



ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

УДК 616.831-006.484-07

А.О. Кожаметова (MSc), Б.Б. Жетписбаев, Н.А. Сыгай
АО «Национальный центр нейрохирургии», г. Нур-Султан, Казахстан

КЛИНИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ И ДИАГНОСТИКА ОЛИГОДЕНДРОГЛИОМ

Олигодендроглиальные опухоли являются редкими первичными опухолями головного мозга, составляющими приблизительно 5% всех нейроэпителиальных опухолей центральной нервной системы. Это медленно растущие инфильтративные опухоли, которые могут быть клинически незаметными в течение многих лет.

Большинство низкоккачественных олигодендроглиом имеют гиперинтенсивный или смешанный сигнал на T2-взвешенной магнитно-резонансной томографии (МРТ) и гипоинтенсивный или смешанный сигнал на T1-взвешенных изображениях. Усиление контраста является переменным и не обязательно указывает на высокую степень злокачественности.

Для диагностики требуется достаточное количество ткани для гистопатологического и молекулярного исследования, включая тестирование на мутацию изоцитратдегидрогеназы (IDH) и коделецию 1p/19q. Диагностическая ткань может быть получена путем стереотаксической биопсии для глубоко расположенных опухолей, либо во время максимально безопасной резекции опухолей в доступных местах.

Патологически, олигодендроглиома и анапластическая олигодендроглиома являются генетически определенными инфильтративными глиомами, которые содержат как мутацию IDH1 или IDH2, так и коделецию 1p/19q.

По сравнению с другими диффузными глиомами, олигодендроглиомы обладают высокой химиочувствительностью. Механизм хемочувствительности, вероятно, в значительной степени связан с метаболически индуцированными эпигенетическими изменениями, включая гиперметилированный фенотип CpG (CIMP) и промоторное метилирование Об-метилгуанин-ДНК-метилтрансферазы (MGMT).

Ключевые слова: олигодендроглиома, IDH, 1p19q.

Введение

Существуют значительные различия в патоморфологии, молекулярной диагностике и естественном анамнезе между олигодендроглиомами и другими глиальными опухолями. Эти различия имеют важные прогностические последствия, которые могут повлиять на лечение.

Согласно обновленной в 2016 году классификации опухолей центральной нервной системы Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), олигодендроглиальные опухоли в настоящее время более узко определены молекулярной диагностикой и включают в себя только те диффузные глиомы, которые несут как мутацию IDH1/IDH2 и коделецию 1p19q [1]. Диагноза «смешанная олигоастроцитомы» больше не существует для полностью охарактеризованных опухолей, но терминология сохраняется при обращении к исторически диагностированным опухолям

и для опухолей со смешанной гистологией олигоастроцитомы, для которых молекулярное тестирование недоступно (т.е. Олигоастроцитомы, NOS) [1].

Эпидемиология

Олигодендроглиальные опухоли представляют собой редкие опухоли, составляющие примерно 5% всех нейроэпителиальных опухолей центральной нервной системы [2]. В совокупности олигодендроглиома и анапластическая олигодендроглиома встречаются с частотой 1/10 от встречаемости глиобластом - наиболее часто встречающихся злокачественных первичных опухолей головного мозга у взрослых. Приблизительно 1000 олигодендроглиальных опухолей диагностируется в Соединенных Штатах каждый год [2].



Клинические признаки

Большинство олигодендроглиом диагностируются у взрослых в возрасте от 25 до 45 лет. Средний возраст на момент постановки диагноза примерно на 5-10 лет больше для опухолей III степени (анапластическая олигодендроглиома) по сравнению с опухолями II степени. Олигодендроглиомы иногда диагностируются у подростков и у взрослых в возрасте старше 65 лет [3].

Олигодендроглиомы представляют собой медленно растущие инфильтративные опухоли, которые могут быть бессимптомными в течение многих лет. Наиболее распространенным симптомом является судорожный приступ, который может быть очаговым или переходить в двусторонний (вторично генерализованный) судорожный приступ. У некоторых пациентов наблюдается бессимптомность, и олигодендроглиома диагностируется на основании случайных данных во время визуализации мозга, выполненной по другой причине (например, травма, мигрень).

Очаговый неврологический дефицит и генерализованные симптомы, такие как головная боль, редки на момент постановки диагноза. По мере развития опухоли симптомы меняются в зависи-

мости от локализации, размера и скорости роста опухоли.

Большинство олигодендроглиальных опухолей возникают в белом веществе полушарий головного мозга, преимущественно в лобных долях [4]. Редко они возникают в инфратенториальных участках и в спинном мозге [5]. Можно наблюдать мультифокальную патологию глиоматоза, хотя чаще всего это связано с астроцитарной гистологией. Может происходить лептоменингеальное распространение, но, как правило, на поздних стадиях.

Как и в случае других глиальных опухолей, олигодендроглиомы редко метастазируют за пределы центральной нервной системы.

Нейровизуализация

На МРТ большинство низкоккачественных олигодендроглиом имеют гиперинтенсивный или смешанный сигнал на T2-взвешенных изображениях, и гипоинтенсивный или смешанный сигнал на T1-взвешенных изображениях (рис. 1) [6]. По сравнению с диффузными астроцитомами, олигодендроглиомы с большей вероятностью имеют нечеткие границы и неоднородный сигнал на T1- и T2-взвешенных изображениях [7].

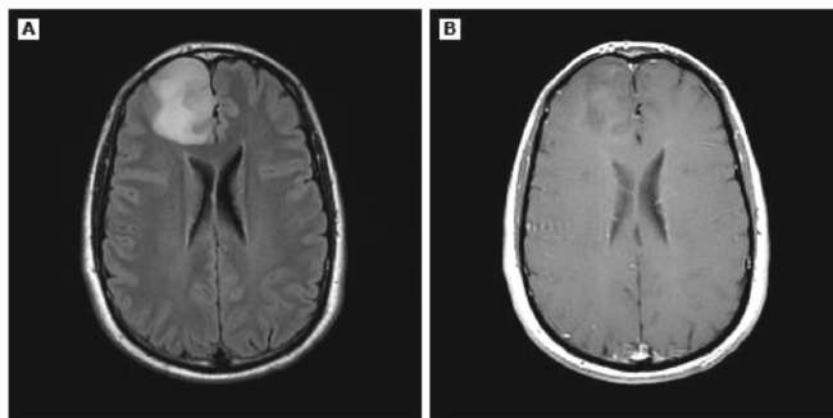


Рисунок 1 - МРТ головного мозга у 40-летнего мужчины с впервые выявленным генерализованным тонико-клоническим приступом. Подтвержденный диагноз: олигодендроглиома II степени, IDH1-mutant, 1p19q codeleted
 А. Изображение осевого FLAIR, показывающее гиперинтенсивную T2-экспансивную массу в правой лобной доле.
 В. Постконтрастное осевое T1-взвешенное изображение без заметного усиления контраста.

Кальцификации, которые характерны для олигодендроглиальных опухолей, лучше визуализируются на компьютерной томографии (КТ) [7].

Большинство анапластических олигодендроглиом связаны с некоторым контрастным усилением, которое, по-видимому, отражает микрососудистую пролиферацию и утечку гематоэнцефалического барьера. Тем не менее, отсутствие контрастного усиления не исключает анапластиче-

скую гистопатологию, и его присутствие не исключает низкую степень злокачественности (степень II) гистопатологии. До 50% низкоккачественных олигодендроглиом имеют некоторую степень контрастного усиления.

Магнитно-резонансная спектроскопия обладает способностью обнаруживать 2-гидроксиацетат (2HG), побочный продукт мутации IDH1 или IDH2, в определенном проценте олиго-

дендроглиом и других IDH1/2-мутантных глиомах. Данный факт может оказаться полезным для диагностики, а также в качестве потенциального биомаркера ответа на терапию. Тем не менее, необходимы дальнейшие исследования, так как наличие 2HG не является специфичным для олигодендроглиом.

Ни один из этих результатов визуализации не является специфическим, и гистопатологическое обследование необходимо для установления типа и степени злокачественности опухоли. Ошибка выборки, особенно у пациентов, которые подвергаются только биопсии, может привести к постановке неправильного диагноза и степени злокачественности опухоли головного мозга. Характеристики нейровизуализации опухоли могут направлять хирурга при выборе места для биопсии, а наличие усиления может помочь в предположении, что опухоль может быть злокачественной.

Диагностика

Пациенты с подозрением на инфильтративную глиому должны проходить сбор анамнеза, неврологическое обследование и магнитно-

резонансную томографию головного мозга (МРТ) с контрастом. Дополнительные тесты, такие как люмбальная пункция и магнитно-резонансная спектроскопия, обычно не указываются, но могут предоставить полезную информацию в отдельных случаях, например, когда рассматривается процесс демиелинизирования при дифференциальной диагностике.

Точная диагностика олигодендроглиом и других инфильтративных глиом требует достаточного образца ткани для гистопатологического и молекулярного исследований. Образец может быть получен с помощью стереотаксической биопсии для глубоко расположенных опухолей или во время максимально безопасной резекции опухолей в доступных местах.

Патогистология

Олигодендроглиомы и анапластические олигодендроглиомы являются генетически определенными диффузно проникающими глиомами (рисунок 2, таблица 1), которые содержат как мутацию IDH1 или IDH2, так и коделецию хромосомных плеч 1p и 19q [1].

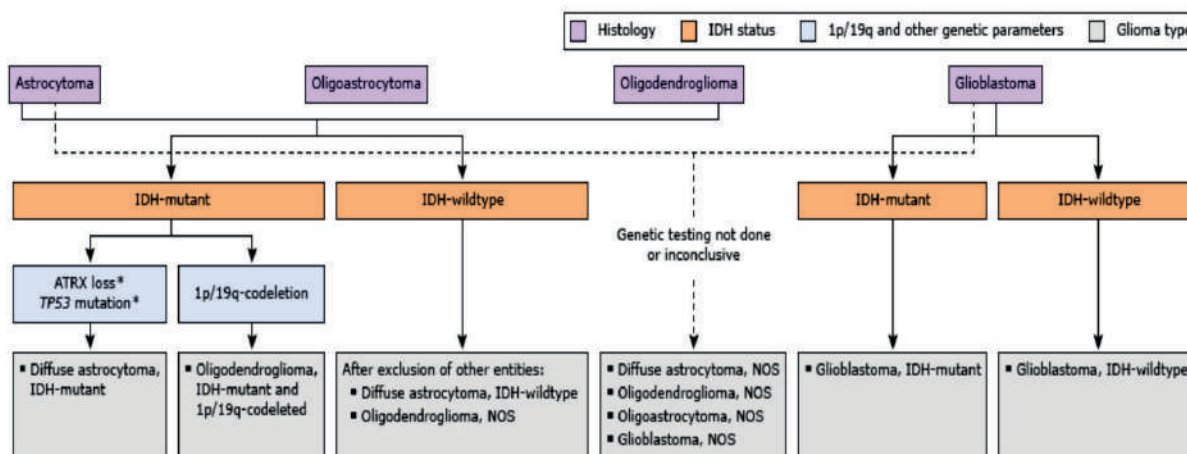


Рисунок 2 – Классификация диффузных глиом ВОЗ
Алгоритм диагностики

Таблица 1

**КЛАССИФИКАЦИЯ ДИФFUЗНЫХ АСТРОЦИТАРНЫХ
И ОЛИГОДЕНДРОГЛИАЛЬНЫХ ОПУХОЛЕЙ ВОЗ**

Классификация опухоли	Степень злокачественности	Молекулярно-генетические параметры
Астроцитарные опухоли		
Диффузная астроцитома, IDH-mutant	II	<i>IDH1/2</i> мутация*, <i>TP53</i> мутация, <i>ATRX</i> мутация
Диффузная астроцитома, IDH-wildtype (дикий тип)	II	Нет <i>IDH1/2</i> мутации
Анапластическая астроцитома, IDH-mutant	III	<i>IDH1/2</i> мутация*, <i>TP53</i> мутация, <i>ATRX</i> мутация
Анапластическая астроцитома, IDH-wildtype (дикий тип)	III	Нет <i>IDH1/2</i> мутации
Глиобластома, IDH-mutant	IV	<i>IDH1/2</i> мутация*, <i>TP53</i> мутация, <i>ATRX</i> мутация
Глиобластома, IDH-wildtype (дикий тип)	IV	Нет <i>IDH1/2</i> мутации, мутация промотора <i>TERT</i>
Глиобластома, NOS	IV	Генетическое исследование не проведено, либо результаты неубедительны
Диффузная глиома средней линии, H3 K27M-mutant	IV	H3 K27M мутация*
Олигодендроглиальные опухоли		
Олигодендроглиома, IDH-mutant and 1p/19q-codeleted	II	<i>IDH1/2</i> мутация*, 1p/19q-коделеция*, нет <i>ATRX</i> мутации, мутация промотора <i>TERT</i>
Олигодендроглиома, NOS	II	Генетическое исследование не проведено, либо результаты неубедительны
Олигоастроцитома, NOS	II	Генетическое исследование не проведено, либо результаты неубедительны
Анапластическая олигодендроглиома, IDH-mutant and 1p/19q-codeleted	III	<i>IDH1/2</i> мутация*, 1p/19q-коделеция*, нет <i>ATRX</i> мутации, мутация промотора <i>TERT</i>
Анапластическая олигодендроглиома, NOS	III	Генетическое исследование не проведено, либо результаты неубедительны
Анапластическая олигоастроцитома, NOS	III	Генетическое исследование не проведено, либо результаты неубедительны

* Изменения, которые определяют классификационный объект ВОЗ, отмечены звездочкой.

Олигодендроглиомы - это гистологически хорошо дифференцированные, диффузно инфиль-

трирующие опухоли, состоящие преимущественно

но из клеток, напоминающих олигодендроциты [1].

Классический вид - это листы изоморфных круглых ядер, окруженных прозрачной цитоплазмой (вид «жареного яйца») (рис. 3). Тонкие, разветвляющиеся капилляры и микрокальцификации являются типичными [1]. Могут присутствовать более вытянутые опухолевые астроцитарные клетки, которые совместимы с диагнозом олигодендроглиомы при наличии определяющих молекулярных особенностей (т.е. мутация IDH1/2 и коделеция 1p/19q) [8]. В случае, если присутствует смешанная олигоастроцитарная гистология и генетическое тестирование не может быть выполнено, такая опухоль диагностируется временно как олигоастроцитомы, без иной спецификации (NOS).

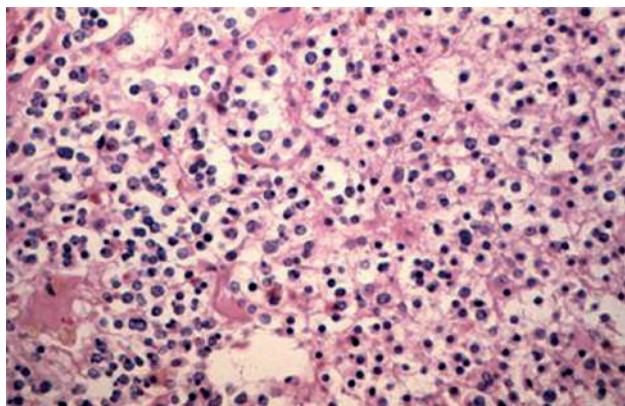


Рисунок 3 - Олигодендроглиома

Система классификации Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) различает две патогистологические степени злокачественности олигодендроглиомы: олигодендроглиома II степени (низкокачественная) и III степени (анапластическая). Опухоли III степени характеризуются наличием анапластических признаков (высокая плотность клеток, митозы, ядерная атипия, микрососудистая пролиферация и некроз) и связаны с более худшим прогнозом по сравнению с опухолями II степени.

Естественное течение олигодендроглиом представляет собой постепенное развитие от низкокачественных (хорошо дифференцированных) опухолей до высококачественных поражений с анапластическими признаками. Данные морфологические изменения развиваются постепенно внутри опухоли, и объективное различие между олигодендроглиомой (низкой степени) и анапластической олигодендроглиомой (высокой степени) не всегда возможно. У некоторых пациентов наблюдается анапластическая олигодендроглио-

ма без признаков предшествующего поражения низкой степени злокачественности.

Основные молекулярные изменения

Определение мутационного статуса IDH и коделеции 1p/19q необходимо для всех диффузных олигодендроглиальных и астроцитарных опухолей.

Мутационное тестирование IDH1/2 - мутации в IDH1 и, реже, в IDH2, являются очень ранним событием в онкогенезе и определяющим признаком большинства диффузных глиом ВОЗ II и III степени. Мутации IDH1/2 могут присутствовать с и без коделеции 1p/19q. Совместное присутствие определяет диагноз - олигодендроглиома, тогда как мутация IDH1/2 без коделеции 1p/19q типична для диффузных астроцитом [9].

Иммуногистохимическое исследование для наиболее распространенной мутантной формы IDH1 (R132H), которая идентифицирует 90% всех мутаций IDH, может быть выполнено на всех образцах диффузной глиомы для диагностических целей в качестве первого скрининга мутаций IDH. Если иммуногистохимия R132H-мутанта IDH1 отрицательна на олигодендроглиальном образце, следует выполнить секвенирование IDH1 (кодон 132) и IDH2 (кодон 172). В некоторых центрах секвенирование IDH1/2 заменило иммуногистохимическое исследование в качестве рутинного исследования образцов диффузной глиомы [1].

Предполагается, что неканонические мутации IDH1 и IDH2 ведут себя аналогично более распространенной мутации IDH1 R132H в IDH-мутантных олигодендроглиомах с коделецией 1p/19q, и связаны с аналогичными исходами. Однако, данный факт недостаточно охарактеризован в литературе, и необходимы дальнейшие исследования.

Коделеция 1p/19q

Совместная потеря хромосомных плеч 1p и 19q совместно с мутацией IDH определяет диагноз олигодендроглиома. Все опухоли с олигодендроглиальными гистологическими признаками должны быть исследованы на коделецию 1p/19q. Большинство диагностических лабораторий оценивают состояние 1p/19q, используя флуоресцентную гибридизацию *in situ* (FISH), но это, как правило, с помощью FISH невозможно оценить потерю всего 1p и 19q плеча. Исследования потери гетерозиготности (LOH), в которых оцениваются множественные области на 1p и 19q, являются лучшим инструментом для выявления коделеции всего плеча 1p/19q.



Комбинированная потеря цельного плеча хромосом 1p и 19q неизменно связана с мутацией IDH. Обнаружение коделеции в 1p/19q с помощью FISH в отсутствие мутации IDH (подтвержденным секвенированием IDH1/2) предполагает частичную потерю 1p и/или 19q. Данный факт должен побудить к дополнительному исследованию генетических изменений, связанных с глиобластомой (в частности, увеличение количества хромосом 7, потеря 10 или 10q, амплификация гена рецептора эпидермального фактора роста [EGFR]).

Коделеция 1p/19q возникает в результате несбалансированной транслокации короткого плеча хромосомы 19 (19p) в длинное плечо хромосомы 1 (1q), после чего производная хромосома с коротким плечом 1 и длинным плечом 19 теряется [10; 11]. В опухолях, в которых выявлена эта аномалия, коделеция 1p и 19q сохраняется по мере прогрессирования опухоли, что позволяет предположить, что эта транслокация является ранним событием в онкогенезе [12].

Среди пациентов с анапластической олигодендроглиомой и характерной коделецией 1p/19q наличие полисомии хромосом 1 и 19 может выявить подгруппу пациентов с наиболее худшим прогнозом [13; 14]. В исследовании 46 пациентов с коделецией 1p/19q пациенты с полисомией имели значительно меньшую медиану выживаемости без прогрессирования заболевания по сравнению с пациентами без полисомии [14].

Дополнительные молекулярные изменения

Практически все опухоли с коделецией 1p/19q имеют мутации IDH и имеют гиперметилированный фенотип CpG-острова (CIMP), в котором промоторная область Об-метилгуанин-ДНК-метилтрансферазы (MGMT), как правило, также метилирована. Промоторное метилирование MGMT необходимо исследовать во всех случаях глиобластом, но его клиническая ценность при олигодендроглиомах менее ясна, и тестирование не является рутинным для этих опухолей.

Практически все IDH-мутантные 1p/19q-codeleted олигодендроглиомы несут мутацию обратной транскриптазы теломеразы (TERT).

Промоторные мутации TERT, однако, не являются исключительными для олигодендром, и их прогностическое значение зависит от генетического фона опухоли. При наличии в диффузной астроцитоме IDH дикого типа промоторные мутации TERT ассоциируются с плохим прогнозом, сходным с таковым для глиобластомы.

Многие олигодендроглиомы имеют дополнительные мутации в генах транскрипционного репрессора (CIC) и далее вверх в генах белка связывающего элемента 1 (FUBP1) [15; 16]. Мутации, инактивирующие CIC, ассоциировались с худшим исходом при наличии олигодендроглиальных опухолей [17].

Опухоли, ранее называвшиеся олигоастроцитомами

В прошлом опухоли, содержащие гистопатологические характеристики как олигодендроглиом, так и астроцитом, классифицировались как олигоастроцитомы. Исследования показали, что если применяются молекулярные критерии, эти опухоли имеют либо олигодендроглиальный генотип (мутация IDH, коделеция 1p/19q), либо астроцитарный генотип (мутация IDH, ATRX и опухолевый белок p53 [TP53]) [8]. В результате диффузные глиомы характеризуются либо как олигодендроглиома, либо как астроцитомы [1]. В случае, если невозможно провести молекулярно-генетическое исследование, может быть поставлен диагноз олигоастроцитомы, NOS. Истинные смешанные опухоли с генетическими поражениями, отражающими обе линии, встречаются очень редко.

Олигодендроглиомы, NOS

Опухоли с классической гистологической характеристикой олигодендроглиом, но для которых невозможно выполнить молекулярно-генетическое исследование, обозначаются как олигодендроглиома, NOS.

Опухоли с гистологическими признаками анапластической олигодендроглиомы, которые не имеют комбинированной мутации IDH и коделеции 1p/19q, не должны получать обозначение NOS в соответствии с классификацией ВОЗ и должны быть дополнительно исследованы генетически, поскольку многие из них содержат дополнительные генетические изменения, которые, в свою очередь, делают диагноз глиобластомы более подходящим [1].

Механизм чувствительности на химиотерапию

Реакция олигодендроглиом на химиотерапию первоначально наблюдалась в исследованиях с использованием режима химиотерапии прокарбазином, ломустинном и винкристином (PCV) у пациентов с рецидивирующими опухолями. Последующие исследования показали высокую частоту ответной реакции и с темозоломидом, состоящим из одного агента.

В данный момент продолжается изучение механизма, лежащего в основе хемочувствительности олигодендроглиом. Мутации IDH приводят к метаболическим изменениям, включая снижение уровня альфа-кетоглутарата, повышение уровня 2-гидроксиглутарата (2HG) и изменения уровней никотинамидадениндинуклеотидфосфата (NADP) [18]. Это приводит к эпигенетическим изменениям и развитию CIMP, который, как правило, включает метилирование промотора MGMT [19]. MGMT является ядерным ферментом, ответ-

ственным за восстановление ДНК после химиотерапии алкилирующим агентом, и может опосредовать часть клеточной устойчивости к алкилирующим агентам. Экспрессия MGMT может быть подавлена метилированием его промотора [20].

Неясно, объясняют ли эти изменения исключительно чувствительность олигодендроглиом к химиотерапии. Дополнительные факторы могут быть связаны с уменьшением альфа-кетоглутарата и увеличением 2HG, вызванными мутацией IDH.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Louis D.N. et al. The 2016 World Health Organization Classification of Tumors of the Central Nervous System: a summary // *Acta Neuropathol.* - 2016. - v. 131, n. 6. - p. 803-20. ISSN 0001-6322. <http://dx.doi.org/10.1007/s00401-016-1545-1>
2. Ostrom Q.T. et al. CBTRUS Statistical Report: Primary brain and other central nervous system tumors diagnosed in the United States in 2010-2014 // *Neuro Oncol.* - 2017. - v. 19, n. suppl_5. - p. v1-v88, ISSN 1522-8517. <http://dx.doi.org/10.1093/neuonc/nox158>
3. Morshed R.A. et al. Molecular features and clinical outcomes in surgically treated low-grade diffuse gliomas in patients over the age of 60 // *J Neurooncol.* - 2019. - v. 141, n. 2. - p. 383-391. ISSN 0167-594x. <http://dx.doi.org/10.1007/s11060-018-03044-4>
4. Lassman A.B. et al. International retrospective study of over 1000 adults with anaplastic oligodendroglial tumors // *Neuro Oncol.* - 2011. - v. 13, n. 6. - p. 649-59. ISSN 1522-8517. <http://dx.doi.org/10.1093/neuonc/nor040>
5. Strickland B.A. et al. Spinal Anaplastic Oligodendroglioma With Oligodendrogliomatosis: Molecular Markers and Management: Case Report // *Neurosurgery.* - 2016. - v. 78, n. 3. - p. E466-73. ISSN 0148-396x. <http://dx.doi.org/10.1227/neu.0000000000001019>
6. Lee Y.Y.; Van Tassel P. Intracranial oligodendrogliomas: imaging findings in 35 untreated cases // *AJR Am J Roentgenol.* - 1989. - v. 152, n. 2. - p. 361-9. ISSN 0361-803X (Print)0361-803x. <http://dx.doi.org/10.2214/ajr.152.2.361>
7. Jenkinson M.D. et al. Histological growth patterns and genotype in oligodendroglial tumours: correlation with MRI features // *Brain.* 2006. - v. 129, n. Pt 7. - p. 1884-91. ISSN 0006-8950. <http://dx.doi.org/10.1093/brain/awl108>
8. Sahm F. et al. Farewell to oligoastrocytoma: in situ molecular genetics favor classification as either oligodendroglioma or astrocytoma // *Acta Neuropathol.* - 2014. - v. 128, n. 4. - p. 551-9. ISSN 0001-6322. <http://dx.doi.org/10.1007/s00401-014-1326-7>
9. Watanabe T. et al. IDH1 mutations are early events in the development of astrocytomas and oligodendrogliomas // *Am J Pathol.* - 2009. - v. 174, n. 4. - p. 1149-53. ISSN 0002-9440. <http://dx.doi.org/10.2353/ajpath.2009.080958>
10. Griffin C.A. et al. Identification of der(1;19)(q10;p10) in five oligodendrogliomas suggests mechanism of concurrent 1p and 19q loss // *J Neuropathol Exp Neurol.* - 2006. - v. 65, n. 10. - p. 988-94. ISSN 0022-3069 (Print)0022-3069. <http://dx.doi.org/10.1097/01.jnen.0000235122.98052.8f>
11. Jenkins R.B. et al. A t(1;19)(q10;p10) mediates the combined deletions of 1p and 19q and predicts a better prognosis of patients with oligodendroglioma // *Cancer Res.* - 2006. - v. 66, n. 20. - p. 9852-61. ISSN 0008-5472 (Print)0008-5472. <http://dx.doi.org/10.1158/0008-5472.can-06-1796>
12. Fallon K. B. et al. Prognostic value of 1p, 19q, 9p, 10q, and EGFR-FISH analyses in recurrent oligodendrogliomas // *J Neuropathol Exp Neurol.* - 2004. - v. 63, n. 4. - p. 314-22. ISSN 0022-3069 (Print)0022-3069. <http://dx.doi.org/10.1093/jnen/63.4.314>
13. Jiang H. et al. Polysomy of chromosomes 1 and 19: an underestimated prognostic factor in oligodendroglial tumors // *J Neurooncol.* - 2014. - v. 120, n. 1. - p. 131-8. ISSN 0167-594x. <http://dx.doi.org/10.1007/s11060-014-1526-y>



14. Snuderl M. et al. Polysomy for chromosomes 1 and 19 predicts earlier recurrence in anaplastic oligodendrogliomas with concurrent 1p/19q loss // *Clin Cancer Res.* - 2009. - v. 15, n. 20. - p. 6430-7. ISSN 1078-0432 (Print)1078-0432. <http://dx.doi.org/10.1158/1078-0432.ccr-09-0867>
15. Dubbink H.J. et al. Molecular classification of anaplastic oligodendroglioma using next-generation sequencing: a report of the prospective randomized EORTC Brain Tumor Group 26951 phase III trial // *Neuro Oncol.* - 2016. - v. 18, n. 3. - p. 388-400. ISSN 1522-8517. <http://dx.doi.org/10.1093/neuonc/nov182>
16. Reuss D.E. et al. ATRX and IDH1-R132H immunohistochemistry with subsequent copy number analysis and IDH sequencing as a basis for an "integrated" diagnostic approach for adult astrocytoma, oligodendroglioma and glioblastoma // *Acta Neuropathol.* - 2015. - v. 129, n. 1. - p. 133-46. ISSN 0001-6322. <http://dx.doi.org/10.1007/s00401-014-1370-3>
17. Gleize V. et al. CIC inactivating mutations identify aggressive subset of 1p19q codeleted gliomas // *Ann Neurol.* - 2015. - v. 78, n. 3. - p. 355-74. ISSN 0364-5134. <http://dx.doi.org/10.1002/ana.24443>
18. Clark O., Yen K., Mellinghoff I.K. Molecular Pathways: Isocitrate Dehydrogenase Mutations in Cancer // *Clin Cancer Res.* - 2016. - v. 22, n. 8. - p. 1837-42. ISSN 1078-0432 (Print)1078-0432. <http://dx.doi.org/10.1158/1078-0432.ccr-13-1333>
19. Van Den Bent M.J. et al. MGMT-STP27 methylation status as predictive marker for response to PCV in anaplastic Oligodendrogliomas and Oligoastrocytomas. A report from EORTC study 26951 // *Clin Cancer Res.* - 2013. - v. 19, n. 19. - p. 5513-22. ISSN 1078-0432 (Print)1078-0432. <http://dx.doi.org/10.1158/1078-0432.ccr-13-1157>
20. Watanabe T. et al. Phenotype versus genotype correlation in oligodendrogliomas and low-grade diffuse astrocytomas // *Acta Neuropathol.* - 2002. - v. 103, n. 3. - p. 267-75. ISSN 0001-6322 (Print)0001-6322. <http://dx.doi.org/10.1007/s004010100464>

А.О. Кожаметова (MSc), Б.Б. Жетписбаев, Н.А. Сығай
«Ұлттық нейрохирургия орталығы» АҚ, Нұр-Сұлтан қ., Қазақстан

ОЛИГОДЕНДРОГЛИОМАНЫҢ КЛИНИКАЛЫҚ ЕРЕКШЕЛІКТЕРІ МЕН ДИАГНОСТИКАСЫ

Олигодендроглиома ісіктері мидағы сирек кездесетін бастапқы ісіктер болып табылады, ол орталық жүйке жүйесінің барлық нейроэпителиалды ісіктерінің шамамен 5% құрайды. Бұл көптеген жылдар бойы клиникалық көрінбейтін немесе баяу өсетін инфильтративті ісіктер.

Төмен қатерлі олигодендроглиомалардың көпшілігі T2-өлшенген магниттік-резонанстық томографияда (МРТ) гиперинтенсивті немесе аралас сигналға және T1-өлшенген бейнелерде гипоинтенсивті немесе аралас сигналға ие. Контрасты күшейту айнымалы болып келеді және міндетті түрде қатерлі жоғары дәрежені көрсетпейді.

Диагностика үшін изоцитратдегидрогеназ (IDH) мутациясына және 1p/19q коделециясына тестілеуді қоса алғанда, гистопатологиялық және молекулалық зерттеуге арналған тіндердің жеткілікті саны талап етіледі. Диагностикалық тін терең орналасқан ісіктер үшін стереотаксиялық биопсия арқылы немесе қол жетімді жерлерде ісіктерді барынша қауіпсіз кесу кезінде алынуы мүмкін.

Патологиялық, олигодендроглиома және анапластикалық олигодендроглиома IDH1 немесе IDH2 мутациясы және 1p/19q коделециясы бар генетикалық анықталған инфильтративті глиомалар болып табылады.

Басқа диффузиялық глиомалармен салыстырғанда олигодендроглиомалар жоғары химиялық сезімталдыққа ие. Хемосезімталдық механизмі, CpG (CIMP) гиперметилденген фенотипін және об-метилгуанин-ДНК-метилтрансфераза (MGMT) промоторлы метилденуін қоса алғанда, метаболикалық индукцияланған эпигенетикалық өзгерістермен едәуір дәрежеде байланысты болуы мүмкін.

Негізгі сөздер: олигодендроглиома, IDH, 1p19q.



A.O. Kozhakhmetova (MSc), B.B. Zhetpisbayev, N.A. Sygai
JSC «National Centre for Neurosurgery», Nur-Sultan, Republic of Kazakhstan

CLINICAL FEATURES AND DIAGNOSTICS OF OLIGODENDROGLIOMA

Oligodendroglial tumors are rare primary brain tumors, accounting for approximately 5% of all neuroepithelial tumors of the central nervous system. These are slowly growing infiltrative tumors that can be clinically invisible for many years.

Most low-grade oligodendrogliomas have a hyper-intense or mixed signal on T2-weighted magnetic resonance imaging (MRI) and a hypo-intense or mixed signal on T1-weighted images. Contrast enhancement is variable and does not necessarily indicate a high degree of malignancy.

Diagnosis requires a sufficient amount of tissue for histopathological and molecular studies, including testing for isocitrate dehydrogenase mutation (IDH) and 1p/19q codeletion. Diagnostic tissue can be obtained by stereotactic biopsy for deeply located tumors, or during the most safe tumor resection in accessible places.

Pathologically, oligodendroglioma and anaplastic oligodendroglioma are genetically determined infiltrative gliomas that contain both the IDH1 or IDH2 mutation and 1p/19q codeletion.

Compared to other diffuse gliomas, oligodendrogliomas have high chemosensitivity. The chemosensitivity mechanism is likely to be significantly associated with metabolically induced epigenetic changes, including the hypermethylated CpG phenotype (CIMP) and the promoter methylation of O6-methylguanine-DNA-methyltransferase (MGMT).

Keywords: oligodendroglioma, IDH, 1p19q.