



## ЗНАК «НЕСООТВЕТСТВИЯ» T2/FLAIR КАК НЕЙРОВИЗУАЛИЗАЦИОННЫЙ МАРКЕР ГЕНЕТИЧЕСКОГО ПРОФИЛЯ ГЛИОМ НИЗКОЙ СТЕПЕНИ ЗЛОКАЧЕСТВЕННОСТИ

В. В. Раменский, А. Ю. Улитин, В. Я. Кальменс, М. В. Диконенко,  
В. Е. Трофимов, М. А. Мижурко, Е. В. Андреев

«Российский научно-исследовательский нейрохирургический институт  
имени проф. А. Л. Поленова» — филиал ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова»  
МЗ РФ, Маяковского ул., 12, Санкт-Петербург, 191014

**РЕЗЮМЕ.** Определение наличия знака «несоответствия» в режиме T2/FLAIR при МРТ исследовании — неинвазивный способ предоперационной идентификации молекулярных подтипов глиом низкой степени злокачественности, который может быть полезен для хирургического планирования, определения тактики лечения и прогнозирования исхода заболевания.

**ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ:** Оценить достоверность знака «несоответствия» T2/FLAIR в качестве предиктора генетического профиля глиом низкой степени злокачественности.

**МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ:** проанализированы дооперационные МР-изображения 57 пациентов, проходивших хирургическое лечение в РНХИ им. проф. Поленова А. Л. в период 2019–2022 года с подтвержденным гистологическим диагнозом «диффузная астроцитома» либо «олигодендроглиома». Анализ данных дооперационного МРТ проводился двумя квалифицированными нейрорентгенологами в г. Санкт-Петербург. МРТ изображения рассматривались в T2 и T2-FLAIR режимах. Пациенты были включены в основную группу только в случае единого мнения специалистов о наличии/отсутствии знака несоответствия T2/FLAIR, после чего проводилась оценка гистологического профиля удаленных опухолей и интерпретация с полученными данными.

**РЕЗУЛЬТАТЫ** знак «несоответствия» интенсивности сигнала в режимах T2 и T2/FLAIR был выявлен у 28 % пациентов. Из них в 92 % случаев генетический профиль опухоли был IDH+ и 1p/19q- и лишь в 8 % случаев IDH- и 1p/19q-. Средний возраст у пациентов с выявленным знаком «несоответствия» был достоверно ниже и составил 38,6 года (двусторонний t-тест для независимых групп,  $p = 0,000214$ ). Знак «несоответствия» T2/FLAIR был в значительной степени (92 %) связан с молекулярным подтипом IDH-mutant 1p/19q Noncode1.

**ЗАКЛЮЧЕНИЕ.** Знак «несоответствия» T2/FLAIR можно рассматривать в качестве высокоспецифичного неинвазивного нейровизуализационного маркера для выявления молекулярно-генетической подгруппы опухолей IDH+ 1p/19q — глиом низкой степени злокачественности. Этот простой анализ МР-данных позволяет улучшить дооперационную диагностику и оптимизировать тактику хирургического лечения пациентов.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** знак «несоответствия» T2/FLAIR, предиктор генетического профиля, неинвазивный нейровизуализационный биомаркер глиом низкой степени злокачественности, диффузная астроцитома IDH-mutant.

*Для цитирования:* В. В. Раменский, А. Ю. Улитин, В. Я. Кальменс, М. В. Диконенко, В. Е. Трофимов, М. А. Мижурко, Е. В. Андреев. Знак «несоответствия» T2/FLAIR как нейровизуализационный маркер генетического профиля глиом низкой степени злокачественности. Российский нейрохирургический журнал им. проф. А. Л. Поленова. 2023;15(2):81–87. DOI 10.56618/2071-2693\_2023\_15\_2\_81.

### T2/FLAIR “MISMATCH” SIGN AS A NEUROIMAGING MARKER OF THE GENETIC PROFILE OF LOW-GRADE GLIOMAS

V. V. Ramensky, A. Yu. Ulitin, V. Ya. Kalmens, M. V. Dikonenko, V. E. Trofimov, M. A. Mizhurko, E. V. Andreev.

Polenov Neurosurgical Institute — branch of Almazov National Medical Research Centre,  
12, Mayakovskogo st., Saint Petersburg, 191014, Russia

**SUMMARY.** T2/FLAIR mismatch sign identification is a non-invasive method of preoperative identification of molecular subtypes of low-grade gliomas that may be useful for surgical planning, choosing of the optimal treatment strategy and outcome prediction.

**PURPOSE OF THE STUDY.** To assess the validity of the T2/FLAIR mismatch sign as a genetic profile marker of low-grade gliomas.

**MATERIALS AND METHODS:** preoperative MRI images of 57 patients that subsequently underwent surgical treatment in the Russian neurosurgical institute (Saint-Petersburg) in the period 2019–2022 were analyzed. Diagnosis of «diffuse astrocytoma» or «oligodendroglioma» were histologically confirmed in all cases. The analysis of preoperative MRI

data was carried out by two qualified neuroradiologists in St. Petersburg, who checked the presence of the T2 and T2/FLAIR mismatch sign in case of homogeneity in the T2 mode. Patients were included in the main group only in case of a consensus of specialists, further, the histological profile of the removed tumors was assessed and interpreted with the data obtained.

**RESULTS.** T2/FLAIR “mismatch” sign was detected in 28 % of patients. In 92 % of these cases the genetic profile of the tumor was IDH+ and 1p/19q noncodeleted and only in 8 % of cases IDH- and 1p/19q-. The mean age was significantly lower in the group with the T2/FLAIR “mismatch” sign and was 38.6 years ( $p = 0.000214$ ). The T2/FLAIR “mismatch” sign was strongly (92 %) associated with the IDH-mutant Noncodelet molecular subtype.

**CONCLUSION.** The T2/FLAIR “mismatch” sign can be considered as a highly specific non-invasive neuroimaging marker for identifying the molecular genetic subgroup of IDH1+ 1p/19q codeleted low-grade gliomas. This simple analysis of MR data can improve preoperative diagnosis and optimize the tactics of surgical and adjuvant treatment of patients.

**KEY WORDS:** T2/FLAIR mismatch sign, genetic profile predictor, non-invasive neuroimaging biomarker for low-grade gliomas, IDH-mutant diffuse astrocytoma.

*For citation:* V. V. Ramensky, A. Yu. Ulitin, V. Ya. Kalmens, M. V. Dikonenko, V. E. Trofimov, M. A. Mizhurko, E. V. Andreev. T2/FLAIR “mismatch” sign as a neuroimaging marker of the genetic profile of low-grade gliomas. Russian neurosurgical journal. prof. A. L. Polenova. 2023;15(2):81–87. DOI 10.56618/2071–2693\_2023\_15\_2\_81.

### Введение.

Глиомы низкой степени злокачественности представляют собой инфильтративные новообразования головного мозга, которые включают гистологические классы астроцитом и олигодендроглиом. В 2021 году Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) опубликовала очередную классификацию опухолей ЦНС, где глиомы низкой степени злокачественности диагностируются по гистопатологическим и молекулярным признакам, таким как мутация генов изоци-

тратдегидрогеназы (IDH) и коделеции хромосом 1p и 19q [1,2]. IDH-mutant присутствуют в диффузных (ДА) и анапластических астроцитомах (АА) с частотой 60–90 %, во вторичных глиобластомах (ГБ) — 62–84 % [24]. В олигодендроглиомах наличие мутации в генах IDH1/IDH2 как правило связано с присутствием сочетанной делеции 1p19q. IDH-mutant астроцитомы несут мутацию IDH, но не коделецию 1p19q, а астроцитомы IDH-wild type не содержат ни одной из них (рис. 1).



Рис. 1. Алгоритм постановки диагноза глиальных опухолей ЦНС в соответствии с классификацией ВОЗ

Fig. 1. Diagnostic algorithm for low grade glial tumors of the CNS in accordance with the WHO classification

В исследовании М. Sanson и соавт. (2009 г.) мутации в гене IDH1 глиом низкой степени злокачественности рассматривались как прогностический фактор, связанный с увеличением общей продолжительности жизни (ОПЖ), но не безрецидивным периодом (БП) [22]. В другой же работе, в основе которой лежал анализ пациентов с ОДГ и ДА, мутация IDH описана как положительный прогностический маркер как для БП, так и для ОПЖ [23]. Олигодендроглиомы имеют наибольшую чувствительность к химиотерапии и более благоприятный клинический исход, чем глиомы без коделеции 1p19q [3–6]. Астроцитомы IDH-wildtype связаны с худшим клиническим исходом, чем глиомы с мутацией изоцитратдегидрогеназы. IDH-mutant астроцитомы имеют промежуточный клинический результат [5,6]. Попытки определить принадлежность глиом к тому или иному подклассу на основании методов нейровизуализации предпринимались и ранее. Так, в работах Sun Z. L. и соавт. (2015 г.), Lai A. и соавт. (2011 г.) локализация опухоли в лобной доле без распространения за срединные структуры соответствовала большей частоте выявления IDH-mutant глиом [18, 19], а в работе Куканова К.К. и соавт. (2019 г.), при оценке степени распространённости неопластического процесса, локализация патологического процесса перивентрикулярно и/или в мозолистом теле при сохранности базальных ганглиев и таламуса в 80 % случаев соответствовало диагнозу — глиобластома [27]. Кроме того, было установлено, что глиомы IDH-mutant при МР-исследовании имеют более четкие границы, гомогенный сигнал и реже накапливают контрастный препарат [19, 20]. Однако, все эти признаки являются субъективными, неточными и могут носить лишь ориентировочный характер.

Знак «несоответствия» T2/FLAIR, определяемый как наличие гиперинтенсивных сигналов на T2-взвешенном изображении и относительно гипоинтенсивный сигнал на FLAIR (за исключением гиперинтенсивного периферического ободка) был предложен как высокоспецифичный признак, определяющий маркер IDH-mutant астроцитом со специфичностью до 100 % [7,8]. S. H. Patel и соавт. (2017 г.) одни из первых проанализировали 125 МР-изображений пациентов с глиальными опухолями GII/GIII и в 12 % случаев обнаружили «несоответствие» интенсивности МР-сигнала на изображениях в режимах T2 и T2-FLAIR. При морфогенетическом анализе препаратов опухолей у пациентов со знаком «несоответствия» было выявлено, что представленные снимки принадлежали пациентам с IDH mutant nonCodel 1p/19q. (M.P.G. Vroen и соавт., 2018 г.) провели аналогичное исследование, включив в изучаемую группу только глиомы Grade I/II и получили 100 % специфичность признака «несоответствия» T2/FLAIR. Несмотря на заявленную прогностическую значимость знака «несоответствия», некоторые работы выявили возможность ложных результатов. Juratli T.A. и соавт.

(2019 г.) в своём исследовании выявили 28,5 % случаев, в которых признак T2/FLAIR не соответствовал генетической картине [24–26].

Знак «несоответствия» T2/FLAIR можно рассматривать в качестве высокоспецифичного неинвазивного нейровизуализационного маркера для выявления молекулярно-генетической подгруппы опухолей IDH1+ 1p/19q — глиом низкой степени злокачественности. Этот простой анализ МР-данных позволяет улучшить дооперационную диагностику и оптимизировать тактику хирургического лечения пациентов.

**Цель работы.** Оценить достоверность знака «несоответствия» T2/FLAIR в качестве предиктора генетического профиля глиом низкой степени злокачественности.

**Материалы и методы.** Ретроспективно были проанализированы дооперационные МР-изображения 57 пациентов, проходивших хирургическое лечение в РНХИ им. проф. Поленова А.Л. в период 2019–2022 года с подтвержденным гистологически диагнозом «диффузная астроцитома» либо «олигодендроглиома» WHO Grade II. Анализ данных дооперационного МРТ проводился двумя квалифицированными нейрорентгенологами в г. Санкт-Петербург. МРТ изображения рассматривались в T2 и T2-FLAIR режимах. Пациенты были включены в основную группу только в случае единого мнения специалистов о наличии/отсутствии знака несоответствия T2/FLAIR, после чего проводилась оценка гистологического профиля удаленных опухолей и интерпретация с полученными данными. Все изображения были анонимизированы.

Оценивались режимы T2 и T2-FLAIR в каждом исследовании по бинарной системе по параметрам:

- 1) отсутствие подобного паттерна на T2-ВИ (гиперинтенсивный сигнал от центра и периферии образования);
- 2) на T2-FLAIR-ВИ гипоинтенсивный сигнал от центральных отделов и гиперинтенсивный сигнала от периферии образования;
- 3) неоднородность сигнала, обусловленная особенностями строения опухоли: кистозный компонент, зоны некроза и т.д. (неоднородность сигнала не является критерием исключения);
- 4) относительно четкие границы новообразования.

МРТ-заключение было доступно в 46 случаях с гистологически подтвержденной глиомой низкой степени злокачественности.

11 случаев были исключены по следующим критериям: 1) при МРТ-исследовании отсутствовала последовательность T2WI или FLAIR ( $n = 1$ ); 2) недоступное предрезекционное МРТ-обследование ( $n = 3$ ); 3) инфратенториальное расположение глиом низкой степени злокачественности ( $n = 2$ ); 4) статус IDH и 1p/19q был недоступен ( $n = 5$ ).

В итоге, для этого анализа было включено, в общей сложности, 46 случаев глиом низкой степени злокачественности.

**Анализ изображений.**

МРТ-исследования были проанализированы двумя независимыми нейрорентгенологами различных организаций (Филиал ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» — РНХИ им. проф. А. Л. Поленова; СПб ГУЗ «Городской клинический онкологический диспансер»). Нейрорентгенологи изучили представленные снимки без информации о гистопатологическом и молекулярном заключении. В случае разногласий два рецензента обсуждали выводы до достижения консенсуса. Были определены следующие МР-характеристики глиом низкой степени злокачественности:

- 1) наличие или отсутствие однородной интенсивности сигнала на T2WI;
- 2) наличие или отсутствие полного/почти полного гиперинтенсивного сигнала на T2WI и относительно гипоинтенсивного сигнала на FLAIR, за исключением гиперинтенсивного периферийного обода («несоответствие» T2/FLAIR);
- 3) края поражения четкие/ нечеткие;
- 4) наличие или отсутствие перитуморального отека.

**Гистопатологическая классификация**

Гистологическое исследование проводилось квалифицированным патоморфологом 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 46 биопсийных материалов от операций, проведенных в РНХИ им. проф. А. Л. Поленова у пациентов с подтвержденным диагнозом «диффузная астроцитома/олигодендроглиома» WHO Grade II. Материал был фиксирован в 10 % растворе нейтрального формалина и залит в парафин. Для установки мутационного статуса гена IDH1, был использован метод ПЦР. Всем группам был выполнен пересмотр гистологических препаратов от операций. Материалом для морфологического и иммуногистохимического исследований служила опухолевая ткань, которая бралась интраоперационно. Число фрагментов составило от 3 до 5 кусочков из одного опухолевого

узла, в зависимости от локализации опухоли, размеров новообразования и объема выполняемой циторедукции. Образцы оценивались на клеточность, отек, гемосидерин, микрокисты, муцин, вакуолизацию и изменения структуры сосудов.

**Результаты.** После обработки полученных данных, исключения из исследования пациентов не удовлетворяющих условию, окончательный список составил 46 пациентов (80,7 %) с глиомами низкой степени злокачественности, в том числе 37 (80,4 %) с диффузной астроцитомой и 9 (19,6 %) с олигодендроглиомой. Средний возраст пациентов в общей группе составил 43,7 года (варьировал от 20 до 75 лет). В общей группе было 24 женщины и 22 мужчин. IDH-mutant была выявлена в 37 случаях (80,4 %), не выявлена в 9 случаях (19,6 %). Коделеция 1p/19q была исследована в 9 (19,5 %) случаях и была выявлена у 7 (77,7 %) пациентов и не обнаружена у 2 (22,3 %) пациентов. Среди всех пациентов, которым проводилось тестирование статуса мутации IDH и коделеции 1p/19q, генетический профиль опухоли IDH1+ и 1p/19q- был выявлен в 37 случаях. При исследовании МР-изображений 46 пациентов знак «несоответствия» интенсивности сигнала в режимах T2 и T2-FLAIR был выявлен у 13 (28 %) пациентов (рис. 1, 2). Во всех остальных случаях подобного «несоответствия» не наблюдалось, либо оно было неубедительным. В 12 случаях генетический профиль опухоли был IDH+ и 1p/19q- (92 %) и лишь в 1 (8 %) IDH- и 1p/19q-. При сравнении возраста пациентов в общей группе и в подгруппе с верифицированным по данным МРТ знаком «несоответствия» T2 и T2-FLAIR было установлено, что в данной подгруппе средний возраст был достоверно ниже и составил 38,6 года (двусторонний t-тест для независимых групп,  $p = 0,000214$ ). В подгруппе было 5 женщин и 8 мужчин, различия не достигали статистической достоверности (тест  $\chi^2$  двусторонний для сравнения пропорций в двух независимых группах  $\chi^2(1) = 0,637$ ,  $p = 0,425$ ). Знак «несоответствия» T2/FLAIR был в значительной степени (92 %) связан с молекулярным подтипом IDH-mutant Noncodel.

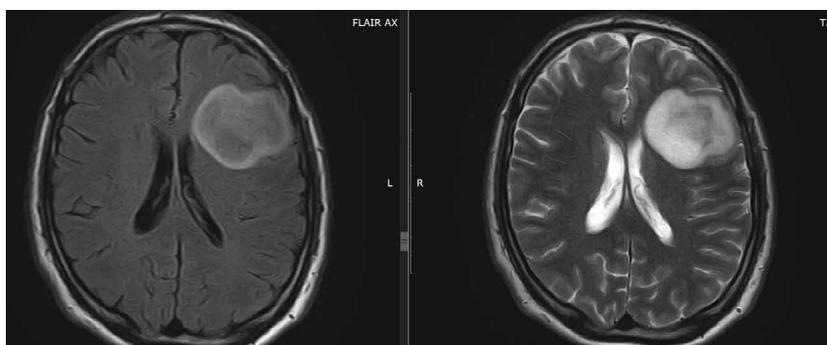


Рис. 2. Пример знака «несоответствия» T2/FLAIR. Пациент с IDH-mutant астроцитомой в левой лобной доле. Справа показано изображение, взвешенное по T2, а слева — изображение FLAIR.

Pic. 2. Example of T2/FLAIR mismatch. The patient with an IDH-mutant astrocytoma in the left frontal lobe. T2-weighted image is shown on the right and the FLAIR image is shown on the left.

**Обсуждение.** Полученные результаты показали, что среди глиом низкой степени злокачественности знак «несоответствия» T2/FLAIR представляет собой специфический маркер для молекулярного подтипа IDH-mutant Noncode1 глиом. Развитие радиогеномных знаков в глиомах низкой степени злокачественности прогрессирует в последние годы [10]. Так, в работе Lee, M. K. и соавт. (2019 г.), на примере 231 пациента было продемонстрировано то, что коэффициент диффузии коррелирует со статусом мутации IDH [9,11]. Установлено, что IDH-wildtype глиомы имеют значительно более высокий показатель локального объема крови, чем IDH-mutant. В работе Chong Hyun, S. и соавт. (2018 г.), была продемонстрирована роль МР-спектроскопии, как специфического метода для диагностики IDH-mutant глиом [8–12]. Знак «несоответствия» T2/FLAIR, по данным ряда авторов (Goyal, A., M.P.G. Broen, Patel, S. H. и соавт.), это один из радиогеномных маркеров, который наиболее специфичен для глиом низкой степени злокачественности в 100 % для предоперационной диагностической визуализации IDH-mutant астроцитом [7,8,13]. M.P.G. Broen и соавт. [14] в своих работах сообщают о высокой встречаемости названного признака — 25 %. Еще более высокий процент встречаемости признака в группе IDH-mutant астроцитом Grade II получен в работе S. Deguchi и соавт. [18] и составил 45 %. В нашем исследовании частота изучаемого признака оказалась несколько ниже и составила 28 % у пациентов пролеченных в РНХИ им. проф. Поленова А. Л. В период 2019–2022 г. При этом в нашей когорте знак «несоответствия» T2/FLAIR представлял собой высокоспецифичный маркер визуализации для IDH-mutant астроцитом со специфичностью 92 %.

Причина, по которой фенотипы на FLAIR-изображении различаются в одних и тех же IDH-mutant астроцитомах, остается неясной. Patel S. H. и соавт. (2017 г.) предположили, что знак «несоответствия» T2/FLAIR может быть связан с повышенным уровнем белка рапамицина у млекопитающих. Однако, их данные были лишь предварительными и не нашли подтверждения при лабораторном исследовании данного белка. Гистологический анализ 30 случаев IDH-mutant астроцитом работе Patel S. H., и соавт., (2017 г.) выявил наличие большого количества микрокист опухоли, коррелирующего со знаком «несоответствия» T2/FLAIR в сравнении с отрицательным результатом ( $p = 0,128$ ) [7]. В нашей когорте в половине случаев IDH-mutant астроцитом не удалось выявить знака «несоответствия» T2/FLAIR, что согласуется с предыдущими работами [7,8]. T.A. Juratli и соавт. (2019 г.) в своей работе выявили знак «несоответствия» T2/FLAIR в 73 % случаев (для сравнения: в работе S. H. Patel — в 12 %), при этом у 29 % пациентов со знаком «несоответствия» T2/FLAIR молекулярно-генетический анализ опухоли выявил и мутацию IDH1, и коделецию 1p/19q [16], продемонстрировав 100 % положительную прогностическую значимость (ни у

одного из данной когорты пациентов не была обнаружена опухоль с IDH-wildtype). A. Goyal и соавт. (2019 г.) провели метаанализ нескольких исследований, посвященных изучению знака «несоответствия» T2/FLAIR и на клиническом материале, выполненный у 746 пациентов, установили, что данный МР-признак обладает высокой специфичностью (98,5 %) и низкой чувствительностью (33,7 %) для выявления генотипа IDH1+ и 1p/19q-. Авторы заявляют о том, что знак «несоответствия» T2/FLAIR — высокоспецифичный маркер с низкой чувствительностью для выявления мутации IDH, но не коделеции 1p/19q [20].

Наше исследование имеет несколько ограничений. Во-первых, ретроспективный характер анализа связан с предвзятостью при отборе пациентов. В частности, мы исключили пациентов без соответствующей МРТ с FLAIR и T2-взвешенным изображением или молекулярной информацией о статусе мутации IDH1 и коделеции 1p19q в соответствии с классификацией ВОЗ 2016 года. Во-вторых, у некоторых пациентов в исследованиях наблюдались различия в параметрах визуализации, что может повлиять на оценку МРТ. Наконец, исследование включало относительно небольшое количество случаев глиом низкой степени злокачественности. Наш вывод о том, что знак «несоответствия» T2/FLAIR идентифицирует молекулярное подмножество глиом с гораздо более благоприятным прогнозом для выживаемости, чем глиома IDH-wildtype, что может предоставить полезную информацию клиницистам в первоначальной диагностической оценке пациентов.

**Заключение.** Знак «несоответствия» T2/FLAIR можно рассматривать в качестве высокоспецифичного неинвазивного нейровизуализационного биомаркера для выявления молекулярно-генетической подгруппы опухолей IDH1+ 1p/19q — глиом низкой степени злокачественности. Этот простой анализ МР-данных позволяет улучшить дооперационную диагностику и оптимизировать тактику хирургического лечения пациентов.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов. **Conflict of interest.** The author declares no conflict of interest.

**Финансирование.** Исследование проведено без спонсорской поддержки. **Financing.** The study was performed without external funding.

**Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики.** Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании. **Compliance with patient rights and principles of bioethics.** All patients gave written informed consent to participate in the study.

**ORCID авторов / ORCID of authors**

Раменский Владислав Владимирович/  
Ramenskiy Vladislav Vladimirovich  
<https://orcid.org/0000-0002-6869-5078>

Улитин Алексей Юрьевич/Ulitin Alexey Yurievich  
<https://orcid.org/0000-0002-8343-4917>

Кальменс Вячеслав Яковлевич/  
Kaltmens Vyacheslav Yakovlevich  
<https://orcid.org/0000-0002-3500-5325>

Диконенко Михаил Викторович/  
Dikonenko Mikhail Viktorovich  
<https://orcid.org/0000-0002-8701-1292>

Трофимов Валерий Евгеньевич/Trofimov Valery Evgenievich  
<https://orcid.org/0000-0003-3572-743X>

Мижурко Мария Алексеевна/Mizhurko Maria Alekseevna  
<https://orcid.org/0009-0000-2238-1746>

Андреев Евгений Валерьевич/Andreev Evgeny Valerievich  
<https://orcid.org/0000-0003-3495-9036>

## Литература/ References

- Wen PY, Packer RJ. The 2021 WHO Classification of Tumors of the Central Nervous System: clinical implications. *Neuro Oncol.* 2021 Aug 2;23(8):1215–1217. doi: 10.1093/neuonc/noab120. PMID: 34185090; PMCID: PMC8328017.
- Louis DN, Perry A, Wesseling P, Brat DJ, Cree IA, Figarella-Branger D, Hawkins C, Ng HK, Pfister SM, Reifenberger G, Soffietti R, von Deimling A, Ellison DW. The 2021 WHO Classification of Tumors of the Central Nervous System: a summary. *Neuro Oncol.* 2021 Aug 2;23(8):1231–1251. doi: 10.1093/neuonc/noab106. PMID: 34185076; PMCID: PMC8328013.
- Shaw, E. G. et al. Randomized trial of radiation therapy plus procarbazine, lomustine, and vincristine chemotherapy for supratentorial adult low-grade glioma: initial results of RTOG 9802. *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology* 30, 3065–3070, <https://doi.org/10.1200/jco.2011.35.8598> (2012).
- van den Bent, M. J. et al. Chromosomal anomalies in oligodendroglial tumors are correlated with clinical features. *Cancer* 97, 1276–1284, <https://doi.org/10.1002/cncr.11187> (2003).
- Suzuki, H. et al. Mutational landscape and clonal architecture in grade II and III gliomas. *Nature Genetics* 47, 458, <https://doi.org/10.1038/ng.3273> (2015).
- Brat, D. J. et al. Comprehensive, Integrative Genomic Analysis of Diffuse Lower-Grade Gliomas. *N Engl J Med* 372, 2481–2498, <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1402121> (2015).
- Patel, S. H. et al. T2-FLAIR Mismatch, an Imaging Biomarker for IDH and 1p/19q Status in Lower-grade Gliomas: A TCGA/TCIA Project. *Clinical cancer research: an official journal of the American Association for Cancer Research* 23, 6078–6085, <https://doi.org/10.1158/1078-0432.Ccr-17-0560> (2017).
- Broen, M. P. G. et al. The T2-FLAIR mismatch sign as an imaging marker for non-enhancing IDH-mutant, 1p/19q-intact lower-grade glioma: a validation study. *Neuro Oncol* 20, 1393–1399, <https://doi.org/10.1093/neuonc/noy048> (2018).
- Lee, M. K. et al. Advanced imaging parameters improve the prediction of diffuse lower-grade gliomas subtype, IDH mutant with no 1p/19q codeletion: added value to the T2/FLAIR mismatch sign. *European radiology*, <https://doi.org/10.1007/s00330-019-06395-2> (2019).
- Juratli, T. A. et al. Radiographic assessment of contrast enhancement and T2/FLAIR mismatch sign in lower grade gliomas: correlation with molecular groups. *J Neurooncol* 141, 327–335, <https://doi.org/10.1007/s11060-018-03034-6> (2019).
- Leu, K. et al. Perfusion and diffusion MRI signatures in histologic and genetic subtypes of WHO grade II–III diffuse gliomas. *J Neurooncol* 134, 177–188, <https://doi.org/10.1007/s11060-017-2506-9> (2017).
- Chong Hyun, S. et al. 2-Hydroxyglutarate MR spectroscopy for prediction of isocitrate dehydrogenase mutant glioma: a systemic review and meta-analysis using individual patient data. *Neuro Oncol* 20, 1573–1583, <https://doi.org/10.1093/neuonc/noy113> (2018).
- Goyal, A. et al. The T2-FLAIR-mismatch sign as an imaging biomarker for IDH and 1p/19q status in diffuse low-grade gliomas: a systematic review with a Bayesian approach to evaluation of diagnostic test performance. *Neurosurg Focus* 47, E13, <https://doi.org/10.3171/2019.9.Focus19660> (2019).
- 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>
- 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).
- 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 NeuroOncol.* 2019; 141 (2): 327–335.
- 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>
- 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.
- 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.
- Reyes-Botero G., Dehais C., Idbaih A., Martin-Duverneuil N., Lahutte M., Carpentier C., Letouzé E., Chinot O., Loiseau H., Honnorat J., Ramirez C., Moyat E., Figarella-Branger D., Ducray F.; POLA Network. Contrast enhancement in 1p/19q-codeleted anaplastic oligodendro gliomas 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>
- Molenaar R.J. The combination of IDH1 mutations and MGMT methylation status predicts survival in glioblastoma better than either IDH1 or MGMT alone / R. J. Molenaar, D. Verbaan, S. Lamba //

- Neuro-Oncology.— 2014. — Vol. 16.— № 9. — P. 1263–1273.
22. Sanson M. Isocitrate dehydrogenase 1 codon 132 mutation is an important prognostic biomarker in gliomas /M. Sanson, Y. Marie, S. Paris // *Journal of Clinical Oncology*.— 2009. — Vol. 27.— № 25. — P. 4150–4154
23. Metellus P. Prognostic impact of O6-methylguanine-DNA methyltransferase silencing in patients with recurrent glioblastoma multiforme who undergo surgery and carmustine wafer implantation: a prospective patient cohort / P. Metellus, B. Coulibaly, I. Nanni // *Cancer*.— 2009. — Vol. 115.— № 20. — P. 4783–4794.
24. 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>
25. Onishi S, Amatya VJ, Kolakshyapati M, Takano M, Yonezawa U, Taguchi A, et al.. T2-FLAIR mismatch sign in dysembryoplasticneuroepithelial tumor. *Eur J Radiol* 2020; 126: 108924. doi: 10.1016/j.ejrad.2020.108924
26. Juratli TA, Tummala SS, Riedl A, Daubner D, Hennig S, Penson T, et al. Radiographic assessment of contrast enhancement and T2/FLAIR mismatch sign in lower grade gliomas: correlation with molecular groups. *J Neurooncol* 2019; 141: 327–35. doi: 10.1007/s11060-018-03034-6
27. Куканов К.К., Тастанбеков М.М., Сафаров Б.И., Пустовой С.В., Улитин А.Ю., Песков В.А., Лавровский П.В., Яковенко И.В., Кондаков Е.Н., Олюшин В.Е., Себедев К.И., Берснев В.П. Анализ геморрагических осложнений при стереотаксической биопсии опухолей головного мозга. *Российский нейрохирургический журнал им. профессора А.Л. Поленова*. 2019;11(4):37–46. eLIBRARY ID: 41499416 EDN: RFTDFT [Kukanov K. K., Tastanbekov M. M., Safarov B. I., Pustovoi S. V., Ulitin A. Yu., Peskov V. A., Lavrovsky P. V., Yakovenko I. V., Kondakov E. .N., Olyushin V. E., Sebelev K. I., Bersnev V. P. Analysis of hemorrhagic complications in stereotaxic biopsy of brain tumors. *Rossiiskii neirokhirurgicheskii zhurnal im. professora A. L. Polenova*.2019;11(4):37–46. eLIBRARY ID: 41499416 EDN: RFTDFT (In Russ.)]