



«ПЕРВИЧНЫЕ» И «ВТОРИЧНЫЕ» АНАПЛАСТИЧЕСКИЕ ГЛИОМЫ: СУЩЕСТВУЮТ ЛИ ОТЛИЧИЯ В БИОЛОГИЧЕСКОМ ПОВЕДЕНИИ?

А. Ю. Беляев, П. Н. Шмаков, С. А. Галстян, Г. Л. Кобяков,
И. Н. Пронин, Д. Ю. Усачев

Федеральное государственное автономное учреждение «НМИЦ нейрохирургии
им. Н. Н. Бурденко» Министерства Здравоохранения Российской Федерации, Москва, Россия

РЕЗЮМЕ

АКТУАЛЬНОСТЬ ПРОБЛЕМЫ. На фоне относительно хорошо изученных различий в биологическом поведении первичных и вторичных глиобластом, а также влияния наличия IDH-мутации на прогноз лечения и частоты ее встречаемости в этих двух группах опухолей, нам не удалось обнаружить работ, посвященных поиску различий в течении заболевания для первичных и вторичных анапластических астроцитом (АА) и олигодендроглиом (АО).

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ. В настоящее исследование вошли 79 пациентов с первичной АА или АО и 56 больных с вторичной АА или АО, возникшей в результате гистологически доказанной трансформации диффузной астроцитомы или олигодендроглиомы, соответственно. Пациенты в двух группах получили практически идентичное хирургическое лечение и адъювантную терапию по общепринятой для злокачественных глиом схеме.

РЕЗУЛЬТАТЫ. При анализе общей и безрецидивной выживаемости стало очевидно, что анапластические астроцитомы повторяют закономерности, характерные для первичных и вторичных глиобластом, в то время как анапластические олигодендроглиомы демонстрируют менее четкие различия в этих двух разных по происхождению группах.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. В настоящей работе впервые проанализированы отличия в биологическом поведении первичных и вторичных анапластических астроцитом и олигодендроглиом. Меньшая схожесть паттернов прогрессии первичных и вторичных АО и глиобластом (в отличие от АА), по-видимому, обусловлена их более благоприятным биологическим поведением.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: анапластические астроцитомы, анапластические олигодендроглиомы, первичные и вторичные опухоли, общая и безрецидивная выживаемость.

Для цитирования: Беляев А. Ю., Шмаков П. Н., Галстян С. А., Кобяков Г. Л., Пронин И. Н., Усачев Д. Ю. «Первичные» и «вторичные» анапластические глиомы: существуют ли отличия в биологическом поведении? Российский нейрохирургический журнал им. проф. А. Л. Поленова. 2022;14(1-2):8–13

PRIMARY AND SECONDARY ANAPLASTIC GLIOMAS: IS THERE A DIFFERENCE IN THE NATURAL COURSE OF THE DISEASE?

A. Yu. Belyaev, P. N. Shmakov, S. A. Galstyan, G. L. Kobiakov, I. N. Pronin, D. Yu. Usachev
Burdenko Neurosurgery Center, Moscow, Russia.

ABSTRACT

BACKGROUND. Despite the difference in the natural course of the disease for primary and secondary glioblastomas (as well as for IDH-mutant and IDH-wild type tumors) is well known, little attention has been given to study differences in progression-free (PFS) and overall survival (OS) for primary and secondary anaplastic astrocytomas (AA) and anaplastic oligodendrogliomas (AO).

MATERIALS AND METHODS. This study was based on 79 patients with primary AA or AO and secondary aforementioned tumors, developing as a result of malignant progression of diffuse astrocytoma or oligodendroglioma, respectively. Patients from both groups were treated identically — surgery followed by adjuvant treatment.

RESULTS. Analysis of PFS and OS in these groups revealed that AAs largely followed the pattern well established for glioblastomas, meanwhile AOs demonstrated less vivid difference between primary and secondary tumors.

CONCLUSION. This is a pioneering work aiming to study differences between primary and secondary anaplastic tumors.

KEY WORDS: anaplastic astrocytomas, anaplastic oligodendrogliomas, primary and secondary tumors, progression-free survival, overall survival. Primary and secondary AAs demonstrated similar natural course of the disease with glioblastomas, meanwhile AOs followed it less vividly — most probably, due to the less malignant tumor behavior.

For citation: Belyaev A. Yu., Shmakov P. N., Galstyan S. A., Kobiakov G. L., Pronin I. N., Usachev D. Yu. Primary and secondary anaplastic gliomas: is there a difference in the natural course of the disease? The Russian Neurosurgical Journal named after prof. A. L. Polenov. 2022;14(1-2): 2022;14(1-2):8–13

Список сокращений:

АА — анапластическая астроцитома
АО — анапластическая олигодендроглиома
ГБ — глиобластома
ДА — диффузная астроцитома
ОДГ — олигодендроглиома
IDH — isocitrate dehydrogenase
WHO — World Health Organization

Актуальность работы

Процесс глиоматоза к настоящему моменту изучен достаточно хорошо и его концепция представлена в ряде публикаций [1,2]. Согласно ей, диффузные глиомы grade II подвергаются спонтанной злокачественной трансформации в опухоли более высокого grade (анапластические глиомы или глиобластомы) в 23–72 % случаев и средний срок трансформации составляет 2,7–5,4 года [3–6].

Этот процесс злокачественной трансформации глиом более низкого grade в глиобластомы, а также отличия в биологическом поведении «первичных» (de novo) и «вторичных» глиобластом изучены достаточно подробно [7]. При этом работы, освещающие трансформацию глиомы grade II в глиомы grade III встречаются существенно реже, а исследований, посвященных анализу различий в биологическом поведении «первичных» и «вторичных» анапластических глиом нам не удалось обнаружить.

Материалы и методы

Исследование носило ретроспективный характер. В основную группу вошли 56 пациентов, оперированных в ФГАУ «НМИЦ нейрохирургии им. Н.Н. Бурденко» МЗ РФ по поводу анапластической астроцитомы (АА) или анапластической олигодендроглиомы (АО), которые ранее перенесли удаление диффузной астроцитомы (ДА) или олигодендроглиомы (ОДГ), соответственно, той же анатомической локализации. В ряде случаев первая операция (по поводу глиомы grade II) проводилась вне Центра нейрохирургии, но все препараты были пересмотрены в лаборатории нейроморфологии Центра и диагноз глиомы grade II был подтвержден. В контрольную группу вошли 79 пациентов с «первичными» АА и АО. Характеристики обеих групп представлены в таблице 1.

Установление гистологического диагноза производилось в соответствии с Классификацией опухолей центральной нервной системы Всемирной организации здравоохранения 2021 года (светооптическая микроскопия парафиновых срезов, окрашенных гематоксилином и эозином, иммуногистохимическое исследование, определение мутации IDH-1 и ко-делеции 1p/19q). Гистологическое исследование проводилось двумя квалифицированными патоморфологами после окраски препаратов гематокси-

лин-эозином и подсчета индекса пролиферативной активности. Окончательный диагноз устанавливался на основании совокупности морфологических и молекулярно-генетических исследований. Материалом для исследования послужили 135 биопсийных материалов от прооперированных 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). Для установки мутационного статуса гена IDH1–1 в ряде случаев было проведено иммуногистохимическое исследование с антителами Anti-IDH1 R132H (clone H09) (dianova), в оставшихся случаях исследование мутации IDH1 R132H было проведено методом ПЦР в реальном времени с использованием самостоятельно подобранных праймеров и зондов. Определение ко-делеции 1p/19q было выполнено методом флуоресцентной гибридизации in situ с использованием пробы ZytoLight Glioma 1p/19q Probe Set (ZytoVision).

Результаты исследования

Группа 1 — пациенты со «первичной» анапластической глиомой. В этой группе было 38 женщин и 41 мужчина. Средний возраст составил 44 года. Среди пациентов этой группы было 49 с АА (62 %) и 30 с АО (38 %). Мутация IDH1 выявлена у 13 больных с АА (27 %). Всем пациентам первой группы проводилось хирургическое лечение, причем в 8 случаях выполнена СТБ опухоли, а в 71 — ее удаление. В послеоперационном периоде пациентам проводилась адьювантная терапия: лучевая терапия выполнена в 64 случаях (37 АА и 27 АО), 7 пациентам она не проводилась, по 8 нет информации о данном виде лечения. Из 64 случаев проведенной лучевой терапии в 61 она выполнена по протоколу (60 Гр). Химиотерапия проводилась 59 пациентам (36 АА и 23 АО), не выполнялась в 11 случаях и для 9 больных нет информации об этом виде лечения. Среди 59 больных в 41 случае темозоломид был выбран как единственный препарат для химиотерапии, в 13 случаях применялась схема PCV, в 2 — авастин, в 1 — препараты нитрозомочевины, в 1 — комбинация препаратов и в 1 нет данных о точной схеме химиотерапии. Рецидив опухоли зарегистрирован у 20 пациентов (25,3 %), у 50 признаков рецидива не было и у 9 больных нет данных. Из 20 больных с рецидивом 14 были пациенты с АА (70 %) и 6 — пациенты с АО (30 %). Средний срок до рецидива составил 18,2 месяца в общей группе, 14,3 месяца в группе АА и 22,3 месяца в группе АО.

Лишь 3 из 20 пациентов с рецидивом опухоли подверглись проведению повторной операции; в остальных 17 случаях, как и в группе 1, анатоми-

ческая локализация не позволяла провести хирургическое вмешательство. Данные об общей выживаемости были доступны для 72 пациентов и среднее ее значение составило 16,8 месяца (12,9 месяца для АА и 22 месяца для АО).

Группа 2 — пациенты со «вторичной» анапластической глиомой. В этой группе было 56 пациентов, из них 33 женщины и 23 мужчины. Средний возраст составил 41,9 лет. Во всех случаях — операции по поводу глиомы grade II и глиомы grade III — проводилось удаление опухоли. У 30 пациентов была диагностирована диффузная астроцитома, впоследствии трансформировавшаяся в АА, из них у 24 больных выявлена мутация IDH1 (80 %); 26 больным установлен диагноз олигодендроглиомы, которая впоследствии перенесла злокачественную трансформацию в АО. Средний срок трансформации глиомы из grade II в grade III составил 79 месяцев, причем в группе АА он составил 62,6 месяца, а в группе АО — 98,6 месяцев.

Лучевая терапия (ЛТ) проведена 39 пациентам (69,6 %), причем в 30 случаях пациенты получили полный курс по протоколу лечения — 60 Гр, в 5 случаях он был редуцированным и в 4 детальной информации о лучевом лечении не было. ЛТ проведена 18 пациентам с АО (69,23 %) и 21 пациенту с АА (70 %). У 3 пациентов с АА и 1 с АО нет данных о возможной ЛТ после второй операции.

Химиотерапия выполнена 47 пациентам (83,9 %), преимущественно для лечения использовался темозоломид (43 случая) и схема PCV — прокарбазин,

ломустин, винкристин (4 случая). Химиотерапия проведена 21 пациенту с АО (80,7 %) и 27 пациентам с АА (90 %).

Несмотря на проводимое лечение, рецидив опухоли (анапластической глиомы grade III) был зарегистрирован в 25 случаях (44,6 %), у 24 пациентов (42,8 %) к моменту окончания наблюдения рецидива не было и для 7 больных (12,5 %) информация о рецидиве заболевания оказалась недоступной. Средний срок до рецидива составил 24,5 месяца в общей группе, 24,7 месяца в группе АА и 24,3 месяца в группе АО.

Среди пациентов с рецидивом опухоли 9 больных имели диагноз АО (36 %) и 16 пациентов — АА (34 %). Повторная операция по поводу рецидива опухоли была проведена лишь 4 больным, поскольку в остальных случаях размеры и локализация опухоли не позволяли провести безопасное (суб)тотальное ее удаление.

К моменту окончания исследования 37 пациентов оказались живы, 16 скончались, 3 были недоступны для сбора катamnестических сведений (все трое АО). Среди выживших АА и АО распределились примерно в равном соотношении (19 и 18 пациентов соответственно), среди скончавшихся больных было 11 с АА и 5 с АО. Данные об общей выживаемости были доступны для 49 пациентов и среднее ее значение составило 39,7 месяца (37 месяцев для АА и 40 месяцев для АО).

Характеристика пациентов и результаты исследования представлены в Таблице 1.

Таблица 1. Характеристика исследуемых групп.
Table 1. Patients' characteristics.

	Первичные опухоли	Вторичные опухоли
Гистология		
АА	48	30
(% IDH+)	(27% IDH+)	(80% IDH+)
АО	31	26
Операция		
удаление	90%	100%
СТБ	10%	0%
Лучевая терапия	64 (81%)	39 (69,6%)
АА	37	21
АО	27	18
Химиотерапия	59 (74,7%)	47 (83,9%)
АА	36	27
АО	23	21
Рецидив	20 (25,3%)	25 (44,6%)
Средний срок до рецидива, мес	18.2 (14.3–23.6; CI 95%)	24.5 (12.9–32.3; CI 95%)
АА	14.3 (9.0–20.9; CI 95%)	24.7 (9.3–34.4; CI 95%)
АО	22.3 (17.5–28.9; CI 95%)	24.3 (12.3–33.8; CI 95%)
Общая выживаемость, мес	16.8 (12.0–20.7; CI 95%)	39.7 (29.6–42.4; CI 95%)
АА	12.9 (7.6–19.8; CI 95%)	36.95 (29.10–52.70; CI 95%)
АО	22.2 (15.6–28.9; CI 95%)	40.05 (28.10–41.80; CI 95%)

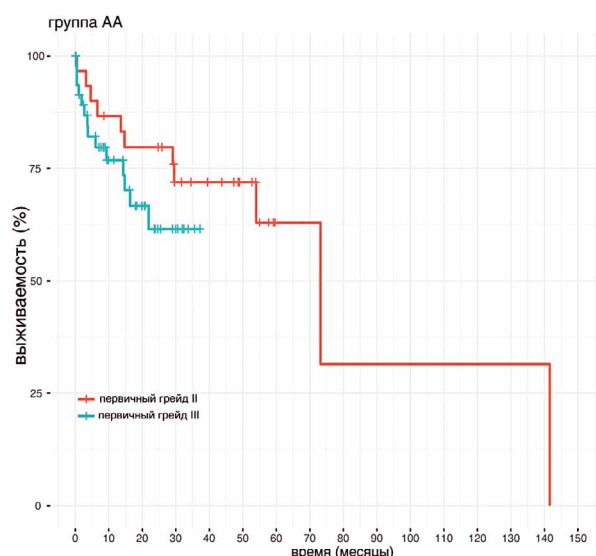


Рис. 1. Кривые Каплана-Майера для пациентов с первичной и вторичной анапластической астроцитомой.

Fig. 1. Progression-free and overall survival for patients with anaplastic astrocytoma

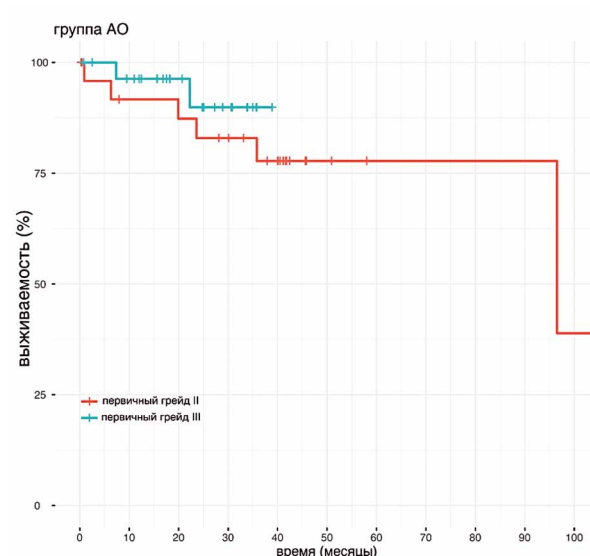


Рис. 2. Кривые Каплана-Майера для пациентов с первичной и вторичной анапластической олигодендроглиомой.

Fig. 2. Progression-free and overall survival for patients with anaplastic oligodendroglioma

Кривые Калана-Майера для пациентов с анапластическими астроцитомами и анапластическими олигодендроглиомами представлены на рисунках 1 и 2 соответственно.

Обсуждение.

Более 80 лет назад — в 1940 году — немецкий нейроморфолог Scherer впервые описал «первичные» и «вторичные» глиобластомы и указал на отличия в их биологическом поведении [8,9].

Согласно результатам многочисленных исследований, первичные и вторичные глиобластомы развиваются по-разному [10,11]. При этом, однако, до открытия мутации IDH1 как маркера вторичной глиобластомы, различные паттерны генетических мутаций и aberrаций не позволяли однозначно разделить эти 2 подтипа [12,13]. Последующие исследования показали, что эти мутации выявляются достаточно часто (более чем в 80 % случаев) во вторичных глиобластомах и очень редко (менее 5 % случаев) в первичных [14,15]. Работ, посвященных изучению данной закономерности для анапластических астроцитов, нам обнаружить не удалось.

В настоящее время в научной среде общепризнанным является мнение о том, что наличие в опухоли мутации IDH есть определяющий признак вторичного характера возникновения глиобластомы, причем более объективный и достоверный, чем клинические и/или патоморфологические критерии [7]. Также все чаще высказываются мнения о том, что вторичные глиобластомы без мутации IDH1 развиваются путем трансформации анапластической астроцитомы в более злокачественную форму, а вторичные глиобластомы с названной мутацией — путем озлокачествления диффузной астроцитомы grade II [12]. Таким образом, остается вероятность того, что некоторые опухоли, ди-

агностированные как анапластические астроцитомы, на самом деле являются первичными глиобластомами, а ошибочный диагноз обусловлен непопаданием в биоптат ключевых для глиобластомы изменений (некроз, микроваскулярная пролиферация и т.д.). До открытия IDH1-мутации основанием для отнесения глиобластомы в группу первичных или вторичных опухолей являлись ее клинические проявления: первичными называли глиобластомы, если такой морфологический диагноз устанавливался при первой операции и при этом не имелось нейровизуализационных и/или патоморфологических доказательств малигнизации ранее существовавшей опухоли — диффузной или анапластической астроцитомы [10,11]. Процент вторичных глиобластом был в тот период времени достаточно низким — по результатам ряда исследований, не превышал 5 % [10, 16]. Если же в качестве критерия установления диагноза вторичной глиобластомы использовать наличие IDH1-мутации, то эта цифра, подсчитанная на основании клинических наблюдений, составляет 6–13 % [13,14, 17,18].

Общее количество пациентов с диффузными и анапластическими глиомами почти в 2 раза превышает число пациентов с вторичными глиобластомами [19,20]. Это отчасти объясняется тем фактом, что в ряде случаев пациенты погибают от первичной опухоли, до ее трансформации в более злокачественную форму.

Различия между первичными и вторичными глиобластомами достаточно четкие и прослеживаются по ряду параметров. Полученные в нашем исследовании результаты для первичных и вторичных АА и АО согласуются с этим утверждением, однако демонстрируют не столь значимые различия между данными группами опухолей.

Возраст пациента: для первичных глиобластом в среднем составляет 56–62 года, для вторичных 31–48 лет; в нашей работе возраст пациентов отличался не столь существенно — 44 и 49 лет для первичных и вторичных опухолей, соответственно.

Глиобластомы чаще развиваются у мужчин (пропорция М/Ж варьирует от 1,28 до 1,32). При этом диффузные астроцитомы, в сравнении с глиобластомами, поражают мужчин существенно реже (М/Ж = 1,17). Это отражается и в половой принадлежности первичных и вторичных глиобластом: индекс М/Ж в этих группах составляет 1,46 и 1,12 соответственно [10,21]. В настоящем исследовании индексы половой принадлежности М/Ж для первичных и вторичных опухолей составили 1,08 и 0,7 соответственно. Если оставить для анализа только пациентов с АА, то названные индексы изменятся до значений 1,8 и 0,76 для первичных и вторичных АА соответственно, что согласуется с установленным соотношением для первичных и вторичных глиобластом.

Клиническая манифестация в случае первичных глиобластом в 2/3 случаев составляет менее 3 месяцев [11], а вторичных — в среднем 16,8 месяцев [10]. В нашем исследовании этот показатель был доступен только для второй группы (вторичные опухоли) и составил 19,2 месяца.

Эффективность лечения пациентов с вторичной глиобластомой существенно выше, поскольку показатели общей выживаемости в этой группе практически в 2 раза выше, чем у пациентов с первичными одноименными опухолями (27,1–31 месяц против 11,3 месяца) [12,13]. По результатам нашего исследования, безрецидивная выживаемость для анапластических астроцитом в группе первичных и вторичных опухолей отличалась значимо (14,3 месяца против 24,7 месяцев), а для анапластических олигодендроглиом этот показатель был почти идентичен (22,3 месяца против 24,3 месяца). При этом показатели общей выживаемости не отклонялись от тенденции, установленной для первичных и вторичных глиобластом: для анапластических астроцитом этот показатель в группе вторичных опухолей почти в 3 раза (12,9 и 37 месяцев) превышал аналогичный в группе первичных, а для анапластических олигодендроглиом — почти в 2 раза (22,2 и 40 месяцев).

В целом, оценка подобных взаимоотношений в группах первичных и вторичных АА и АО затруднена ввиду очень редкой встречаемости названных опухолей: по данным CBTRUS [19], частота встречаемости анапластической астроцитомы составляет лишь 1,7 % от всех опухолей ЦНС, а анапластической олигодендроглиомы — около 0,5 %. К тому же исследования, основанные на крупных сериях пациентов с АА и АО, базировались на гистологическом диагнозе, а не на молекулярном [22,23]. Кроме того, как уже было сказано выше, никто из исследователей не ставил задачей проследить различия в биологическом поведении первичных и вторичных АА и АО.

В целом, полученные нами результаты по безрецидивной выживаемости для АО согласуются с результатами ранее проведенных исследований — в работе Shin et al. [24] этот показатель составил 24,7 месяца (в нашем исследовании 22,3 для первичных и 24,3 для вторичных АО); сравнение общей выживаемости в этой группе пациентов нам представлялось некорректным ввиду короткого периода катамнестического наблюдения в настоящем исследовании и относительно благоприятном прогнозе лечения у пациентов с АО.

Для анапластических астроцитом общая выживаемость, в среднем по данным литературных источников, составляет 19 месяцев [25]. В нашей группе она была зарегистрирована на уровне 12,9 месяцев для первичных АА и 37 месяцев для вторичных АА. Столь значительная разница обусловлена, по нашему мнению, разной частотой встречаемости мутации IDH1 в этих группах (27 % и 80 %, соответственно), эффект наличия которой на общую и безрецидивную выживаемость хорошо изучен [13].

В настоящей работе впервые проанализированы различия в биологическом поведении первичных и вторичных анапластических астроцитом и олигодендроглиом. По ее результатам можно утверждать, что АА повторяют характеристики глиобластом в разрезе различия первичных и вторичных опухолей. При этом в группе АО эти различия также прослеживаются, но не столь четко, по-видимому, по причине их более благоприятного клинического течения.

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:

Беляев Артем Юрьевич/Belyaev Artem Yurievich — <https://orcid.org/0000-0002-2337-6495>

Шмаков Петр Николаевич/Shmakov Petr Nikolaevich — <https://orcid.org/0000-0001-8822-5826>

Галстян Сюзанна Андраниковна/Galstyan Suzanna Andranikovna — <https://orcid.org/0000-0001-9953-6654>

Кобяков Григорий Львович/Kobyakov Grigory L'vovich — <https://orcid.org/0000-0002-7651-4214>

Пронин Игорь Николаевич/Pronin Igor Nikolaevich — <https://orcid.org/0000-0002-4480-0275>

Усачев Дмитрий Юрьевич/Usachev Dmitry Yurevich — <https://orcid.org/0000-0002-8924-7346>

Литература/References

- Bhavya, B., Anand, C. R., Madhusoodanan, U. K., Rajalakshmi, P., Krishnakumar, K., Easwer, H. v., Deepti, A. N., & Gopala, S. (2020). To be Wild or Mutant: Role of Isocitrate Dehydrogenase 1 (IDH1) and 2-Hydroxy Glutarate (2-HG) in Gliomagenesis and Treatment Outcome in Glioma. In *Cellular and Molecular Neurobiology* (Vol. 40, Issue 1, pp. 53–63). Springer. <https://doi.org/10.1007/s10571-019-00730-3>
- Murphy, E. S., Leyrer, C. M., Parsons, M., Suh, J. H., Chao, S. T., Yu, J. S., Kotecha, R., Jia, X., Peereboom, D. M., Prayson, R. A., Stevens, G. H. J., Barnett, G. H., Vogelbaum, M. A., & Ahluwalia, M. S. (2018). Risk Factors for Malignant Transformation of Low-Grade Glioma. *International Journal of Radiation Oncology*Biophysics*, 100(4), 965–971. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2017.12.258>
- Chaichana, K. L., McGirt, M. J., Latta, J., Olivi, A., & Quiñones-Hinojosa, A. (2010). Recurrence and malignant degeneration after resection of adult hemispheric low-grade gliomas. *Journal of Neurosurgery*, 112(1), 10–17. <https://doi.org/10.3171/2008.10.JNS08608>
- McCormack, B. M., Miller, D. C., Budzilovich, G. N., Voorhees, G. J., & Ransohoff, J. (1992). Treatment and Survival of Low-Grade Astrocytoma in Adults-1977–1988. *Neurosurgery*, 31(4), 636–642. <https://doi.org/10.1227/00006123-199210000-00004>
- van den Bent, M. J., Brandes, A. A., Taphoorn, M. J. B., Kros, J. M., Kouwenhoven, M. C. M., Delattre, J. Y., Bernsen, H. J. J. A., Frenay, M., Tjissen, C. C., Grisold, W., Sipos, L., Enting, R. H., French, P. J., Dinjens, W. N. M., Vecht, C. J., Allgeier, A., Lacombe, D., Gorlia, T., & Hoang-Xuan, K. (2013). Adjuvant procarbazine, lomustine, and vincristine chemotherapy in newly diagnosed anaplastic oligodendroglioma: Long-term follow-up of EORTC brain tumor group study 26951. *Journal of Clinical Oncology*, 31(3), 344–350. <https://doi.org/10.1200/JCO.2012.43.2229>
- Vertosick, F. T., Selker, R. G., & Arena, V. C. (1991). Survival of patients with well-differentiated astrocytomas diagnosed in the era of computed tomography. *Neurosurgery*, 496. <https://doi.org/10.1097/00006123-199104000-00002>
- Ohgaki, H., & Kleihues, P. (2013). The Definition of Primary and Secondary Glioblastoma. *Clinical Cancer Research*, 19(4), 764–772. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-12-3002>
- Peiffer, J., & Kleihues, P. (1999). Hans-Joachim Scherer (1906–1945), pioneer in glioma research. *Brain Pathology* (Zurich, Switzerland), 9(2), 241–245. <https://doi.org/10.1111/j.1750-3639.1999.tb00222.x>
- Scherer HJ. (1940). Cerebral astrocytomas and their derivatives. *American Journal of Cancer*, 40, 159–198.
- Ohgaki, H. (2005). Genetic pathways to glioblastomas. *Neuropathology*, 25(1), 1–7. <https://doi.org/10.1111/j.1440-1789.2004.00600.x>
- Ohgaki, H., & Kleihues, P. (2007). Genetic Pathways to Primary and Secondary Glioblastoma. *The American Journal of Pathology*, 170(5), 1445–1453. <https://doi.org/10.2353/ajpath.2007.070011>
- Nobusawa, S., Watanabe, T., Kleihues, P., & Ohgaki, H. (2009). IDH1 Mutations as Molecular Signature and Predictive Factor of Secondary Glioblastomas. *Clinical Cancer Research*, 15(19), 6002–6007. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-09-0715>
- Yan, H., Parsons, D. W., Jin, G., McLendon, R., Rasheed, B. A., Yuan, W., Kos, I., Batinic-Haberle, I., Jones, S., Riggins, G. J., Friedman, H., Friedman, A., Reardon, D., Herndon, J., Kinzler, K. W., Velculescu, V. E., Vogelstein, B., & Bigner, D. D. (2009). IDH1 and IDH2 Mutations in Gliomas. *New England Journal of Medicine*, 360(8), 765–773. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0808710>
- Balss, J., Meyer, J., Mueller, W., Korshunov, A., Hartmann, C., & von Deimling, A. (2008). Analysis of the IDH1 codon 132 mutation in brain tumors. *Acta Neuropathologica*, 116(6), 597–602. <https://doi.org/10.1007/s00401-008-0455-2>
- Watanabe, T., Nobusawa, S., Kleihues, P., & Ohgaki, H. (2009). IDH1 mutations are early events in the development of astrocytomas and oligodendrogliomas. *American Journal of Pathology*, 174(4), 1149–1153. <https://doi.org/10.2353/ajpath.2009.080958>
- Dropcho, E. J., & Soong, S. (1996). The prognostic impact of prior low grade histology in patients with anaplastic gliomas. *Neurology*, 47(3), 684–690. <https://doi.org/10.1212/WNL.47.3.684>
- Ichimura, K., Pearson, D. M., Kocialkowski, S., Bäcklund, L. M., Chan, R., Jones, D. T. W., & Collins, V. P. (2009). IDH1 mutations are present in the majority of common adult gliomas but rare in primary glioblastomas. *Neuro-Oncology*, 11(4), 341–347. <https://doi.org/10.1215/15228517-2009-025>
- 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. (2011). Evidence for sequenced molecular evolution of IDH1 mutant glioblastoma from a distinct cell of origin. *Journal of Clinical Oncology*, 29(34), 4482–4490. <https://doi.org/10.1200/JCO.2010.33.8715>
- Ostrom, Q. T., Patil, N., Cioffi, G., Waite, K., Kruchko, C., & Barnholtz-Sloan, J. S. (2020). CBTRUS Statistical Report: Primary Brain and Other Central Nervous System Tumors Diagnosed in the United States in 2013–2017. *Neuro-Oncology*, 22(Supplement_1), iv1–iv96. <https://doi.org/10.1093/neuonc/noaa200>
- Okamoto, Y., di Patre, P.-L., Burkhard, C., Horstmann, S., Jourde, B., Fahey, M., Schüller, D., Probst-Hensch, N. M., Yasargil, M. G., Yonekawa, Y., Lütolf, U. M., Kleihues, P., & Ohgaki, H. (2004). Population-based study on incidence, survival rates, and genetic alterations of low-grade diffuse astrocytomas and oligodendrogliomas. *Acta Neuropathologica*, 108(1), 49–56. <https://doi.org/10.1007/s00401-004-0861-z>
- Godard, S., Getz, G., Delorenzi, M., Farmer, P., Kobayashi, H., Desbaillets, I., Nozaki, M., Diserens, A.-C., Hamou, M.-F., Dietrich, P.-Y., Regli, L., Janzer, R. C., Bucher, P., Stupp, R., de Tribolet, N., Domany, E., & Hegi, M. E. (2003). Classification of human astrocytic gliomas on the basis of gene expression: a correlated group of genes with angiogenic activity emerges as a strong predictor of subtypes. *Cancer Research*, 63(20), 6613–6625.
- Liu, S., Liu, X., Xiao, Y., Chen, S., & Zhuang, W. (2019). Prognostic factors associated with survival in patients with anaplastic oligodendroglioma. *PLOS ONE*, 14(1), e0211513. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0211513>
- Kang, H.-C., Yu, T., Lim, D. H., Kim, I. H., Chung, W.-K., Suh, C.-O., Choi, B. O., Cho, K. H., Cho, J. H., Kim, J. H., Nam, D.-H., Park, C.-K., Hong, Y.-K., & Kim, I. A. (2015). A multicenter study of anaplastic oligodendroglioma: the Korean Radiation Oncology Group Study 13–12. *Journal of Neuro-Oncology*, 125(1), 207–215. <https://doi.org/10.1007/s11060-015-1902-2>
- Shin, D.-W., Lee, S., Song, S. W., Cho, Y. H., Hong, S. H., Kim, J. H., Kim, H. S., Park, J. E., Nam, S. J., & Kim, Y.-H. (2020). Survival outcome and prognostic factors in anaplastic oligodendroglioma: a single-institution study of 95 cases. *Scientific Reports*, 10(1), 20162. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-77228-2>
- Rogne, S. G., Konglund, A., Scheie, D., Helseth, E., & Meling, T. R. (2014). Anaplastic astrocytomas: Survival and prognostic factors in a surgical series. *Acta Neurochirurgica*, 156(6), 1053–1061. <https://doi.org/10.1007/s00701-014-2053-5>