

# ФЕНОТИПИЧЕСКАЯ И ГЕНЕТИЧЕСКАЯ ГЕТЕРОГЕННОСТЬ ГЛИОБЛАСТОМ, СОПОСТАВЛЕНИЕ ПАРАМЕТРОВ МРТ И ПЭТ/КТ С МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИМИ ХАРАКТЕРИСТИКАМИ ОПУХОЛИ

© 2024 г. Н. Б. Вихрова\*, Д. Б. Калаева, А. И. Баталов, И. Н. Пронин

ФГАУ «НМИЦ нейрохирургии им. академика Н. Н. Бурденко» Минздрава России, Москва, Россия

\*e-mail: nvikhrova@nsi.ru

Поступила в редакцию 14.09.2023 г.

После доработки 16.10.2023 г.

Принята к публикации 01.12.2023 г.

Глиобластома (ГБ) отличается высокой степенью неоднородности развития в пространстве и времени, что вызвано геномной нестабильностью, высокой скоростью роста отдельных участков и гетерогенной неоваскуляризацией. Молекулярно-генетические особенности ГБ играют важную роль в прогнозе заболевания, что отражено в новой классификации ВОЗ опухолей ЦНС от 2021 г. Целью данного исследования стало сопоставление параметров кровотока и диффузии по данным МРТ, метаболизма опухолевой ткани по данным ПЭТ/КТ с генетическим профилем ГБ. 40 пациентам (возраст  $55 \pm 12$  лет, пол М/Ж = 31/9) с впервые поставленным диагнозом ГБ проведена оценка параметров МРТ (измеряемого коэффициента диффузии – ADC, скорости кровотока – CBF – по данным ASL-перфузии) и ПЭТ/КТ в виде индекса накопления метионина (MET). Все вышеперечисленные объемные контуры ( $VOI - 1 \text{ см}^3$ ) автоматически с помощью программного обеспечения (PMOD) были перенесены на все имеющиеся карты изображений и сопоставлены друг с другом; итого получено 9 параметров: METmax, METcbf, METadc, ADCmin, ADCmet, ADCcbf, CBFmax, CBFmet, CBFadc. Проведен сравнительный и корреляционный анализ параметров как в общей группе ГБ, так и отдельно в генетически разных подгруппах (MGMT+/- и EGFR+/-) и по уровню Ki67.

Исследование показало, что локализации зон высоких значений кровотока, плотноклеточности и метаболизма аминокислот совпадают только в 45% случаев, доказывая наличие различий в структуре и функциональной активности участков ГБ. Данные о взаимосвязи метилирования промотора гена MGMT и ADC ( $ADCmin > 1.01 (10^{-3} \text{ мм}^2/\text{с})$ ,  $Se = 78\%$ ,  $Sp = 74\%$ ,  $AUC = 0.77$ ) подтверждают результаты других авторов о более низкой потребности данного генетического подтипа ГБ в строительстве новых мембран, обусловленной угнетением механизма системы репарации ДНК. Выявление амплификации гена EGFR в нашей выборке было ассоциировано со значимым повышением метаболизма MET ( $METmax > 3.29$ ,  $Se = 88\%$ ,  $Sp = 70\%$ ,  $AUC = 0.82$ ) и коррелировало с более высоким индексом Ki67 ( $Rs = -0.85$ ), подтверждая факт увеличения потребления аминокислот клетками ГБ для синтеза мембран. Полученные корреляционные связи между ИН MET и ADC, отсутствие таковых с параметрами CBF подтверждают зависимость метаболизма метионина в глиомах от процессов построения новых клеточных мембран, а не от неоваскуляризации. Феномен гетерогенности структуры ГБ был подтвержден на основе выявленных различий в локализации зон максимальных значений изучаемых параметров МРТ и ПЭТ/КТ, а также их значимых отличий в группах ГБ с разным молекулярно-генетическим профилем.

**Ключевые слова:** ПЭТ/КТ,  $^{11}\text{C}$ -метионин, ASL, DWI, MET, глиобластома**DOI:** 10.31857/S0044467724010051

## СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

|     |                                                                    |
|-----|--------------------------------------------------------------------|
| ADC | – apparent diffusion coefficient (измеряемый коэффициент диффузии) |
| ASL | – arterial spin labeling (артериальная спиновая маркировка)        |
| CBF | – cerebral blood flow (скорость объемного кровотока)               |
| SUV | – standardized uptake value (стандартизованный уровень накопления) |
| ВИ  | – взвешенные исследования                                          |
| ГБ  | – глиобластома                                                     |
| ГЭБ | – гематоэнцефалический барьер                                      |
| ДВИ | – диффузионно-взвешенные изображения                               |
| ИН  | – индекс накопления                                                |
| МРТ | – магнитно-резонансная томография                                  |

|        |                                                                              |
|--------|------------------------------------------------------------------------------|
| МЕТ    | — $^{11}\text{C}$ -метионин                                                  |
| ПЭТ/КТ | — позитронная эмиссионная томография, совмещенная с компьютерной томографией |
| РФП    | — радиофармпрепарат                                                          |

## ВВЕДЕНИЕ

Глиобластома (ГБ) среди опухолей головного мозга остается одним из самых неблагоприятных диагнозов (Efremov, 2021; Low, 2022), отличаясь высокой степенью неоднородности развития опухолевого процесса как в пространстве, так и во времени, что обусловлено значительной геномной нестабильностью, высокой скоростью пролиферации отдельных участков с формированием некрозов, устойчивостью к апоптозу и патологической неоваскуляризацией (Yabo, 2022; Nikitin, 2020). Гетерогенность структуры и существование различных субпопуляций клеток в рамках одного образования обуславливает быстрый рост и способность адаптироваться к лучевому и лекарственному лечению (Efremov, 2021; Low, 2022; Yabo, 2022; Nikitin, 2020; Wu, 2021). Поиск взаимосвязей между молекулярно-генетическими особенностями глиом и их клинико-диагностической картиной является трендом последних лет (Yabo, 2022; Nikitin, 2020; Wu, 2021; Śledzińska, 2021; Osborn, 2022). Результаты последних двух пересмотров классификации ВОЗ опухолей ЦНС (Louis, 2016; Osborn, 2022) вызвали всплеск работ (Kazerooni, 2020; Overcast, 2021; Nomura, 2018; Suh, 2019; Seow, 2018; Yang, 2019; Danilov, 2023; Saadeh, 2018), в том числе отечественных (Batalov, 2019; Беляев, 2021; Беляев, 2022), посвященных сопоставлению различных геномных характеристик глиом с их фенотипом по данным МРТ и ПЭТ/КТ.

На сегодняшний день к ГБ относят все опухоли астроцитарного ряда (независимо от степени пролиферативной активности — Grade), без мутации гена изоцитратдегидрогеназы (IDH wild type) и генов гистонов H3, с характерной микрососудистой пролиферацией, некрозами и/или специфическими молекулярными особенностями, включающими отсутствие или наличие следующих изменений: метилирования промотора гена MGMT, амплификации гена EGFR, мутации гена TERT и др. (Yabo, 2022; Osborn, 2022). При этом злокачественные опухоли с наличием мутации в гене IDH, ранее называемые «вторичные ГБ» (Louis, 2016), стали относиться к группе IDH-мутантных астроцитом Grade 4, и термин «глиобластома» к ним не применим (Osborn, 2022).

Клинически внутри группы ГБ (ВОЗ 2021), в зависимости от присутствия тех или иных типов гене-

тических нарушений, наблюдается различное биологическое поведение опухоли (Yabo, 2022; Nikitin, 2020; Wu, 2021; Śledzińska, 2021; Osborn, 2022). Так, амплификация гена EGFR (эпидермального фактора роста) или мутация промотора TERT (теломеразная обратная транскриптаза) определяют стремительное прогрессирование опухоли (Yabo, 2022; Osborn, 2022; Chamberlain, 2015), а метилирование промотора гена MGMT является важным прогностическим биомаркером ответа на химиотерапевтическое лечение (Chamberlain, 2015). Последнее особенно важно в старшей группе пациентов ввиду плохой переносимости препаратов (Wu, 2021; Chai, 2021).

Несмотря на современные достижения хирургической техники, стереотаксического облучения и системной лекарственной терапии, общая выживаемость больных остается низкой и составляет от 12 до 17.1 месяцев. Не более 15% пациентов переживают порог 36 месяцев, что обуславливает необходимость дальнейших поисков возможности улучшения диагностики и лечения этой патологии.

Мультимодальный и мультипараметрический подход к изучению ГБ в данной работе призван оценить взаимосвязь фундаментальных процессов роста, неоангиогенеза и метаболизма аминокислот в ткани ГБ и связать их с генетическими особенностями опухоли, а также пролиферативной активностью, с целью сопоставления фенотипической и генетической гетерогенности ГБ.

## МЕТОДИКА

В исследование вошли 40 пациентов (возраст  $55 \pm 12$  лет, пол М/Ж = 31/9) с впервые выявленными ГБ (IDH wild type Grade 4, ВОЗ 2021), которые прошли все диагностические и лечебные мероприятия во ФГАУ «НМИЦ нейрохирургии им. академика Н.Н. Бурденко». Всем пациентам на дооперационном этапе проводилась МРТ в стандартных режимах (T2, T2-FLAIR, T1 до и после контрастного усиления (KV)), дополнительно включая диффузионно-взвешенные изображения (ДВИ) с построением карт измеряемого коэффициента диффузии (ИКД) и протокол ASL-перфузии с построением карт объемного церебрального кровотока на аппарате Signa HDxt с напряженностью магнитного поля 3.0 T (General Electric, USA). ПЭТ/КТ-исследование с  $^{11}\text{C}$ -метионином (МЕТ) проводилось на

аппарате Siemens Biograph 40 True Point (Siemens Medical Solutions, США) согласно стандартному протоколу сканирования, с проведением реконструкции изображения 3D OSEM (Ordered Subset Expectation Maximization) с 5 итерациями и 8 подмножествами с коррекцией поглощения при помощи низкодозной КТ. После проведения диагностических мероприятий выполнялось хирургическое лечение (удаление опухоли или стереотаксическая биопсия (СТБ)) с последующим иммуногистохимическим исследованием материала (ИГХ).

Работа была одобрена этическим комитетом ФГАУ «НМИЦ нейрохирургии им. академика Н. Н. Бурденко», согласие пациентов на все виды исследований и медицинских манипуляций получено.

В данной работе группы пациентов были разделены в зависимости от наличия метилирования промотора гена MGMT (+/-) и амплификации гена EGFR (+/-). Кроме того, оценивалась степень пролиферативной активности опухоли (Ki67), пороговое значение было выбрано согласно различиям в прогнозе течения злокачественных глиом по литературным данным и составило 20% (Armocida, 2020).

Сопоставление, анализ и интерпретация изображений ПЭТ/КТ и МРТ проводились с помощью

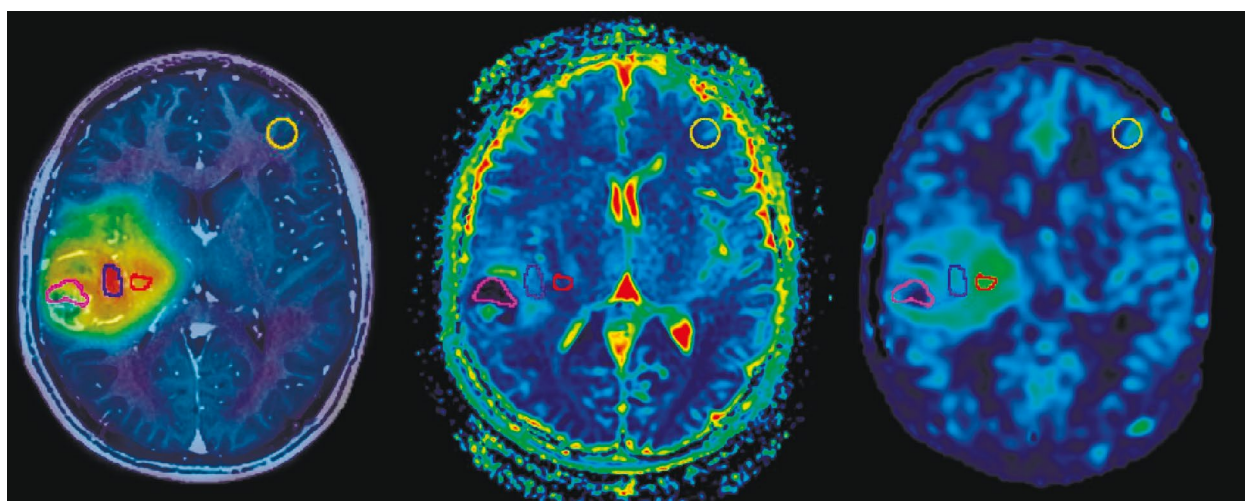
программного обеспечения PMOD (версия 4.0, Цюрих, Швейцария).

Зоны интереса (Volume of Interest – VOI) на МРТ и ПЭТ-сканах выбирались в соответствии с принятым протоколом обработки данных в объеме 1 см<sup>3</sup> (рис. 1): 1) VOI наибольшей метаболической активности MET на карте его распределения (METmax); 2) VOI минимальных значений измеряемого коэффициента диффузии на карте ИКД (ADCmin); 3) VOI максимальных значений скорости кровотока на карте ASL-перфузии (CBFmax).

Далее все вышеперечисленные контуры VOI с помощью программного обеспечения автоматически переносились на другие карты и сопоставлялись друг с другом – рис. 1 и 2.

В результате количественно оценивались девять параметров:

– метаболические: METmax – максимальный уровень метаболической активности опухоли в виде ИН MET, METcbf – ИН MET в области максимальных значений кровотока, METadc – ИН MET в области максимального ограничения диффузии, то есть минимальных значений ADC;



**Рис. 1.** Глиобластома правого полушария головного мозга. Зоны интереса на ПЭТ и МРТ изображениях: 1) карта распределения метионина (MET), совмещенная с T1ВИ после контрастирования; 2) карта измеряемого коэффициента диффузии (ADC); 3) карта объемного мозгового кровотока (CBF) ASL перфузии. Цветом обозначены зоны интереса (VOI) сопоставленные друг с другом: синий – максимальное накопление метионина (METmax), розовый – минимальные значения измеряемого коэффициента диффузии (ADCmin), красный – максимальные значения кровотока (CBFmax), желтый – измерения в нормальной паренхиме мозга. В данном клиническом примере зоны интереса не пересекаются.

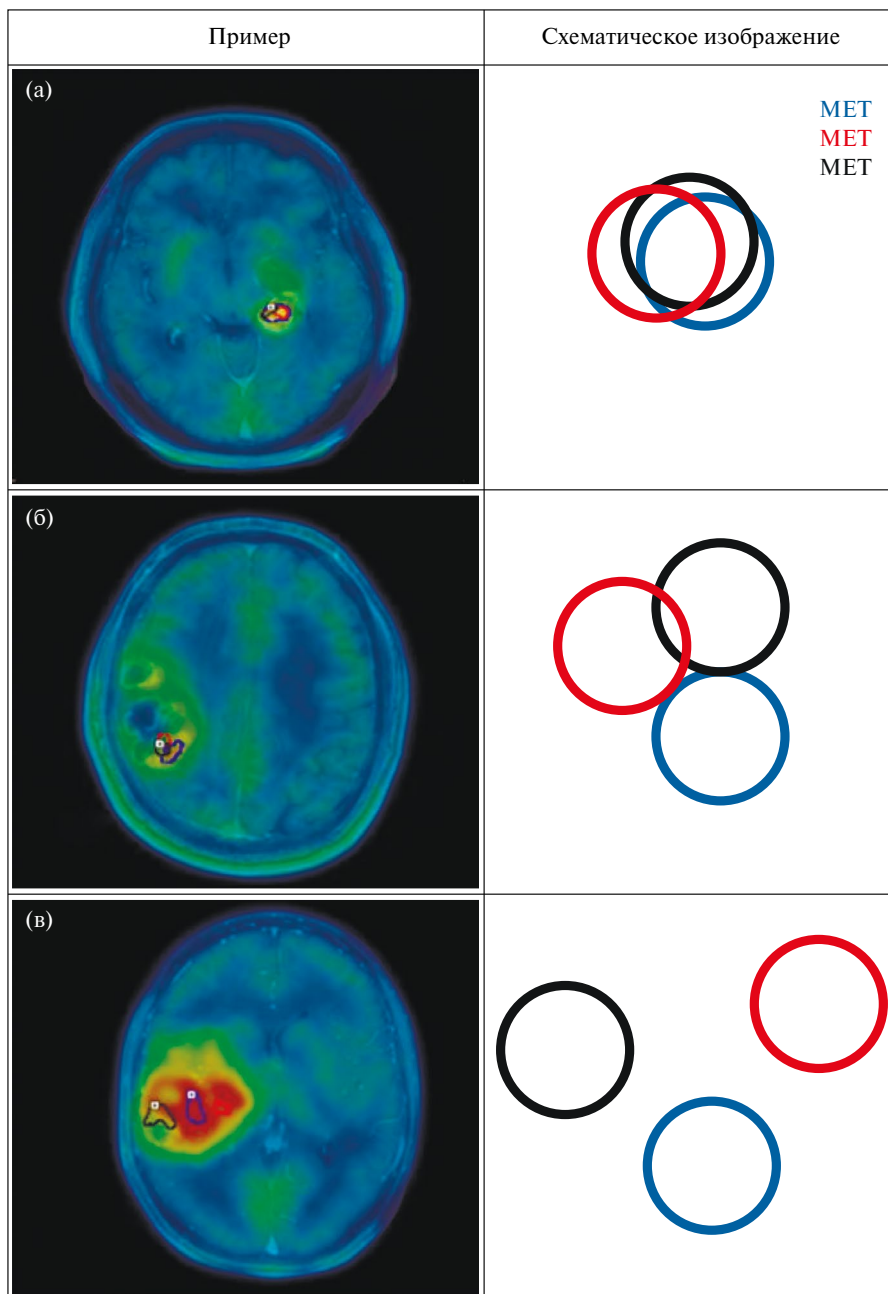
**Fig. 1.** Right hemisphere glioblastoma. PET and MRI areas of interest: 1) methionine distribution map (MET) combined with contrast enhancement T1W; 2) apparent diffusion coefficient map (ADC); 3) ASL cerebral blood flow map (CBF). Mapping areas of interest (ROI) to each other is indicated by color: blue – methionine maximum accumulation (METmax), pink – diffusion coefficient minimum (ADCmin), red – cerebral blood flow maximum (CBFmax), yellow – normal brain parenchyma measurement. In this clinical case VOI didn't match.

– диффузионные: ADCmin – минимальные значения измеряемого коэффициента диффузии, ADCmet – значения ADC в области максимального метаболизма, ADCcbf – значения ADC в области максимального кровотока;

– перфузионные: CBFmax – максимальные значения кровотока, CBFmet – значения CBF в области

максимального метаболизма, CBFadc – значения CBF в области максимального ограничения диффузии.

Уровень метаболической активности опухоли оценивался в виде индекса накопления (ИН) метионина (MET), далее просто MET, как отношение стандартизованного уровня накопления (SUV – standardized uptake value) аминокислоты в 1 см<sup>3</sup> наиболее активной части



**Рис. 2.** Совмещенные ПЭТ и МРТ изображений. Схематическое представление сопоставления зон интереса (VOI) максимального кровотока (CBFmax – красный контур), измеряемого коэффициента диффузии (ADCmin – черный контур), метаболической активности метионина в опухоли (METmax – синий контур): (а) совпадение VOI, (б) частичное совпадение VOI, (в) Отсутствие совпадения VOI.

**Fig. 2.** PET and MRI image combination. Schematic comparison representation of volume of interest (VOI) blood flow maximum (CBFmax – red contour), apparent diffusion coefficient minimum (ADCmin – black contour), tumor maximum methionine metabolic activity (METmax – blue contour): (a) VOI total match (б) VOI partial match (в) VOI mismatch.

**Таблица 1.** Средние значения изучаемых параметров кровотока, диффузии и метаболизма MET (заглавные – CBF, ADC, MET) в каждой зоне интереса в структуре ГБ  
**Table 1.** Average values of cerebral blood flow, diffusion and MET metabolism parameters (capital – CBF, ADC, MET) in each area of interest in GB structure

| Параметры | Общая группа ГБ (N=40) | Сравниваемые параметры | p-value |
|-----------|------------------------|------------------------|---------|
| CBFmax    | 140.25 ± 59.07         | CBFmax vs CBFmet       | < 0.001 |
| CBFmet    | 81.24 ± 35.08          | CBFmet vs CBFadc       | 0.03    |
| CBFadc    | 61.50 ± 30.85          | CBFadc vs CBFmax       | < 0.001 |
| ADCmin    | 937.73 ± 181.05        | ADCmax vs ADCmet       | 0.035   |
| ADCmet    | 1060.60 ± 223.56       | ADCmet vs ADCcbf       | 0.519   |
| ADCcbf    | 1084.29 ± 271.75       | ADCcbf vs ADCmax       | 0.004   |
| METmax    | 3.42 ± 0.88            | METmax vs METcbf       | < 0.001 |
| METcbf    | 2.38 ± 0.88            | METcbf vs METadc       | 0.998   |
| METadc    | 2.4 ± 0.84             | METadc vs METmax       | < 0.001 |
| Ki-67     | 27.95 ± 18.81          |                        |         |

опухоли к уровню накопления РФП в неизменной мозговой ткани контралатерального полушария.

Проведен сравнительный и корреляционный анализ всех параметров как в общей группе ГБ, так и отдельно, в зависимости от молекулярно-генетического статуса (MGMT+/- и EGFR+/-) и уровня Ki67.

Количество пациентов в группах с разными генетическими нарушениями было не равнозначно, но достаточно для статистической обработки данных (MGMT+/- n = 9/31, EGFR+/- n = 8/20 соответственно). Статус мутации гена EGFR определялся только у больных старшей возрастной группы (> 50 лет), поэтому количество случаев отличается от общего числа пациентов.

Статистический анализ проводился с использованием программы jamovi 2.3.12 и web-tool for ROC curve analysis (ver. 1.3.1) и easyROC (<http://www.biosoft.hacettepe.edu.tr/easyROC/>). Количественная оценка корреляционной связи между параметрами проводилась с расчетом коэффициента ранговой корреляции Спирмена. Наличие статистически значимых различий между исследуемыми группами оценивалось с помощью непараметрического U-теста Манна – Уитни. Кроме этого, для анализа был проведен ROC-анализ и рассчитаны такие параметры, как чувствительность, специфичность, площадь под кривой (AUC), а также пороговые значения в соответствии со значениями индекса Юдена.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ

По результатам исследования при сопоставлении зон интереса (METmax, ADCmin, CBFmax)

анатомически их полное совпадение было выявлено только у 2 пациентов – 7% (рис. 2 (а)), в 48% случаев они пересекались или были расположены в непосредственной близости друг от друга (рис. 2 (б)), в 45% – разбросаны в структуре опухоли без пересечения (рис. 2 (в)).

Сопоставление МРТ- и ПЭТ-параметров проводилось сначала в общей группе ГБ, независимо от мутаций. Средние значения представлены в табл. 1, где видно, что уровень кровотока статистически значимо отличался между всеми контурами (CBFmax vs CBFmet vs CBFadc, *p* < 0.05), а значения коэффициента диффузии и ИН MET значимо отличались только в точке их максимума на своей карте от двух других значений (ADCmin vs ADCmet/ADCcbf и METmax vs METcbf/METadc, *p* < 0.05), при этом в остальных контурах различий выявлено не было.

Сравнение аналогичных показателей изучаемых параметров в подгруппах ГБ с генетическими особенностями представлено в табл. 2.

Как видно в табл. 2, в группе ГБ MGMT+ статистически значимые отличия были получены только для ADC с более высокими значениями в группе (пороговое значение ADCmin = 1.01 \* 10<sup>-3</sup> мм<sup>2</sup>с, Se = 78%, Sp = 74%, AUC = 0.77).

В группе пациентов с амплификацией гена EGFR значимые отличия выявлены для ИН MET (METmax), при пороговом значении 3.29 и выше чувствительность и специфичность ПЭТ/КТ в выявлении ГБ EGFR+ составляет 88 и 70% соответственно (AUC = 0.82).

**Таблица 2.** Средние значения изучаемых параметров кровотока, диффузии и метаболизма MET (заглавные – CBF, ADC, MET) в каждой зоне интереса в структуре опухоли в подгруппах ГБ, в зависимости от метилирования гена MGMT и амплификации гена EGFR; а также Ki67

**Table 2.** Mean values of cerebral blood flow, diffusion and MET metabolism parameters (capital – CBF, ADC, MET) in each area of interest in GB structure and in different genetic GB subgroups with MGMT methylation and EGFR amplification; as well as by Ki67 level

| Параметры | MGMT «-»         | MGMT «+»         | p    | EGFRamp «-»      | EGFRamp «+»      | p    | Ki67 >20%        | Ki67 < 20%       | p    |
|-----------|------------------|------------------|------|------------------|------------------|------|------------------|------------------|------|
| N         | 31               | 9                |      | 20               | 8                |      | 20               | 19               |      |
| CBFmax    | 83.02 ± 35.82    | 72.02 ± 32.93    | 0.39 | 136.08 ± 62.59   | 118.41 ± 55.44   | 0.76 | 160.45 ± 46.01   | 111.83 ± 66.26   | 0.04 |
| CBFmet    | 62.57 ± 32.63    | 55.93 ± 20.88    | 0.48 | 82.03 ± 34.03    | 70.91 ± 30.30    | 0.44 | 91.17 ± 33.60    | 65.97 ± 33.23    | 0.04 |
| CBFadc    | 139.36 ± 59.10   | 144.85 ± 65.63   | 0.82 | 64.16 ± 32.68    | 53.44 ± 24.61    | 0.54 | 72.96 ± 29.40    | 45.32 ± 27.14    | 0.01 |
| ADCmin    | 0.90 ± 0.16      | 1.06 ± 0.15      | 0.02 | 0.94 ± 0.18      | 0.95 ± 0.94      | 0.94 | 0.96 ± 0.19      | 0.92 ± 0.17      | 0.59 |
| ADCmet    | 1040.64 ± 233.79 | 1129.37 ± 178.36 | 0.17 | 1088.44 ± 56.13  | 1003.47 ± 143.57 | 0.35 | 1049.91 ± 187.59 | 1085.72 ± 257.89 | 0.90 |
| ADCcbf    | 1073.08 ± 285.10 | 1142.58 ± 201.92 | 0.30 | 1108.36 ± 237.00 | 1140.83 ± 265.37 | 0.94 | 1150.07 ± 248.82 | 1008.35 ± 297.08 | 0.28 |
| METmax    | 3.40 ± 0.92      | 3.49 ± 0.78      | 0.82 | 3.14 ± 0.78      | 4.07 ± 0.80      | 0.01 | 3.35 ± 0.82      | 3.55 ± 0.94      | 0.43 |
| METcbf    | 2.41 ± 0.94      | 2.24 ± 0.37      | 0.93 | 2.32 ± 0.83      | 2.84 ± 1.06      | 0.17 | 2.25 ± 0.82      | 2.75 ± 1.03      | 0.23 |
| METadc    | 2.40 ± 0.83      | 2.41 ± 0.93      | 0.97 | 2.26 ± 0.85      | 2.92 ± 1.07      | 0.35 | 2.49 ± 0.82      | 2.33 ± 0.88      | 1.00 |
| Ki-67     | 26.40 ± 18.22    | 33.11 ± 20.95    | 0.18 | 28.32 ± 0.56     | 30.00 ± 15.12    | 0.40 | 40.25 ± 19.09    | 15.00 ± 4.16     |      |

**Таблица 3.** Корреляционные взаимосвязи параметров кровотока, диффузии и метаболизма MET (заглавные – CBF, ADC, MET) в каждой зоне интереса в структуре опухоли в общей группе пациентов и в генетических подгруппах, в зависимости от метилирования гена MGMT и амплификации гена EGFR, а также Ki67

**Table 3.** Correlations of cerebral blood flow, diffusion and MET metabolism parameters (capital – CBF, ADC, MET) in each area of interest in GB structure in the general patient group and in different genetic GB subgroups with MGMT methylation and EGFR amplification; as well as by Ki67 level

| Параметры |        | Общая группа | MGMT «-» | MGMT «+» | EGFR «-» | EGFR «+» | Ki-67 >20% | Ki-67 <20% |
|-----------|--------|--------------|----------|----------|----------|----------|------------|------------|
| METmax    | CBFmet |              |          |          |          |          |            |            |
| METmax    | ADCmet | -0.37        |          | -0.72    | -0.56    | -0.85    | -0.65      |            |
| ADCmet    | CBFmet |              |          |          |          |          |            | 0.71       |
| CBFmet    | Ki-67  | 0.38         |          | 0.89     |          |          |            |            |
| ADCmin    | METadc |              |          |          |          | -0.76    | -0.47      |            |
| ADCmin    | CBFadc |              |          |          |          |          |            |            |
| METadc    | CBFadc |              |          |          |          |          |            |            |
| CBFmax    | METcbf |              |          |          |          |          |            |            |
| CBFmax    | ADCcbf |              |          |          |          |          |            |            |
| METcbf    | ADCcbf | -0.5         | -0.5     |          | -0.63    | -0.93    |            |            |
| CBFmax    | Ki-67  | 0.48         | 0.41     | 0.89     | 0.83     |          | 0.58       |            |
| METcbf    | Ki-67  |              |          |          |          |          | 0.52       |            |

В группе ГБ с уровнем Ki67 > 20% отчетливо проявился более высокий уровень кровотока по данным ASL-перфузии с пороговым значением CBFmax 108.18 мл/100г/мин (Se = 70%, Sp = 94%, AUC = 0.75).

Для оценки взаимосвязей процессов клеточной пролиферации, неоангиогенеза и метаболизма MET в опухолевой ткани были рассчитаны корреляционные взаимосвязи между изучаемыми параметрами, представленные в табл. 3.

Таким образом, в общей группе пациентов были получены значимые отрицательные корреляционные взаимосвязи между MET и ADC, причем как в зоне наибольшего включения аминокислоты (METmax и ADCmet,  $k = -0.37$ ), так и в области максимальных значений кровотока (METcbf и ADCcbf,  $k = -0.5$ ), с усилением взаимосвязей до максимума в группе EGFR+ ( $k = -0.85$  и  $-0.93$  соответственно).

В свою очередь, только параметры кровотока в области своего максимума и в контуре максимального метаболизма были взаимосвязаны с Ki67 (CBFmax  $k = 0.48$  > CBFmet  $k = 0.38$ ). Усиление взаимосвязи происходило в группе ГБ MGMT+ (как CBFmet  $k = 0.89$ , так и CBFmax  $k = 0.89$ ), в группе EGFR- (CBFmax  $k = 0.83$ ) и при Ki67 > 20% (CBFmax  $k = 0.58$ ).

## ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Гетерогенность глиобластом как фенотипическая, так и генетическая широко обсуждается в литературе последние несколько десятилетий (Yabo, 2022; Nikitin, 2020). Механизмы роста и агрессивной инфильтрации вещества мозга являются предметом особого интереса морфологов, клиницистов и рентгенологов (Wu, 2021; Śledzińska, 2021) с целью разработки эффективных схем лечения глиом и прогнозирования исхода заболевания.

За последние 10 лет вышло несколько систематических обзоров по визуализации опухолей головного мозга (Suh, 2019; Seow, 2018; Yang, 2019;) обобщающих публикации с 2003 по 2019 г., но работы, выполненные до 2016 г., не учитывают генетические особенности глиом и сосредоточены на выявлении отличий между двумя большими разнородными группами опухолей с высокой и низкой степенью злокачественности (LGG и HGG). После обновления классификации ВОЗ в 2016 г. большинство диагностических работ сосредоточилось на поиске фенотипических отличий ГБ с IDH-мутантным и «диким» статусом на основе стандартной МРТ

(T2-FLAIR mismatch), диффузионных и перфузионных МР-технологий с получением значимых результатов (Batalov, 2019; Беляев, 2021; Choi, 2016). Исследования ПЭТ/КТ с аминокислотами при этом демонстрировали противоречивые данные. Так, некоторые авторы не выявили зависимости параметров накопления ДОФА, в зависимости от статуса IDH (Cicone, 2019), а в исследованиях с ФЭТ отмечалась стойкая взаимосвязь метаболизма аминокислоты, мутации IDH и выживаемости пациентов (Blanc-Durand, 2018; Unterrainer, 2018; Verger, 2018). При этом выборки пациентов были смешанные с присутствием глиом (Grade 2–3), в том числе с олигодендрокластомом, что значительно влияло на показатели прогноза. Интересно, что отличий по уровню метаболизма между ГБ (IDH +/-) и ОДГ выявлено не было (Verger, 2018) и это сильно уменьшает практическую значимость полученных результатов.

Последний пересмотр классификации опухолей ЦНС в 2021 г. еще больше сместил акцент исследований в область взаимосвязи прогноза с генетическим профилем ГБ (Osborn, 2022), добавляя к статусу IDH еще несколько типов молекулярных нарушений, и сделал сравнение новых работ, в том числе и этой, с предыдущими нецелесообразным, ввиду принципиальных отличий в формировании изучаемых групп опухолей.

По данным последних систематических обзоров отмечено, что большинство работ по радиогеномике ГБ сосредоточены на анализе изменений в генах EGFR (41.7%) и MGMT (20.8%) (Seow, 2018; Yang, 2019; Danilov, 2023; Saadeh, 2018; Chamberlain, 2015; Nan, 2018). При этом метаболические характеристики ГБ по данным ПЭТ/КТ в литературе исследуются с использованием различных РФП (MET (Yu, 2019), ФЭТ (Haubold, 2020), ДОФА (Qian, 2020) и ФДГ (Wang, 2019; Dev, 2021)).

Данная работа уникальна тем, что в относительно гомогенной группе глиом, представленных только ГБ, были изучены особенности структурных, функциональных и метаболических процессов в сопоставлении с пролиферативной активностью и генетическим профилем опухоли.

В нашем исследовании в группе ГБ MGMT+ наблюдались значимо более высокие показатели измеряемого коэффициента диффузии, то есть плотноклеточность опухоли была ниже, чем в группе ГБ MGMT-. При этом отмечалась отрицательная корреляционная взаимосвязь диффузионных параметров с уровнем метаболической активности MET

в ткани опухоли (METmax и ADCmet, табл. 1), что косвенно свидетельствует о более низкой потребности данного генетического подтипа ГБ в строительстве новых мембран, обусловленной угнетением механизма пролиферации клеток ферментом системы репарации ДНК – Об-метилгуанин-ДНК-метилтрансферазой.

Хорошо известно, что в норме этот фермент, экспрессируясь на высоком уровне, удаляет метильные и хлорэтильные группы из Об-позиции гуанина, нейтрализуя цитотоксический эффект алкилирующих агентов. Снижение уровня экспрессии фермента за счет метилирования промотора гена MGMT, которое может наблюдаться только в опухолевых клетках, приводит к тому, что именно они избирательно подвергаются цитотоксическому воздействию химиопрепаратов (например, темозоломида) (Dev, 2021), что обуславливает хороший ответ опухоли на лечение и более благоприятный прогноз течения ГБ (Wu, 2021; Śledzińska, 2021; Chai, 2021). Наши данные о взаимосвязи метилирования промотора гена MGMT и ADC подтверждают результаты более ранних работ (Blanc-Durand, 2018; Dadgar, 2023; Kopylov, 2021).

В одной из аналогичных работ по сопоставлению ГБ с различным статусом метилирования гена MGMT (Dadgar, 2023) на основе данных МР-перфузии (3D pCASL) коллектив авторов во главе с Yu Nan продемонстрировал статистически значимые отличия показателей rCBF ( $p < 0.001$ , AUC0.835) в изучаемых группах. В нашей работе не удалось получить пороговые значения CBFmax для разделения этих генетических подгрупп, но ГБ MGMT+ демонстрировали прямую корреляционную зависимость уровня кровотока (CBFmax и CBFmet) с пролиферативной активностью опухоли (Ki67), что косвенно свидетельствует о взаимосвязи процессов неоплазии со степенью злокачественности опухоли в этой генетической подгруппе ГБ.

Следующий важный генетический маркер прогноза течения ГБ – трансмембранный рецептор тирозинкиназы эпидермального фактора роста (EGFR), активация которого происходит примерно у половины больных ГБ. Причем запуск различных сигнальных каскадов происходит независимо от лиганда (24–67% случаев представлены мутацией гена EGFR, в 40% – амплификацией и 60% – гиперэкспрессией) (Muñoz-Hidalgo, 2020; Oprita, 2021). В результате происходит активация процессов онкогенеза, пролиферации и миграции опухолевых клеток. Таким образом, изменение генетического статуса EGFR является важным фактором неблаго-

приятного прогноза и быстрого прогрессирования ГБ (Wu, 2021; Śledzińska, 2021; Oprita, 2021).

По данным нашего исследования, выявление амплификации гена EGFR было ассоциировано со значимо более высоким ИН MET (cut-off 3.29 AUC = 0.82) и коррелировало с Ki67, что сопоставимо с общеизвестным фактом о повышенном использовании аминокислот при строительстве мембран опухолевых клеток. Кроме того, в каждом изученном контуре (cbf, met, adc) наблюдалась сильная отрицательная взаимосвязь метаболизма и плотноклеточности в структуре опухоли, подтверждающая активацию процессов пролиферации, вероятно, за счет повреждения тирозинкиназных рецепторов (Saadeh, 2018; Muñoz-Hidalgo, 2020; Oprita, 2021). Исследования, аналогичные нашему, представлены в единичных вариантах (Haubold, 2020). На современном этапе большинство авторов сосредоточено на поиске таргетных РФП с целью избирательного выявления EGFR+ ГБ (Dadgar, 2023), однако клинически значимых успехов пока не достигнуто. Трудности связаны с проникновением препаратов через гематоэнцефалический барьер (ГЭБ) и развитием компенсаторных сигнальных путей, но ученые не теряют надежды и продолжают поиски, в том числе и на базе Центра нейрохирургии им. академика Н. Н. Бурденко (Kopylov, 2021).

Межопухолевая и внутриопухолевая гетерогенность ГБ во временном и пространственном аспектах является одной из причин устойчивости опухоли к таргетной терапии и делает ее предметом изучения не только морфологов (Nikitin, 2020), но и ди-агностов (Kazerooni, 2020; Seow, 2018; Oprita, 2021).

Наше исследование показало, что локализация зон высоких значений кровотока, плотноклеточности и метаболизма аминокислот могут не совпадать более чем в 50% случаев, доказывая наличие различий в структуре и функциональной активности различных участков ГБ.

Зону максимальных значений кровотока (CBFmax) условно можно обозначить транспортной, где основным процессом является потребление питательных веществ из сети патологических опухолевых сосудов, независимо от нарушения ГЭБ. При этом процессы метаболизма в данной области могут быть и не ускорены. В нашем исследовании этот факт подтверждается отсутствием взаимосвязей между показателями METcbf и ADCcbf в данной области.

Зона максимального ограничения диффузии в структуре ГБ (ADCmin) также продемонстрирова-

ла отсутствие корреляционных взаимосвязей с уровнем метаболизма и кровотока (METadc и CBFadc), что, в свою очередь, могло бы соответствовать зоне инкубации, где клетки делятся без увеличения их объема и построения новых мембран, что делает их расположение более компактным — плотноклеточным.

Участок максимального метаболизма метионина (METmax), в свою очередь, отражает активное построение мембран с ускоренными процессами пластического метаболизма в клетках, подтверждающееся отрицательной корреляцией METmax с ADCmet.

Следует предполагать, что вышеописанные зоны в структуре опухоли переходят из одной в другую соответственно инвазивному распространению ГБ в веществе мозга (Yabo, 2022; Nikitin, 2020), однако идею зонирования ГБ и трансформации участков пролиферации и роста в структуре опухоли трудно доказать на практике по данным визуализации, так как в этом случае необходимо будет наблюдать за ростом ГБ без лечения, что невозможно по этическим соображениям.

В данном исследовании мы комплексно подошли к задаче оценки фенотипа и генотипа ГБ, объединив диагностические, функциональные и молекулярно-генетические данные. Описание и характеристики основных закономерностей внутриопухолевой гетерогенности ГБ, по нашему мнению, в дальнейшем будут способствовать формированию новых представлений о глиомогенезе и использоваться с практической точки зрения для поиска новых точек таргетного лечебного воздействия.

Ограничения исследования: невозможность проведения регрессионного анализа с учетом малого количества пациентов в генетических подгруппах; но надо учесть, что исследование — проспективное и набор материала продолжается. Кроме того, не удалось оценить прогностическую значимость вышеуказанных параметров в связи с короткими сроками сбора катамнеза.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведенное исследование показало, что гетерогенность структуры ГБ выражалась отличиями локализации участков максимального кровотока, диффузии и метаболизма метионина в структуре образования. Полученные корреляции между ИН MET и ADC и отсутствие таковых с параметрами кровотока CBF свидетельствуют о том, что повыше-

ние метаболизма аминокислот в опухоли более вероятно зависит от количества клеточных мембран, а не сосудистого компонента. Более выраженные взаимосвязи индекса Ki67 с параметрами перфузии во всех группах определяют эту зону как более злокачественную и целевую при планировании СТБ в случаях несовпадения участков максимального включения MET и CBF на картах ASL-перфузии.

Сопоставление вышеуказанных параметров с результатами молекулярно-генетических исследований позволило наметить особенности фенотипического портрета ГБ, в зависимости от молекулярно-генетического статуса, и показало необходимость проведения более масштабных работ. Метилирование гена MGMT, характерное для более благоприятного течения ГБ, в нашей выборке пациентов сопровождалось низким уровнем плотноклеточности опухолевой ткани, а наличие амплификации гена EGFR как неблагоприятного фактора прогноза сопровождалось более высоким уровнем накопления MET.

Данное исследование является стартовым, и его продолжение в виде дальнейшей оценки фенотипа опухоли по данным МРТ и ПЭТ/КТ, генотипа, а также выживаемости больных представляется перспективным с точки зрения фундаментального изучения процессов глиомогенеза в рамках персонализированного подхода к терапии ГБ и нового представления о классификации опухолей WHO2021.

## ФИНАНСИРОВАНИЕ

Работа выполнена при финансовой поддержке Министерства науки и высшего образования Российской Федерации (соглашение № 075–15–2021–1343).

**Потенциальный конфликт интересов:** авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

Беляев А. Ю., Вихрова Н. Б., Калаева Д. Б., Баталов А. И., Афандиев Р. М., Галстян С. А., Кобяков Г. Л., Пронин И. Н., Усачев Д. Ю. ПЭТ-КТ с 11С-метионином в диагностике анапластических астроцитом и анапластических олигодендроглиом. Медицинская визуализация. 2022. 26 (4): 82–92. [Belyaev A. Y., Vikhrova N. B., Kalaeva D. B., Batalov A. I., Afandiev R. M., Galstyan S. A., Kobayakov G. L., Pronin I. N., Usachev D. Y. 11C-methionine PET-CT in the diagnosis of anaplastic astrocytomas and anaplastic oligodendrogliomas. Medical Visualization. 2022. 26 (4): 82–92. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.24835/1607->

- 0763–1170
- Беляев А. Ю., Усачев Д. Ю., Пронин И. Н., Бата-  
лов А. И., Афандиев Р. М., Галстян С. Г. Феномен  
“несоответствия” режимов T2 и T2-FLAIR как  
нейровизуализационный биомаркер генетического  
профиля анапластических астроцитом. Медицин-  
ская визуализация. 2021. 25(1): 147–158.  
[Belyaev A. Y., Usachev D. Y., Pronin I. N., Batalov A. I.,  
Afandiev R. M., Galstyan S. A. T2/T2-FLAIR mismatch  
sign as a predictive biomarker for anaplastic astrocytoma  
genetic profile. Medical Visualization. 2021. 25(1):  
147–158. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.24835/1607-0763-959>
- Armocida D., Frati A., Salvati M., Santoro A., Pesce A. Is  
Ki-67 index overexpression in IDH wild type glioblas-  
toma a predictor of shorter Progression Free survival? A  
clinical and Molecular analytic investigation. Clin  
Neurol Neurosurg. 2020. 198: 106126. <https://doi.org/10.1016/j.clineuro.2020.106126>
- Batalov A., Zakharova N., Goryainov S., Pogosbekian E.,  
Potapov A., Pronin I. ASL-perfusion in predicting of  
brain glioma malignancy and IDH1 status. Neurora-  
diology. 2019. 61 (S1): S44. <https://doi.org/10.1007/s00234-019-02263-4>
- Blanc-Durand P., Van Der Gucht A., Verger A., Langen K. J.,  
Dunet V., Bloch J., Brouland J. P., Nicod-Lalonde M.,  
Schaefer N., Prior J. O. Voxel-based 18F-FET PET seg-  
mentation and automatic clustering of tumor vox-  
els: A significant association with IDH1 mutation  
status and survival in patients with gliomas. PLoS One.  
2018. 13 (6): e0199379. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0199379>
- Chai R., Li G., Liu Y., Zhang K., Zhao Z., Wu F., Chang Y.,  
Pang B., Li J., Li Y., Jiang T., Wang Y. Predictive value  
of MGMT promoter methylation on the survival of  
TMZ treated IDH-mutant glioblastoma. Cancer Biol  
Med. 2021. 18 (1): 271–282. <https://doi.org/10.20892/j.issn.2095-3941.2020.0179>
- Chamberlain M. C., Sanson M. Combined analysis of  
TERT, EGFR, and IDH status defines distinct prog-  
nostic glioblastoma classes. Neurology. 2015. 84 (19):  
2007. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000001625>
- Choi Y. S., Ahn S. S., Kim D. W., Chang J. H., Kang S. G.,  
Kim E. H., Kim S. H., Rim T. H., Lee S. K. Incremental  
prognostic value of ADC histogram analysis over  
MGMT promoter methylation status in patients  
with glioblastoma. Radiology. 2016. 281 (1): 175–184.  
<https://doi.org/10.1148/radiol.2016151913>
- Cicone F., Carideo L., Scaringi C., Arcella A., Giangaspero F.,  
Scopinaro F., Minniti G. 18F-DOPA uptake does not  
correlate with IDH mutation status and 1p/19q co-de-  
letion in glioma. Ann. Nucl. Med. 2019. 33: 295–302.  
<https://doi.org/10.1007/s12149-018-01328-3>
- Dadgar H., Jokar N., Nemati R., Larvie M., Assadi, M. PET  
Tracers in Glioblastoma: toward neurotheranostics  
as an individualized medicine approach. Front.  
Nucl. Med. 2023. 3: 1103262. <https://doi.org/10.3389/fnume.2023.1103262>
- Danilov G. V., Kalaeva D. B., Vikhrova N. B., Konakova T. A.,  
Zagorodnova A. I., Popova A. A., Postnov A. A., Shugay S. V.,  
Pronin I. N. Radiomics in Determining Tumor-to-Normal  
Brain SUV Ratio Based on 11C-Methionine PET/CT  
in Glioblastoma. Sovrem Tekhnologii Med. 2023. 15 (1):  
5–13. <https://doi.org/10.17691/stm2023.15.1.01>
- Dev I. D., Puranik A. D., Purandare N. C., Gupta T., Sridhar E.,  
Shetty P., Moiyadi A., Agrawal A., Shah S., Rang-  
arajan V. Prognostic significance of 18F-FDG PET/  
CT parameters in IDH-1 wild-type GBM and cor-  
relation with molecular markers. Nucl Med Commun.  
2021; 42 (11): 1233–1238. <https://doi.org/10.1097/mnm.0000000000001449>
- Efremov L., Abera S. F., Bedir A., Vordermark D., Med-  
enwald D. Patterns of glioblastoma treatment and sur-  
vival over a 16-years period: pooled data from the German  
Cancer Registries. J Cancer Res Clin Oncol. 2021. 147 (11):  
3381–3390. <https://doi.org/10.1007/s00432-021-03596-5>
- Han Y., Yan L. F., Wang X. B., Sun Y. Z., Zhang X., Liu Z. C.,  
Nan H. Y., Hu Y. C., Yang Y., Zhang J., Yu Y., Sun Q.,  
Tian Q., Hu B., Xiao G., Wang W., Cui G. B. Struc-  
tural and advanced imaging in predicting MGMT pro-  
moter methylation of primary glioblastoma: A region of  
interest based analysis. BMC Cancer. 2018. 18 (1):  
1–10. <https://doi.org/10.1186/s12885-018-4114-2>
- Haubold J., Demircioglu A., Gratz M., Glas M., Wrede K.,  
Sure U., Antoch G., Keyvani K., Nittka M., Kannengiesser S.,  
Gulani V., Griswold M., Herrmann K., Forsting M., Nensa F.,  
Umutlu L. Non-invasive tumor decoding and phe-  
notyping of cerebral gliomas utilizing multiparametric  
18F-FET PET-MRI and MR Fingerprinting. Eur  
J Nucl Med Mol Imaging. 2020. 47 (6): 1435–1445.  
<https://doi.org/10.1007/s00259-019-04602-2>
- Kazerooni A. F., Bakas S., Rad H. S., Davatzikos C. Imag-  
ing Signatures of Glioblastoma Molecular Character-  
istics: A Radiogenomics Review. Physiol Behav. 2017.  
176 (5): 139–148. <https://doi.org/10.1002/jmri.26907>
- Kopylov A. M., Fab L. V., Antipova O., Savchenko E. A.,  
Revishchin A. V., Parshina V. V., Pavlova S. V., Kireev I. I.,  
Golovin A. V., Usachev D. Y., Pavlova G. V. RNA Aptamers  
for Theranostics of Glioblastoma of Human Brain. Bio-  
chemistry (Mosc). 2021. 86 (8): 1012–1024. <https://doi.org/10.1134/S0006629721080113>
- Louis D. N., Perry A., Reifenberger G., von Deimling A.,  
Figarella-Branger D., Cavenee W. K., Ohgaki H., Wiest-  
ler O. D., Kleihues P., Ellison D. W. The 2016 World  
Health Organization Classification of Tumors of the  
Central Nervous System: a summary. Acta Neuropathol.  
2016. 131 (6): 803–820. <https://doi.org/10.1007/s00401-016-1545>
- Low J. T., Ostrom Q. T., Cioffi G., Neff C., Waite K. A.,  
Kruchko C., Barnholtz-Sloan J. S. Primary brain and  
other central nervous system tumors in the United  
States (2014–2018): A summary of the CBTRUS statis-  
tical report for clinicians. Neurooncol Pract. 2022.  
9 (3): 165–182. <https://doi.org/10.1093/nop/npac015>
- Muñoz-Hidalgo L., San-Miguel T., Megías J., Serna E.,  
Calabuig-Fariñas S., Monleón D., Gil-Benso R., Cerdá-  
Nicolás M., López-Ginés C. The Status of EGFR Modu-  
lates the Effect of miRNA-200c on ZEB1 Expres-

- sion and Cell Migration in Glioblastoma Cells. *Int J Mol Sci.* 2020. 22 (1): 368. <https://doi.org/10.3390/ijms22010368>
- Nikitin P. V., Ryzhova M. V., Potapov A. A., Galstyan S. A., Kim D. S., Panina T. N., Shugai S. V., Starovoitov D. V., Khokhlova E. A., Zubova I. V. Glioblastoma molecular and histological heterogeneity. *Clin Exp Morphol.* 2020. 9 (3): 5–11. <https://doi.org/10.31088/CEM2020.9.3.5–11>
- Nomura Y., Asano Y., Shinoda J., Yano H., Ikegame Y., Kawasaki T., Nakayama N., Maruyama T., Muragaki Y., Iwama T. Characteristics of time-activity curves obtained from dynamic 11C-methionine PET in common primary brain tumors. *J Neurooncol.* 2018. 138 (3): 649–658. <https://doi.org/10.1007/s11060-018-2834-4>
- Oprita A., Baloi S. C., Staicu G. A., Alexandru O., Tache D. E., Danoiu S., Micu E. S., Sevastre A. S. Updated insights on EGFR signaling pathways in glioma. *Int J Mol Sci.* 2021. 22 (2): 1–21. <https://doi.org/10.3390/ijms22020587>
- Osborn A. G., Louis D. N., Poussaint T. Y., Linscott L. L., Salzman K. L. The 2021 World Health Organization Classification of Tumors of the Central Nervous System: What Neuroradiologists Need to Know. *AJNR.* 2022. 43 (7): 928–937. <https://doi.org/10.3174/ajnr.A7462>
- Overcast W. B., Davis K. M., Ho C. Y., Hutchins G. D., Green M. A., Graner B. D., Veronesi M. C. Advanced imaging techniques for neuro-oncologic tumor diagnosis, with an emphasis on PET-MRI imaging of malignant brain tumors. *Curr Oncol Rep.* 2021. 23(3): 34. <https://doi.org/10.1007/s11912-021-01020-2>
- Qian J., Herman M. G., Brinkmann D. H., Laack N. N., Kemp B. J., Hunt C. H., Lowe V., Pafundi D. H. Prediction of MGMT Status for Glioblastoma Patients Using Radiomics Feature Extraction From 18F-DOPA-PET Imaging. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2020. 108 (5): 1339–1346. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2020.06.073>
- Saadeh F. S., Mahfouz R., Assi H. I. EGFR as a clinical marker in glioblastomas and other gliomas. *Int J Biol Markers.* 2018. 33 (1): 22–32. <https://doi.org/10.5301/ijbm.5000301>
- Seow P., Wong J. H. D., Ahmad-Annuar A., Mahajan A., Abdullah N. A., Ramli N. Quantitative magnetic resonance imaging and radiogenomic biomarkers for glioma characterisation: A systematic review. *Br J Radiol.* 2018. 91 (1092). <https://doi.org/10.1259/bjr.20170930>
- Śledzińska P., Bebyn M. G., Furtak J., Kowalewski J., Lewandowska M. A. Prognostic and predictive biomarkers in gliomas. *Int J Mol Sci.* 2021. 22 (19): 1–32. <https://doi.org/10.3390/ijms221910373>
- Suh C. H., Kim H. S., Jung S. C., Choi C. G., Kim S. J. Imaging prediction of isocitrate dehydrogenase (IDH) mutation in patients with glioma: a systemic review and meta-analysis. *Eur Radiol.* 2019. 29 (2): 745–758. <https://doi.org/10.1007/s00330-018-5608-7>
- Unterrainer M., Winkelmann I., Suchorska B., Giese A., Wenter V., Kreth F. W., Herms J., Bartenstein P., Tonn J. C., Albert N. L. Biological tumour volumes of gliomas in early and standard 20–40 min 18F-FET PET images differ according to IDH mutation status [published correction appears in *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2018. 45 (7): 1242–1249. <https://doi.org/10.1007/s00259-018-3969-4>
- Verger A., Stoffels G., Bauer E. K., Lohmann P., Blau T., Fink G. R., Neumaier B., Shah N. J., Langen K. J., Gall-diks N. Static and dynamic 18F-FET PET for the characterization of gliomas defined by IDH and 1p/19q status. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging.* 2018. 45 (3): 443–451. <https://doi.org/10.1007/s00259-017-3846-6>
- Wang Y., Kong Z., Lin Y., Jiang C., Li L., Liu Z., Wang Y., Dai C., Liu D., Qin X., Liu Z., Cheng X., Tian J., Ma W. 18F-FDG-PET-based Radiomics signature predicts MGMT promoter methylation status in primary diffuse glioma. *Cancer Imaging.* 2019. 19 (1): 58. <https://doi.org/10.1186/s40644-019-0246-0>
- Wu W., Klockow J. L., Zhang M., Lafortune F., Chang E., Jin L., Wu Y., Daldrup-Link H. E. Glioblastoma multiforme (GBM): An overview of current therapies and mechanisms of resistance. *Pharmacol Res.* 2021. 171: 105780. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2021.105780>
- Yabo Y. A., Niclou S. P., Golebiewska A. Cancer cell heterogeneity and plasticity: A paradigm shift in glioblastoma. *Neuro Oncol.* 2022. 24 (5): 669–682. <https://doi.org/10.1093/neuonc/noab269>
- Yang Y., He M. Z., Li T., Yang X. MRI combined with PET-CT of different tracers to improve the accuracy of glioma diagnosis: a systematic review and meta-analysis. *Neurosurg Rev.* 2019. 42 (2): 185–195. <https://doi.org/10.1007/s10143-017-0906-0>
- Yu P., Ning J., Xu B., Liu J., Dang H., Lin M., Feng X., Grimm R., Tian J. Histogram analysis of 11C-methionine integrated PET/MRI may facilitate to determine the O6-methylguanylmethyltransferase methylation status in gliomas. *Nucl Med Commun.* 2019. 40 (8): 850–856. <https://doi.org/10.1097/MNM.0000000000001039>

# GLIOBLASTOMA PHENOTYPIC AND GENETIC HETEROGENEITY, COMPARISON OF MRI AND PET/CT PARAMETERS WITH TUMOR MOLECULAR GENETIC CHARACTERISTICS

N. B. Vikhrova<sup>#</sup>, D. B. Kalaeva, A. I. Batalov, I. N. Pronin

*Burdenko National Medical Research Center of Neurosurgery, Ministry of Healthcare of Russia, Moscow, Russia*

<sup>#</sup>*e-mail: nvikhrova@nsi.ru*

Glioblastoma (GB) is an extremely heterogeneous tumor, which is caused by genomic instability, high growth rate, and neovascularization. Molecular and genetic characteristics of GB play a major role in the prognosis of the disease, which is reflected in the new WHO classification of CNS tumors from 2021.

Purpose of this research is comparison MRI parameters (ADC & CBF), metabolic activity on <sup>11</sup>C-MET PET/CT with glioblastoma genetic profile. 40 patients (age 55±12 years, sex M/F = 31/9) with newly diagnosed GB were examined by MRI with assessment of diffusion parameters (ADCmin) and ASL perfusion (CBFmax) and <sup>11</sup>C-MET PET/CT with the calculation of tumor to normal index (METmax). Since these VOI (1cm<sup>3</sup>) did not always coincide, it was decided to measure all parameters in each VOI on all image maps (PMOD automatic contour transfer). A total of 9 measurements were obtained for each patient: METmax, METcbf, METadc; ADCmin, ADCmet, ADCcbf; CBFmax, CBFmet, CBFadc. Comparative and correlation analysis was carried out both in the total GB group and separately in the groups MGMT+/- and EGFR+/- and different Ki67 levels (cut-off 20%). In results 45% of patients had CBFmax, ADCmin and METmax mismatch. Significant correlations were found in the METmax VOI between METmax&ADCmet (Rs = -0.37) and METcbf&ADCcbf (Rs = -0.05). CBFmax and CBFmet correlated with Ki67 (Rs = 0.38 and Rs = 0.48, respectively) and increased in Ki67 > 20% GB group. GB genetic subgroup analysis showed: MGMT+ had significantly higher ADCmin>1.01 (10-3 mm<sup>2</sup>/sec), Se = 78%, Sp = 74%, AUC = 0.77, it means that cells were more tightly packed. In METmax VOI, METmax was negatively correlated with ADCmet (Rs = -0.72) and CBFmet was positively correlated with Ki-67 (Rs = 0.89); EGFR+ tumors had significantly higher METmax > 3.29 (Se = 88%, Sp = 70%, AUC = 0.82), that was negatively correlated with ADCmet (Rs = -0.85). In case when Ki67 > 20% GB demonstrated significantly higher CBFmax >108.177ml/100/min (Se = 70%, Sp = 94%, AUC 0.75) and a strong negative correlation between METmax and ADCmet, (Rs = -0,65) in METmax VOI. Our study shown that CBFmax, ADCmin and METmax localization coincide in 45% of cases, which proves the presence of variety in the structure and functional activity of different areas of GB. The correlation of MGMT methylation and ADC (ADCmin > 1.01 (10-3 mm<sup>2</sup>/sec), Se = 78%, Sp = 74%, AUC = 0.77) confirms the recent studies results of this tumor subtype lower needs of the new membranes construction, that's due to the inhibition of the mechanism of the DNA repair system. EGFR amplification presence in our patient sample was associated with a significant higher MET metabolism (METmax > 3.29, Se = 88%, Sp = 70%, AUC = 0.82) and correlated with height level of Ki67 (Rs = -0.85), confirming the fact of GB cells amino acids increased consumption for membrane synthesis. The obtained correlations MET with ADC and the absence of those with CBF, confirms the dependence glioma methionine metabolism of the new cell membranes building, rather than on neovascularization.

Revealed mismatch of MRI and PET/CT parameters confirmed GB structure heterogeneity phenomenon, as well as their significant differences in various genetic status GB subgroups.

**Keywords:** PET/CT, <sup>11</sup>C-methionine, ASL, DWI, MET, glioblastoma

**Acknowledgments:** This work was supported by the Ministry of Science and Higher Education, Agreement 075–15–2021–1343

**Authors' contributions.** All authors met the ICMJE authorship criteria. Special contribution: INP, NBV, AIB aided in the concept and plan of the study; DBK, NBV provided collection and mathematical analysis of data.

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