

ISSN 1607-0763 (Print); ISSN 2408-9516 (Online)

<https://doi.org/10.24835/1607-0763-959>

## Феномен “несоответствия” режимов T2 и T2-FLAIR как нейровизуализационный биомаркер генетического профиля анапластических астроцитом

© **Беляев А.Ю.\***, **Усачев Д.Ю.**, **Пронин И.Н.**, **Баталов А.И.**,  
**Афандиев Р.М.**, **Галстян С.Г.**

ФГАУ “НМИЦ нейрохирургии имени Н.Н. Бурденко” Минздрава России; 125047 Москва,  
4-я Тверская-Ямская ул., д. 16, Российская Федерация

**Цель исследования:** оценка релевантности феномена несоответствия режимов T2 и T2-FLAIR (T2-FLAIR mismatch) в качестве предиктора генетического профиля анапластических астроцитом, в том числе накапливающих контрастный препарат при МРТ-исследовании.

**Материал и методы.** Ретроспективно были проанализированы МР-изображения 242 пациентов, прошедших лечение в ФГАУ “НМИЦ нейрохирургии имени Н.Н. Бурденко” Минздрава России с диагнозом “анапластическая астроцитомы” или “анапластическая олигодендроглиома”, тремя нейрорентгенологами на предмет выявления признака T2-FLAIR mismatch и наличия/отсутствия гомогенного повышенного сигнала на T2-изображениях. Пациенты были включены в основную группу только в случае единого мнения всех трех специалистов относительно названных особенностей изображений опухоли.

**Результаты.** Признак T2-FLAIR mismatch был выявлен у 23 пациентов, у 8 из них опухоль накапливала контрастный препарат при МР-исследовании, в том числе в 3 случаях – выражено. Возраст пациентов в подгруппе с признаком T2-FLAIR mismatch был достоверно ниже, чем в основной группе (34 года против 42,7 года), как и доля пациентов с контрастируемыми опухолями (36,4% против 55,8%); при этом процент опухолей, выражено контрастирующихся по МРТ, оказался сопоставим (37,5% против 46,7%).

**Заключение.** Результаты нашего исследования подтверждают релевантность феномена T2-FLAIR mismatch в оценке анапластических астроцитом, в том числе накапливающих контрастный препарат, как высокоспецифичного неинвазивного биомаркера генетического профиля опухоли. Полученные данные в ряде случаев позволят изменить подход к дооперационной диагностике и планированию лечения для определенной части пациентов с анапластическими астроцитомами.

**Ключевые слова:** признак T2-FLAIR mismatch, анапластические астроцитомы, контрастное усиление

**Авторы подтверждают отсутствие конфликтов интересов.**

**Для цитирования:** Беляев А.Ю., Усачев Д.Ю., Пронин И.Н., Баталов А.И., Афандиев Р.М., Галстян С.Г. Феномен “несоответствия” режимов T2 и T2-FLAIR как нейровизуализационный биомаркер генетического профиля анапластических астроцитом. *Медицинская визуализация*. 2021; 25 (1): 147–158. <https://doi.org/10.24835/1607-0763-959>

**Поступила в редакцию:** 30.10.2020. **Принята к печати:** 11.02.2021. **Опубликована online:** 22.03.2021.

## T2/T2-FLAIR mismatch sign as a predictive biomarker for anaplastic astrocytoma genetic profile

© **Artem Y. Belyaev\***, **Dmitry Y. Usachev**, **Igor' N. Pronin**, **Artem I. Batalov**,  
**Ramin M. Afandiev**, **Suzanna A. Galstyan**

Federal State Autonomous Institution “N.N. Burdenko National Medical Research Center of Neurosurgery” of the Ministry of Health of the Russian Federation; 16, 4rd Tverskaya-Yamskaya str., Moscow, 125047, Russian Federation



**The aim** of the study was to assess T2/T2-FLAIR mismatch phenomenon as a predictor of particular genetic profile in the anaplastic astrocytoma group, including those tumors demonstrating contrast enhancement on MRI.

**Materials and methods.** It is a retrospective study. All MR images were anonymized.

**MRI analysis.** We studied 242 MRIs of patients with anaplastic astrocytomas (AA) and anaplastic oligodendrogliomas (AO) who were surgically treated at Burdenko Neurosurgery Center from 01.01.2017 to 31.12.2019. Among 242 patients we identified 23 (9.5%) whose MRI fulfilled the criteria for T2/FLAIR mismatch sign. The images were studied by 3 experienced neuroradiologist and patients were allocated to the T2/FLAIR mismatch group only upon consensus. Readers evaluated T2WI and FLAIR sequences of each MRI examination. They determined the following characteristics of the tumours, using a binary scoring system for each: 1) presence or absence of homogeneous signal intensity on T2WI; 2) presence or absence of complete/near-complete hyperintense signal on T2WI, and relatively hypointense on FLAIR except for a hyperintense peripheral rim; 3) margins of lesion sharp or indistinct; 4) presence or absence of peritumoral edema. Discordant results were resolved by consensus with more experienced neuroradiologist.

**Histological examination and molecular markers.** Histological examination was carried out by 2 qualified pathologists after staining the preparations with hematoxylin and eosin and calculating the index of proliferative activity. The final diagnosis was established on the basis of a combination of morphological and molecular genetic studies. The material for the study was 242 biopsies from patients operated on at Burdenko Neurosurgery Center with anaplastic astrocytomas and anaplastic oligodendrogliomas WHO Grade III, fixed in 10% neutral formalin and embedded in Histomax (Leica) paraffin. Among 23 patients with T2 / FLAIR mismatch in 4 archival cases was performed an immunohistochemical study with Anti-IDH1 R132H (clone H09) (dianova) antibodies to establish the mutational status of the IDH-1 gene; in 19 remaining cases the IDH1 R132H mutation was studied by real-time PCR using self-selected primers and probes. One of the samples showed the wild type IDH1 R132H and it was further investigated by Sanger sequencing to determine the mutational status of the IDH1 and IDH2 genes using direct primers.

Determination of 1p / 19q co-deletion was performed by in situ fluorescence hybridization using a ZytoLight Glioma 1p / 19q Probe Set (ZytoVision).

**Study results.** T2/T2-FLAIR mismatch sign was found in 23 patients with AA, in 8 cases tumors demonstrated contrast enhancement, including 3 of them with substantial enhancement. The mean age in the T2/T2-FLAIR mismatch group was lower than in the main group (34 vs. 42.7 years), as well as percentage of patients with contrast-enhancing tumors (36.4% vs. 55.8%). The proportion of tumors with substantial contrast enhancement was similar in both groups (37.5% vs. 46.7%).

### Discussion

S.H. Patel et al. in their pioneer paper demonstrated 12% frequency of T2/FLAIR mismatch sign in the experimental group (125 patients) and 17% in validation group (60 patients). M.P.G. Broen et al. present with a higher rate of the sign – 25%. S. Deguchi et al. have demonstrated even higher frequency of T2/FLAIR mismatch among IDH-mutant grade II astrocytomas -45%. Our results revealed 9.5% rate of this sign.

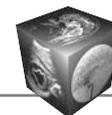
The first article declaring less than 100% specificity of T2/FLAIR mismatch sign, after great success and acknowledgement of this predictive diagnostic method, was published by T.A. Juratli et al. 2019: the sign was observed in 73% of patients (versus 12% in Patel's group). Herewith, 29% of patients with T2/FLAIR mismatch sign demonstrated both IDH-1 mutation and 1p/19q co-deletion. The reason for this phenomenon were less strict inclusion criteria in Juratli's study. Moreover, authors did not specify the number of patients with contrast-enhancing tumors, although according to R. Jain et al., all these tumors must be excluded from the study. It is noteworthy, that even with these non-strict inclusion criteria, T2/FLAIR mismatch sign has demonstrated 100% predictive value for IDH-1 mutation in Juratli's study (none of the patients presented with IDH-wild type tumour). In the meta-analysis performed by Goyal et al. 2019, based on several T2/FLAIR mismatch studies with 746 patients, authors demonstrated high specificity (98.5%) and low sensitivity (33.7%) of this sign for detecting IDH-1+ and 1p/19q-cooperation. The main conclusion of this paper is that T2/FLAIR mismatch sign has high specificity and low sensitivity for detecting IDH-1 mutation, but not 1p/19q co-deletion, although there might be exceptions from this rule.

Recent studies devoted to the T2/FLAIR mismatch sign included mostly grade II gliomas and a small amount of AA and AO, emphasizing that those tumors did not demonstrate contrast enhancement M.P.G. Broen, S.H. Patel. Moreover, this characteristic is referred as a necessary qualification for T2/FLAIR mismatch sign, since contrast-enhancing parts of the tumor may overlap area of interest and confound MRI signal in other sequences.

Results of our study convincingly demonstrate possibility of T2/FLAIR mismatch sign in grade III gliomas with contrast enhancement. We observed this phenomenon in 8 cases out of 22 (36.4%). Moreover, among those 8 patients, 3 presented with intensive contrast enhancement.

Comparing main group with control one, we revealed, that mean age in the group with T2/FLAIR mismatch sign was lower (34 vs. 42.7). and among 8 patients with contrast enhancement only 1 was older than 40 years. Tumors from the main group demonstrated contrast enhancement significantly on a more frequent basis (55.8% vs. 36.4%), meanwhile rate of intensive contrast enhancement was similar (46.7% vs. 37.5%). Thus, we demonstrated correlation between tumour grade and contrast enhancement and T2/FLAIR mismatch sign.

Earlier studies made attempts to predict tumor mutational status upon MRI: for instance, frontal lobe tumours, not spreading to the midline structures more often demonstrate IDH mutation Z.L. Sun, A. Lai. Moreover, it is well-known fact, that IDH+ gliomas present with more distinct borders, more homogeneous MR-signal and less frequently demonstrate contrast enhancement A. Lai, G. Reyes-Botero. However, all these characteristics are very subjective and only advisory. More explicit results can be revealed by using MR-perfusion P. Kickingereder,



MR-spectroscopy (2-hydroxyglutarat) M.I. de la Fuente and PET B. Suchorska 2017. However, abovementioned methods are not so widespread, unlike MRI, which is capable to predict genetic profile (IDH and 1p/19q status) with almost 100% accuracy. Unconditioned weakness of this method is qualitative, not quantitative in nature, sometimes demanding discussion and still not unambiguous. Probably, future achievements in neuroradiology will allow to perform quantitative analysis of MR-signal and formalize T2/FLAIR mismatch sign.

It is difficult to overestimate T2/FLAIR mismatch sign for diagnosis, surgery planning and overall treatment strategy. These aspects were disputed for grade II gliomas Sofietti, A.S. Jakola, M.M.J. Wijnenga. Anaplastic tumours possess worse prognosis and this additional information might be of extreme use. T. Kawaguchi et al. evaluated correlation between radical resection and prognosis of treatment for AA tumours with and without IDH-mutation: it turned out, that for IDH-negative tumors radical surgery did not significantly affect overall survival (although these groups demonstrated different OS). On the contrary, radical resection significantly affected OS for IDH+ gliomas. Our study has demonstrated capability T2/FLAIR mismatch sign detection for anaplastic gliomas regardless of tumour contrast enhancement.

It is still unclear why not all IDH-positive 1p/19q-negative gliomas demonstrate T2/FLAIR mismatch sign. These “exceptions” were documented earlier by S.H. Patel, M.P.G. Broen for grade II gliomas and in our study for grade III gliomas: only 23 out of 26 patients with above-mentioned molecular profile presented with T2/FLAIR mismatch sign. S.H. Patel et al. speculate about activation of pathways by mTOR protein, which is involved in IDH-positive gliomas malignant change H. Wakimoto, but lack of data precludes authors from statistically significant conclusions.

**Conclusion.** Study results confirm the hypothesis of relevance of T2/T2-FLAIR mismatch sign for anaplastic astrocytomas with contrast enhancement on MRI as highly specific biomarker for tumor genetic profile. In some cases information provided by MRI in this group of patients may improve preoperative diagnostic and affect treatment strategy.

**Keywords:** T2/T2-FLAIR mismatch sign, anaplastic astrocytoma, contrast enhancement

**Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interest. The study had no sponsorship.

**For citation:** Belyaev A.Y., Usachev D.Y., Pronin I.N., Batalov A.I., Afandiev R.M., Galstyan S.G. T2/T2-FLAIR mismatch sign as a predictive biomarker for anaplastic astrocytoma genetic profile. *Medical Visualization*. 2021; 25 (1): 147–158. <https://doi.org/10.24835/1607-0763-959>

**Received:** 30.10.2020.

**Accepted for publication:** 11.02.2021.

**Published online:** 22.03.2021.

## Актуальность

Гистологическая верификация глиальных опухолей – сложный процесс с возможными ошибками или неточностями, обусловленными опытом специалиста с небольшим количеством случаев в год (в ряде лабораторий) или неадекватным забором материала для исследования во время операции, особенно в случае стереотаксической биопсии. Более того, широко известен феномен разной интерпретации диагноза различными патоморфологами или даже одним и тем же морфологом в разное время изучения препарата [1–3]. Генетические исследования глиальных опухолей в прошлом десятилетии существенно изменили понимание их биологии и привели к пересмотру классификации опухолей центральной нервной системы. Одним из фундаментальных исследований в этом направлении стал сравнительный анализ генома диффузных глиом низкой степени злокачественности [4] и ряд других исследований, позволивших по совокупности разделить глиомы на 3 группы на основании наличия/отсутствия мутации IDH1 и коделеции 1p/19q:

1. IDH1mut-Codel – наличие и мутации, и аберрации.
2. IDH1mut-nonCodel – с мутацией IDH1, но без коделеции 1p/19q.

3. IDH1wt-nonCodel с отсутствием мутации и коделеции.

В контексте парадигмы классификации глиальных опухолей в сторону молекулярной диагностики возрос интерес к методам неинвазивного обнаружения молекулярных маркеров. В основе исследований, направленных на поиск диагностических соответствий (МР-данных и гистологических/генетических находок), лежит гипотеза о существовании определенных “МР-фенотипов” опухолей, подобно описанным выше генетическим группам [5]. В случае подтверждения этой гипотезы трудно было бы переоценить ее значимость: неинвазивная идентификация наличия мутации IDH1 принципиально важна для первичного консультирования и составления интегрального плана лечения: помимо более благоприятного прогноза лечения пациентов с наличием указанной мутации в опухоли также доказанным является факт большей целесообразности попыток радикального удаления глиомы в этой группе пациентов, поскольку объем резекции у них является более значимым, чем у пациентов с “диким типом” опухоли [6, 7].

S.H. Patel и соавт. [5] проанализировали 125 МР-изображений пациентов с глиальными опухолями Grade II и III и в 12% обнаружили любопытный признак – несоответствие интенсивности МР-сиг-



нала на изображениях в режимах T2 и T2-FLAIR (T2-FLAIR mismatch). При морфогенетическом анализе препаратов опухолей данных пациентов было выяснено, что все они попали в группу с наличием мутации IDH1 и без коделеции 1p/19q. Таким образом, T2-FLAIR mismatch обладает 100% положительной прогностической значимостью, а отрицательная прогностическая значимость составила 54%. Следует отметить, что у 10 из 15 пациентов с T2-FLAIR mismatch была выявлена мутация IDH1-R132H, у 3 – IDH1-R132S, по одному пациенту – IDH1-R132W и IDH1-R132C.

Еще более убедительным подтверждением обоснованности гипотезы сопоставления МР-находок и генетических данных являются результаты сравнения сроков общей и безрецидивной выживаемости в данной группе пациентов с показателями в большей по размеру группе больных с верифицированным сочетанием IDH1-мутации и 1p/19q коделеции. Определенной сложностью в оценке признака T2-FLAIR mismatch является его качественный, а не количественный характер, а значит, различная интерпретация разными нейрорентгенологами. Интересно отметить, что в группе протоплазматических астроцитом признак T2-FLAIR mismatch был обнаружен в 100% случаев [8]. Это может быть объяснено тем, что исследование проводилось на основании принципов предыдущей WHO CNS tumor classification (2007) и не учитывало IDH1-статус глиом; при этом протоплазматические астроцитомы встречались в основном у молодых пациентов и имели индолентное течение.

Остается не до конца понятным, почему лишь у части пациентов с глиомами группы IDH1mut-nonCodel обнаруживается признак T2-FLAIR mismatch. Одним из возможных объяснений, предлагаемых к настоящему времени, является существование отдельной подгруппы опухолей внутри группы IDH1mut-nonCodel глиом. Подтверждением этому могут служить исследования, выявившие повышенную экспрессию генов mTOR у пациентов этой подгруппы [5].

Первым исследованием, убедительно продемонстрировавшим валидацию признака T2-FLAIR mismatch, была работа A. Lasocki и соавт. [9], которые предположили наличие нескольких МР-признаков – предикторов наличия коделеции 1p/19q в опухоли: однако единственным признаком, приблизившимся по специфичности к названному, было наличие кальцификатов в строме опухоли. M.P.G. Broen и соавт. [10] провели аналогичное исследование, включив в изучаемую группу только неконтрастируемые опухоли, и получили также 100% специфичность признака T2-FLAIR mismatch. По результатам их работы было также установле-

но, что наличие или отсутствие признака у пациентов с опухолями без коделеции 1p/19q не было связано с различиями в возрасте, половой принадлежности, степени злокачественности (grade) или локализации опухоли.

Тем не менее все же исключения из этого правила были найдены: D.R. Johnson и соавт. [11] обнаружили 5 случаев, в которых признак T2-FLAIR mismatch не соответствовал стандартной генетической картине. Следует отметить, что только одна из них была диффузной опухолью (олигодендроглиома IDH1mut, 1p/19q codel) у взрослого пациента; 4 оставшиеся – случаи из детской нейроонкологии. В связи с этим высказывается мнение об особой осторожности в использовании T2-FLAIR mismatch в работе с пациентами детского возраста.

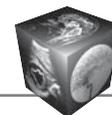
В целом признак T2-FLAIR mismatch исследовался на смешанной популяции взрослых пациентов с глиомами Grade II/III, однако при детальном анализе публикации становится очевидным, что в большинстве из них анапластические глиомы представлены в существенно меньшей пропорции. Это может быть объяснено тем фактом, что значимая часть анапластических глиом накапливает контрастный препарат при МР-исследовании, а подобная ситуация не позволяет однозначно оценивать интересующий нас признак. Тем не менее актуальность неинвазивных исследований генетического статуса анапластических глиом не ниже, а скорее выше, чем диффузных, и потому данный аспект диагностики требует дальнейшего изучения.

## Материал и методы

Исследование носило ретроспективный характер. Все изображения анонимизированы.

### Анализ МР-изображений

Были изучены дооперационные МР-изображения 242 пациентов с анапластическими астроцитомами и анапластическими олигодендроглиомами, проходивших хирургическое лечение в Центре нейрохирургии с 01.01.2017 по 31.12.2019. Среди 242 больных были выявлены 23 (9,5%) пациента, результаты МР-исследования которых удовлетворяли условию несоответствия МР-сигналов в режимах T2 и T2-FLAIR и гомогенности в режиме T2. Анализ данных МРТ проводился тремя квалифицированными нейрорентгенологами и изображения считались удовлетворяющими условию T2-FLAIR mismatch только в случае единодушной интерпретации. Оценивались режимы T2 и T2-FLAIR в каждом исследовании по бинарной системе по 4 параметрам: 1) наличие/отсутствие гомогенного сигнала от опухоли в режиме T2; 2) наличие/отсутствие гипоинтенсивного



сигнала в T2-FLAIR режиме от всей структуры опухоли (за исключением гиперинтенсивной периферической границы); 3) относительно четкие границы новообразования; 4) наличие/отсутствие перитуморального отека.

### Молекулярно-генетический анализ

Гистологическое исследование проводилось двумя квалифицированными патоморфологами после окраски препаратов гематоксилин-эозином и подсчета индекса пролиферативной активности. Окончательный диагноз устанавливался на основании совокупности морфологических и молекулярно-генетических исследований.

Материалом для исследования послужили 242 биопсийных материала от оперированных в Центре нейрохирургии пациентов с анапластическими астроцитомами и анапластическими олигодендроглиомами WHO Grade III, фиксированных в 10% растворе нейтрального формалина и залитых в парафин Histomax (Leica).

Среди 23 пациентов с признаком T2-FLAIR mismatch в 4 архивных случаях для установки мутационного статуса гена IDH1-1 было проведено иммуногистохимическое исследование с антителами Anti-IDH1 R132H (clone H09) (dianova), в 19 оставшихся случаях исследование мутации IDH1 R132H было проведено методом ПЦР в реальном времени с использованием самостоятельно подобранных праймеров и зондов. Один из образцов показал дикий тип IDH1 R132H, в связи с чем был дополнительно исследован методом прямого секвенирования по Сенгеру для определения мутационного статуса генов IDH1 и IDH2 с использованием для постановки сиквенсовой реакции прямых праймеров.

Определение ко-делеции 1p/19q было выполнено методом флуоресцентной гибридизации *in situ* с использованием пробы ZytoLight Glioma 1p/19q Probe Set (ZytoVision).

## Результаты исследования

### Характеристика клинического материала

Окончательный список больных состоял из 242 пациентов с глиомами Grade III, в том числе 154 (63,6%) с анапластической астроцитомой и 88 (36,4%) с анапластической олигодендроглиомой. Средний возраст пациентов в общей группе составил 42,7 года (варьировал от 18 до 75 лет). В общей группе было 128 женщин и 114 мужчин. Мутация IDH-1 была выявлена в 150 случаях (71,8% от тестированных), не выявлена в 59 случаях (28,2% от тестированных) и у 33 пациентов исследование мутационного статуса IDH-1 не проводилось. Мутация IDH-2 исследовалась в 110 (45,4%) случаях

и во всех случаях результат оказался отрицательным. Коделеция 1p/19q была исследована в 84 (34,7%) случаях и была выявлена у 51 (60,7%) пациента и не обнаружена у 33 (39,3%) пациентов.

Среди всех пациентов, которым проводилось тестирование статуса мутации IDH-1 и коделеции 1p/19q, генетический профиль опухоли IDH1+ и 1p/19q- был выявлен в 26 случаях.

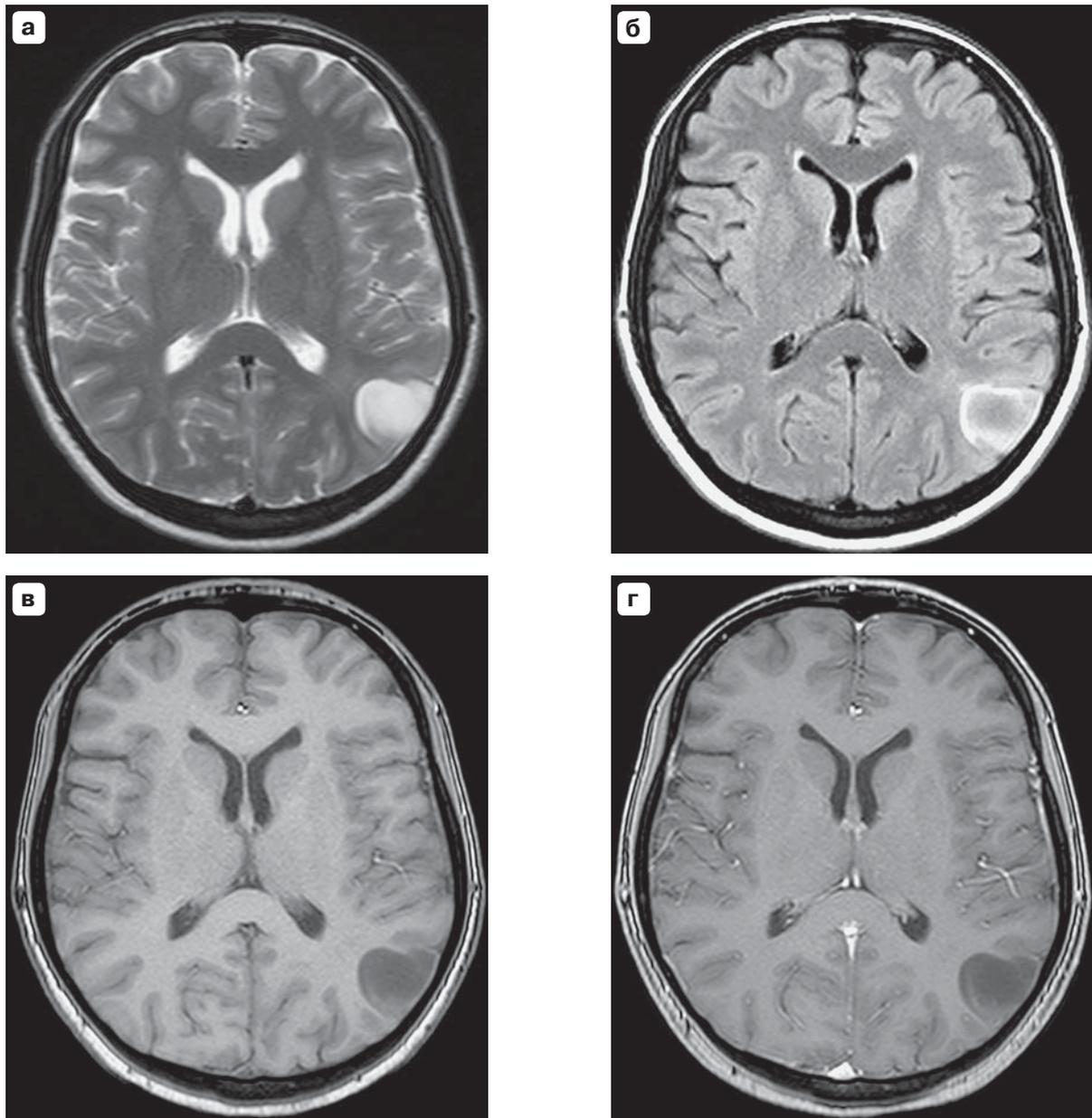
При исследовании МР-изображений 242 пациентов признак несоответствия интенсивности сигнала в режимах T2 и T2-FLAIR был выявлен у 23 (9,5%) пациентов (рис. 1, 2). Во всех остальных случаях подобного несоответствия не наблюдалось либо оно было не столь убедительным.

Во всех 23 случаях генетический профиль опухоли был IDH+ и 1p/19q-. Кроме того, еще у 3 пациентов был выявлен идентичный генетический профиль опухоли, однако анализ их МР-изображений не позволил выявить признака T2/T2-FLAIR mismatch. В связи с тем что исследование мутационного статуса IDH-1 и коделеции 1p/19q выполнено не всем пациентам основной группы из 242 человек, достоверно судить о чувствительности и специфичности метода на основании полученных результатов не представляется возможным.

При сравнении возраста пациентов в общей группе и в подгруппе с верифицированным по данным МРТ признаком T2 и T2-FLAIR mismatch (после исключения из нее 3 пациентов с результатами молекулярно-генетических исследований, не соответствовавших описанной выше концепции) было установлено, что в данной подгруппе средний возраст был достоверно ниже и составил 34 года (варьировал между 24 и 54 годами) (двусторонний t-тест для независимых групп  $t(240) = -5,095$ ,  $p = 0,0000012$ ). В подгруппе было 9 женщин и 14 мужчин, то есть, в отличие от основной группы, соотношение было в пользу мужского пола, но различия не достигали статистической достоверности (тест  $\chi^2$  двусторонний для сравнения пропорций в двух независимых группах  $\chi^2(1) = 1,37$ ,  $p = 0,24$ ).

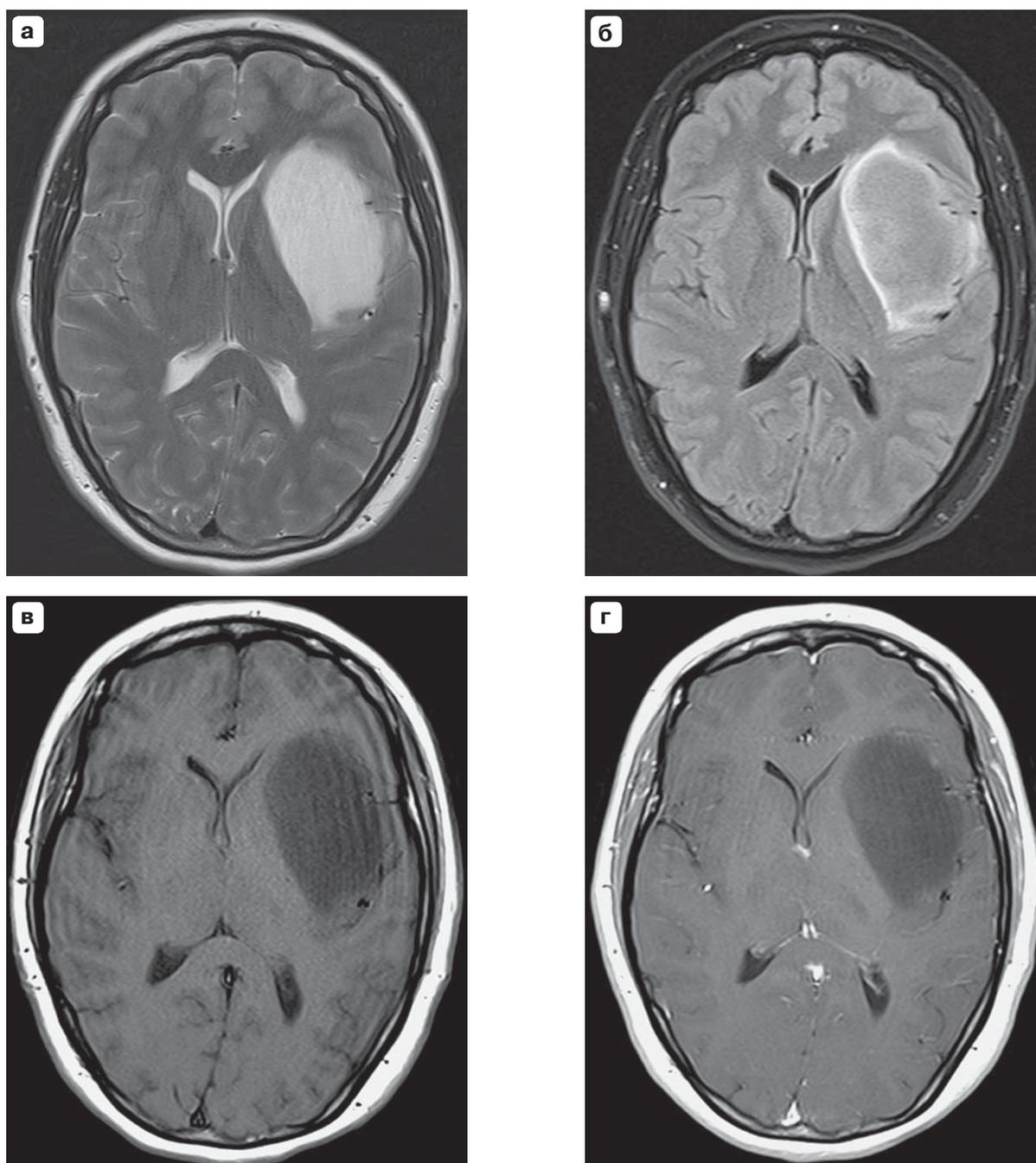
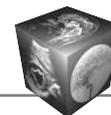
### Межэкспертное соглашение

Независимая оценка данных МРТ проводилась тремя нейрорентгенологами. Было достигнуто межэкспертное соглашение по признаку T2/T2-FLAIR mismatch с  $k$  (каппа), равным 0,98 ( $p < 0,001$ ; 95% доверительный интервал (ДИ) 0,96–1,0). Все 3 специалиста посчитали убедительным наличие признака T2/T2-FLAIR mismatch в 19 (7,6%) случаях и отсутствие в 219 (90,5%) случаях. В 4 случаях отмечалось возникновение разногласий между нейрорентгенологами и каждый из случаев был тщательно пересмотрен коллегиально.



**Рис. 1.** МР-обследование пациента с анапластической астроцитомой левой теменной доли, IDH1+, 1p/19q-. **а** – T2ВИ, аксиальные срезы; **б** – T2-FLAIR ВИ, аксиальные срезы; **в** – T1ВИ, аксиальные срезы; **г** – T1ВИ после внутривенного введения контрастного препарата, аксиальные срезы.

**Fig. 1.** MRI of a patient with an anaplastic astrocytoma in the left parietal lobe, IDH+, 1p19q-. **a** – axial T2WI; **б** – axial T2-FLAIR WI; **в** – axial T1WI; **г** – postcontrast axial T1 WI.



**Рис. 2.** Пациент П., 28 лет, анапластическая астроцитома левой лобно-островковой области, IDH1+, 1p/19q-. Анапластическая астроцитома левой теменной доли, IDH1+, 1p/19q-. **а** – T2ВИ, аксиальные срезы; **б** – T2-FLAIR ВИ, аксиальные срезы; **в** – T1ВИ, аксиальные срезы; **г** – T1ВИ после внутривенного введения контрастного препарата, аксиальные срезы.

**Fig. 2.** MRI of a patient with an anaplastic astrocytoma in the left fronto-insular region, IDH+, 1p19q-. **a** – axial T2WI; **б** – axial T2-FLAIR WI; **в** – axial T1WI; **г** – postcontrast axial T1WI.



В конечном итоге названные 4 случая также трактовались как положительные по наличию признака T2/T2-FLAIR mismatch, что в итоге привело к повышению общего числа до 23 (9,1%) случаев.

По признаку гомогенности сигнала от опухоли в режиме T2 межэкспертное соглашение было существенно ниже –  $k$  (каппа) 0,56 ( $p < 0,001$ ; 95% ДИ 0,49–0,64), однако во всех 23 случаях исследователи пришли к консенсусу относительно гомогенности гиперинтенсивного сигнала.

### Контрастирование опухоли

В основной группе среди 242 пациентов МР-исследование с использованием контрастного усиления проведено 221 (91,3%) больному. Среди них накопление контрастного препарата стромой опухоли было отмечено у 135 (55,8%) больных, накопление последнего не выявлено у 88 (44,2%).

Внутри гистологических подгрупп анапластические астроцитомы реже демонстрировали патологическое контрастирование (79 (51,3%) из 154 пациентов), чем анапластические олигодендроглиомы (56 (63,6%) из 88 пациентов), хотя различия не достигли статистической значимости: тест  $\chi^2$  двусторонний для сравнения пропорций в двух независимых группах  $\chi^2(1) = 2,97$ ,  $p = 0,084$ .

При этом выраженное накопление контрастного препарата было недостоверно ниже в подгруппе анапластических олигодендроглиом (23 (41%) из 56 пациентов), чем в подгруппе анапластических астроцитом (40 (50,6%) из 79 пациентов): тест  $\chi^2$  двусторонний для сравнения пропорций в двух независимых группах  $\chi^2(1) = 0,85$ ,  $p = 0,36$ .

Среди больных с контраст-позитивными опухолями было выделено 7 паттернов накопления контрастного препарата:

- 1) гетерогенно выражено – 26 (19,5%) пациентов;
- 2) гетерогенно невыражено – 44 (33,1%) пациента;
- 3) гомогенно выражено – 10 (7,5%) пациентов;
- 4) гомогенно невыражено – 1 (0,75%) пациент;
- 5) очагово выражено – 16 (12%) пациентов;
- 6) очагово невыражено – 24 (18%) пациента;
- 7) кольцевидный тип накопления – 12 (9%) пациентов.

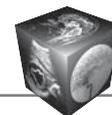
У пациентов, демонстрирующих по результатам МРТ наличие признака T2/T2-FLAIR mismatch, внутривенное контрастное усиление при исследовании использовалось у 22 из 23. Среди этих пациентов у 8 (36,4%) отмечалось контрастирование стромы опухоли, при этом у 3 (37,5%) больных накопление оказалось достаточно выраженным.

### Обсуждение

В пионерской работе S.H. Patel и соавт. [5] частота встречаемости феномена T2-FLAIR mismatch составила 12% в экспериментальной группе (125 пациентов) и 17% в группе валидации новой зависимости (60 пациентов). M.P.G. Broen и соавт. [10] сообщают о более высокой встречаемости названного признака – 25%. Еще более высокий процент встречаемости признака в группе IDH1-мутантных астроцитом Grade II получен в работе S. Deguchi и соавт. [12] и составил 45%. В нашем исследовании частота изучаемого признака оказалась несколько ниже и составила 9,5%.

После успеха и всеобщего признания эффективности предиктивного метода, предложенного в первой публикации, декларировавшей меньшую, чем 100%, его специфичность, была работа T.A. Juratli и соавт. [13]. В их работе признак T2-FLAIR mismatch был обнаружен в существенно большем проценте наблюдений, чем в предыдущих публикациях, – в 73% (для сравнения: в работе S.H. Patel и соавт. [5] – в 12%). При этом у 29% пациентов с признаком T2-FLAIR mismatch молекулярно-генетический анализ опухоли выявил мутацию IDH1, и коделецию 1p/19q. Причиной этого, по мнению ряда критиков работы, стали менее строгие критерии включения пациентов в группу с наличием описываемого признака. Кроме того, авторы исследования не указывают количество пациентов с контрастируемыми опухолями, а по мнению R. Jain и соавт. [14], все опухоли, накапливающие контрастный препарат, строго говоря, должны быть исключены из данной группы. Следует отметить, что даже с учетом столь мягких критериев включения признак T2-FLAIR mismatch в работе T.A. Juratli и соавт. [13] продемонстрировал 100% положительную прогностическую значимость для наличия в опухоли мутации IDH1 (ни у одного из пациентов с наличием данного признака при МР-исследовании не обнаружена опухоль с IDH1 дикого типа). A. Goyal и соавт. [15] провели метаанализ нескольких исследований, посвященных изучению феномена T2-FLAIR mismatch, и на клиническом материале 746 пациентов установили, что данный МР-признак обладает высокой специфичностью (98,5%) и низкой чувствительностью (33,7%) для выявления генотипа IDH1+ и 1p/19q-. В целом авторы делают вывод о том, что феномен T2-FLAIR mismatch – высокоспецифичный маркер с низкой чувствительностью для выявления мутации IDH1, но не коделеции 1p/19q, хотя существуют значимые исключения из данного утверждения.

В ранее опубликованных работах, посвященных феномену T2-FLAIR mismatch, исследуемая группа состояла из пациентов с глиомами Grade II



и небольшого количества больных с анапластическими астроцитомами/олигодендроглиомами Grade III, но при этом отдельно подчеркивается отсутствие контрастного усиления в строме опухоли [5, 10]. Более того, эта особенность называется в качестве необходимого условия для выявления феномена T2-FLAIR mismatch.

Результаты настоящего исследования убедительно демонстрируют возможность выявления признака T2-FLAIR mismatch в группе пациентов с глиомами Grade III, накапливающими контрастный препарат. Данная особенность была зарегистрирована у 8 (36,4%) из 22 пациентов с названным феноменом. Более того, у 3 пациентов из 8 контрастное усиление было выраженным.

При сравнении основной группы и подгруппы с признаком T2-FLAIR mismatch было установлено, что средний возраст пациентов с зарегистрированным МР-феноменом был достоверно ниже, чем в основной группе (34 года против 42,7 года), а среди накопивших контрастный препарат в этой подгруппе лишь 1 пациент из 8 достиг 40-летнего возраста.

Сопоставляя результаты МР-исследований в режиме T1 с контрастным усилением для основной группы и подгруппы с феноменом T2-FLAIR mismatch, было установлено, что опухоли основной группы накапливали контрастный препарат достоверно чаще (55,8% против 36,4%), а процент выраженного контрастного усиления в опухоли в группах оказался сопоставим (46,7% в основной против 37,5% в подгруппе феномена T2-FLAIR mismatch). Таким образом, нам удалось продемонстрировать независимость признака T2-FLAIR mismatch от степени злокачественности (Grade) опухоли и накопления контрастного препарата ее стромой.

Попытки предсказать принадлежность глиомы к тому или иному подклассу на основании методов нейровизуализации предпринимались и ранее: например, локализация опухоли в лобной доле без распространения на срединные структуры соответствует большей частоте выявления IDH мутации [16, 17]. Кроме того, установлено, что глиомы с мутацией IDH при МР-исследовании имеют более четкие границы, гомогенный сигнал и реже накапливают контрастный препарат [17, 18]. Однако все эти признаки являются достаточно субъективными и неточными и могут носить лишь ориентировочный характер.

Более конкретные результаты в этом направлении могут быть получены с использованием методик МР-перфузии [19], МР-спектроскопии (выявление пика 2D-гидроксиглутарата) [20] или ПЭТ с  $^{18}\text{F}$ -фторэтилтирозином [21]. Однако вышеназванные методики не так широко распространены,

в отличие от МРТ в стандартных режимах, позволяющей выявить феномен T2-FLAIR mismatch и с вероятностью, близкой к 100%, предсказать генетический профиль опухоли. Безусловным недостатком методики является качественный характер оценки признака, в ряде случаев требующий коллегиального обсуждения, и все же не всегда однозначный. Возможно, развитие нейровизуализационных методик позволит в будущем проводить количественный анализ интенсивности МР-сигнала и формализовать обсуждаемый феномен.

Сложно переоценить значимость феномена T2-FLAIR mismatch для диагностики и, что важнее, прогнозирования тактики лечения, планирования радикальной операции в случае вовлечения функционально значимых зон мозга. Этот вопрос широко освещался в ряде работ для диффузных глиом Grade II [22–24]. Безусловно, выбор тактики лечения в случае анапластических глиом не менее актуален и, формируя ее, следует использовать всю доступную информацию. Т. Kawaguchi и соавт. [7] в своей работе оценили влияние радикального удаления опухоли на прогноз в группе пациентов с анапластическими астроцитомами в зависимости от наличия мутации IDH1 и без коделеции 1p/19q: выяснилось, что в подгруппе IDH1-негативных глиом, так же как и в подгруппе глиом с коделецией 1p/19q, радикальность удаления опухоли не оказывала достоверно значимого влияния на прогноз лечения (безусловно, различия в сроках выживаемости между этими подгруппами были явными). При этом в подгруппе опухолей с молекулярно-генетическим статусом IDH1+ 1p/19q- радикальность удаления значимо влияла на прогноз заболевания. Наша работа демонстрирует возможность полноценного применения феномена T2-FLAIR mismatch и для анапластических глиом вне зависимости от накопления ими контрастного препарата.

Остается неясным, почему не все глиомы с молекулярно-генетическим статусом IDH1+ 1p/19q- демонстрируют признак T2-FLAIR mismatch при МР-исследовании – эти “исключения” описаны и в ранних работах по диффузным глиомам [5, 10] и получены в нашем исследовании для анапластических глиом – из 26 пациентов с описанным молекулярно-генетическим статусом лишь 23 удовлетворяли необходимым условиям результатов МР-исследования. S.H. Patel и соавт. [5] высказывают мнение о возможной активации каскада реакций, опосредованного белком mTOR, который участвует в процессе малигнизации IDH1-позитивных глиом [25], однако у исследователей недостаточно данных для того, чтобы делать статистически обоснованные выводы.



## Заключение

Признак T2-FLAIR mismatch можно рассматривать в качестве высокоспецифичного неинвазивного нейровизуализационного биомаркера для выявления молекулярно-генетической подгруппы опухолей IDH1+ 1p/19q- как для диффузных глиом, так и для анапластических глиом вне зависимости от накопления ими контрастного препарата. Этот простой анализ МР-данных позволяет улучшить дооперационную диагностику и оптимизировать тактику хирургического лечения пациентов.

## Участие авторов

Беляев А.Ю. – концепция и дизайн исследования, проведение исследования, статистическая обработка данных, анализ и интерпретация полученных данных, написание текста, подготовка и редактирование текста, ответственность за целостность всех частей статьи.

Усачев Д.Ю. – концепция и дизайн исследования, подготовка и редактирование текста, утверждение окончательного варианта статьи.

Пронин И.Н. – концепция и дизайн исследования, анализ и интерпретация полученных данных, подготовка и редактирование текста, утверждение окончательного варианта статьи.

Баталов А.И. – проведение исследования, сбор и обработка данных, анализ и интерпретация полученных данных.

Афандиев Р.М. – проведение исследования, сбор и обработка данных, анализ и интерпретация полученных данных.

Галстян С.Г. – проведение исследования, сбор и обработка данных.

## Authors' participation

Belyaev A.Y. – concept and design of the study, conducting research, statistical analysis, analysis and interpretation of the obtained data, writing text, preparation and creation of the published work, responsibility for the integrity of all parts of the article.

Usachev D.Y. – concept and design of the study, preparation and creation of the published work, approval of the final version of the article.

Pronin I.N. – concept and design of the study, analysis and interpretation of the obtained data, preparation and creation of the published work, approval of the final version of the article.

Batalov A.I. – conducting research, collection and analysis of data, analysis and interpretation of the obtained data.

Afandiev R.M. – conducting research, collection and analysis of data, analysis and interpretation of the obtained data.

Galstyan S.G. – conducting research, collection and analysis of data.

## Список литературы [References]

1. Van Den Bent M.J. Interobserver variation of the histopathological diagnosis in clinical trials on glioma: A clinician's perspective. *Acta Neuropathol.* 2010; 120 (3): 297–304. <https://doi.org/10.1007/s00401-010-0725-7>
2. Coons S.W., Johnson P.C., Scheithauer B.W., Yates A.J., Pearl D.K. Improving diagnostic accuracy and inter-observer concordance in the classification and grading of primary gliomas. *Cancer.* 1997; 79 (7): 1381–1393. [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1097-0142\(19970401\)79:7<1381::AID-CNCR16>3.0.CO;2-W](https://doi.org/10.1002/(SICI)1097-0142(19970401)79:7<1381::AID-CNCR16>3.0.CO;2-W)
3. Siegal T. Clinical Relevance of Prognostic and Predictive Molecular Markers in Gliomas. *Adv. Tech. Stand. Neurosurg.* 2016; 43: 91–108. [https://doi.org/10.1007/978-3-319-21359-0\\_4](https://doi.org/10.1007/978-3-319-21359-0_4)
4. Cancer Genome Atlas Research Network, Brat D.J., Verhaak R.G., Aldape K.D. et al. Comprehensive, integrative genomic analysis of diffuse lower-grade gliomas. *New Engl. J. Med.* 2015; 372 (26): 2481–2498. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1402121>
5. Patel S.H., Poisson L.M., Brat D.J., Zhou Y., Cooper L., Snuderl M., Thomas C., Franceschi A.M., Griffith B., Flanders A.E., Golfinos J.G., Chi A.S., Jain R. T2-FLAIR mismatch, an imaging biomarker for IDH1 and 1p/19q status in lower-grade gliomas: A TCGA/TCIA project. *Clin. Cancer Res.* 2017; 23 (20): 6078–6086. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-17-0560>
6. Beiko J., Suki D., Hess K.R., Fox B.D., Cheung V., Cabral M., Shonka N., Gilbert M.R., Sawaya R., Prabhu S.S., Weinberg J., Lang F.F., Aldape K.D., Sulman E.P., Rao G., Mccutcheon I.E., Cahill D.P. IDH1 mutant malignant astrocytomas are more amenable to surgical resection and have a survival benefit associated with maximal surgical resection. *Neuro-Oncol.* 2014; 16 (1): 81–91. <https://doi.org/10.1093/neuonc/not159>
7. Kawaguchi T., Sonoda Y., Shibahara I., Saito R., Kanamori M., Kumabe T., Tominaga T. Impact of gross total resection in patients with WHO grade III glioma harboring the IDH1 1/2 mutation without the 1p/19q co-deletion. *J. Neuro-Oncol.* 2016; 129 (3): 505–514. <https://doi.org/10.1007/s11060-016-2201-2>
8. Tay K.L., Tsui A., Phal P.M., Drummond K.J., Tress B.M. MR imaging characteristics of protoplasmic astrocytomas. *Neuroradiology.* 2011; 53 (6): 405–411. <https://doi.org/10.1007/s00234-010-0741-2>
9. Lasocki A., Gaillard F., Gorelik A., Gonzales M. MRI features can predict 1p/19q status in intracranial gliomas. *Am. J. Neuroradiol.* 2018; 39 (4): 687–692. <https://doi.org/10.3174/ajnr.A5572>
10. Broen M.P.G., Smits M., Wijnenga M.M.J., Dubbink H.J., Anten M.H.M.E., Schijns O.E.M.G., Beckervordersandforth J., Postma A.A., Van den Bent M.J. The T2-FLAIR mismatch sign as an imaging marker for non-enhancing IDH1-mutant, 1p/19q-intact lower-grade glioma: A validation study. *Neuro-Oncol.* 2018; 20 (10): 1393–1399. <https://doi.org/10.1093/neuonc/noy048>
11. Johnson D.R., Kaufmann T.J., Patel S.H., Chi A.S., Snuderl M., Jain R. There is an exception to every rule-T2-FLAIR mismatch sign in gliomas. *Neuroradiology.* 2019; 61 (2): 225–227. <https://doi.org/10.1007/s00234-018-2148-4>
12. Deguchi S., Oishi T., Mitsuya K., Kakuda Y., Endo M., Sugino T., Hayashi N. Clinicopathological analysis of T2-FLAIR mismatch sign in lower-grade gliomas. *Scientific Reports.* 2020; 10 (1). <https://doi.org/10.1038/s41598-020-67244-7>
13. Juratli T.A., Tummala S.S., Riedl A., Daubner D., Hennig S., Penson T., Zolal A., Thiede C., Schackert G., Krex D., Miller J.J., Cahill D.P. Radiographic assessment of contrast enhancement and T2-FLAIR mismatch sign in lower grade



- gliomas: correlation with molecular groups. *J. Neuro-Oncol.* 2019; 141 (2): 327–335. <https://doi.org/10.1007/s11060-018-03034-6>
14. Jain R., Johnson D.R., Patel S.H., Castillo M., Smits M., van den Bent M.J., Chi A.S., Cahill, D.P. “Real world” use of a highly reliable imaging sign: “T2-FLAIR mismatch” for identification of IDH1 mutant astrocytomas. *Neuro-Oncol.* 2020; 22 (7): 936–943. <https://doi.org/10.1093/neuonc/noaa041>
  15. Goyal A., Yolcu Y.U., Goyal A., Kerezoudis P., Brown D.A., Graffeo C.S., Goncalves S., Burns T.C., Parney I.F. The T2-FLAIR-mismatch sign as an imaging biomarker for IDH1 and 1p/19q status in diffuse low-grade gliomas: A systematic review with a Bayesian approach to evaluation of diagnostic test performance. *Neurosurg. Focus.* 2019; 47(6): 1–7. <https://doi.org/10.3171/2019.9.FOCUS19660>
  16. Sun Z.L., Chan A.K.Y., Chen L.C., Tang C., Zhang Z.Y., Ding X.J., Wang Y., Sun C.R., Ng H.K., Yao Y., Zhou L.F. TERT promoter mutated WHO grades II and III gliomas are located preferentially in the frontal lobe and avoid the midline. *Int. J. Clin. Exp. Pathol.* 2015; 8 (9): 11485–11494.
  17. Lai A., Kharbanda S., Pope W.B., Tran A., Solis O.E., Peale F., Forrest W.F., Pujara K., Carrillo J.A., Pandita A., Ellingson B.M., Bowers C.W., Soriano R.H., Schmidt N.O., Mohan S., Yong W.H., Seshagiri S., Modrusan Z., Jiang Z., Phillips, H.S. Evidence for sequenced molecular evolution of IDH1 mutant glioblastoma from a distinct cell of origin. *J. Clin. Oncol.* 2011; 29 (34): 4482–4490. <https://doi.org/10.1200/JCO.2010.33.8715>
  18. Reyes-Botero G., Dehais C., Idbaih A., Martin-Duverneuil N., Lahutte M., Carpentier C., Letouzé E., Chinot O., Loiseau H., Honnorat J., Ramirez C., Moyal E., Figarella-Branger D., Ducray F.; POLA Network. Contrast enhancement in 1p/19q-codeleted anaplastic oligodendrogliomas is associated with 9p loss, genomic instability, and angiogenic gene expression. *Neuro-Oncol.* 2014; 16 (5): 662–670. <https://doi.org/10.1093/neuonc/not235>
  19. Kickingeder P., Sahm F., Radbruch A., Wick W., Heiland S., Von Deimling A., Bendszus M., Wiestler B. IDH1 mutation status is associated with a distinct hypoxia/angiogenesis transcriptome signature which is non-invasively predictable with rCBV imaging in human glioma. *Sci. Rep.* 2015; 5: 16238. <https://doi.org/10.1038/srep16238>
  20. De La Fuente M.I., Young R.J., Rubel J. et al. Integration of 2-hydroxyglutarate-proton magnetic resonance spectroscopy into clinical practice for disease monitoring in isocitrate dehydrogenase-mutant glioma. *Neuro-Oncol.* 2016; 18 (2): 283–290. <https://doi.org/10.1093/neuonc/nov307>
  21. Suchorska B., Giese A., Biczok A., Unterrainer M., Weller M., Drexler M., Bartenstein P., Schiller U., Tonn J.-C., Albert N. Identification of time-to-peak on dynamic <sup>18</sup>F-FET-PET as a prognostic marker specifically in IDH1/2 mutant diffuse astrocytoma. *Neuro-Oncol.* 2017. <https://doi.org/10.5167/uzh-141069>
  22. Soffietti R., Baumert B.G., Bello L., von Deimling A., Duffau H., Fréney M., Grisold W., Grant R., Graus F., Hoang-Xuan K., Klein M., Melin B., Rees J., Siegal T., Smits A., Stupp R., Wick W.; European Federation of Neurological Societies. Guidelines on management of low-grade gliomas: report of an EFNS-EANO Task Force. *Eur. J. Neurol.* 2010; 17 (9): 1124–1133. <https://doi.org/10.1111/j.1468-1331.2010.03151.x>
  23. Jakola A.S., Bouget D., Reinertsen I., Skjulsvik A.J., Sagberg L.M., Bø H.K., Gulati S., Sjøvik K., Solheim O. Spatial distribution of malignant transformation in patients with low-grade glioma. *J. Neurooncol.* 2020; 146 (2): 373–380. <https://doi.org/10.1007/s11060-020-03391-1>
  24. Wijnenga M.M.J., Mattni T., French P.J., Rutten G.J., Leenstra S., Kloet F., Taphoorn M.J.B., van den Bent M.J., Dirven C.M.F., van Veelen M.L., Vincent A.J.P.E. Does early resection of presumed low-grade glioma improve survival? A clinical perspective. *J. Neurooncol.* 2017; 133 (1): 137–146. <https://doi.org/10.1007/s11060-017-2418-8>
  25. Wakimoto H., Tanaka S., Curry W.T., Loebel F., Zhao D., Tateishi K., Chen J., Klofas L.K., Lelic N., Kim J.C., Dias-Santagata D., Ellisen L.W., Borger D.R., Fendt S.M., Vander Heiden M.G., Batchelor T.T., Iafrate A.J., Cahill D.P., Chi A.S. Targetable signaling pathway mutations are associated with malignant phenotype in IDH1-mutant gliomas. *Clin. Cancer Res.* 2014; 20 (11): 2898–2909. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-13-3052>

**Для корреспонденции\***: Беляев Артем Юрьевич – 125047 Москва, 4-я Тверская-Ямская ул., д. 16, Российская Федерация. НМИЦ нейрохирургии имени Н.Н. Бурденко Минздрава России. E-mail: Belyaev@nsi.ru

**Беляев Артем Юрьевич** – канд. мед. наук, нейрохирург, старший научный сотрудник ФГАУ “НМИЦ нейрохирургии имени Н.Н. Бурденко” Минздрава России, Москва. <https://orcid.org/0000-0002-2337-6495>.

**Усачев Дмитрий Юрьевич** – доктор мед. наук, профессор, директор ФГАУ “НМИЦ нейрохирургии имени Н.Н. Бурденко” Минздрава России, Москва. <https://orcid.org/0000-0002-9811-9442>

**Пронин Игорь Николаевич** – академик РАН, доктор мед. наук, профессор, заведующий отделением рентгеновских и радиоизотопных методов диагностики ФГАУ “НМИЦ нейрохирургии имени Н.Н. Бурденко” Минздрава России, Москва. <https://orcid.org/0000-0002-4480-0275>

**Баталов Артем Игоревич** – канд. мед. наук, младший научный сотрудник отделения рентгеновских и радиоизотопных методов диагностики ФГАУ “НМИЦ нейрохирургии имени Н.Н. Бурденко” Минздрава России, Москва. <https://orcid.org/0000-0002-8924-7346>

**Афандиев Рамин Малик оглы** – аспирант отделения рентгеновских и радиоизотопных методов диагностики ФГАУ “НМИЦ нейрохирургии имени Н.Н. Бурденко” Минздрава России, Москва. <https://orcid.org/0000-0001-6384-7960>

**Галстян Сюзанна Андраниковна** – врач-патологоанатом ФГАУ “НМИЦ нейрохирургии имени Н.Н. Бурденко” Минздрава России, Москва. <https://orcid.org/0000-0001-9953-6654>



**Contact\*:** Artem Y. Belyaev – 16, 4rd Tverskaya-Yamskaya str., Moscow, 125047, Russian Federation. N.N. Burdenko National Medical Research Center of Neurosurgery. E-mail: Belyaev@nsi.ru

**Artem Y. Belyaev** – Cand. of Sci. (Med.), neurosurgeon, senior researcher at Burdenko National Medical Research Center of Neurosurgery of the Ministry of Healthcare of Russia, Moscow. <https://orcid.org/0000-0002-2337-6495>.

**Dmitry Y. Usachev** – Doct. of Sci. (Med.), Professor, director of the N.N. Burdenko National Medical Research Center of Neurosurgery of the Ministry of Healthcare of Russia, Moscow. <https://orcid.org/0000-0002-9811-9442>

**Igor' N. Pronin** – Academician of the Russian Academy of Sciences, Doct. of Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of X-ray and Radioisotope Diagnostic Methods, N.N. Burdenko National Medical Research Center of Neurosurgery of the Ministry of Healthcare of Russia, Moscow. <https://orcid.org/0000-0002-4480-0275>

**Artem I. Batalov** – Cand. of Sci. (Med.), junior researcher of Department of X-ray and Radioisotope Diagnostic Methods, N.N. Burdenko National Medical Research Center of Neurosurgery of the Ministry of Healthcare of Russia, Moscow. <https://orcid.org/0000-0002-8924-7346>

**Ramin M. Afandiev** – postgraduate student of Department of X-ray and Radioisotope Diagnostic Methods, N.N. Burdenko National Medical Research Center of Neurosurgery of the Ministry of Healthcare of Russia, Moscow. <https://orcid.org/0000-0001-6384-7960>

**Suzanna A. Galstyan** – Pathologist of Burdenko National Medical Research Center of Neurosurgery of the Ministry of Healthcare of Russia, Moscow. <https://orcid.org/0000-0001-9953-6654>