic astrocytoma: A single-center experience with over 350 patients / K. E. Chandler, J. N. Grigorian, V. A. Pisharody [et al.]. – 2025. – Vol. 175(2). – P. 539–547.
37. Clinical characteristics and long-term outcomes of spinal pilocytic astrocytomas: A multicenter retrospective study by the Neurospinal Society of Japan / J. Muto, H. Murata, S. Shigekawa [et al.] // *Neurospine.* – 2023. – Vol. 20(3). – P. 774–782.

38. Clinical characteristics and prognostic factors of adult patients with pilocytic astrocytoma / M. J. Mair, A. Wöhrer, J. Furtner [et al.] // J Neurooncol. – 2020. – Vol. 148(1). – P. 187–198.
39. Clinical potential of [18F]FET PET in patients with circumscribed astrocytic glioma / J. M. Werner, M. J. Mair, M. M. Wollring [et al.] // Eur J Nucl Med Mol Imaging. – 2026. – Vol. 53(4). – P. 2764–2776.
40. Clinical, histopathological and molecular risk factors for recurrence of pilocytic astrocytomas: Brainstem/spinal location, nestin expression and gain of 7q and 19 are associated with early tumor recurrence / R. Tamura, A. Iwanami, K. Ohara [et al.] // Brain Tumor Pathol. – 2023.. – Vol. 40(2). – P. 109–123.
41. Coelho, J. Spontaneous malignant transformation of a pilocytic astrocytoma of cerebellum: Case report / J. Coelho, S. Nunes, D. Salgado // Child Neurol Open. – 2015. – Vol. 2(1). – P. 2329048X14566813.
42. Comparison of perfusion, diffusion, and MR spectroscopy between low-grade enhancing pilocytic astrocytomas and high-grade astrocytomas / M. De Fatima Vasco Aragao, M. Law, D. Batista De Almeida [et al.] // AJNR Am J Neuroradiol. 2014. – Vol. 35(8). – P. 1495–1502.
43. Cranial pilocytic astrocytoma with spinal drop metastasis in an adult: Case report and literature review / A. Munshey, J. Moore, C. Maclean [et al.] // World Neurosurg. – 2017. – Vol. 98. – P. 883.e7–883.e12.
44. Dabrafenib plus trametinib in pediatric glioma with *BRAF* V600 mutations / E. Bouffet, J. R. Hansford, M. L. Garrè [et al.] // N Engl J Med. – 2023. – Vol. 389(12). – P. 1108–1120.
45. Decoding optic pathway gliomas: Molecular insights and emerging therapies / J. Bao, X. Xu, Z. Pan, S. Wei // Crit Rev Oncol Hematol. – 2025. – Vol. 216. – P. 104953.
46. Development of anaplastic changes in low-grade astrocytomas of childhood / P. B. Dirks, J. Venita, L. E. Becker [et al.] // Neurosurgery. – 1994. – Vol. 34(1). – P. 68–78.

47. Differences in the clinical courses of pediatric and adult pilocytic astrocytomas with progression: A single-institution study / H. H. Ryu, T. Y. Jung, G. J. Lee [et al.] // *Childs Nerv Syst.* – 2015. – Vol. 31(11). – P. 2063–2069.

48. Effect of radiation therapy on overall survival following subtotal resection of adult pilocytic astrocytoma / A. M. Khalafallah, A. E. Jimenez, P. P. Shah [et al.] // *J. Clin. Neurosci.* – 2020. – Vol. 81. – P. 340–345.

49. Esparragosa Vazquez, I. The role of radiotherapy, chemotherapy, and targeted therapies in adult intramedullary spinal cord tumors / I. Esparragosa Vazquez, F. Ducray // *Cancers (Basel)*. – 2024. – Vol. 16(16). – P. 2781.

50. Expanded analysis of high-grade astrocytoma with piloid features identifies an epigenetically and clinically distinct subtype associated with neurofibromatosis type 1 / P. J. Cimino, C. Ketchum, R. Turakulov [et al.] // *Acta Neuropathol.* – 2023. – Vol. 145(1). – P. 71–82.

51. Frequent recurrence and progression in pilocytic astrocytoma in adults / C. Stürer, B. Vilz, M. Majores [et al.] // *Cancer*. – 2007. – Vol. 110(12). – P. 2799–2808.

52. GJB3: A comprehensive biomarker in pan-cancer prognosis and immunotherapy prediction / J. Zeng, X. Li, Y. Zhang [et al.] // *Aging (Albany NY)*. – 2024. – Vol. 16(9). – P. 7647–7667.

53. Grading of astrocytomas a simple and reproducible method / C. Daumas-Duport, B. Scheithauer, J. O'Fallon, P. Kelly // *Cancer*. – 1988. – Vol. 62(10). – P. 2152–2165.

54. Gregory, T. A. Adult pilocytic astrocytoma in the molecular era: Surveying the prevalence of MAPK pathway dysfunction and overlap with aggressive features / T. A. Gregory, L. B. Chumbley, B. J. Theeler // *Neurology*. – 2021. – Vol. 96, Suppl. 15.

55. High-grade astrocytoma with piloid features (HGAP): The Charité experience with a new central nervous system tumor entity / K. Bender, E. Perez, M. Chirica [et al.] // *J Neurooncol.* – 2021. – Vol. 153(1). – P. 109–120.

56. High-grade astrocytoma with piloid features: A dual institutional review of imaging findings of a novel entity / N. Soni, A. Agarwal, P. Ajmera [et al.] // *AJNR Am J Neuroradiol.* – 2024. – Vol. 45(4). – P. 468–474.
57. High-grade astrocytoma with piloid features: An aggressive clinicogenomic entity distinct from pilocytic astrocytoma / J. Kang, E. E. Kim, K. Lee [et al.] // *J Korean Med Sci.* – 2026. – Vol. 41(9). – P. e88.
58. High-grade astrocytoma with piloid features: Case report and systematic review / Y. M. Poluektov, N. A. Konovalov, M. V. Ryzhova [et al.] // *Burdenko's Journal of Neurosurgery.* – 2025. – Vol. 89(2). – P. 83–91.
59. Identification of candidate cancer-causing genes in mouse brain tumors by retroviral tagging / F. K. Johansson, J. Brodd, C. Eklöf [et al.] // *Proc Natl Acad Sci U S A.* – 2004. – Vol. 101(31). – P. 11334–11337.
60. Implications of new understandings of gliomas in children and adults with NF1: Report of a consensus conference / R. J. Packer, A. Iavarone, D. T. W. Jones [et al.] // *Neuro Oncol.* – 2020. – Vol. 22(6). – P. 773–784.
61. Insight about the characteristics and surgical resectability of adult pilocytic astrocytoma: Tertiary center experience / B. A. Muhsen, A. I. Aljariri, M. Elayyan [et al.] // *CNS Oncol.* – 2022. – Vol. 11(1). – P. CNS81.
62. Intraventricular pilocytic astrocytoma in adults: A 25-year single-center case series and systematic review of the literature / T. Woodiwiss, J. Vivanco-Suarez, T. Matern [et al.] // *World Neurosurg.* – 2024. – Vol. 186. – P. e413–e431.
63. Kida, Y. Stereotactic radiotherapy with fractionation for the lesions in and around the brainstem and optic nerve / Y. Kida, Y. Mori // *Cureus.* – 2019. – Vol. 11(11). – P. e6087.
64. Lee, D. Y. Innate neural stem cell heterogeneity determines the patterning of glioma formation in children / D. Y. Lee, S. M. Gianino, D. H. Gutmann // *Cancer Cell.* – 2012. – Vol. 22(1). – P. 131–138.
65. Leptomeningeal dissemination of pilocytic astrocytoma at diagnosis in childhood: Two cases report / E. G. Figueiredo, H. Matushita, A. G. G. Machado [et al.] // *Arq Neuropsiquiatr.* – 2003. – Vol. 61(3B). – P. 842–847.

66. Li, Y. Individualized prediction of overall survival time for patients with primary intramedullary spinal cord astrocytoma: A population-based study / Y. Li, Z. Zheng, Q. He // *World Neurosurg.* – 2025. – Vol. 193. P. 1106–1116.
67. Liao, Y. FeatureCounts: An efficient general purpose program for assigning sequence reads to genomic features / Y. Liao, G. K. Smyth, W. Shi // *Bioinformatics.* – 2014. – Vol. 30(7). – P. 923–930.
68. Long-term outcomes of primarily metastatic juvenile pilocytic astrocytoma in children / D. Yecies, P. G. Fisher, S. Cheshier [et al.] // *J Neurosurg Pediatr.* – 2018. – Vol. 21(1). – P. 49–53.
69. Love, M. I. Moderated estimation of fold change and dispersion for RNA-seq data with DESeq2 / M. I. Love, W. Huber, S. Anders // *Genome Biol.* – 2014. – Vol. 15(12). – P. 550.
70. Malignant evolution of childhood chiasmal pilocytic astrocytoma / W. B. Wilson, M. Feinsod, W. F. Hoyt, S. L. Nielsen // *Neurology.* – 1976. – Vol. 26(4). – P. 322–325.
71. Management and survival of adult patients with pilocytic astrocytoma in the National Cancer Database / K. J. Lee, E. Marchan, J. Peterson [et al.] // *World Neurosurg.* – 2018. – Vol. 112. – P. e881–e887.
72. MAPK pathway activation and the origins of pediatric low-grade astrocytomas / R. G. Tatevossian, A. R. J. Lawson, T. Forshaw [et al.] // *J Cell Physiol.* – 2010. – Vol. 222(3). – P. 509–514.
73. MAPK pathway activation in pilocytic astrocytoma / D. T. W. Jones, J. Gronych, P. Lichter [et al.] // *Cell Mol Life Sci.* – 2012. – Vol. 69(11). – P. 1799–1811.
74. Mortality associated with neurofibromatosis 1: A cohort study of 1895 patients in 1980–2006 in France / T. A. Duong, E. Sbidian, L. Valeyrie-Allanore [et al.] // *Orphanet J Rare Dis.* – 2011. – Vol. 6(1). – P. 18.
75. NCCN Guidelines® insights: Central nervous system cancers, version 2.2022 / C. Horbinski, L. B. Nabors, J. Portnow [et al.] // *J Natl Compr Canc Netw.* – 2023. – Vol. 21(1). – P. 12–20.

76. Neurofibromatosis type 1 / D. H. Gutmann, R. E. Ferner, R. H. Listernick [et al.] // Nat Rev Dis Prim. – 2017. – Vol. 3(1). – P. 1–17.
77. Neurofibromatosis type 1 and malignancy in childhood / A. Varan, H. Şen, B. Aydın [et al.] // Clin Genet. – 2016. – Vol. 89(3). – P.341–345.
78. Neurofibromatosis type 1 associated low grade gliomas: A comparison with sporadic low grade gliomas / J. Helfferich, R. Nijmeijer, O. F. Brouwer [et al.] // Crit Rev Oncol Hematol. – 2016. – Vol. 104. – P. 30–41.
79. Neurosurgical experience of managing optic pathway gliomas / C. S. Hill, M. Khan, K. Phipps [et al.] // Childs Nerv Syst. 2021. – Vol. 37(6). – P. 1917–1929.
80. Nix, J. S. An update on the central nervous system manifestations of neurofibromatosis type 1 / J. S. Nix, J. Blakeley, F. J. Rodriguez // Acta Neuropathol. – 2020. – Vol. 139(4). – P. 625–641.
81. Obstructive hydrocephalus due to aggressive posterior fossa tumor exhibiting histological characteristics of pilocytic astrocytoma in two adult neurofibromatosis type 1 (NF1) cases / S. Nawa, F. Ohka, K. Motomura [et al.] // Cureus. – 2024. – Vol. 16(4). – P. e58697.
82. Oncogenic *RAF1* rearrangement and a novel *BRAF* mutation as alternatives to *KIAA1549:BRAF* fusion in activating the MAPK pathway in pilocytic astrocytoma / D. T. W. Jones, S. Kocialkowski, L. Liu [et al.] // Oncogene. – 2009. – Vol. 28(20). – P. 2119–2123.
83. Optic pathway gliomas in neurofibromatosis-1: Controversies and recommendations / R. Listernick, R. E. Ferner, G. T. Liu, D. H. Gutmann // Ann Neurol. – 2007. – Vol. 61(3). – P. 189–198.
84. Optimal treatment strategy for low-grade spinal cord astrocytoma: A retrospective, multicenter analysis by the Neurospinal Society of Japan / S. Shigekawa, A. Inoue, T. Endo [et al.] // J Neurosurg Spine. – 2024. – Vol. 41(6). – P. 699–707.
85. Pediatric high-grade astrocytoma with piloid features: A comprehensive literature review / D. Kokossis, A. Mian, B. Crumley [et al.] // Pediatr Blood Cancer. – 2026. – Vol. 73(3). – P. e70072.

86. Pediatric optic pathway/hypothalamic glioma / Y. Aihara, K. Chiba, S. Eguchi [et al.] // *Neurol Med Chir. (Tokyo)*. – 2018. – Vol. 58(1). – P. 1–9.
87. Perry, A. Histologic classification of gliomas / A. Perry, P. Wesseling // *Handb Clin Neurol*. – 2016. – Vol. 134. – P. 71–95.
88. PI3K/AKT pathway alterations are associated with clinically aggressive and histologically anaplastic subsets of pilocytic astrocytoma / E. F. Rodriguez, B. W. Scheithauer, C. Giannini [et al.] // *Acta Neuropathol*. – 2011. – Vol. 121(3). – P. 407–420.
89. Pilocytic astrocytoma: A review of general, clinical, and molecular characteristics / D. Salles, G. Laviola, A. C. de Malinverni, J. N. Stávale // *J Child Neurol*. – 2020. – Vol. 35(12). – P. 852–858.
90. Pilocytic astrocytoma in pediatric and adult patients: A single-center analysis of 650 cases / T. Yu, J. Hou, L. Zheng [et al.] // *Virchows Arch*. – 2026. – Feb 6. – Online ahead of print.
91. Pilocytic astrocytoma of the optic nerve with intracystic hemorrhage in an adult: Illustrative case / S. Kuramitsu, N. Suzaki, T. Takahashi [et al.] // *J Neurosurg Case Lessons*. – 2022. – Vol. 4(2). – CASE22143.
92. Pilocytic astrocytoma survival in adults: Analysis of the Surveillance, Epidemiology, and End Results Program of the National Cancer Institute / D. R. Johnson, P. D. Brown, E. Galanis, J. E. Hammack // *J Neurooncol*. – 2012. – Vol. 108(1). – P. 187–193.
93. Pilocytic astrocytoma: The paradigmatic entity in low-grade gliomas (review) / C. Pizzimenti, V. Fiorentino, A. Germanò [et al.] // *Oncol Lett*. – 2024. – Vol. 27(4). – P. 146.
94. Pilomyxoid astrocytoma: Expanding the imaging spectrum / L. Linscott, A. G. Osborn, S. Blaser [et al.] // *AJNR Am J Neuroradiol*. – 2008. – Vol. 29(10). – P. 1861–1866.
95. Preoperative ¹¹C-methionine PET-MRI in pediatric infratentorial tumors / P. A. Beuriat, A. Flaus, A. Portefaix [et al.] // *Clin Nucl Med*. – 2024. – Vol. 49(5). – P. 381–386.

96. Radiation-induced astrocytoma with rapid malignant transformation: Case report / F. Komatsu, H. Kawaguchi, H. Tsugu [et al.] // *Neurol Med Chir (Tokyo)*. – 2011. – Vol. 51(3). – P. 243–246.
97. Rapid postradiation malignant transformation of a pilocytic astrocytoma in an adult with neurofibromatosis type 1: Illustrative case / R. V. Gupta, J. C. Welch, A. Kaul [et al.] // *J Neurosurg Case Lessons*. – 2024. – Vol. 8(7). – CASE24241.
98. Rapid recurrence and malignant transformation of pilocytic astrocytoma in adult patients / J. A. Ellis, A. Waziri, C. Balmaceda [et al.] // *J. Neurooncol*. – 2009. – Vol. 95(3). – P. 377–382.
99. Rapid response to trametinib combined with chemotherapy for infant *BRAF*-fused chiasmatic glioma / H. Toledano, A. Yelak, W. Kaadan [et al.] // *Pediatr Blood Cancer*. – 2026. – Vol. 73(6). – P. e70258.
100. Role of extracellular vesicles in the progression of brain tumors / G. Schiera, C. M. Di Liegro, F. Vento, I. Di Liegro // *Biology (Basel)*. – 2024. – Vol. 13(8). – P. 586.
101. Rudolf, M. A. High-grade astrocytoma with piloid features: Case series and review of a recently described brain tumor entity / M. A. Rudolf, S. P. Ferris // *Arch Pathol Lab Med*. – 2025. – Vol. 149(10). – P. e323–e328.
102. Single-session Gamma knife radiosurgery for optic pathway/hypothalamic gliomas / A. M. N. El-Shehaby, W. A. Reda, K. M. Abdel Karim [et al.] // *J Neurosurg*. – 2016. – Vol. 125, Suppl. 1. – P. 50–57.
103. STAR: Ultrafast universal RNA-seq aligner / A. Dobin, C. A. Davis, F. Schlesinger [et al.] // *Bioinformatics [Internet]*. – 2013. – Vol. 29(1). – P. 15–21.
104. Stereotactic radiosurgery and radiotherapy in complex treatment of patients with intracranial pilocytic astrocytomas / Y. Y. Trunin, A. V. Golanov, A. N. Konovalov [et al.] // *Clin Rev Gen Pract*. – 2023. – Vol. 4(5). – P. 25–31.
105. Suprasellar pilocytic astrocytoma with leptomeningeal dissemination / S. S. Mohamad Zaini, H. Hashim, E. S. Rosani [et al.] // *SA J Radiol*. – 2024. – Vol. 28(1). – P. 2876.

106. Surgical treatment of optic pathway hypothalamic gliomas / H. Bertalanffy, M. Gallieni, R. Mahmoodi [et al.] // *Adv Tech Stand Neurosurg.* – 2025. – Vol. 55. – P. 17–45.
107. Targeted therapies in optic pathway gliomas / E. Agosti, P. P. Panciani, G. Lombardi [et al.] // *Cancer Treat Rev.* – 2026. – Vol. 143. – P. 103073.
108. Targeting glioblastoma tumor hyaluronan to enhance therapeutic interventions that regulate metabolic cell properties / E. R. Neves, A. Anand, J. Mueller [et al.] // *Adv Ther.* – 2024. – Vol. 7(10). – P. 2400041.
109. The 2021 WHO Classification of Tumors of the Central Nervous System: A summary / D. N. Louis, A. Perry, P. Wesseling [et al.] // *Neuro Oncol.* – 2021. – Vol. 23(8). – P. 1231–1251.
110. The age of adult pilocytic astrocytoma cells / N. Voronina, C. Aichmüller, T. Kolb [et al.] // *Oncogene.* – 2021. – Vol. 40(16). – P. 2830–2841.
111. The role of surgery in optic pathway/hypothalamic gliomas in children / J. Goodden, B. Pizer, B. Pettorini [et al.] // *J Neurosurg Pediatr.* – 2014. – Vol. 13(1). – P. 1–12.
112. The significance of atypia and histologic malignancy in pilocytic astrocytoma of the cerebellum: A clinicopathologic and flow cytometric study / F. H. Tomlinson, B. W. Scheithauer, C. J. Hayostek [et al.] // *J Child Neurol.* – 1994. – Vol. 9(3). – P. 301–310.
113. Tumor cell-adipocyte gap junctions activate lipolysis and contribute to breast tumorigenesis / J. Williams, R. Camarda, S. Malkov [et al.] // *Nat Commun.* – 2025. – Vol. 16(1). – P. 7438.
114. Tumor vessel co-option: The past & the future / A. Cuypers, A. C. K. Truong, L. M. Becker [et al.] // *Front Oncol.* – 2022. – Vol. 12. – P. 965277.
115. Tumors diagnosed as cerebellar glioblastoma comprise distinct molecular entities / A. Reinhardt, D. Stichel, D. Schimpf [et al.] // *Acta Neuropathol Commun.* – 2019. – Vol. 7(1). – P. 163.

116. Understanding spinal cord astrocytoma: Molecular mechanism, therapy, and comprehensive management / B. Pang, S. An, Y. Liu [et al.] // *Cancer Lett.* – 2024. – Vol. 601. – P. 217154.

117. Unexpected [18F] fluciclovine uptake in pilocytic astrocytoma: A pediatric case report / H. Koga, S. Watanabe, K. Hirata [et al.] // *Clin Nucl Med.* – 2026. – Vol. 51(7). – P. e499–e501.

118. Unpredictable evolution of pilocytic astrocytoma in adults: A case series and diagnostic challenges / A. Sincu, C. I. Orasanu, R. I. Voda [et al.] // *Am J Case Rep.* – 2025. – Vol. 26. – P. e947774.

119. Upfront observation versus radiation for adult pilocytic astrocytoma / A. Ishkanian, N. J. Laperriere, W. Xu [et al.] // *Cancer.* – 2011. – Vol. 117(17). – P. 4070–4079.

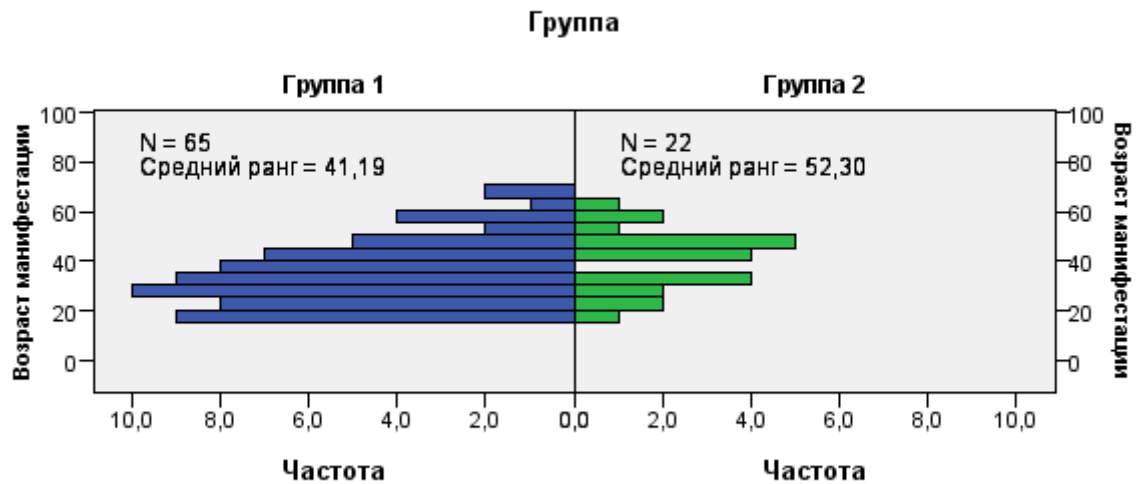
120. WHO Classification of Tumours Editorial Board. Central nervous system tumours ; 5th edition / WHO Classification of Tumours Editorial Board // *WHO Classification of Tumours.* – 2021. – Vol. 6.

121. Whole-genome sequencing identifies genetic alterations in pediatric low-grade gliomas / J. Zhang, G. Wu, C. P. Miller [et al.] // *Nat Genet.* – 2013. – Vol. 45(6). – P. 602–612.

122. Zhang, R. Pilocytic astrocytoma / R. Zhang // In : *Practical surgery.* – Beijing ; People's Medical Publishing House, 2017.

123. Zhu, A. Heavy-tailed prior distributions for sequence count data: Removing the noise and preserving large differences / A. Zhu, J. G. Ibrahim, M. I. Love // *Bioinformatics.* – 2019. – Vol. 35(12). – P. 2084–2092.

Критерий U Манна-Уитни для независимых выборок



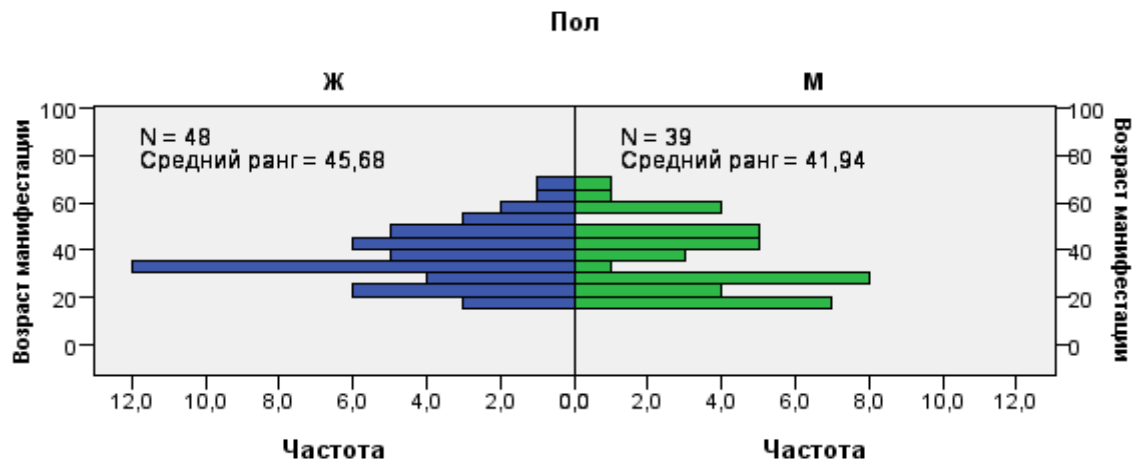
Всего	87
U Манна-Уитни	897,500
W Уилкоксона	1 150,500
Статистика критерия	897,500
Стандартная ошибка	102,348
Стандартизованная статистика критерия	1,783
Асимптотич. знч. (2-сторонний критерий)	,075

Итоги по проверке гипотезы

	Нулевая гипотеза	Критерий	Знач.	Решение
1	Распределение Возраст манифестации является одинаковым для категорий Группа.	Критерий U Манна-Уитни для независимых выборок	,075	Нулевая гипотеза принимается.

Выводятся асимптотические значимости. Уровень значимости равен ,05.

Критерий U Манна-Уитни для независимых выборок



Всего	87
U Манна-Уитни	1 016,500
W Уилкоксона	2 192,500
Статистика критерия	1 016,500
Стандартная ошибка	117,102
Стандартизованная статистика критерия	,687
Асимптотич. знч. (2-сторонний критерий)	,492

Итоги по проверке гипотезы

	Нулевая гипотеза	Критерий	Знач.	Решение
1	Распределение Возраст манифестации является одинаковым для категорий Пол.	Критерий U Манна-Уитни для независимых выборок	,492	Нулевая гипотеза принимается.

Выводятся асимптотические значимости. Уровень значимости равен ,05.

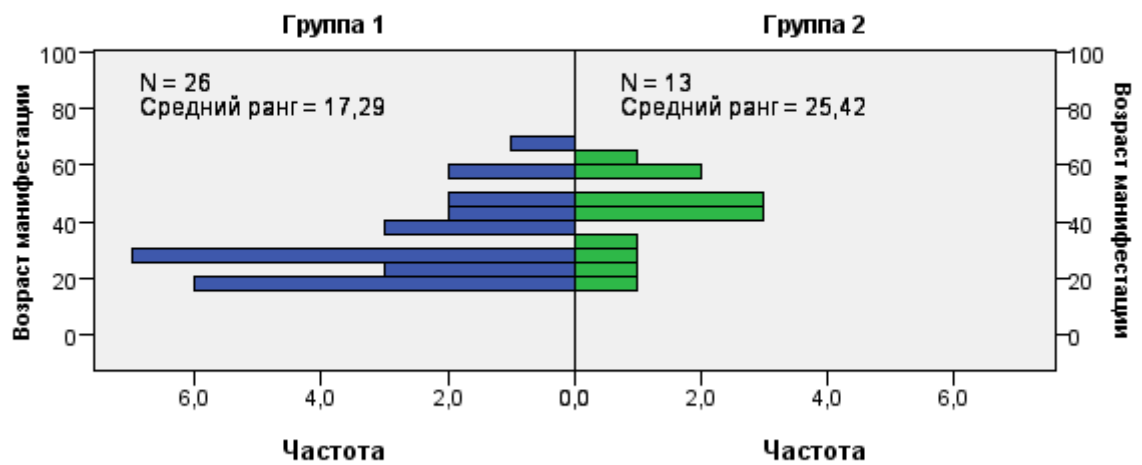
Итоги по проверке гипотезы

	Нулевая гипотеза	Критерий	Знач.	Решение
1	Распределение Возраст манифестации является одинаковым для категорий Пол.	Критерий U Манна-Уитни для независимых выборок	0,492	Нулевая гипотеза принимается.

Выводятся асимптотические значимости. Уровень значимости равен ,05.

Критерий U Манна-Уитни для независимых выборок

Мужчины по группам

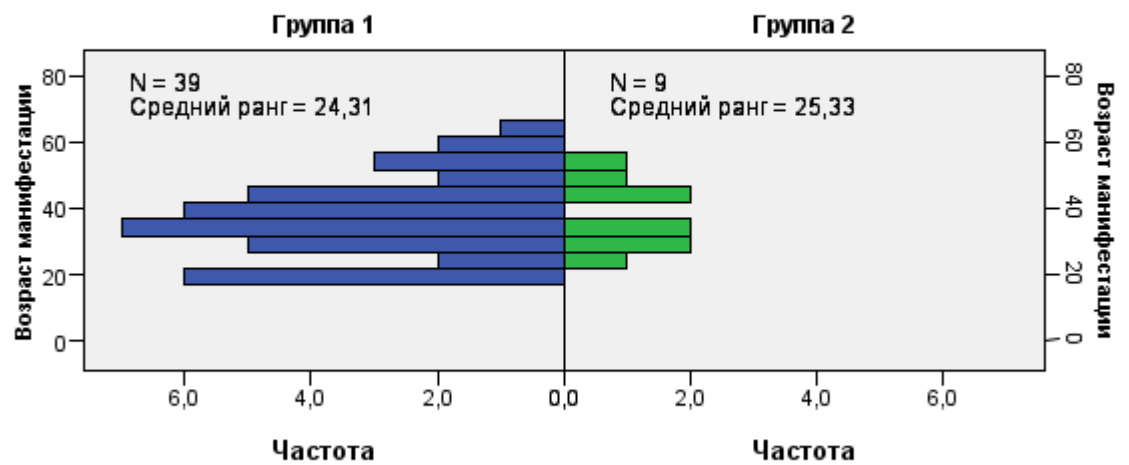


Всего	39
U Манна-Уитни	239,500
W Уилкоксона	330,500
Статистика критерия	239,500
Стандартная ошибка	33,500
Стандартизованная статистика критерия	2,105
Асимптотич. знч. (2-сторонний критерий)	,035
Точн. знч. (2-сторонний критерий)	,034

Итоги по проверке гипотезы				
	Нулевая гипотеза	Критерий	Знач.	Решение
1	Распределение Возраст манифестации является одинаковым для категорий Мужчины по группам.	Критерий U Манна-Уитни для независимых выборок	0,034	Нулевая гипотеза отклоняется.
Выводятся асимптотические значимости. Уровень значимости равен ,05.				
¹ Приводится точная значимость критерия.				

Критерий U Манна-Уитни для независимых выборок

Женщины по группам



Всего	48
U Манна-Уитни	183,000
W Уилкоксона	228,000
Статистика критерия	183,000
Стандартная ошибка	37,824
Стандартизованная статистика критерия	,198
Асимптотич. знч. (2-сторонний критерий)	,843
Точн. знч. (2-сторонний критерий)	,856

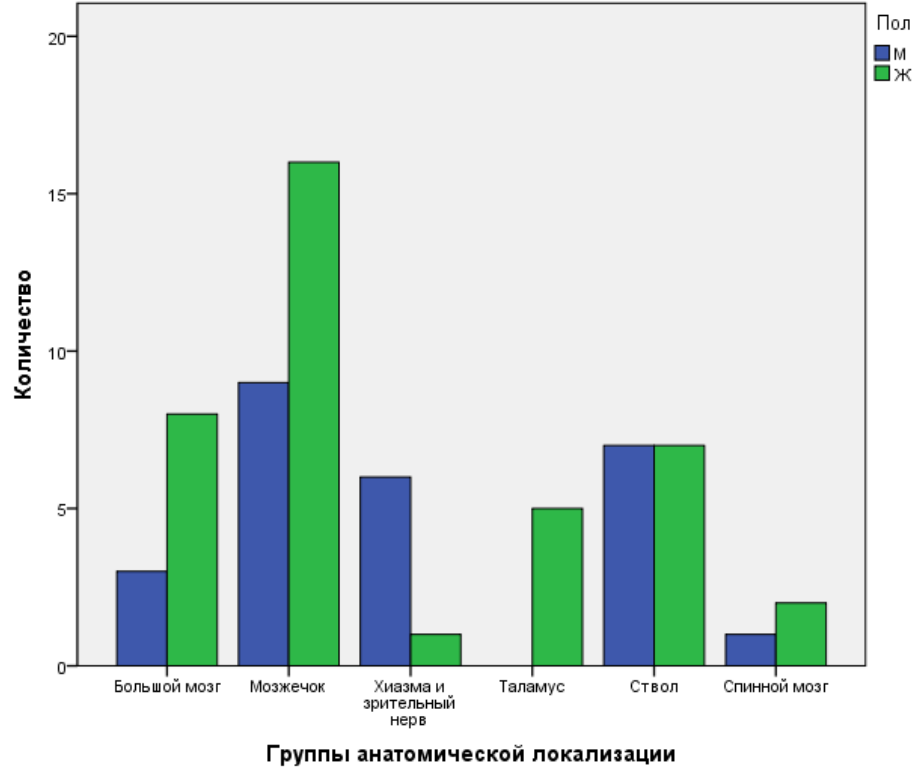
Итоги по проверке гипотезы

	Нулевая гипотеза	Критерий	Знач.	Решение
1	Распределение Возраст манифестации является одинаковым для категорий Женщины по группам.	Критерий U Манна-Уитни для независимых выборок	0,856	Нулевая гипотеза принимается.

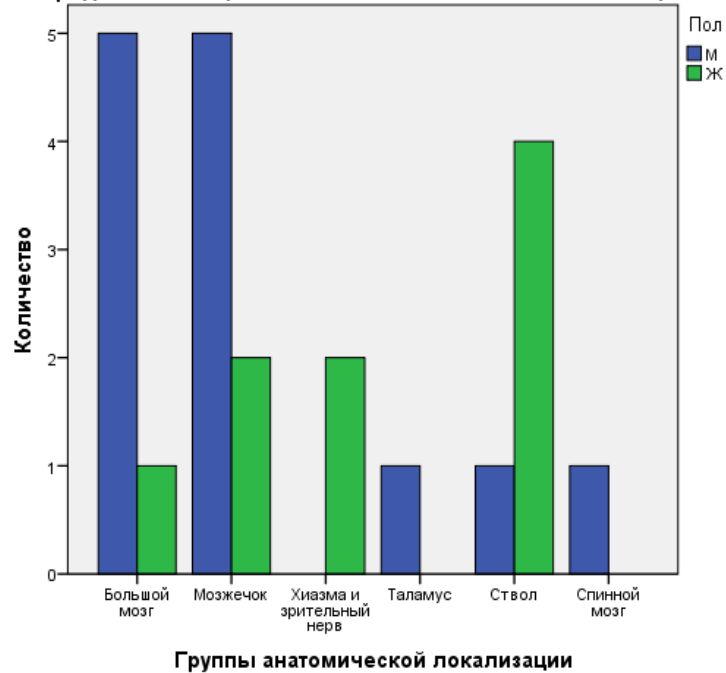
Выводятся асимптотические значимости. Уровень значимости равен ,05.

¹Приводится точная значимость критерия.

Распределение пациентов по анатомической локализации и полу в группе 1



Распределение пациентов по анатомической локализации и полу в группе 2



Критерии хи-квадрат

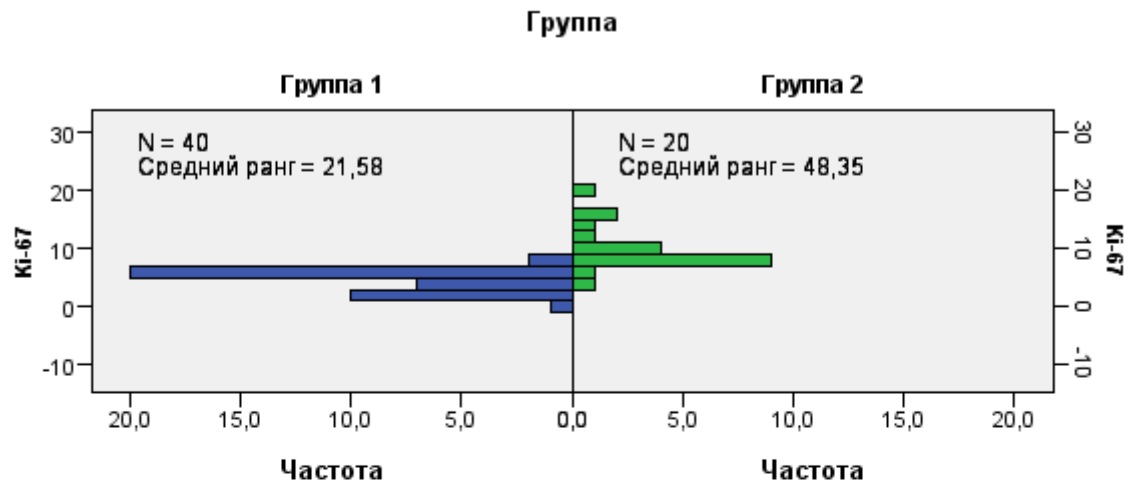
Группа		Значение	ст. св.	Асимптотическая значимость (2-сторонняя)
Группа 1	Хи-квадрат Пирсона	10,977 ^b	5	,052
	Отношения правдоподобия	12,961	5	,024
	Линейно-линейная связь	,419	1	,517
	Количество допустимых наблюдений	65		
Группа 2	Хи-квадрат Пирсона	9,334 ^c	5	,096
	Отношения правдоподобия	10,981	5	,052
	Линейно-линейная связь	2,411	1	,121
	Количество допустимых наблюдений	22		
Всего	Хи-квадрат Пирсона	3,809 ^a	5	,577
	Отношения правдоподобия	4,034	5	,545
	Линейно-линейная связь	,117	1	,733
	Количество допустимых наблюдений	87		

a. Для числа ячеек 6 (50,0%) предполагается значение, меньше 5. Минимальное предполагаемое число

b. Для числа ячеек 7 (58,3%) предполагается значение, меньше 5. Минимальное предполагаемое число

c. Для числа ячеек 12 (100,0%) предполагается значение, меньше 5. Минимальное предполагаемое число

Критерий U Манна-Уитни для независимых выборок



Всего	60
U Манна-Уитни	757,000
W Уилкоксона	967,000
Статистика критерия	757,000
Стандартная ошибка	62,903
Стандартизованная статистика критерия	5,675
Асимптотич. знч. (2-сторонний критерий)	,000

Средние значения и медианы для времени выживания							
Оценка	Среднее ^а			Оценка	Медиана		
	Стандартная ошибка	95% доверительный интервал			Стандартная ошибка	95% доверительный интервал	
		Нижняя граница	Верхняя граница			Нижняя граница	Верхняя граница
31,700	5,931	20,075	43,325	26,000	7,906	10,505	41,495

а. Если выполняется цензурирование, оценка ограничена наибольшим временем выживания.

Таблица дожития						
	Время	Состояние	Накопленная доля выживших в определенное время		N кумулятивных событий	Число оставшихся наблюдений
			Оценка	Стандартная ошибка		
1	6,000	1	.	.	1	9
2	6,000	1	,800	,126	2	8
3	17,000	1	,700	,145	3	7
4	24,000	1	,600	,155	4	6
5	26,000	1	,500	,158	5	5
6	34,000	1	,400	,155	6	4
7	46,000	1	,300	,145	7	3
8	51,000	1	,200	,126	8	2
9	52,000	1	,100	,095	9	1
10	55,000	1	,000	,000	10	0

Процентили					
Оценка	25,0%	Оценка	50,0%	Оценка	75,0%
	Стандартная ошибка		Стандартная ошибка		Стандартная ошибка
51,000	6,325	26,000	7,906	17,000	15,941

Средние значения и медианы для времени выживания							
Среднее ^а				Медиана			
Оценка	Стандартная ошибка	95% доверительный интервал		Оценка	Стандартная ошибка	95% доверительный интервал	
		Нижняя граница	Верхняя граница			Нижняя граница	Верхняя граница
44,833	17,331	10,865	78,802	23,000	6,062	11,118	34,882
а. Если выполняется цензурирование, оценка ограничена наибольшим временем выживания.							

Таблица дожития

	Время	Состояние	Накопленная доля выживших в определенное время		N кумулятивных событий	Число оставшихся наблюдений
			Оценка	Стандартная ошибка		
1	2,000	1	.	.	1	11
2	2,000	1	.	.	2	10
3	2,000	1	,750	,125	3	9
4	15,000	1	,667	,136	4	8
5	22,000	1	,583	,142	5	7
6	23,000	1	,500	,144	6	6
7	29,000	1	,417	,142	7	5
8	33,000	1	,333	,136	8	4
9	38,000	1	.	.	9	3
10	38,000	1	,167	,108	10	2
11	136,000	1	,083	,080	11	1
12	198,000	1	,000	,000	12	0

Процентили

Оценка	25,0%	Оценка	50,0%	Оценка	75,0%
	Стандартная ошибка		Стандартная ошибка		Стандартная ошибка
38,000	3,227	23,000	6,062	2,000	.

Приложение И

Geneid	baseMean	log2FoldChange	lfcSE	pvalue	padj	symbol
ENSG00000161992.8	3857,77	13,09724	1,985382	2,99E-12	6,21E-08	PRR35
ENSG00000105509.13	49,47503	9,703337	3,20706	1,96E-07	0,000291	HAS1
ENSG00000102924.14	5722,716	9,107888	1,750548	5,06E-09	2,63E-05	CBLN1
ENSG00000188910.10	30,79559	9,006814	3,023405	1,38E-07	0,00022	GJB3
ENSG00000132677.15	227,3405	8,909194	1,803698	5,7E-08	0,000108	RHBG
ENSG00000234965.4	1171,738	7,442725	2,05717	5,39E-06	0,00448	SHISA8
ENSG00000086570.13	3430,849	7,211984	1,496242	4,05E-08	9,34E-05	FAT2
ENSG00000124493.16	5694,031	7,153893	2,392015	3,69E-05	0,017812	GRM4
ENSG00000143858.14	615,2494	6,915295	1,29035	2,79E-09	1,93E-05	SYT2
ENSG00000011083.10	868,1186	6,651357	2,071443	2,22E-05	0,012157	SLC6A7
ENSG00000277268.3	444,1499	6,539138	2,656016	0,000143	0,046999	LHX1-DT
ENSG00000109943.11	1292,467	6,091006	1,449937	7,28E-07	0,000945	CRTAM
ENSG00000100867.17	29,35576	6,033268	1,357322	1,38E-06	0,001366	DHRS2
ENSG00000182870.15	1287,985	5,800103	1,564542	5,13E-06	0,004439	GALNT9
ENSG00000196666.7	86,7083	5,628329	1,645086	1,51E-05	0,009781	FAM180B
ENSG00000171246.8	15463,82	5,534027	1,145852	4,84E-08	0,000101	NPTX1
ENSG00000181392.19	277,0144	5,496645	1,926886	7,74E-05	0,029761	SYNE4
ENSG00000171345.15	704,4976	5,272089	1,839002	7,51E-05	0,029761	KRT19
ENSG00000185615.18	2827,645	5,191687	1,607759	2,79E-05	0,014465	PDIA2
ENSG00000107147.16	1530,495	5,132126	1,42543	8,25E-06	0,006121	KCNT1
ENSG00000213937.4	258,5283	5,121027	1,331874	3,39E-06	0,003202	CLDN9
ENSG00000135824.14	99,53572	5,036132	1,023374	3,27E-08	8,68E-05	RGS8
ENSG00000167880.10	31,63886	5,029062	1,486172	3,18E-05	0,015873	EVPL
ENSG00000175985.11	204,5454	4,672928	1,622386	8,33E-05	0,031452	PLEKHD1
ENSG00000073670.16	1600,489	4,469595	1,530765	7,66E-05	0,029761	ADAM11
ENSG00000075223.16	1135,788	4,22898	1,25901	2,11E-05	0,012157	SEMA3C
ENSG00000254872.4	31,68864	4,199937	1,475097	0,000117	0,040093	LINC02688
ENSG00000132975.10	282,9849	3,855037	0,821888	1,01E-07	0,000174	GPR12
ENSG00000175920.19	198,1399	3,800816	1,15227	2,72E-05	0,014465	DOK7
ENSG00000118785.17	35276,45	3,795134	0,914013	1,27E-06	0,001319	SPP1
ENSG00000106069.28	2075,972	3,597908	1,202334	7,37E-05	0,029761	CHN2
ENSG00000164082.17	153,004	3,107999	1,029926	7,05E-05	0,029761	GRM2
ENSG00000186487.23	501,3349	3,069636	0,903748	2,11E-05	0,012157	MYT1L

ENSG00000118137.12	35,83387	3,008602	0,928097	3,95E-05	0,018642	APOA1
ENSG00000242265.6	7135,343	2,961808	0,574253	1,16E-08	4,84E-05	PEG10
ENSG00000285972.2	51,7058	2,501062	0,825288	7,68E-05	0,029761	CERNA2
ENSG00000142197.15	985,7944	1,726776	0,546801	5,29E-05	0,023872	DOP1B
ENSG00000204634.15	827,0329	1,296604	0,366877	1,46E-05	0,009775	TBC1D8
ENSG00000158467.19	1573,785	-1,2537	0,418779	8,58E-05	0,031822	AHCYL2
ENSG00000163431.16	1260,257	-1,28002	0,435239	0,0001	0,035993	LMOD1
ENSG00000164850.18	387,5152	-1,76505	0,356225	2,92E-08	8,68E-05	GPER1
ENSG00000165929.15	92,45593	-2,07201	0,561085	8,08E-06	0,006121	TC2N
ENSG00000186998.18	2541,281	-2,25822	0,58608	3,96E-06	0,003581	EMID1
ENSG00000183807.10	90,25519	-2,73935	0,801515	1,96E-05	0,012157	FAM162B
ENSG00000225764.4	26,94242	-2,88533	0,808669	1,4E-05	0,009666	P3H2-AS1
ENSG00000154099.20	270,8777	-4,56889	1,381841	2,2E-05	0,012157	DNAAF1

Наиболее дифференциально экспрессируемые гены при злокачественной трансформации пилоидных астроцитом. Таблица содержит гены, отобранные по критериям $\text{padj} < 0.05$ и $|\log_2\text{FC}| > 1$, с указанием среднего уровня экспрессии (baseMean), величины изменения экспрессии ($\log_2\text{FC}$), стандартной ошибки, номинального и скорректированного уровней значимости. Положительные значения $\log_2\text{FC}$ соответствуют повышенной экспрессии в malignant-группе, отрицательные — сниженной экспрессии.