

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ / ORIGINAL RESEARCH

УДК 616-073.75:616.006.484

<http://dx.doi.org/10.22328/2079-5343-2024-15-1-35-45>**МОЖЕТ ЛИ МЕТАБОЛИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ДИФFUЗНОЙ ГЛИОМЫ ПРИ ПЭТ/КТ С ¹¹C-МЕТИОНИНОМ СЛУЖИТЬ МАРКЕРОМ ЕЕ IDH-СТАТУСА? КРОСС-СЕКЦИОННОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ**Т. Ю. Скворцова^{✉*}, Ж. И. Савинцева[✉], А. Ф. Гурчин[✉], А. И. Холявин[✉]

Институт мозга человека имени Н. П. Бехтеревой, Санкт-Петербург, Россия

ВВЕДЕНИЕ: С 2016 года молекулярные маркеры, в частности, мутация гена, кодирующего ферменты изоцитратдегидрогеназы (IDH) 1 и 2, введены в качестве классифицирующего признака церебральных глиом, который влияет на прогноз заболевания. Поиск неинвазивных биомаркеров молекулярного профиля глиом необходим для повышения качества предоперационной диагностики, идентификации пациентов с хорошим и неблагоприятным прогнозом и определения тактики лечения.

ЦЕЛЬ: Изучение зависимости между IDH-генотипом диффузных церебральных глиом и метаболическими биомаркерами по результатам ПЭТ/КТ с ¹¹C-метионином.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ: Ретроспективному анализу подвергнуты результаты ПЭТ/КТ с ¹¹C-метионином 260 больных в возрасте от 18 до 75 лет (медиана 40 лет) с глиальными опухолями головного мозга до начала лечения. На основе патоморфологического и молекулярного исследований операционного материала, включая определение мутации в гене изоцитратдегидрогеназы 1 (IDH1), диффузные глиомы были классифицированы согласно классификации опухолей ЦНС ВОЗ (2016). Метаболические биомаркеры включали вычисление индексов накопления (ИН) ¹¹C-метионина (ИНмакс, ИНпик и ИНопух) а также метаболического объема опухоли.

Статистика. Для сравнения групп пациентов использованы непараметрические тесты. ROC-анализ применен для определения информативности выбранных предикторов молекулярного статуса глиомы и их пороговых величин. Использованы статистические программы Statistica 10,0 и MedCalc. Величина $p < 0,05$ рассматривалась как значимая.

РЕЗУЛЬТАТЫ: Астроцитарные и олигодендроглиальные опухоли взрослого типа согласно классификации ВОЗ (2016) были разделены на три группы: астроцитарные глиомы с мутацией в гене *IDH1* (IDH1 mut) ($n=95$), астроцитарные глиомы без мутации в гене *IDH1* (IDH1 wt) ($n=103$) и IDH1-мутантные олигодендроглиомы ($n=62$). Установлены значимые различия всех ИН между тремя молекулярными группами глиом. Порог ИНмакс, равный 2,27, разграничил IDH1 wt и IDH1 mut глиомы с чувствительностью 61% и специфичностью 77% (площадь под кривой AUC — 0,752). При рассмотрении подгрупп глиом, однородных по мутационному статусу гена *IDH1* или степени злокачественности, дополнительно установлена зависимость ИН от гистотипа глиомы и ее градации. В мутантных олигодендроглиомах ИН был значимо выше, чем в мутантных астроцитомах, а в IDH1 wt астроцитомах значимые различия ИН установлены между Grade 2 и Grade 3–4. ИНмакс не был предиктором типа глиомы согласно классификации ВОЗ 2016, но позволил с чувствительностью 65% и специфичностью 89% (AUC 0,848) при пороге ИН >2,7 диагностировать кластер злокачественных глиом, включающий глиобластому Grade 4 IDH1 wt, астроцитому Grade 3 IDH1 wt, а также олигодендроглиому Grade 3 IDH1 mut. Сильная корреляция между изученными вариантами индекса накопления ¹¹C-метионина позволяет использовать в диагностике любой индекс. Значимых различий метаболического объема опухоли между молекулярными типами глиом не установлено.

ОБСУЖДЕНИЕ: Предоперационное разграничение типа глиомы согласно классификации опухолей ЦНС ВОЗ 2016 г. на основе результата ПЭТ/КТ с ¹¹C-метионином имеет существенные ограничения вследствие множества факторов, влияющих на его захват. В астроцитарных глиомах высокий ИН ассоциирован со злокачественной глиомой, имеющей дикий тип гена *IDH1*, однако отсутствие различий ИН между этими глиомами и Grade 3 IDH1-мутантными олигодендроглиомами не позволяет уверенно судить об IDH1-статусе опухоли при отсутствии других лучевых признаков гистотипа глиомы. Отсутствие различий ИН между астроцитомами Grade 2 и Grade 3 с мутацией в гене *IDH1* поддерживает мнение об их рассмотрении как единой подгруппы менее агрессивных глиом.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ: Метаболические биомаркеры при ПЭТ/КТ с ¹¹C-метионином имеют ограниченную информативность в предоперационном суждении об IDH-статусе диффузной глиомы. Высокий ИН ¹¹C-метионина ассоциирован со злокачественной глиомой, имеющей дикий тип гена *IDH1* или олигодендроглиальную структуру.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: позитронная эмиссионная томография, ^{11}C -метионин, головной мозг, глиома, IDH мутация

*Для корреспонденции: Скворцова Татьяна Юрьевна, e-mail: tanya@ihb.spb.ru.

Для цитирования: Скворцова Т.Ю., Савинцева Ж.И., Гурчин А.Ф., Холявин А.И. Может ли метаболическая характеристика диффузной глиомы при ПЭТ/КТ с ^{11}C -метионином служить маркером ее IDH-статуса? Кросс-секционное исследование // *Лучевая диагностика и терапия*. 2024. Т. 15, № 1. С. 35–45, doi: <http://dx.doi.org/10.22328/2079-5343-2024-15-1-35-45>.

CAN THE METABOLIC CHARACTERISTICS OF DIFFUSE GLIOMA ON ^{11}C -METHIONINE PET/CT SERVE AS A MARKER OF ITS IDH STATUS? CROSS SECTIONAL STUDY

Tatyana Yu. Skvortsova[✉], Zhanna I. Savintceva[✉], Aleksander F. Gurchin[✉], Andrey I. Kholyavin[✉]
N. P. Bechtereva institute of the human brain, St. Petersburg, Russia

INTRODUCTION: Since 2016, molecular markers, in particular, mutations in isocitrate dehydrogenase (IDH) 1 and 2, have been introduced as a classifying feature of cerebral gliomas that provided superior prognostication. The search for non-invasive biomarkers of the molecular profile of gliomas is necessary to improve the quality of preoperative diagnostics, identify patients with good and poor prognosis and determine treatment tactics.

OBJECTIVE: Was to study the relationship between the IDH genotype of diffuse cerebral gliomas and metabolic biomarkers according to the results of PET/CT with [^{11}C]methionine.

MATERIALS AND METHOD: The results of PET/CT with ^{11}C -methionine were identified to a retrospective analysis of 260 patients aged 18 to 75 years (median 40 years) with untreated cerebral glioma. Based on histological and molecular genetic studies of the surgical material including the determination of a mutation in the isocitrate dehydrogenase 1 (IDH1 I32H) gene, diffuse gliomas were classified according to the 2016 WHO classification of CNS tumors. Metabolic biomarkers included the calculation of tumor-to-brain ratio of ^{11}C -methionine (TBRmax, TBRpeak and TBRmean) as well as the metabolic tumor volume (MTV). *Statistics.* Non-parametric tests were performed to compare the differences among patient groups. ROC curve analysis was performed to screen the optimal parameter and its best cutoff value for the discrimination of glioma genotype. All data analyses were performed using “Statistica 10,0” and “MedCalc” statistical software. p-values less than 0.05 were considered statistically significant.

RESULTS: According to the 2016 WHO classification astrocytic and oligodendroglial tumors of the adult type were divided into three groups: astrocytic gliomas with a mutation in the IDH1 gene (IDH1 mut) (n=95), astrocytic gliomas without a mutation in the IDH1 gene (IDH1 wild type — IDH1 wt) (n=103), and IDH1-mutant oligodendroglomas (n=62). Significant differences in all ratios between the three molecular groups of gliomas were established. TBRmax cutoff of 2.27 differentiated between IDH1 wt and IDH1 mut gliomas with a sensitivity of 61% and a specificity of 77% (area under curve — AUC 0.752). When considering subgroups of gliomas that are homogeneous in terms of the IDH1 status or Grade, the dependence of TBR on the glioma histotype and grading was additionally established. In IDH1 mut oligodendroglomas, TBR was significantly higher than in mutant astrocytomas, and in IDH1 wt astrocytomas, significant differences in TBR were established between Grade 2 and Grade 3–4. TBRmax was not a predictor of glioma type according to the WHO 2016 classification due to significant overlap of individual of TBR values. But TBRmax allowed diagnosing a cluster of malignant gliomas, including glioblastoma and astrocytoma Grade 3 IDH wt, as well as oligodendrogloma Grade 3 IDH1 mut, with a sensitivity of 65% and a specificity of 89% (AUC 0.848) at a cutoff of TBR=2.7. A strong correlation between the three tumor-to-brain ratios allows any ratio to be used in diagnostics. There were no significant differences in MTV between molecular types of gliomas.

DISCUSSION: Distinguishing glioma types based on the 2016 WHO classification of the CNS tumors on the basis of ^{11}C -methionine uptake seems to be not reliable due to many factors that affect its uptake. In astrocytomas high TBR is associated with malignant grade and wild type IDH1 gene. However, the lack of differences in TBR between these astrocytomas and Grade 3 IDH1-mutant oligodendroglomas does not allow one to predict the IDH1 status of the tumor in the absence of other radiological signs of the glioma histotype. The absence of differences in TBR between Grade 2 and Grade 3 astrocytomas IDH1 mut supports the view that they are considered as a single subgroup of lower grade gliomas.

CONCLUSION: PET/CT with ^{11}C -methionine has limited potential to assess the IDH status of diffuse gliomas. High TBR is associated with malignant glioma with wild-type IDH1 gene or oligodendroglial structure.

KEYWORDS: positron emission tomography, ^{11}C -methionine, brain, glioma, IDH mutation

*For correspondence: Tatyana Yu. Skvortsova, e-mail: tanya@ihb.spb.ru.

For citation: Skvortsova T.Yu., Savintceva Zh.I., Gurchin A.F., Kholyavin A.I. Can the metabolic characteristics of diffuse glioma on ^{11}C -methionine PET/CT serve as a marker of its IDH status? Cross sectional study // *Diagnostic radiology and radiotherapy*. 2024. Vol. 15, No. 1. P. 35–45, DOI: <http://dx.doi.org/10.22328/2079-5343-2024-15-1-35-45>.

Введение. До недавнего времени классификация глиом базировалась на гистопатоморфологическом исследовании. Согласно микроскопическому сходству опухолевых клеток с разными исходными клетками и предположительным уровнем их дифференцировки глиальные опухоли классифицировали по гистроструктуре и степени злокачественности (Grade). Однако развитие молекулярной биологии и результаты интенсивных исследований установили первостепенное значение ряда мутаций в глиомогенезе, прогнозировании и ответе на терапию диффузных глиом головного мозга. Это привело к внедрению молекулярных маркеров в качестве новых классифицирующих признаков ряда церебральных опухолей. Для диффузных глиом в классификацию ВОЗ первичных опухолей ЦНС 2016 г. включены два основных молекулярных маркера: мутация гена, кодирующего изоформы 1 и 2 фермента изоцитратдегидрогеназы (*IDH1/IDH2*), и ко-делеция 1p и 19q хромосом [1]. Таким образом, в классификацию был внесен принцип интегрированного диагноза, который подразумевает формулировку диагноза с учетом гистроструктуры, градации и молекулярно-генетического статуса глиомы. Большинство глиом Grade 2 и 3 содержат

1p/19q ко-делеции. Считается, что для олигодендроглиом (ОДГ) характерным молекулярным профилем является мутация *IDH1/IDH2* и 1p/19q ко-делеция, а в астроцитарных глиомах зафиксирован интактный статус 1p/19q. Определение *IDH1/IDH2* статуса глиомы улучшило дискриминацию прогноза диффузных глиом по сравнению с гистологическими градационными критериями и ставит новые задачи перед клиницистами и нейровизуализацией. Подробно новый подход в классификации глиом и вопросы, вытекающие из этих изменений, отражены в статье Г.Л. Кобякова и соавт. [2]. Поиск неинвазивных биомаркеров молекулярного профиля глиом имеет значение для идентификации пациентов с хорошим и неблагоприятным прогнозом, определения тактики ведения пациентов и планирования их лечения, особенно в условиях, когда доступ к расширенным молекулярным исследованиям опухоли ограничен.

Цель. Изучение зависимости между *IDH1*-генотипом диффузной глиальной опухоли головного мозга и ее метаболическими параметрами по результатам предоперационной ПЭТ/КТ с ^{11}C -метионином.

Материалы и методы. Одобрение этического комитета не требовалось, информированное согла-

Таблица 1

Характеристика больных

Table 1

Characteristics of patients

Характеристика	Число
Возраст (медиана, разброс)	40 (18–75)
Пол (мужской/женский)	117/143
WHO Grade (2/3/4)	133/71/56
<i>Гистология</i>	
Астроцитомы Grade 2 (с мутацией/без мутации в гене <i>IDH1</i>)	91 (61/30)
Астроцитомы Grade 3 (с мутацией/без мутации в гене <i>IDH1</i>)	50 (31/19)
Глиобластомы Grade 4 (без мутации/с мутацией в гене <i>IDH1</i>)	54/2
Олигодендроглиомы Grade 2 неуточненная	42
Олигодендроглиомы Grade 3 неуточненная	21
<i>Молекулярные группы</i>	
Астроцитомы <i>IDH1</i> mut	94
Астроцитомы <i>IDH1</i> wt	103
Олигодендроглиомы <i>IDH1</i> mut	63
<i>Определение мутации в гене IDH1</i>	
Иммуногистохимическое исследование	167
ПЦР и секвенирование	93

мутацию в гене *IDH1* или *IDH2* (*IDH* mut). Эти глиомы имеют более благоприятный прогноз и дают хороший ответ на противоопухолевую терапию. Напротив, наиболее злокачественные глиомы — глиобластомы характеризуются отсутствием мутации в гене *IDH1/IDH2*, т.е. имеют дикий тип гена *IDH1/IDH2* (*IDH*-wild-type — *IDH* wt), и отличаются агрессивным течением болезни с короткой продолжительностью жизни. *IDH*-мутантные диффузные глиомы, в свою очередь, далее подразделяются согласно

сие получено от каждого пациента. В ретроспективный анализ были включены 260 больных с гистологически верифицированными диффузными глиомами Grade 2–4. Критериями включения были проведение предоперационного ПЭТ/КТ-исследования с ^{11}C -метионином, верифицированный патоморфологический диагноз глиальной опухоли с установлением ее гистотипа и Grade, а также исследование мутационного статуса гена *IDH1* R132H. Подробная характеристика больных представлена в табл. 1.

ПЭТ/КТ-исследования выполнены на одном из двух совмещенных ПЭТ/КТ сканеров — Gemini TF (Philips, Нидерланды) или Discovery 710 (General Electric-GE, США), включающих позитронно-эмиссионный томограф, комбинированный с 16-срезовым рентгеновским компьютерным томографом. Сканирование продолжительностью 10 минут начиналось через 10 минут после внутривенной инъекции радиотрейсера. Синтез препарата [^{11}C -метил]-L-метионин, меченного изотопом углерода-11 ($T_{1/2}=20$ мин) осуществляли по ранее разработанной методике на полностью автоматизированном модуле, разработанном в ИМЧ РАН [3].

Для анализа результатов использован сервер клиентских приложений AW Server 3,2 (производство General Electric). При визуальном анализе изображений захват ^{11}C -метионина был оценен как позитивный или негативный. Количественный анализ состоял в вычислении индекса накопления ^{11}C -метионина (ИН) и метаболического объема опухоли (МОО). Все расчеты проводили на основе измерения величины SUV (standardized uptake value — англ.). Оценку фиксации ^{11}C -метионина в опухоли проводили с помощью трех областей интереса (ОИ). В области максимальной фиксации ^{11}C -метионина в опухоли располагали ОИ диаметром около 10 мм и измеряли среднее значение SUV (Омакс). Вторую и третью ОИ в опухоли получали при автоматическом контурировании всего объема очага патологически повышенного захвата РФП. На основе объемной области интереса вычисляли два показателя: среднее значение SUV в опухоли (Оср) и величину пика в опухоли (Опк), который представляет максимальное среднее значение SUV в ОИ объемом 1 см³. В качестве референтного региона использовали кору контралатеральной лобной доли на уровне зрительных бугров, где измеряли SUV в ОИ диаметром 10 мм (К) и референтное значение пика. На основе измерений SUV было рассчитано три варианта ИН. Наш традиционный параметр — ИНмакс — вычислялся как отношение Омакс/К. ИНопух рассчитывался как отношение Оср/К. ИНпк представлял отношение величин пика в опухоли и контралатеральной коре. При позитивном скане вычисляли метаболический объем опухоли путем автоматического оконтуривания очага гиперфиксации ^{11}C -метионина при пороговом значении ИНмакс, равном 1,3 или 1,6, если ИНмакс превышал 3,0.

Молекулярно-генетическое исследование. Определение мутации в гене *IDH1* (кодон R132H) проводилось иммуногистохимическим методом (ИГХ) с использованием антител к антигену *IDH1*(R132H). Положительная экспрессия клетками опухоли *IDH1*(R132H) установлена в 86 из 167 образцов. У 93 пациентов для обнаружения мутации в генах *IDH1/IDH2* проведены полимеразная цепная реакция (ПЦР) в режиме реального времени или секвенирование по Сэнгеру, мутация в гене *IDH1*

обнаружена в 71 образце. Дополнительное исследование 1p/19q ко-делеции проведено в 54 опухолевых образцах. При генетическом типировании 30 олигодендроглиом подтверждены как *IDH1 mut* с 1p/19q ко-делецией, Остальные 24 опухоли диагностированы как *IDH1*-мутантные олигодендроглиомы неуточненные (NOS). По результатам патоморфологического и молекулярного исследований диффузные глиомы были классифицированы патоморфологами согласно классификации ВОЗ опухолей ЦНС (2016).

Статистический анализ. Выполнена описательная статистика всех переменных. После проверки данных на нормальность распределения использованы непараметрические тесты для сравнения двух, трех и более групп. ROC-анализ был использован для сравнения информативности выбранных предикторов молекулярного статуса глиомы и определения их пороговых значений. Использованы статистическая программа Statistica 10,0 и статистический пакет MedCalc, версия 18,9. Величина $p < 0,05$ рассматривалась как значимая.

Результаты. Захват ^{11}C -метионина в глиомах в зависимости от их гистоструктуры и степени злокачественности. Из 260 глиом позитивный захват РФП установлен в 195 опухолях (75%), 65 глиом (25%) отличались негативным накоплением ^{11}C -метионина. Описательная статистика ПЭТ-показателей в подгруппах глиом представлена в табл. 2.

Достоверное возрастание ИНмакс, ИНпк и ИНопух наблюдалось с повышением градации глиомы (рис. 1). Значимые различия всех вариантов индексов накопления выявлены как между глиомами Grade 2 и 3, так и между глиомами Grade 3 и 4 ($p < 0,001$). Анализ захвата ^{11}C -метионина в зависимости от астроцитарной или олигодендроглиальной природы глиомы Grade 2–3 показал значимые различия ИНмакс, ИНпк и ИНопух между гистотипами глиом в виде более высокого захвата ^{11}C -метионина в олигодендроглиомах ($p < 0,002$). В подгруппах диффузных глиом, однородных по степени злокачественности, различия ИН были значимы только в доброкачественных глиомах Grade 2 ($p < 0,003$), а между астроцитомами и олигодендроглиомами Grade 3 различий ИН не найдено ($p < 0,09$). При анализе гистологически однородных подгрупп значимые различия ИН между доброкачественными (Grade 2) и злокачественными (Grade 3) глиомами найдены как для астроцитарных, так и олигодендроглиальных опухолей ($p < 0,001$).

Установлена сильная корреляция между всеми вариантами индекса накопления ^{11}C -метионина: между ИНмакс и ИНпк ($r = 0,98$), между ИНмакс и ИНопух ($r = 0,94$). Значимая слабая корреляция установлена между индексами накопления ^{11}C -метионина и метаболическим объемом опухоли: ИНмакс-МОО ($r = 0,43$), ИНопух-МОО ($r = 0,30$,

Индекс накопления ¹¹C-метионина и метаболический объем опухоли в глиомах

Table 2

Tumor-to-brain ratio of ¹¹C-methionine and metabolic tumor volume in gliomas

Показатель	Единицы	A2 (91)	A3 (50)	O2 (42)	O3 (21)	Г6 (56)
ИНмакс	Ср. ± ст. откл.	1,63 ± 0,70	2,25 ± 1,21	1,90 ± 0,64	2,68 ± 0,93	3,50 ± 1,24
	95% ДИ сред.	1,48–1,77	1,90–2,60	1,70–2,11	2,24–3,09	3,17–3,95
	Медиана	1,47	2,05	1,76	2,31	3,40
	25–75%	1,0–2,04	1,20–2,93	1,43–2,31	1,95–3,05	2,67–4,2
ИНпк	Ср. ± ст. откл.	1,52 ± 0,62	2,17 ± 1,21	1,79 ± 0,59	2,47 ± 0,85	3,21 ± 1,19
	95% ДИ сред.	1,39–1,65	1,81–2,52	1,61–1,98	2,08–2,85	2,88–3,53
	Медиана	1,65	1,85	1,63	2,26	3,0
	25–75%	1,0–1,93	1,10–2,73	1,36–2,25	1,82–2,85	2,34–3,83
ИНопах	Ср. ± ст. откл.	1,24 ± 0,37	1,54 ± 0,62	1,41 ± 0,31	1,71 ± 0,39	2,10 ± 0,52
	95% ДИ сред.	1,16–1,32	1,36–1,73	1,31–1,51	1,53–1,89	1,95–2,23
	Медиана	1,2	1,44	1,42	1,53	1,97
	25–75%	1,0–1,46	1,0–1,93	1,2–1,58	1,49–1,90	1,72–2,50
МОО	Ср. ± ст. откл.	19,9 ± 18,5	24,2 ± 28,1	23,2 ± 19,3	31,0 ± 20,7	39,7 ± 35,4
	95% ДИ сред.	14,7–25,1	14,6–33,8	16,7–29,7	21,3–40,7	30,1–49,3
	Медиана	15,7	19,6	17,9	25,5	29,4
	25–75%	9,1–25,1	9,9–32,3	12,9–25,7	12,8–50,6	13,8–55,6

Примечание: А2 — астроцитома Grade 2; А3 — астроцитома Grade 3; О2 — олигодендроглиома Grade 2; О3 — олигодендроглиома Grade 3; Г6 — глиобластома.

Note: A2 — astrocytoma Grade 2; A3 — astrocytoma Grade 3; O2 — oligodendroglioma Grade 2; O3 — oligodendroglioma Grade 3; Г6 — glioblastoma.

p < 0,05). При анализе объема опухоли установлено, что в глиобластомах метаболический объем опухоли был значимо больше, чем в глиомах Grade 2 (p = 0,001). Достоверных различий МОО между Grade 2 и 3 (p = 0,52) или между Grade 3 и 4 (p = 0,09) не найдено.

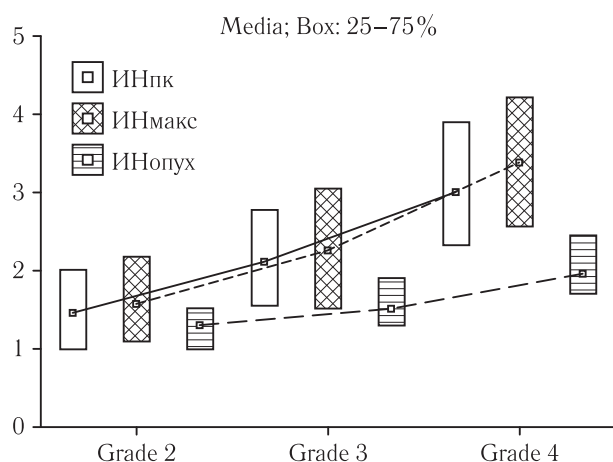


Рис. 1. Сравнение индексов накопления ¹¹C-метионина — ИНпк, ИНмакс, ИНопах в глиомах Grade 2–4 (медиана, 25–75% квантили)

Fig. 1. Box plots comparing TBRpk, TBRmax, TBRmean in gliomas Grade 2, Grade 3 and Grade 4 (median, 25–75% quartiles)

Таким образом, на данной выборке подтверждены известные закономерности захвата ¹¹C-метионина в диффузных глиомах (одинаковые для всех вариантов индекса накопления), а именно зависимость ИН ¹¹C-метионина от степени злокачественности и от гистотипа опухоли.

Захват ¹¹C-метионина в зависимости от молекулярной группы глиом.

Сравнительный анализ индексов накопления ¹¹C-метионина и МОО выполнен между тремя молекулярными группами диффузных глиом: астроцитомы IDH1 mut, астроцитомы IDH1 wt и ОДГ IDH1 mut (с 1p/19q ко-делецией или NOS). Описательная статистика ИНмакс и МОО представлена в табл. 3.

Ввиду крайне малого количества астроцитом Grade 4 (n = 2) далее они были исключены из анализа молекулярных групп. При сравнении индексов накопления между глиомами с мутацией в гене IDH1 и без этой мутации установлено, что диффузные глиомы без мутации в гене IDH1 характеризовались достоверно более высоким уровнем захвата ¹¹C-метионина (p = 0,00001). При сравнении трех молекулярных групп диффузных глиом (IDH1 mut, IDH1 wt и ОДГ IDH1 mut) наиболее высокий ИН, независимо от методики его расчета, установлен в глиомах без мутации в гене IDH1. Значимые различия ИНмакс найдены между всеми молекулярными группами (рис. 2). Значимых различий в метаболическом объеме опухоли между тремя группами не найдено (p = 0,43).

Информативность ПЭТ/КТ с ¹¹C-метионином в предоперационной оценке IDH-статуса диффузной глиомы.

Информативность ПЭТ/КТ с ¹¹C-метионином в качестве предиктора мутационного статуса глиомы была изучена при помощи ROC-анализа. Как видно из таблицы 4, информативность индексов накопления радиотрейсера в обнаружении глиом без мутации в гене IDH1 невысокая, а использование МОО в качестве предиктора было неинформативным.

Индекс накопления ¹¹C-метионина (ИНмакс) в зависимости от мутационного статуса диффузной глиомы

Таблица 3

Table 3

Maximal TBR of ¹¹C-methionine in gliomas with different molecular status

Характеристика глиомы	ИНмакс (медиана, межквартильный интервал 25–75%)	МОО (медиана, межквартильный интервал 25–75%)
IDH1-статус:		
С мутацией в гене <i>IDH1</i> (n=157)	1,75 (1,10–2,31)	17,9 (12,1–32,7)
Без мутации в гене <i>IDH1</i> (n=103)	2,71 (1,88 –3,74)	23,5 (9,9–38,9)
Диффузная астроцитома:		
Дикий тип гена <i>IDH1</i>		
Grade 2 (n=30)	1,63 (1,39–2,37)	13,9 (7,0–25,1)
Grade 3 (n=19)	3,12 (1,64–4,60)	18,3 (7,9–27,7)
Grade 4 (n=54)	3,38 (2,67–4,20)	29,7 (14,8–55,6)
С мутацией в гене <i>IDH1</i>		
Grade 2 (n=61)	1,19 (1,0–1,91)	15,7 (9,6–24,9)
Grade 3 (n=31)	1,79 (1,0–2,32)	17,6 (1,2–25,7)
Grade 4 (n=2)	3,05–4,82	42,1–67,2
Олигодендроглиома		
Grade 2 (n=42)	1,75 (1,43–2,31)	17,9 (12,9–25,7)
Grade 3 (n=21)	2,31(1,95–3,05)	25,5 (12,8–50,6)

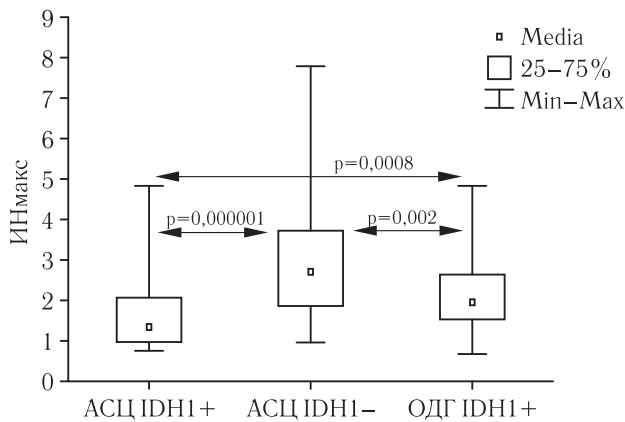


Рис. 2. Индекс накопления ¹¹C-метионина (медиана и межквартильный интервал) в трех молекулярных группах глиом: IDH1-мутантная астроцитома (АСЦ IDH1+), астроцитома без мутации IDH1 (АСЦ IDH1-) и олигодендроглиома IDH1-мутантная (ОДГ IDH1+). На рисунке представлены величины значимости p при межгрупповом сравнении

Fig. 2. Box plots comparing maximal TBR of ¹¹C-methionine (mediana and interquartile ranges) in three molecular groups of gliomas: IDH1-mutated astrocytomas, IDH1 wildtype astrocytomas and IDH1-mutated oligodendrogliomas. The p-value for intergroup comparison is indicated in the Figure

и степени злокачественности. С учетом сильной корреляции между всеми индексами анализ был ограничен ИНмакс и МОО. Результаты анализа представлены на рис. 3. При рассмотрении молекулярных групп ИНмакс в глиомах одной градации не различался между АСЦ IDH1 wt и олигодендроглиомами IDH1 mut, как для глиом Grade 2, так и Grade 3. Для астроцитарных глиом различия ИНмакс между мутантными формами и диким типом IDH1 оказались значимыми в каждой градации. Значимая разница ИН найдена между АСЦ IDH1 mut и ОДГ IDH1 mut. Результаты сравнения ИН в молекулярно однородных подгруппах глиом с мутацией в гене *IDH1* и без мутации представлены на рис. 4.

Анализ показал, что при одинаковом *IDH1*-статусе сохранялись различия ИНмакс, связанные с гистотипом и степенью анаплазии диффузной глиомы. При наличии мутации в гене *IDH1* высокое поглощение ¹¹C-метионина было связано с олигодендроглиальным генезом опухоли. Захват ¹¹C-метионина в ОДГ был не только выше по отношению к астроцитомам в градационно однородных подгруппах, но также нивелировал разницу между глиомами Grade 2 и Grade 3, т.е. различия ИН между

Результаты ROC-анализа

Таблица 4

Results of the ROC analysis

Table 4

Показатель	Площадь под кривой	Порог ИН	Чувствительность, %	Специфичность, %
ИНмакс	0,752	>2,27	61,2	76,9
ИНпк	0,745	>2,13	62,5	76,7
ИНопах	0,750	>1,53	67,5	75,9
МОО	0,529	>21,2	53,5	67,0

Захват ¹¹C-метионина в зависимости от молекулярной группы глиом, гистотипа ОДГ Grade 2 и астроцитомы Grade 3 отсутствовали. В подгруппе астроцитом с диким типом гена

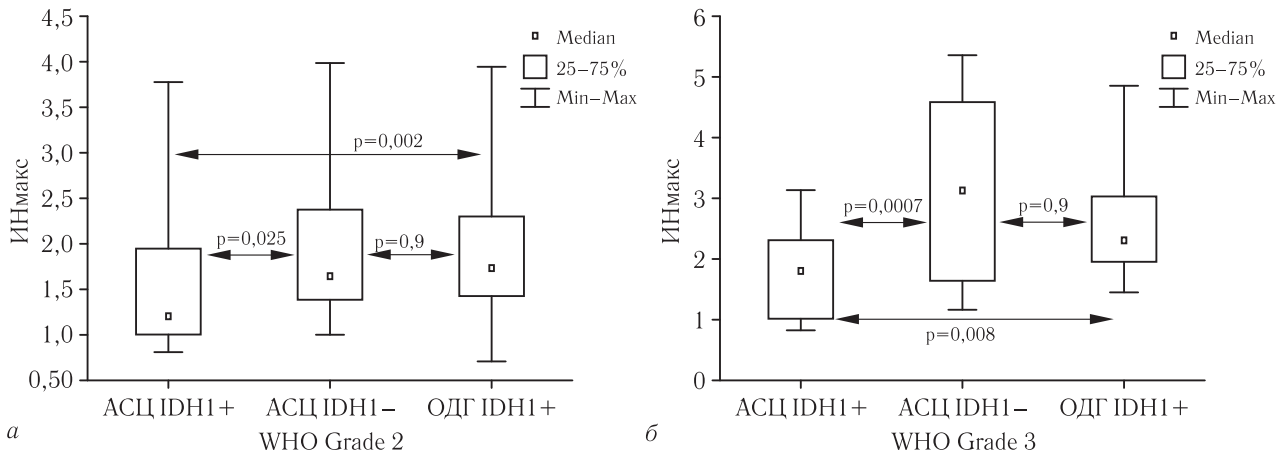


Рис. 3. Индексы накопления ¹¹C-метионина (медиана и межквартильный интервал) в трех молекулярных подгруппах для глиом Grade 2 (а) и Grade 3 (б). Прямоугольник ограничивает нижний и верхний квартили, квадрат — медиана

Fig. 3. Box plots comparing maximal TBR of ¹¹C-methionine (mediana and interquartile ranges) in three molecular groups in gliomas Grade 2 (а) and Grade 3 (б). The p-value for intergroup comparison is indicated in the Figure

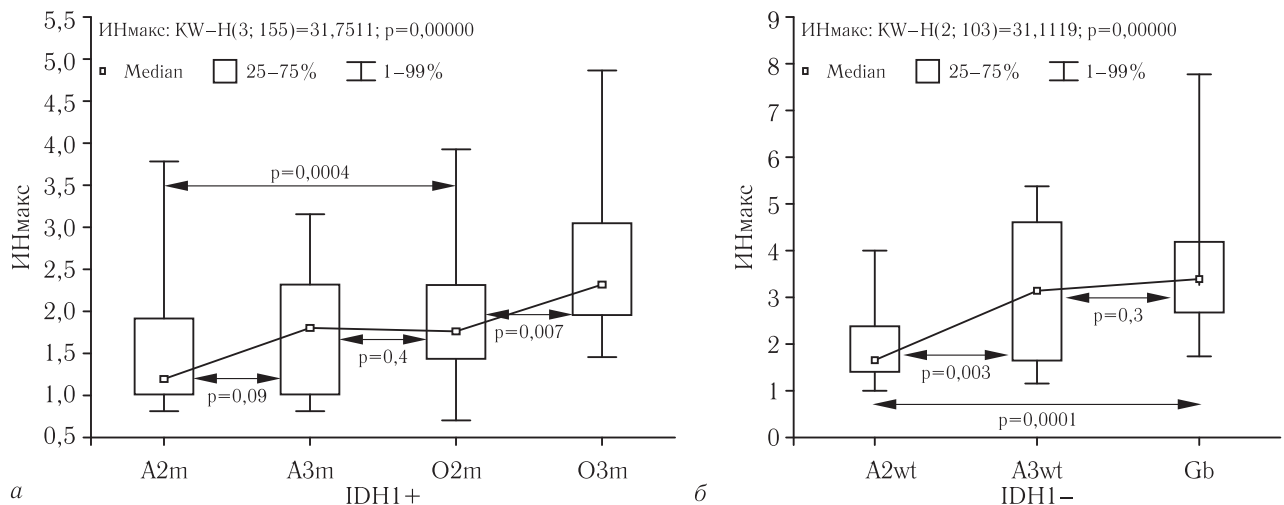


Рис. 4. Индекс накопления ¹¹C-метионина (медиана и межквартильный интервал) в глиомах с мутацией в гене IDH1 (а) и без мутации IDH1 (б). На рисунке представлен уровень значимости р для попарных сравнений

Fig. 4. Box plots comparing maximal TBR of ¹¹C-methionine (mediana and interquartile ranges) in IDH1-mutated gliomas (а) and IDH1 wildtype gliomas (б). The p-value for intergroup comparison is indicated in the Figure
 Note: A2m — astrocytoma Grade 2 IDH1 mut; A2wt — astrocytoma Grade 2 IDH1wt; A3m — astrocytoma Grade 3 IDH1 mut; A3wt — astrocytoma Grade 3 IDH1wt; O2m — oligodendroglioma Grade2 IDH1 mut; O3m — oligodendroglioma Grade 3 IDH1 mut; Gb — glioblastoma IDH1wt

IDH1 установлены различия в интенсивности захвата РФП, обусловленные градацией опухоли. Несмотря на негативный статус мутации IDH1 в астроцитомах Grade 2 ИН_{макс} был значимо ниже, чем в злокачественных астроцитомах. Различий ИН между глиобlastомами и астроцитомами Grade 3 IDH1 wt не найдено.

Таким образом, гистоструктура и градация диффузной глиомы сохраняли влияние на ИН ¹¹C-метионина в глиомах с одинаковым IDH-статусом. Для астроцитом установлена зависимость ИН ¹¹C-метионина не только от градации диффузной глиомы, но и от молекулярного профиля.

Захват ¹¹C-метионина в диффузных глиомах согласно классификации ВОЗ опухолей ЦНС (2016). При рассмотрении глиом, разделенных на типы согласно классификации ВОЗ (2016), с коррекцией на множественность сравнений, установлено, что глиомах в Grade 2 значимых различий ИН_{макс} между ACЦ IDH1 mut, ACЦ IDH1 wt и ОДГ IDH1 mut не найдено (p>0,5). Более того, не выявлено различий между мутантными ACЦ Grade 2 и Grade 3. Вместе с тем существенно более высокий захват ИН_{макс} по сравнению с вышеупомянутыми типами глиом обнаружен в ACЦ IDH1 wt Grade 3, глиобlastомах IDH1 wt и ОДГ IDH1 mut Grade 3,

без значимой разницы захвата радиотрейсера между этими тремя типами глиом. Таким образом, всю выборку диффузных глиом по метаболической характеристике можно разделить на два кластера с достоверно различным захватом ^{11}C -метионина — опухоли с умеренно повышенным захватом ^{11}C -метионина и опухоли с высоким уровнем поглощения аминокислоты (рис. 5). В первый кластер вошли диффузные астроцитомы Grade 2 и Grade 3 IDH1 mut, астроцитомы Grade 2 IDH1 wt и олигодендроглиома Grade 2. Во второй кластер вошли астроцитомы Grade 3 IDH1 wt и глиобластома, а также олигодендроглиома Grade 3 IDH mut (с 1p/19q ко-делецией или NOS). При этом астроцитомы Grade 3 с IDH1 wt по молекулярной и метаболической характеристике соответствовали глиобластомам.

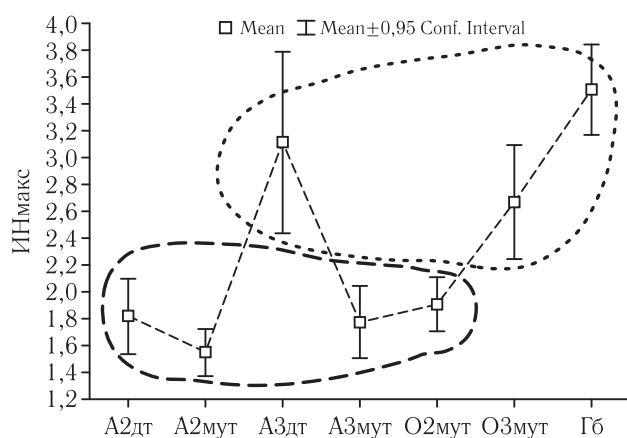


Рис. 5. Индекс накопления ^{11}C -метионина в диффузных глиомах согласно классификации ВОЗ (2016).

Пунктирными линиями обозначены два кластера глиом, в которых различия ИН между типами глиом отсутствуют

Примечание: A2дт — астроцитомы Grade 2 IDH1wt; A2мут — астроцитомы Grade 2 IDH1 mut; A3дт — астроцитомы Grade 3 IDH1wt; A3мут — астроцитомы Grade 3 IDH1 mut; O2 — олигодендроглиома Grade 2 IDH1 mut; O3 — олигодендроглиома Grade 3 IDH1 mut; Гб — глиобластома (glioblastoma) IDH1 wt

Fig. 5. Tumor-to-brain ratio of ^{11}C -methionine in diffuse gliomas according to 2016 WHO classification. Dashed lines indicate two glioma clusters in which there are no differences in TBR between glioma types

Note: A2дт — astrocytoma Grade 2 IDH1wt; A2мут — astrocytoma Grade 2 IDH1 mut; A3дт — astrocytoma Grade 3 IDH1wt; A3мут — astrocytoma grade 3 IDH1 mut; O2 — oligodendroglioma Grade 2 IDH1 mut; O3 — oligodendroglioma Grade 3 IDH1 mut; Гб — glioblastoma (glioblastoma) IDH1 wt

ROC-анализ показал, что ИНмакс, равный 2,7, обладает хорошей информативностью (AUC 0,848, чувствительность 65%, специфичность 89%) в разграничении второго кластера, включающего IDH1 wt глиобластомы и астроцитомы Grade 3, а также IDH1 mut олигодендроглиомы Grade 3, от остальных диффузных глиом.

Обсуждение. В последнее десятилетие к хорошо известным прогностическим факторам, относящимся

не к пациенту, а непосредственно к опухолевому процессу, наряду с гистоструктурой и степенью анаплазии диффузной глиомы, добавились генетические маркеры, в частности, статус мутации в генах *IDH1/IDH2*. Проведенное исследование было направлено на анализ ПЭТ-ассоциированных параметров в диффузных глиомах для поиска суррогатных биомаркеров молекулярно-генетического статуса опухоли. В качестве биомаркеров были изучены общепринятые количественные параметры захвата ^{11}C -метионина в опухоли в виде индексов накопления радиотрейсера и метаболического объема опухоли. Анализ всей выборки глиом подтвердил известную взаимосвязь между ИН и патоморфологической характеристикой глиомы (гистотип и Grade). Интенсивность захвата ^{11}C -метионина возрастала параллельно повышению степени анаплазии глиомы, а ИН в олигодендроглиомах был выше, чем в астроцитарных глиомах. Закономерности поглощения ^{11}C -метионина были одинаковыми для всех вариантов ИН ^{11}C -метионина, а сильная корреляция между всеми индексами позволяет использовать для диагностики любой из них, хотя традиционно приоритет остается за ИНмакс. Метаболический объем опухоли также возрастал параллельно нарастанию анапластических изменений в глиоме, однако достоверные различия были установлены только между глиомами Grade 2 и Grade 4.

Проведенный анализ установил зависимость между ИН и молекулярно-генетическим типом глиомы: диффузные глиомы IDH1 wt характеризовались достоверно более высоким уровнем захвата ^{11}C -метионина по сравнению с мутантными опухолями. В этой части наши результаты хорошо согласуются с зарубежными ПЭТ/КТ исследованиями, выполненных с ^{11}C -метионином либо с ^{18}F -фторэтилтирозином, которые показали возможность дискриминации между глиомами с мутантным геном *IDH1/2* и с диким типом гена *IDH1/2* [4–9]. Совпадают и показатели информативности ИН ^{11}C -метионина в качестве предиктора мутационного статуса глиомы: чувствительность 69–59%, специфичность 76–75% при пороге ИНмакс 2,05 [6] и AUC 0,785 [5]. Метаболический объем опухоли в нашей выборке был не информативен.

Менее определенными являются заключения о возможности суждения о мутационном статусе в относительно доброкачественных глиомах Grade 2 и/или Grade 3. Одни исследователи обнаружили, что при диком типе гена *IDH1/2* захват ^{11}C -метионина выше, чем в мутантных глиомах, даже внутри одной градации [5]. Другие авторы нашли различия ИН ^{11}C -метионина между глиомами с мутантным и диким типом IDH1/2 только для астроцитом Grade 2, или только Grade 3 [7, 10] или таких различий не нашли [11]. При этом большинство исследователей обращают внимание на особое положение олигодендроглиом, особенно Grade 3, метаболическая

характеристика которых близка к агрессивным глиомам с *IDH1/2* дикого типа [5, 12, 13].

Мы установили, что фенотип, Grade и IDH-статус глиомы влияют на ИН ^{11}C -метионина. С практической точки зрения для диагностики и прогнозирования важно рассматривать все типы диффузных глиом. При рассмотрении диффузных глиом согласно их классификации ВОЗ (2016) при множественном сравнении установлено, что высокий ИН ассоциирован со злокачественной глиомой, имеющей дикий тип гена *IDH1* или олигодендроглиальную структуру. Метаболическая характеристика глиомы в виде ИН ^{11}C -метионина позволила с хорошей информативностью выделить кластер глиом без мутации в гене *IDH1*, в который вошли глиобластома и астроцитомы Grade 3, IDH1 wt. Относительно последних можно отметить, что метаболическая характеристика большинства этих опухолей соответствовала ПЭТ-синдрому глиобластомы, что в целом согласуется с пятой редакцией классификации ВОЗ (2021), в которой среди диффузных глиом взрослого типа только глиобластома имеют дикий тип гена *IDH1/IDH2* [14]. Но этот обнадеживающий результат нивелирует третий тип диффузных глиом, вошедших в этот кластер, а именно олигодендроглиомы Grade 3. Суммируя вышесказанное, при пороговой величине ИН выше, чем 2,7, в плане возможного типа глиомы следует рассматривать глиобластома и злокачественную олигодендроглиому. При отсутствии дополнительных признаков в виде некроза в глиобластоме и кальцинатов в олигодендроглиоме, их разграничение по ПЭТ-картине затруднительно.

Во второй кластер глиом с более низким поглощением ^{11}C -метионина вошли все диффузные глиомы низкой степени злокачественности и астроцитомы Grade 3 *IDH1* mut. В этом кластере интенсивность захвата ^{11}C -метионина не зависела от молекулярно-генетического профиля глиомы, и ИН не являлся предиктором IDH-статуса или 1p/19q ко-делеции. Мутантные астроцитомы Grade 2 и Grade 3 не различались по интенсивности захвата РФП. Ранее полученные различия между астроцитомами разных градаций можно объяснить включением в астроцитомы Grade 3 глиом IDH wt с высоким ИН. Отсутствие различий в метаболизме между *IDH1*-мутантными астроцитомами Grade 2 и 3 поддерживает точку зрения об объединении их в единую подгруппу менее агрессивных астроцитом. Предполагается, что исторически известная разница в выживаемости между этими астроцитомами, вероятно, обусловлена включением в выборки астроцитом Grade 3 IDH wt, характеризующихся плохим прогнозом, и генетический статус более важный параметр, чем градация глиомы или ее митотическая активность [15], а принимая во внимание, что генетические aberrации являются важнейшими признаками в диагнозе глиом, неудивительно, что молеку-

лярные маркеры и фенотипические свойства опухолевого узла имеют множество пересекающихся признаков при нейровизуализации. Проведенное исследование показало, что *IDH1*-мутантные глиомы показали значительно более низкий захват Met, чем глиомы с диким типом гена. Так как к последним относятся глиобластома, для которых высокий захват аминокислот был документирован ранее, то этот результат лишь подтверждает более ранние выводы, но с позиции молекулярного статуса глиом. При этом корреляционная связь не означает причинно-следственную связь, и нельзя утверждать, что интенсивность захвата ^{11}C -метионина зависит именно от *IDH1*-статуса глиомы. Радиотрейсеры класса аминокислот не являются специфичными для выявления конкретных онкометаболитов, и хотя собственно причины нарушений метаболизма остаются вне рамок исследования, можно по крайней мере наблюдать их эффект. Интенсивность поглощения ^{11}C -метионина соотносится по крайней мере с двумя из четырех гистологических признаков, используемых для определения степени злокачественности глиомы: митотической активностью (или плотностью клеток опухоли) и пролиферацией эндотелия сосудов опухоли. Вероятно, разница в клеточном и сосудистом компартментах в глиомах разного гистотипа и генотипа лежит в основе различий в интенсивности захвата ^{11}C -метионина.

Наибольшие противоречия и в диагностике, и в оценке метаболизма при ПЭТ/КТ касаются астроцитом Grade 2 и 3 без мутации в генах *IDH1/2*. Само их существование подвергается сомнению [16], а диагностика во многом зависит от страны, диагностического центра и его возможностей. Однако во многих радиологических и патоморфологических исследованиях дикий тип гена *IDH1/2* наблюдался в 20–50% глиом Grade 2 и 3 [11, 17, 18]. Так как патоморфологических различий в глиомах Grade 2–3 в зависимости от наличия или отсутствия мутации в генах *IDH1/IDH2* нет, то мы искали такие различия в их метаболизме. Наши результаты впервые показали разницу в метаболизме глиом без мутации IDH1, и разделение этих глиом на глиому с метаболическими признаками глиобластомы и на глиомы без ПЭТ-семиотики глиобластомы, т.е. с метаболическими признаками менее агрессивных астроцитом. Согласно классификации опухолей ЦНС ВОЗ (2021) при отсутствии характерной гистологической картины глиобластомы диффузные глиомы без мутации *IDH1/IDH2* могут быть отнесены к глиобластоме при наличии других генетических биомаркеров, таких как мутация гена *TERT*, или амплификация гена *EGRF*, или комбинация нарушений в 7 и 10 хромосомах (дупликация хромосомы 7 и утрата хромосомы 10) [14]. Но в условиях ограниченных возможностей в получении всего комплекса необходимых генетических показателей, комплементарные данные о высокой метаболической активности астроцитомы

и ее метаболическом сходстве с типичной глиобластомой могут служить дополнительным аргументом для трактовки такой глиомы как глиобластомы. Вторая подгруппа, вероятно, включает астроцитомы, генетическое тестирование которых было выполнено в неполном объеме. У большей части пациентов анализ был ограничен ИГХ для обнаружения наиболее частой мутации *IDH1* (кодон R132H), которая встречается в 90% глиом с мутацией в генах *IDH1/2*. Другие варианты замен оснований в том же кодоне или мутации в гене *IDH2* встречаются значительно реже, около 10% [19], и их обнаружение требует углубленного поиска с полноэкзомным геномным секвенированием. Декларируемый подход к диагностике включает в случае отрицательного результата ИГХ дальнейшее молекулярное дообследование с целью поиска неканонических мутаций *IDH1/IDH2*. Неполное молекулярно-генетическое обследование у части пациентов является существенным недостатком нашего исследования, но его результаты позволили выделить тех пациентов, для которых целесообразно продолжить исследование молекулярного профиля. Тем не менее у части пациентов отсутствие мутации генов *IDH1/2* было установлено при секвенировании и, вероятно, в этих случаях следует рассматривать другие причины низкого захвата ^{11}C -метионина. Возможной причиной может быть глиома иного типа, включая педиатрический ряд. Кроме того, недавние исследования показали, что некоторые астроцитомы IDHwt без молекулярной характеристики глиобластомы и генетических

изменений, характерных для глиом детского типа, могут демонстрировать индолентное течение, что предполагает существование астроцитомы низкой степени злокачественности IDH wt у взрослых [16].

Заключение. Полученные результаты показали, что индекс накопления ^{11}C -метионина в глиомах, но не метаболический объем опухоли, является предиктором IDH1-статуса диффузной глиомы. Однако предоперационное разграничение глиом на основе классификации ВОЗ опухолей ЦНС (2016) по результатам ПЭТ/КТ с ^{11}C -метионином представляется недостаточно информативным за счет значительного пересечения индивидуальных значений ИН и тесной взаимосвязи не только между ИН и молекулярным статусом глиомы, но и ее гистотипом и Grade. При множественном сравнении установлено, что высокий ИН ассоциирован со злокачественной глиомой, имеющей дикий тип гена *IDH1* или олигодендроглиальную структуру. В глиомах низкой степени злокачественности интенсивность захвата ^{11}C -метионина не зависела от молекулярно-генетического профиля, и ИН не являлся предиктором IDH-статуса или 1p/19q ко-делеции. Однако ПЭТ/КТ с ^{11}C -метионином помогает идентифицировать среди фенотипически однородных астроцитом Grade 2 и 3 без мутации в гене *IDH1* опухоли с метаболическими признаками глиобластомы. Дальнейшее изучение особенностей течения заболевания у пациентов с астроцитомами без мутации *IDH1/IDH2* даст возможность оценить прогностическое значение найденных различий метаболизма.

Сведения об авторах:

Скворцова Татьяна Юрьевна — кандидат медицинских наук, ведущий научный сотрудник лаборатории нейровизуализации федерального государственного бюджетного учреждения науки «Институт мозга человека имени Н. П. Бехтеревой Российской академии наук»; 197376, Санкт-Петербург, ул. Акад. Павлова, д. 9; e-mail: tanya@ihb.spb.ru; ORCID 0000-0003-0598-7576;

Савицкая Жанна Игоревна — кандидат медицинских наук, научный сотрудник лаборатории нейровизуализации федерального государственного бюджетного учреждения науки «Институт мозга человека имени Н. П. Бехтеревой Российской академии наук»; 197376, Санкт-Петербург, ул. Акад. Павлова, д. 9; e-mail: jeanna.mri@ihb.spb.ru; ORCID 0000-0001-9306-2101;

Гурчин Александр Феликсович — кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник лаборатории нейровизуализации федерального государственного бюджетного учреждения науки «Институт мозга человека имени Н. П. Бехтеревой Российской академии наук»; 197376, Санкт-Петербург, ул. Акад. Павлова, д. 9; e-mail: gurchin@ihb.spb.ru; ORCID 0000-0002-3843-7967;

Холявин Андрей Иванович — доктор медицинских наук, заведующий лабораторией стереотаксических методов федерального государственного бюджетного учреждения науки «Институт мозга человека имени Н. П. Бехтеревой Российской академии наук»; 197376, Санкт-Петербург, ул. Акад. Павлова, д. 9; e-mail: kholyavin@ihb.spb.ru; ORCID 0000-0003-1934-5458.

Information about the authors:

Tatyana Yu. Skvortsova — Cand. of Sci. (Med.), senior researcher of neuroimaging laboratory, IHB RAS; 197376, Saint-Petersburg, ulitsa Acad. Pavlova, 9; e-mail: tanya@ihb.spb.ru; ORCID 0000-0003-0598-7576;

Zhanna I. Savintseva — Cand. of Sci. (Med.), researcher of neuroimaging laboratory, IHB RAS, Head of MRI cabinet of the radiology department; 197376, Saint-Petersburg, ulitsa Acad. Pavlova, 9; e-mail: jeanna.mri@ihb.spb.ru; ORCID 0000-0001-9306-2101;

Aleksander F. Gurchin — Cand. of Sci. (Med.), senior researcher of the neuroimaging laboratory, IHB RAS; 197376, Saint-Petersburg, ulitsa Acad. Pavlova, 9; e-mail: gurchin@ihb.spb.ru; ORCID 0000-0002-3843-7967;

Andrey I. Kholyavin — Dr. of Sci. (Med.), chief of the laboratory of stereotactic methods IHB RAS; 197376, Saint-Petersburg, ulitsa Acad. Pavlova, 9; e-mail: kholyavin@ihb.spb.ru; ORCID 0000-0003-1934-5458.

Вклад авторов. Все авторы подтверждают соответствие своего авторства, согласно международным критериям ICMJE (все авторы внести существенный вклад в разработку и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией). Наибольший вклад распределен следующим образом: концепция и план исследования — Т.Ю. Скворцова, сбор и математический анализ данных — Т.Ю. Скворцова, Ж.И. Савицкая, А.Ф. Гурчин, А.И. Холявин; подготовка рукописи — Т.Ю. Скворцова, Ж.И. Савицкая, А.Ф. Гурчин.

Author contribution. All authors met the ICMJE authorship criteria. Special contribution aided in the concept and plan of the study — TyuS; provided collection and mathematical analysis of data — TyuS, ZhIS, AFG; preparation of the manuscript — TyuS, ZhIS, AFG.

Потенциальный конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Disclosure. The authors declare that they have no competing interests.

Соответствие принципам этики. Одобрения этического комитета не требовалось, информированное согласие получено от каждого пациента.

Adherence to ethical standards. The approval of the ethics committee was not required, informed consent was obtained from each patient.

Финансирование. Исследование не имело финансовой поддержки.

Financing. The study was not funded by any sources.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Louis D.N., Perry A., Reifenberger G. et al. The 2016 World Health Organization classification of tumors of the central nervous system: A summary // *Acta Neuropathol.* 2016. Vol. 131, No. 6. P. 803–820. doi: 10.1007/s00401-016-1545-1.
2. Кобяков Г.Л., Абсаямова О.В., Поддубский А.А., Лодыгина К.С., Кобякова Е.А. Классификация ВОЗ первичных опухолей центральной нервной системы 2016 г.: взгляд клинициста // *Вопросы нейрохирургии им. Н.Н. Бурденко.* 2018. № 3. С. 88–96. [Kobyakov G.L., Absalyamova O.V., Poddusskiy A.A. et al. The 2016 WHO classification of primary tumors of the central nervous system: a clinician's opinion. *Questions of Neurosurgery named after. N. N. Burdenko*, 2018, No. 3, pp. 88–96 (In Russ.).]
3. Гомзина Н.А., Кузнецова О.Ф. Получение L-[метил-(¹¹C)]метионина высокой энантиомерной чистоты путем on-line-¹¹C-метилирования L-гомоцистеинтио-лактонгидрохлорида // *Биоорганическая химия.* 2011. Т. 37, № 2. С. 216–222. [Gomzina N.A., Kuznetseva O.F. Preparation of [¹¹C-methyl]-L-methionine in high enantiomeric purity by «on-line» ¹¹C-methylation. *Bioorganic chemistry*, 2011, Vol. 37, No. 2, pp. 216–222 (In Russ.).]
4. Lopsi E., Riva M., Olivari L. et al. Prognostic value of molecular and imaging biomarkers in patients with supratentorial glioma // *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging.* 2017. Vol. 44. P. 1155–1164. doi: 10.1007/s00259-017-3618-3.
5. Kim D., Chun J.-H., Kim S.H. et al. Re-evaluation of the diagnostic performance of ¹¹C-methionine PET/CT according to the WHO classification of cerebral gliomas // *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging.* 2019. Vol. 46, No. 8. P. 1678–1684. doi: 10.1007/s00259-019-04337-0.
6. Nakajo K., Uda T., Kawashima T. et al. Diagnostic performance of [¹¹C]methionine positron emission tomography in newly diagnosed and untreated glioma based on the revised World Health Organization 2016 classification // *World Neurosurgery.* 2021. Vol. 148. P. 471–481. doi: 10.1016/j.wneu.2021.01.012.
7. Takei H., Shinoda J., Ikuta S. et al. Usefulness of positron emission tomography for differentiating gliomas according to the 2016 World Health Organization classification of tumors of the central nervous system // *J. Neurosurg.* 2019. Vol. 16. pp. 1–10. doi: 10.3171/2019.5.JNS19780.3
8. Verger A., Stoffels G., Bauer E.K. Static and dynamic ¹⁸F-FET PET for the characterization of gliomas defined by IDH and 1p/19q status // *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging.* 2018. Vol. 45. P. 443–451. doi: 10.1007/s00259-017-3846-6.
9. Verrermann F., Suchorska B., Unterrainer M. et al. Non-invasive prediction of IDH-wildtype genotype in gliomas using dynamic ¹⁸F-FET PET // *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging.* 2019. Vol. 46, No. 12. P. 2581–2589. doi: 10.1007/s00259-019-04477-3.
10. Kudulaiti N., Zhang H., Qui T. et al. The relationship between IDH1 mutation status and metabolic imaging in nonenhancing supratentorial diffuse gliomas: a ¹¹C-MET PET study // *Molecular Imaging.* 2019. Vol. 18. P. 1–8. doi: 10.1177/1536012119894087.
11. Okita Y., Shofuda T., Kanematsu D. et al. The association between ¹¹C-methionine uptake, IDH gene mutation, and MGMT promoter methylation in patients with grade II and III gliomas // *Clinical Radiology.* 2020. Vol. 75, No. 8. P. 622–628. doi: 10.1016/j.crad.2020.03.033.
12. Ninatti G., Sollini M., Bono B. et al. Preoperative [¹¹C]methionine PET to personalize treatment decisions in patients with lower-grade gliomas // *Neuro Oncol.* 2022. Vol. 24, No. 9. P. 1546–1556. doi: 10.1093/neuonc/noac040.
13. Song S., Wang L., Yang H. et al. Static ¹⁸F-FET and DSC-PWI based on hybrid PET/MR for the prediction of gliomas defined by IDH and 1p/19q status // *Eur. Radiol.* 2021. Vol. 31, No. 6. pp. 4087–4096. doi: 10.1007/s00330-020-07470-9.
14. Louis D.N., Perry A., Wesseling P. et al. The 2021 WHO classification of tumors of the central nervous system: a summary // *Neuro-Oncol.* 2021. doi: 10.1093/neuonc/noab106.
15. Yoda R., Marxen T., Longo L. et al. Mitotic index thresholds do not predict clinical outcome for IDH-mutant astrocytoma // *J. Neuropat. Exp. Neurology.* 2019. Vol. 78, No. 11. P. 1002–1010. doi: 10.1093/jnen/nlz082.
16. Komori T. Grading of adult diffuse gliomas according to the 2021 WHO classification of tumors of the central nervous system // *Lab. Invest.* 2022. Vol. 102, No. 2. pp. 126–133. doi: 10.1038/s41374-021-00667-6.
17. Прокудин М.Ю., Мартынов Б.В., Свистов Д.В. и др. Генетические биологические маркеры глиальных опухолей головного мозга: мутации в генах изоцитратдегидрогеназ 1 и 2 // *Сибирский онкологический журнал.* 2020. Т. 19, № 4. С. 59–66. [Prokudin M.Yu., Martynov B.V., Svistov D.V. et al. Genetic biomarkers of glial brain tumors: IDH1 and IDH2 mutations. *Siberian Journal of Oncology*, 2020, Vol. 19, No. 4, pp. 59–66 (In Russ.).] doi: 10.21294/1814-4861-2020-19-4-59-66.
18. Yano H., Miwa K., Nakayama N. et al. Differentiation of astrocytoma between grades II and III using a combination of methionine positron emission tomography and magnetic resonance spectroscopy // *World Neurosurgery.* 2023. X 19. 100193. doi: 10.1016/j.wnsx.2023.100193.
19. Franceschi E., De Biase D., Di Nunno V. et al. IDH1 non-canonical mutations and survival in patients with glioma // *Diagnostics.* 2021. Vol. 11. P. 342. doi: 10.3390/diagnostics11020342.