

ПЕРИТУМОРАЛЬНАЯ ОБЛАСТЬ АСТРОЦИТОМ ГОЛОВНОГО МОЗГА: МОРФОЛОГИЯ, МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ И КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ (ОБЗОР)

DOI: 10.17691/stm2024.16.2.08

УДК 616.831–006.484.03

Поступила 07.12.2023 г.

© **А.С. Гришин**, врач-патологоанатом отделения патологической анатомии Университетской клиники¹; ассистент кафедры патологической анатомии¹;
К.А. Ачкасова, младший научный сотрудник лаборатории оптической когерентной томографии НИИ экспериментальной онкологии и биомедицинских технологий¹;
Л.С. Кухнина, студент лечебного факультета¹;
В.А. Шарова, студент лечебного факультета¹;
М.В. Остапюк, врач-нейрохирург отделения нейрохирургии Университетской клиники¹; ассистент кафедры травматологии, ортопедии и нейрохирургии им. М.В. Колокольцева¹;
К.С. Яшин, к.м.н., врач-нейрохирург отделения нейрохирургии Университетской клиники¹; ассистент кафедры травматологии, ортопедии и нейрохирургии им. М.В. Колокольцева¹; врач-онколог поликлинического отделения²

¹Приволжский исследовательский медицинский университет, пл. Минина и Пожарского, 10/1, Н. Новгород, 603005;

²Нижегородский областной клинический онкологический диспансер, ул. Деловая, 11/1, Н. Новгород, 603163

Перитуморальная зона мозга — область между опухолью и нормальной тканью, инфильтрированная опухолевыми клетками. Определение этой области достаточно затруднительно вследствие отсутствия четкого морфологического или иного критерия. Кроме того, ее размеры могут значительно варьироваться. В обзоре проанализированы имеющиеся данные о морфологическом строении и метаболизме перитуморальной зоны астроцитом, рассмотрены основные молекулярно-генетические особенности и клинические проявления.

Изучение перитуморальной области имеет важное значение для определения оптимального объема резекции первичной опухоли с целью предотвращения развития рецидива и выявления причин и механизмов продолженного роста опухоли.

Ключевые слова: глиома; перитуморальная зона мозга; астроцитомы низкой степени злокачественности; глиобластома; эпилепсия.

Как цитировать: Grishin A.S., Achkasova K.A., Kukhnina L.S., Sharova V.A., Ostapjuk M.V., Yashin K.S. Peritumoral brain zone in astrocytoma: morphology, molecular aspects, and clinical manifestations (review). *Sovremennye tehnologii v medicine* 2024; 16(2): 79, <https://doi.org/10.17691/stm2024.16.2.08>

English

Peritumoral Brain Zone in Astrocytoma: Morphology, Molecular Aspects, and Clinical Manifestations (Review)

A.S. Grishin, Pathologist, Pathological Anatomy Unit, University Clinic¹;

Assistant, Department of Pathological Anatomy¹;

K.A. Achkasova, Junior Researcher, Laboratory of Optical Coherence Tomography,

Institute of Experimental Oncology and Biomedical Technologies¹;

L.S. Kukhnina, Student¹;

V.A. Sharova, Student¹;

M.V. Ostapjuk, Neurosurgeon, Neurosurgery Unit, University Clinic¹;

Assistant, M.V. Kolokoltsev Department of Traumatology, Orthopedics, and Neurosurgery¹;

Для контактов: Яшин Константин Сергеевич, e-mail: jashinmed@gmail.com

K.S. Yashin, MD, PhD, Neurosurgeon, Neurosurgery Unit, University Clinic¹;
Assistant, M.V. Kolokoltsev Department of Traumatology, Orthopedics, and Neurosurgery¹;
Oncologist, Outpatient Department²

¹Privolzhsky Research Medical University, 10/1 Minin and Pozharsky Square,
Nizhny Novgorod, 603005, Russia;

²Nizhny Novgorod Regional Oncologic Dispensary, 11/1 Delovaya St., Nizhny Novgorod,
603163, Russia

A peritumoral brain zone is an area between a tumor and nontumorous brain tissue with tumor cell infiltration. The identification of this area is sufficiently difficult due to the lack of clear morphological or some other criteria. Besides, its dimensions may vary considerably. In the present review, we have analyzed the available data on the morphological structure and metabolism of peritumoral zone in astrocytomas, and considered the main molecular and genetic aspects and clinical manifestations.

Exploration of the peritumoral zone is of great importance for determining the extent of resection to prevent recurrence and to reveal the causes and mechanisms of continued tumor growth.

Key words: glioma; peritumoral brain zone; low-grade astrocytomas; glioblastoma; epilepsy.

Введение

Глиомы (астроцитомы) представляют собой группу различных новообразований, которые развиваются из глиальных клеток центральной нервной системы (ЦНС) [1, 2] и являются одними из самых распространенных среди первичных злокачественных опухолей ЦНС. Наиболее часто встречаются глиомы высокой степени злокачественности: grade 3 и 4 — до 85% случаев. Показатели 5-летней выживаемости варьируют в зависимости от степени злокачественности и составляют для grade 1 — 82%, для grade 2 — 54%, для grade 3 — 22% и grade 4 — 3% [3, 4]. Средняя выживаемость при глиобластоме — примерно 14,5 мес [5, 6].

Лечение пациентов с астроцитомами является комплексным и включает в себя максимально возможное удаление опухоли, лучевую и лекарственную терапию в зависимости от молекулярно-генетического профиля опухоли. Даже при визуальном тотальном удалении опухоли и выполнении всех стандартов протокола лечения, как правило, происходит возобновление ее роста, при этом в 90% случаев продолженный рост возникает непосредственно в области образования первичной опухоли [7]. Именно поэтому изучение перитуморальной области имеет важное значение при выявлении причин и механизмов продолженного роста опухоли, а также определении оптимального объема резекции первичной опухоли для предотвращения развития рецидива и увеличения выживаемости пациентов [8–10].

Поиск литературы для обзора осуществляли в системах MEDLINE (PubMed), eLIBRARY.RU, Google Scholar по ключевым словам и их сочетаниям: peritumoral brain zone, peritumoral brain area, astrocytoma microenvironment, перитуморальная область астроцитом.

Определение перитуморальной области глиом

Под перитуморальной зоной понимают область между опухолью и нормальной тканью, инфильтри-

рованную опухолевыми клетками [11, 12]. Однако отсутствует консенсус относительно точных критериев перитуморальной зоны и определения границ [13]. По сравнению со здоровой тканью мозга эта область характеризуется набором специфических молекулярных, биохимических, радиологических и клеточных особенностей. Опухолевые клетки в перитуморальной зоне обладают высокой способностью к инвазии, в отличие от клеток центральной части опухоли [7, 14], и играют ключевую роль в развитии рецидива [15].

Идентификация границ перитуморальной области методами нейровизуализации является сложной задачей. В настоящее время под данной зоной понимают область гипointенсивную на T1-ВИ с контрастным усилением и гиперинтенсивную на T2-ВИ. При таком определении ее размеры на стандартных последовательностях МРТ могут быть достаточно большими. Это находит подтверждение в ряде исследований. Так, M. Glas с соавт. [16] сообщили о наличии опухолевых клеток на расстоянии нескольких сантиметров от опухоли. M. Aubry с соавт. [17] и C. Csutak с соавт. [18] установили, что область с характерными молекулярными, радиологическими и клеточными признаками может распространяться более чем на 1 см от края опухоли. С учетом невозможности четкого разграничения измененной и здоровой ткани мозга был предложен термин «область отек-инфильтрация» [19, 20].

Морфологические особенности перитуморальной зоны глиом

В перитуморальной зоне обычно наблюдается более высокая клеточная плотность по сравнению с неизменной тканью мозга. При исследовании индекса клеточности по данным МРТ был обнаружен отрицательный градиент в виде снижения количества клеток от центра опухоли к перитуморальной области [21]. Клеточный состав перитуморальной зоны очень разнообразен и может количественно варьироваться

от случая к случаю, но при этом имеет существенное сходство как с опухолью, так и с мозговой тканью [22–26] (рис. 1). Значительная часть перитуморальной зоны представлена астроцитарным и (в меньшей степени) олигодендроглиальным компонентами. Большая часть таких клеток проявляют реактивные свойства, типичные для глиоза. Реактивные астроциты обладают повышенной способностью к пролиферации, они метаболически активны и имеют более выраженное взаимодействие со своим микроокружением. Такие астроциты косвенно участвуют в распространении глиомы, в том числе метаболически, посредством синтеза множества цитокинов: нейротрофического фактора головного мозга (BDNF), трансформирующего фактора роста α (TGF- α), сфингозин-1-фосфата, глиального нейротрофического фактора (GDNF) [7, 27–29].

Сосудистая часть представлена эндотелием, в том числе стволовыми эндотелиальными клетками, а также перицитами. Микрососудистый компонент перитуморальной зоны, как правило, более активно

пролиферирует, сосудистая плотность выше по сравнению с неизменной тканью, но не имеет деформаций, характерных для опухолевых сосудов, в виде хаотичных, анастомозирующих, несостоятельных сосудистых каналов с формированием цепочек или гломерулоидных структур [11]. В таких условиях отмечается более высокая проницаемость сосудистой стенки и нарушение гемато-энцефалического барьера, что наряду с повышенной способностью опухоли к распространению ведет к развитию перитуморального отека [18]. Патогенез высокой проницаемости связан с нарушением целостности плотных соединений эндотелиальных клеток стенок микрососудов вследствие фосфорилирования белков под влиянием фактора роста эндотелия сосудов (VEGF), секретируемого опухолевыми клетками. При этом данный механизм характерен для всех степеней злокачественности [22]. Иммунный компонент в значительной степени имеет реактивный характер, представлен макрофагами резидентной микроглии, а также множеством

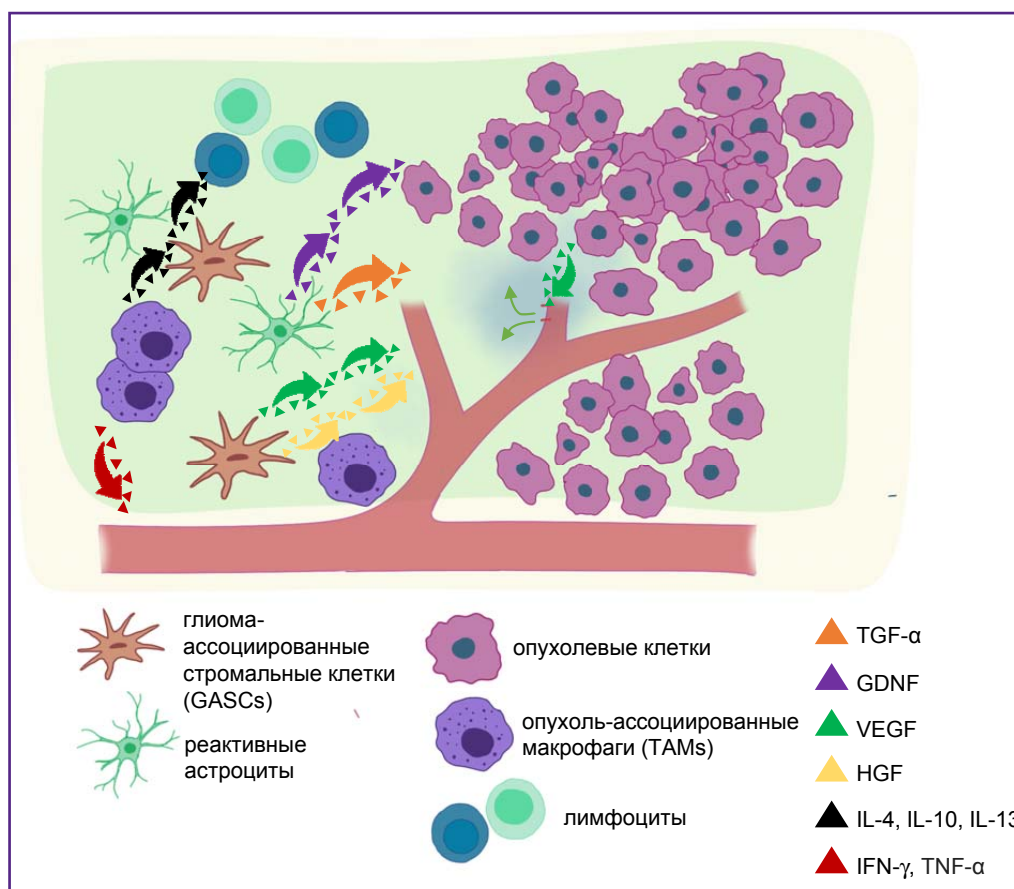


Рис. 1. Морфологические особенности перитуморальной зоны глиом

Перитуморальная область представлена большим разнообразием клеток: реактивными астроцитами, которые способствуют косвенному распространению глиомы посредством синтеза BDNF, TGF- α и GDNF; опухоль-ассоциированными макрофагами, которые в зависимости от подтипа как участвуют в подавлении опухолевого роста за счет выделения цитокинов IFN- γ , TNF- α , так и обеспечивают опухолевую инвазию путем выделения IL-4, IL-10, IL-13; глиома-ассоциированными стромальными клетками, которые способствуют опухолевой инвазии путем синтеза VEGF и в особенности HGF; лимфоцитами

малоспецифичных клеток миелоидного происхождения, таких как нейтрофилы, гистиоциты, плазмоциты, эозинофилы, лимфоциты. Клетки макрофагальной природы, как правило, более активны, обладают повышенным фагоцитозом, а их цитоскелет структурно изменен. Опухоль-ассоциированные макрофаги (tumor-associated macrophages, TAMs) также играют важную роль в поддержании опухолевого роста, имеют прогностическое значение и рассматриваются как мишень для адъювантных методов иммунотерапии глиом [30–32]. TAMs обычно разделяют на поляризованные макрофаги M1 и M2, активируемые интерфероном гамма (IFN- γ) и IL-4 соответственно. Макрофаги M1 способны высвобождать провоспалительные цитокины (IFN- γ), представлять антигены иммунным клеткам и фагоцитировать опухолевые клетки. Между тем макрофаги M2 обладают иммуносупрессивным действием и обеспечивают прогрессирование и инвазию опухоли за счет высвобождения противовоспалительных цитокинов (IL-4, IL-13). Отмечается повышенное количество регуляторных T-клеток, особенно за счет популяции CD8+, которая в гораздо в меньшей степени представлена в опухолевой ткани в отличие от CD4+ клеток, с которыми наблюдается паритет [26].

Еще одной ключевой особенностью перитуморальной зоны является наличие глиома-ассоциированных стромальных клеток (glioblastoma-associated stromal cells, GASCs). Эти клетки обладают характеристиками мезенхимальных диплоидных стволовых клеток без геномных изменений, типичных для глиом. Происхождение GASCs до конца не установлено, однако функционально и фенотипически они похожи на опухоль-ассоциированные фибробласты. Вероятно, GASCs активно взаимодействуют с опухолевыми клетками, принимая участие в ускоренном распространении опухоли посредством выделения фактора VEGF и в особенности фактора роста гепатоцитов (hepatocyte growth factor, HGF). При этом в перитуморальной области различают две микросреды: с наличием или без глиома-ассоциированных стромальных клеток. Таким образом, преобладающий вариант микросреды после проведения резекции определяет вероятность и скорость развития рецидива [7, 23].

Часто в перитуморальной зоне находятся непосредственно опухолевые клетки, они обладают большей инвазивностью и пролиферативной активностью по сравнению с клетками центра опухоли, имеют ряд фенотипических различий, в том числе в иммуногистохимическом профиле [16, 33–35].

Структурные изменения белого вещества перитуморальной зоны, возникающие при глиальных новообразованиях

Одной из особенностей глиальных опухолей является их быстрый инвазивный рост в окружающую ткань головного мозга путем миграции вдоль волокон белого вещества, вырастания рядом с нейронами и

проникновения вдоль кровеносных сосудов и мозговых оболочек [36]. Данная черта отличает глиальные опухоли от метастатических интракраниальных новообразований, использующих только гематогенный и лимфогенный пути диссеминации [37, 38], а также от доброкачественных опухолей, лишь отталкивающих нервную ткань в сторону и не внедряющихся в нее [39]. Известно, что глиальные опухоли часто развиваются в белом веществе и предпочитают метастазировать по всему головному мозгу, используя миелинизированные волокна в качестве каркаса для миграции клеток. Кроме того, при данном пути инвазии возможно распространение опухоли в контралатеральное полушарие исключительно по ходу волокон мозолистого тела [40, 41]. Изменения, возникающие в ткани белого вещества с растущей опухолью, могут быть классифицированы как отек, инфильтрация, смещение и разрушение миелиновых волокон [3, 42] (рис. 2). Отдельно необходимо выделить демиелинизацию нервных волокон.

Отек имеет вазогенное происхождение и развивается вследствие нарушения целостности стенок кровеносных сосудов. Опухолевые клетки, мигрируя вдоль сосудов, отталкивают отростки астроцитов от сосудистой стенки, тем самым разрушая периваскулярную базальную мембрану и нарушая гематоэнцефалический барьер, что приводит к увеличению проницаемости сосудистой стенки, проникновению плазмы крови в паренхиму головного мозга и возникновению отека [43]. Смещение волокон может наблюдаться как в форме их уплотнения (рис. 2, в), так и в форме разволокнения проводящих путей (рис. 2, б), что продиктовано двумя основными причинами. В первом случае смещение наблюдается в результате непосредственного роста опухолевого узла. Известно, что клетки глиом низкой степени злокачественности преимущественно обуславливают смещение паренхимы головного мозга, не вызывая при этом сильного разрушения волокон [44]. Вторая причина — вышеупомянутый нарастающий отек ткани мозга. Ключевым фактором, играющим важнейшую роль в инфильтративном росте глиальных опухолей в рамках перитуморальной зоны, является внеклеточный матрикс (ВКМ). ВКМ в тканях головного мозга отличается по своему составу от ВКМ большинства органов и составляет всего около 20% объема мозговой ткани [45, 46]. Паренхиматозный ВКМ формируется из гликозаминогликанов, в частности гиалуроновой кислоты, протеогликанов без молекул коллагена и связующих белков. Базальные мембраны, как и в других органах, состоят из коллагенов, гликопротеинов и молекул адгезии.

Особый интерес вызывает гиалуроновая кислота, выполняющая ряд функций в нормальных и патологически измененных тканях головного мозга. Так, в состоянии нормы гиалуроновая кислота, входящая в состав ВКМ, поддерживает тканевую гомеостаз, биомеханическую целостность, а также структуру тканей. В случае развития злокачественных опухолей содер-

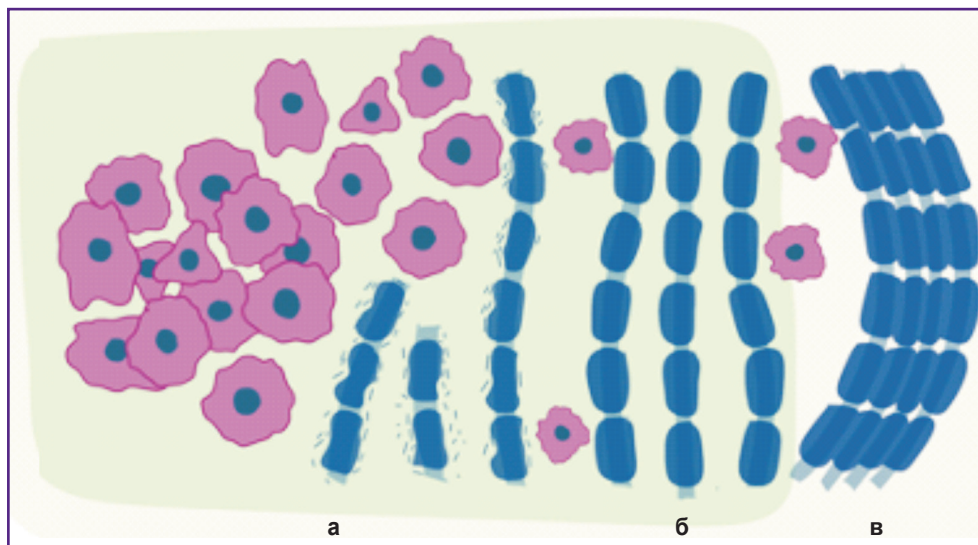


Рис. 2. Структурные изменения белого вещества, возникающие при опухолях головного мозга

Непосредственно в области инфильтрации опухолью белого вещества мозга присутствует частичная демиелинизация нервных волокон (а). Смещение волокон может наблюдаться как в форме разволокнения проводящих путей вследствие отека (б), так и в форме уплотнения (в) из-за непосредственного роста опухолевого узла

жание гиалуроновой кислоты значительно увеличивается, с чем связаны усиление пролиферации, распространение и инвазия опухолевых клеток [47, 48]. Данное соединение активно способствует росту опухоли благодаря открытию пространств для миграции опухолевых клеток [49–51]. Для того чтобы проникать в эти небольшие пространства, опухолевые клетки ремоделируют свой цитоскелет и объем, что достигается за счет совместной работы ионных каналов и белка миозина [52, 53]. Кроме того, в процессе инвазии опухоли происходит активное изменение ВКМ с помощью различных ферментов, которые разрушают определенные компоненты ВКМ и тем самым облегчают миграцию опухолевых клеток. Среди многообразия ферментов, участвующих в перестройке ВКМ (протеазы, гликозидазы, гиалуронидазы), отдельное внимание следует уделить металлопротеазам, поскольку они непосредственно связаны с инвазией опухоли вдоль миелиновых волокон.

Однако в составе белого вещества находятся и компоненты, обладающие защитным противоопухолевым эффектом. Известно, что миелин ЦНС содержит белки-ингибиторы, блокирующие регенерацию аксонов и распространение астроцитов и фибробластов. Кроме того, данные соединения замедляют инвазию опухолевых клеток при астроцитоммах низкой степени злокачественности, в то время как высокозлокачественные глиомы способны преодолевать ингибирующие эффекты миелина [54, 55]. Последнее достигается путем секретирования опухолевыми клетками ферментов металлопротеаз, которые разрушают белки-ингибиторы, что приводит к миграции опухолевых

клеток вдоль миелинизированных волокон. Вероятно, именно с данным процессом связаны более высокая скорость инфильтрации нервной ткани у высокозлокачественных глиом по сравнению с глиомами низкой степени злокачественности, а также избегание опухолевыми клетками воздействия ионизирующего излучения при лучевой терапии [56].

Структурные изменения миелиновых волокон заключаются в первичном поражении миелиновой оболочки, повреждении нейронов и гибели олигодендроцитов. При этом выявлено, что опухолевые стволовые клетки преимущественно располагаются рядом с теми участками нервных волокон, где наблюдается исчезновение миелина. Данный факт в работе J. Wang с соавт. [57] объясняется тем, что непрерывная передача нервных импульсов по аксону поддерживает жизнедеятельность опухолевых клеток и стимулирует их дальнейшую миграцию.

Повреждение нейронов и глии возникает из-за механической компрессии опухолью, нарушения питания нервных клеток, а также секреции экзотоксинов, вызывающих нейрональную смерть и прекращение проведения нервных импульсов [58]. Гибель нейронов влечет за собой последующее разрушение нервных волокон. Нарушение функции глиальных клеток является следствием их активной вовлеченности в продукцию огромного количества цитокинов, метаболитов и сигнальных молекул под влиянием опухолевых клеток. В результате этого глиальные клетки оказываются неспособны поддерживать мозговой гомеостаз и обеспечивать достаточное питание нейронов [59].

Таким образом, опухолевые клетки в перитуморальной зоне оказывают влияние на все компоненты белого вещества, в частности миелиновые волокна, вызывая в ткани белого вещества описанные выше структурные изменения.

Метаболизм

Перитуморальная область характеризуется метаболическими и биохимическими изменениями (что выражается в развитии воспаления), нарушением транспорта аминокислот и нейротрансмиттерными аномалиями [60–62]. По сравнению со здоровой мозговой тканью злокачественные опухоли демонстрируют повышенную потребность в аминокислотах, что усиливает работу переносчиков аминокислот и ускоряет метаболизм [63]. Согласно одному из исследований [64], в перитуморальной зоне мозга наблюдается снижение уровня pH вследствие опухолевой гипоксии, приводящее к структурным изменениям клеток глии и их реактивной пролиферации. Трансформации метаболизма сопровождаются нарушением обмена ионов натрия, калия, цинка и меди во внеклеточном пространстве, что усиливает возбудимость нейронов [64]. Отмечаются значительные изменения в регуляции глутатиона и его ферментов, влияющие на антиоксидантную защиту клеток. По сравнению с опухолевой тканью перитуморальная область характеризуется более высоким уровнем экспрессии рецепторов, аминокислот, активаторов факторов транскрипции, маркеров пролиферации и инвазии [22].

В перитуморальной области также прослеживаются изменения липидного обмена. Активность гормонозависимых изоферментов стеароил-коэнзим А десадуразы (SCD) и десадуразы жирных кислот (FADS1 и FADS2) значительно выше в перитуморальной зоне по сравнению с центром опухоли, что говорит о более активном биосинтезе мононенасыщенных жирных кислот и полиненасыщенных жирных кислот [65].

Для визуализации метаболических изменений в перитуморальной области может быть использована ПЭТ, которая позволяет выявлять повышение уровня pH и лактата, снижение кровотока относительно опухолевой ткани [66, 67]. При помощи протонной магнитно-резонансной спектроскопии в ряде исследований [8, 68] была обнаружена значительная разница (>1,31) между отношением Cho (холина) и NAA (N-ацетиласпартата) в перитуморальной и в контралатеральной области.

Молекулярно-генетический профиль

В перифокальной области наблюдаются крупные геномные изменения, которые обычно аналогичны центральной части опухоли. Так, в перитуморальной зоне глиобластом и некоторых астроцитом отмечаются увеличение 7-й хромосомы с амплификацией рецептора эпидермального фактора роста (epidermal growth fac-

tor receptor, EGFR), делеция 10-й хромосомы, утрата PTEN, потеря CDKN2A/2B на 9-й хромосоме [69]. Для этой области характерна и повышенная экспрессия менее изученных маркеров: Neuromedin B, HIST2H2AA, регулятора транскрипции ID3. Отмечаются также повышенная экспрессия генов, кодирующих важные для мобильности клеток белки (альфа-дистробревина (DTNA), CD99 и VCAM-1), и возросшая активность маркеров, отвечающих за иммуносупрессию (например, рецептора KLRC1) [70].

Часть молекулярно-генетических изменений имеет более специфический характер по сравнению с тканью центра опухоли. Например, в перитуморальной зоне обнаруживаются клетки с повышенной экспрессией гетеродимера CD98 и легкой цепи LAT1, что характерно для глиальных стволовых клеток [71]. Кроме того, в перитуморальной зоне наблюдается повышенная экспрессия генов, связанных с нейрогенезом, таких как *MAL*, *MOG*, *MAG* и *MOBP*, что, по всей вероятности, обусловлено активизацией первичной нейропаренхимы [72].

Уровень экспрессии IL-8 вместе с комплементарными рецепторами CXCR1/CXCR2 прослеживается в особых группах CD4+ Т-лимфоцитов, которые играют ключевую роль в иммуносупрессии перитуморальной зоны [73].

В исследовании Y. Yang с соавт. [74] сообщается о четырех специфических биомаркерах — генах *ERMN*, *MOBP*, *PLP1*, *OPALIN*, экспрессия которых ассоциирована с быстро прогрессирующими глиомами у пожилых людей.

Вследствие выраженного действия генов *VEGFA*, *VEGFC* и *VEGFD*, комплементарных рецепторов VEGFR1, VEGFR2, VEGFR3, а также HIF-1 α как в перитуморальной зоне, так и в самой опухоли, как правило, отмечается повышенная сосудистая плотность. При этом в ряде исследований [14, 75] установлена особенно высокая экспрессия *VEGF* именно в перитуморальной зоне.

Среди дифференциально экспрессируемых генов к наиболее активным генам в перитуморальной зоне относятся *UBE2C*, *NUSAP1*, *PBK*, *IGFBP2*, *SERPINA3*, которые участвуют в росте и пролиферации клеток во многих злокачественных новообразованиях [26].

Ряд ключевых протеомных компонентов, по всей видимости, также активируются именно в перитуморальной зоне, например H3F3A [76].

Не стоит забывать о множестве микроРНК, которые имеют специфический профиль на периферии глиомы и, вероятно, играют не последнюю роль в большинстве аспектов опухолевой прогрессии [77]. Установлено, что ген *ERBB2* ассоциирован с радиочувствительностью и способствует инфильтративному росту глиомы [42, 78]. Ген *SERPINA3*, экспрессия которого особенно повышается в случае прогрессии астроцитом, также играет существенную роль в процессах пролиферации, инвазии и формирования радиорезистентности [79]. Встречаются и такие гены, экспрессия которых

всегда выше в зоне опухоли, например *TOPORS* [11, 23, 60, 65].

Усиление инвазии опухолевых клеток в нормальную мозговую ткань происходит за счет TGF- α , сфингозин-1-фосфата, фактора стромальных клеток 1 (SDF1/CXCL12) и GDNF, которые кодируются генами с повышенной экспрессией и находятся в перитуморальной зоне мозга, способствуя увеличению массы опухоли [7, 80–83].

В одном из последних исследований [84] проведено сравнение геномного ландшафта центра глиобластомы и перитуморальной области. Результаты оказались противоречивыми: для части пациентов схожесть генома была велика, в то время как для некоторых опухолей выявлен индивидуальный геном перитуморальной области и центра опухоли.

Клинические проявления. Эпилепсия

Перитуморальная область головного мозга часто играет ведущую роль в формировании неврологического дефицита. Нарушение функции нейронов и глии, а также формирование особой микросреды в перитуморальной зоне определяют ее высокий эпилептогенный потенциал [85–88]. Это подтверждено результатами электрографических исследований, продемонстрировавших возникновение приступов в непосредственной близости от опухоли [67, 89].

На модели глиомы у мышей показано развитие эпилептических приступов за счет увеличения концентрации глутамата. Рост концентрации глутамата в перитуморальной зоне связан с активностью переносчика цистин/глутамат (system x_c^- , cystine/glutamate transporter). Данный переносчик импортирует цистин для синтеза антиоксиданта глутатиона, при этом поглощение цистина связано с высвобождением глутамата [90]. В ходе исследования пациентов с опухолью ассоциированной эпилепсией обнаружено увеличение концентрации глутамата и повышение экспрессии системы переносчика цистин/глутамат в образцах опухоли и перитуморальной области [91].

Повышенную возбудимость нейронов в перитуморальной области также связывают с механизмом нарушения ингибирования ГАМК. ГАМК является тормозным медиатором в ЦНС, но изменения в глутаматергической передаче сигналов в нейронах перитуморальной области превращают ГАМК из ингибирующего в функционально возбуждающий нейромедиатор [92, 93]. Один из механизмов угнетения тормозной функции ГАМК связан с изменением концентрации ионов хлора. NKCC1 и KCC2 являются основными регуляторами ионной концентрации: NKCC1 увеличивает, а KCC2 снижает уровень ионов хлора. Экспрессия NKCC1 и KCC2 в перитуморальной области глиом выше, чем в нормальной ткани головного мозга [94].

В зависимости от локализации опухоли изменяются и типы эпилептических приступов. Так, опухоли, расположенные в задних отделах передней, нижней

и средней лобных извилин, вызывают парциальные приступы, опухоли в правой височной доле увеличивают риск возникновения сложного парциального приступа, а поражение левой премоторной области может привести к генерализованным приступам [95].

Структурная МРТ может визуализировать опухолевую массу и перитуморальный отек, однако она не способна идентифицировать функциональные или метаболические нарушения, ассоциированные с развитием эпилепсии [60].

Заключение

Морфологическое строение перитуморальной зоны значительно отличается от нормальной мозговой и опухолевой ткани. Эта область гетерогенна по своему клеточному составу, обладает уникальными биохимическими и молекулярно-генетическими характеристиками. Учитывая множество безуспешных попыток воздействия на опухолевые клетки, в последнее время исследователи уделяют большое внимание изучению перитуморальной области астроцитом. Точное определение данной области необходимо именно с биологической точки зрения для установления нейровизуализационных критериев с целью визуализации границ опухоли совместно с перитуморальной областью в качестве источника продолженного роста. Расширенное представление о нейровизуализационных характеристиках перитуморальной области позволит в каждом конкретном случае оценить возможность супрамаргинальной резекции астроцитом с широким захватом перитуморальной области. Благодаря этому также могут быть предложены новые способы локального контроля опухолевого роста, включая разработку лекарственных препаратов местного или системного действия, способных воспрепятствовать злокачественной трансформации перитуморальной области в активно растущую опухоль.

Вклад авторов: А.С. Гришин — сбор, анализ и обобщение данных литературы, написание текста рукописи; Л.С. Кухнина, В.А. Шарова — сбор, анализ и обобщение данных литературы; М.В. Остапюк, К.А. Ачкасова — анализ и обобщение данных литературы, редактирование текста рукописи; К.С. Яшин — обоснование концепции исследования, критический пересмотр текста рукописи, обобщение результатов анализа, работа над графическим материалом.

Финансирование. Работа выполнена за счет гранта Российского научного фонда №23-75-10068.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Литература/References

1. Stadlbauer A., Zimmermann M., Heinz G., Oberdorfer S., Doerfler A., Buchfelder M., Rössler K.

- Magnetic resonance imaging biomarkers for clinical routine assessment of microvascular architecture in glioma. *J Cereb Blood Flow Metab* 2017; 37(2): 632–643, <https://doi.org/10.1177/0271678X16655549>.
2. Ly K.I., Wen P.Y., Huang R.Y. Imaging of central nervous system tumors based on the 2016 World Health Organization Classification. *Neurol Clin* 2020; 38(1): 95–113, <https://doi.org/10.1016/j.ncl.2019.08.004>.
 3. Rasmussen B.K., Hansen S., Laursen R.J., Kosteljanetz M., Schultz H., Nørgård B.M., Guldberg R., Gradel K.O. Epidemiology of glioma: clinical characteristics, symptoms, and predictors of glioma patients grade I–IV in the Danish Neuro-Oncology Registry. *J Neurooncol* 2017; 135(3): 571–579, <https://doi.org/10.1007/s11060-017-2607-5>.
 4. Jiang B., Chaichana K., Veeravagu A., Chang S.D., Black K.L., Patil C.G. Biopsy versus resection for the management of low-grade gliomas. *Cochrane Database Syst Rev* 2017; 4(4): CD009319, <https://doi.org/10.1002/14651858.CD009319.pub3>.
 5. Soni N., Priya S., Bathla G. Texture analysis in cerebral gliomas: a review of the literature. *AJNR Am J Neuroradiol* 2019; 40(6): 928–934, <https://doi.org/10.3174/ajnr.A6075>.
 6. Bien-Möller S., Balz E., Herzog S., Plantera L., Vogelgesang S., Weitmann K., Seifert C., Fink M.A., Marx S., Bialke A., Venugopal C., Singh S.K., Hoffmann W., Rauch B.H., Schroeder H.W.S. Association of glioblastoma multiforme stem cell characteristics, differentiation, and microglia marker genes with patient survival. *Stem Cells Int* 2018; 2018: 9628289, <https://doi.org/10.1155/2018/9628289>.
 7. Lemée J.M., Clavreul A., Menei P. Intratumoral heterogeneity in glioblastoma: don't forget the peritumoral brain zone. *Neuro Oncol* 2015; 17(10): 1322–1332, <https://doi.org/10.1093/neuonc/nov119>.
 8. Cui Y., Zeng W., Jiang H., Ren X., Lin S., Fan Y., Liu Y., Zhao J. Higher Cho/NAA ratio in postoperative peritumoral edema zone is associated with earlier recurrence of glioblastoma. *Front Neurol* 2020; 11: 592155, <https://doi.org/10.3389/fneur.2020.592155>.
 9. Gill B.J., Pisapia D.J., Malone H.R., Goldstein H., Lei L., Sonabend A., Yun J., Samanamud J., Sims J.S., Banu M., Dovas A., Teich A.F., Sheth S.A., McKhann G.M., Sisti M.B., Bruce J.N., Sims P.A., Canoll P. MRI-localized biopsies reveal subtype-specific differences in molecular and cellular composition at the margins of glioblastoma. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2014; 111(34): 12550–12555, <https://doi.org/10.1073/pnas.1405839111>.
 10. Fazi B., Felsani A., Grassi L., Moles A., D'Andrea D., Toschi N., Sicari D., De Bonis P., Anile C., Guerrisi M.G., Luca E., Farace M.G., Maira G., Ciafré S.A., Mangiola A. The transcriptome and miRNome profiling of glioblastoma tissues and peritumoral regions highlights molecular pathways shared by tumors and surrounding areas and reveals differences between short-term and long-term survivors. *Oncotarget* 2015; 6(26): 22526–22552, <https://doi.org/10.18632/oncotarget.4151>.
 11. Tamura R., Ohara K., Sasaki H., Morimoto Y., Yoshida K., Toda M. Histopathological vascular investigation of the peritumoral brain zone of glioblastomas. *J Neurooncol* 2018; 136(2): 233–241, <https://doi.org/10.1007/s11060-017-2648-9>.
 12. Zinn P.O., Mahajan B., Sathyan P., Singh S.K., Majumder S., Jolesz F.A., Colen R.R. Radiogenomic mapping of edema/cellular invasion MRI-phenotypes in glioblastoma multiforme. *PLoS One* 2011; 6(10): e25451, <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0025451>.
 13. Cubillos S., Obregón F., Vargas M.F., Salazar L.A., Lima L. Taurine concentration in human gliomas and meningiomas: tumoral, peritumoral, and extratumoral tissue. *Adv Exp Med Biol* 2006; 583: 419–422, https://doi.org/10.1007/978-0-387-33504-9_47.
 14. Luo X., Xu S., Zhong Y., Tu T., Xu Y., Li X., Wang B., Yang F. High gene expression levels of VEGFA and CXCL8 in the peritumoral brain zone are associated with the recurrence of glioblastoma: a bioinformatics analysis. *Oncol Lett* 2019; 18(6): 6171–6179, <https://doi.org/10.3892/ol.2019.10988>.
 15. Trusheim J., Dunbar E., Battiste J., Iwamoto F., Mohile N., Damek D., Bota D.A., Connelly J. A state-of-the-art review and guidelines for tumor treating fields treatment planning and patient follow-up in glioblastoma. *CNS Oncol* 2017; 6(1): 29–43, <https://doi.org/10.2217/cns-2016-0032>.
 16. Glas M., Rath B.H., Simon M., Reinartz R., Schramme A., Trageser D., Eisenreich R., Leinhaas A., Keller M., Schildhaus H.U., Garbe S., Steinfarz B., Pietsch T., Steindler D.A., Schramm J., Herrlinger U., Brüstle O., Scheffler B. Residual tumor cells are unique cellular targets in glioblastoma. *Ann Neurol* 2010; 68(2): 264–269, <https://doi.org/10.1002/ana.22036>.
 17. Aubry M., de Tayrac M., Etcheverry A., Clavreul A., Saikali S., Menei P., Mosser J. From the core to beyond the margin: a genomic picture of glioblastoma intratumoral heterogeneity. *Oncotarget* 2015; 6(14): 12094–12109, <https://doi.org/10.18632/oncotarget.3297>.
 18. Csutak C., Ștefan P.A., Lenghel L.M., Moroșanu C.O., Lupean R.A., Șimonca L., Mișu C.M., Lebovici A. Differentiating high-grade gliomas from brain metastases at magnetic resonance: the role of texture analysis of the peritumoral zone. *Brain Sci* 2020; 10(9): 638, <https://doi.org/10.3390/brainsci10090638>.
 19. Туркин А.М., Погосбемян Э.Л., Тоноян А.С., Шульц Е.И., Максимов И.И., Долгушин М.Б., Хачанова Н.В., Фадеева Л.М., Мельникова-Пицхелаури Т.В., Пицхелаури Д.И., Пронин И.Н., Корниенко В.Н. Диффузионная куртозисная МРТ в оценке перитуморального отека глиобластом и метастазов в головной мозг. *Медицинская визуализация* 2017; 4: 97–112, <https://doi.org/10.24835/1607-0763-2017-4-97-112>.
 - Turkin A.M., Pogosbekyan E.L., Tonoyan A.C., Shults E.I., Maximov I.I., Dolgushin M.B., Khachanova N.V., Fadeeva L.M., Melnikova-Pitskhelauri T.V., Pitskhelauri D.I., Pronin I.N., Kornienko V.N. Diffusion kurtosis imaging in the assessment of peritumoral brain edema in glioblastomas and brain metastases. *Meditinskaya vizualizatsiya* 2017; 4: 97–112, <https://doi.org/10.24835/1607-0763-2017-4-97-112>.
 20. Sternberg E.J., Lipton M.L., Burns J. Utility of diffusion tensor imaging in evaluation of the peritumoral region in patients with primary and metastatic brain tumors. *AJNR Am J Neuroradiol* 2014; 35(3): 439–444, <https://doi.org/10.3174/ajnr.A3702>.
 21. Latysheva A., Geier O.M., Hope T.R., Brunetti M., Micci F., Vik-Mo E.O., Emblem K.E., Server A. Diagnostic utility of restriction spectrum imaging in the characterization of the peritumoral brain zone in glioblastoma: analysis of overall and progression-free survival. *Eur J Radiol* 2020; 132: 109289, <https://doi.org/10.1016/j.ejrad.2020.109289>.
 22. D'Alessio A., Proietti G., Sica G., Scicchitano B.M. pathological and molecular features of glioblastoma and its peritumoral tissue. *Cancers (Basel)* 2019; 11(4): 469, <https://doi.org/10.3390/cancers11040469>.

23. Lemée J.M., Clavreul A., Aubry M., Com E., de Tayrac M., Mosser J., Menei P. Integration of transcriptome and proteome profiles in glioblastoma: looking for the missing link. *BMC Mol Biol* 2018; 19(1): 13, <https://doi.org/10.1186/s12867-018-0115-6>.
24. Lama G., Mangiola A., Proietti G., Colabianchi A., Angelucci C., D' Alessio A., De Bonis P., Geloso M.C., Lauriola L., Binda E., Biamonte F., Giuffrida M.G., Vescevi A., Sica G. Progenitor/stem cell markers in brain adjacent to glioblastoma: GD3 ganglioside and NG2 proteoglycan expression. *J Neuropathol Exp Neurol* 2016; 75(2): 134–147, <https://doi.org/10.1093/jnen/nlv012>.
25. Engelhorn T., Savaskan N.E., Schwarz M.A., Kreuzer J., Meyer E.P., Hahnen E., Ganslandt O., Dörfler A., Nimsky C., Buchfelder M., Eyüpoglu I.Y. Cellular characterization of the peritumoral edema zone in malignant brain tumors. *Cancer Sci* 2009; 100(10): 1856–1862, <https://doi.org/10.1111/j.1349-7006.2009.01259.x>.
26. Giambra M., Di Cristofori A., Valtorta S., Manfrellotti R., Bigioger V., Basso G., Moresco R.M., Giussani C., Bentivegna A. The peritumoral brain zone in glioblastoma: where we are and where we are going. *J Neurosci Res* 2023; 101(2): 199–216, <https://doi.org/10.1002/jnr.25134>.
27. Rath B.H., Fair J.M., Jamal M., Camphausen K., Tofilon P.J. Astrocytes enhance the invasion potential of glioblastoma stem-like cells. *PLoS One* 2013; 8(1): e54752, <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0054752>.
28. Kim J.K., Jin X., Sohn Y.W., Jin X., Jeon H.Y., Kim E.J., Ham S.W., Jeon H.M., Chang S.Y., Oh S.Y., Yin J., Kim S.H., Park J.B., Nakano I., Kim H. Tumoral RANKL activates astrocytes that promote glioma cell invasion through cytokine signaling. *Cancer Lett* 2014; 353(2): 194–200, <https://doi.org/10.1016/j.canlet.2014.07.034>.
29. Nagashima G., Suzuki R., Asai J., Fujimoto T. Immunohistochemical analysis of reactive astrocytes around glioblastoma: an immunohistochemical study of postmortem glioblastoma cases. *Clin Neurol Neurosurg* 2002; 104(2): 125–131, [https://doi.org/10.1016/s0303-8467\(01\)00197-4](https://doi.org/10.1016/s0303-8467(01)00197-4).
30. Komohara Y., Ohnishi K., Kuratsu J., Takeya M. Possible involvement of the M2 anti-inflammatory macrophage phenotype in growth of human gliomas. *J Pathol* 2008; 216(1): 15–24, <https://doi.org/10.1002/path.2370>.
31. Engler J.R., Robinson A.E., Smirnov I., Hodgson J.G., Berger M.S., Gupta N., James C.D., Molinaro A., Phillips J.J. Increased microglia/macrophage gene expression in a subset of adult and pediatric astrocytomas. *PLoS One* 2012; 7(8): e43339, <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0043339>.
32. Pyonteck S.M., Akkari L., Schuhmacher A.J., Bowman R.L., Sevenich L., Quail D.F., Olson O.C., Quick M.L., Huse J.T., Teijeiro V., Setty M., Leslie C.S., Oei Y., Pedraza A., Zhang J., Brennan C.W., Sutton J.C., Holland E.C., Daniel D., Joyce J.A. CSF-1R inhibition alters macrophage polarization and blocks glioma progression. *Nat Med* 2013; 19(10): 1264–1272, <https://doi.org/10.1038/nm.3337>.
33. Piccirillo S.G., Dietz S., Madhu B., Griffiths J., Price S.J., Collins V.P., Watts C. Fluorescence-guided surgical sampling of glioblastoma identifies phenotypically distinct tumour-initiating cell populations in the tumour mass and margin. *Br J Cancer* 2012; 107(3): 462–468, <https://doi.org/10.1038/bjc.2012.271>.
34. Ruiz-Ontañón P., Orgaz J.L., Aldaz B., Elosegui-Artola A., Martino J., Berciano M.T., Montero J.A., Grande L., Nogueira L., Diaz-Moralli S., Esparís-Ogando A., Vazquez-Barquero A., Lafarga M., Pandiella A., Cascante M., Segura V., Martínez-Climent J.A., Sanz-Moreno V., Fernández-Luna J.L. Cellular plasticity confers migratory and invasive advantages to a population of glioblastoma-initiating cells that infiltrate peritumoral tissue. *Stem Cells* 2013; 31(6): 1075–1085, <https://doi.org/10.1002/stem.1349>.
35. Toussaint L.G. 3rd, Nilson A.E., Goble J.M., Ballman K.V., James C.D., Lefranc F., Kiss R., Uhm J.H. Galectin-1, a gene preferentially expressed at the tumor margin, promotes glioblastoma cell invasion. *Mol Cancer* 2012; 11: 32, <https://doi.org/10.1186/1476-4598-11-32>.
36. Winkler F., Kienast Y., Fuhrmann M., Von Baumgarten L., Burgold S., Mitteregger G., Kretzschmar H., Herms J. Imaging glioma cell invasion in vivo reveals mechanisms of dissemination and peritumoral angiogenesis. *Glia* 2009; 57(12): 1306–1315, <https://doi.org/10.1002/glia.20850>.
37. Cuddapah V.A., Robel S., Watkins S., Sontheimer H. A neurocentric perspective on glioma invasion. *Nat Rev Neurosci* 2014; 15(7): 455–465, <https://doi.org/10.1038/nrn3765>.
38. Preusser M., Haberler C., Hainfellner J.A. Malignant glioma: neuropathology and neurobiology. *Wien Med Wochenschr* 2006; 156(11–12): 332–337, <https://doi.org/10.1007/s10354-006-0304-7>.
39. Mentlein R., Hattermann K., Held-Feindt J. Lost in disruption: role of proteases in glioma invasion and progression. *Biochim Biophys Acta* 2012; 1825(2): 178–185, <https://doi.org/10.1016/j.bbcan.2011.12.001>.
40. Giese A., Kluwe L., Laube B., Meissner H., Berens M.E., Westphal M. Migration of human glioma cells on myelin. *Neurosurgery* 1996; 38(4): 755–764, <https://doi.org/10.1227/00006123-199604000-00026>.
41. Scherer H.J. Structural development in gliomas. *The American Journal of Cancer* 1938; 34(3): 333–351.
42. Xu G.F., Xie W.F. Effect of ERBB2 expression on invasiveness of glioma TJ905 cells. *Asian Pac J Trop Med* 2013; 6(12): 964–967, [https://doi.org/10.1016/S1995-7645\(13\)60172-8](https://doi.org/10.1016/S1995-7645(13)60172-8).
43. Weiss N., Miller F., Cazaubon S., Couraud P.O. The blood-brain barrier in brain homeostasis and neurological diseases. *Biochim Biophys Acta* 2009; 1788(4): 842–857, <https://doi.org/10.1016/j.bbamem.2008.10.022>.
44. Price S.J., Burnet N.G., Donovan T., Green H.A., Peña A., Antoun N.M., Pickard J.D., Carpenter T.A., Gillard J.H. Diffusion tensor imaging of brain tumours at 3T: a potential tool for assessing white matter tract invasion? *Clin Radiol* 2003; 58(6): 455–462, [https://doi.org/10.1016/s0009-9260\(03\)00115-6](https://doi.org/10.1016/s0009-9260(03)00115-6).
45. Ferrer V.P., Moura Neto V., Mentlein R. Glioma infiltration and extracellular matrix: key players and modulators. *Glia* 2018; 66(8): 1542–1565, <https://doi.org/10.1002/glia.23309>.
46. Rauch U. Brain matrix: structure, turnover and necessity. *Biochem Soc Trans* 2007; 35(Pt 4): 656–660, <https://doi.org/10.1042/BST0350656>.
47. Karousou E., Misra S., Ghatak S., Dobra K., Götte M., Vigetti D., Passi A., Karamanos N.K., Skandalis S.S. Roles and targeting of the HAS/hyaluronan/CD44 molecular system in cancer. *Matrix Biol* 2017; 59: 3–22, <https://doi.org/10.1016/j.matbio.2016.10.001>.
48. Park J.B., Kwak H.J., Lee S.H. Role of hyaluronan in glioma invasion. *Cell Adh Migr* 2008; 2(3): 202–207, <https://doi.org/10.4161/cam.2.3.6320>.
49. Sherman L.S., Struve J.N., Rangwala R.,

- Wallingford N.M., Tuohy T.M., Kuntz C. 4th. Hyaluronate-based extracellular matrix: keeping glia in their place. *Glia* 2002; 38(2): 93–102, <https://doi.org/10.1002/glia.10053>.
50. Boregowda R.K., Appaiah H.N., Siddaiah M., Kumarswamy S.B., Sunila S., Thimmaiah K.N., Mortha K., Toole B., Banerjee S.D. Expression of hyaluronan in human tumor progression. *J Carcinog* 2006; 5: 2, <https://doi.org/10.1186/1477-3163-5-2>.
51. Stuhlmeier K.M. Aspects of the biology of hyaluronan, a largely neglected but extremely versatile molecule. *Wien Med Wochenschr* 2006; 156(21–22): 563–568, <https://doi.org/10.1007/s10354-006-0351-0>.
52. Ivkovic S., Beadle C., Noticewala S., Massey S.C., Swanson K.R., Toro L.N., Bresnick A.R., Canoll P., Rosenfeld S.S. Direct inhibition of myosin II effectively blocks glioma invasion in the presence of multiple motogens. *Mol Biol Cell* 2012; 23(4): 533–542, <https://doi.org/10.1091/mbc.E11-01-0039>.
53. Manini I., Caponnetto F., Bartolini A., Ius T., Mariuzzi L., Di Loreto C., Beltrami A.P., Cesselli D. Role of microenvironment in glioma invasion: what we learned from in vitro models. *Int J Mol Sci* 2018; 19(1): 147, <https://doi.org/10.3390/ijms19010147>.
54. Amberger V.R., Paganetti P.A., Seulberger H., Eldering J.A., Schwab M.E. Characterization of a membrane-bound metalloendoprotease of rat C6 glioblastoma cells. *Cancer Res* 1994; 54(15): 4017–4025.
55. Amberger V.R., Hensel T., Ogata N., Schwab M.E. Spreading and migration of human glioma and rat C6 cells on central nervous system myelin in vitro is correlated with tumor malignancy and involves a metalloproteolytic activity. *Cancer Res* 1998; 58(1): 149–1258.
56. Gritsenko P.G., Ilina O., Friedl P. Interstitial guidance of cancer invasion. *J Pathol* 2012; 226(2): 185–199, <https://doi.org/10.1002/path.3031>.
57. Wang J., Xu S.L., Duan J.J., Yi L., Guo Y.F., Shi Y., Li L., Yang Z.Y., Liao X.M., Cai J., Zhang Y.Q., Xiao H.L., Yin L., Wu H., Zhang J.N., Lv S.Q., Yang Q.K., Yang X.J., Jiang T., Zhang X., Bian X.W., Yu S.C. Invasion of white matter tracts by glioma stem cells is regulated by a NOTCH1-SOX2 positive-feedback loop. *Nat Neurosci* 2019; 22(1): 91–105, <https://doi.org/10.1038/s41593-018-0285-z>.
58. van Kessel E., Baumfalk A.E., van Zandvoort M.J.E., Robe P.A., Snijders T.J. Tumor-related neurocognitive dysfunction in patients with diffuse glioma: a systematic review of neurocognitive functioning prior to anti-tumor treatment. *J Neurooncol* 2017; 134(1): 9–18, <https://doi.org/10.1007/s11060-017-2503-z>.
59. Parmigiani E., Scalera M., Mori E., Tantillo E., Vannini E. Old stars and new players in the brain tumor microenvironment. *Front Cell Neurosci* 2021; 15: 709917, <https://doi.org/10.3389/fncel.2021.709917>.
60. Juhász C., Mittal S. Molecular imaging of brain tumor-associated epilepsy. *Diagnostics (Basel)* 2020; 10(12): 1049, <https://doi.org/10.3390/diagnostics10121049>.
61. Pallud J., McKhann G.M. Diffuse low-grade glioma-related epilepsy. *Neurosurg Clin N Am* 2019; 30(1): 43–54, <https://doi.org/10.1016/j.nec.2018.09.001>.
62. Politsky J.M. Brain tumor-related epilepsy: a current review of the etiologic basis and diagnostic and treatment approaches. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2017; 17(9): 70, <https://doi.org/10.1007/s11910-017-0777-3>.
63. Parent E.E., Benayoun M., Ibeanu I., Olson J.J., Hadjipanayis C.G., Brat D.J., Adhikarla V., Nye J., Schuster D.M., Goodman M.M. [18F]Fluciclovine PET discrimination between high- and low-grade gliomas. *EJNMMI Res* 2018; 8(1): 67, <https://doi.org/10.1186/s13550-018-0415-3>.
64. Niesen C.E., Xu J., Fan X., Li X., Wheeler C.J., Mamelak A.N., Wang C. Transcriptomic profiling of human peritumoral neocortex tissues revealed genes possibly involved in tumor-induced epilepsy. *PLoS One* 2013; 8(2): e56077, <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0056077>.
65. Korbecki J., Kojder K., Jeżewski D., Simińska D., Tamowski M., Kopytko P., Safranow K., Gutowska I., Goschorska M., Kolasa-Wołosiuk A., Wiszniewska B., Chlubek D., Baranowska-Bosiacka I. Expression of SCD and FADS2 is lower in the necrotic core and growing tumor area than in the peritumoral area of glioblastoma multiforme. *Biomolecules* 2020; 10(5): 727, <https://doi.org/10.3390/biom10050727>.
66. Liubinas S.V., O'Brien T.J., Moffat B.M., Drummond K.J., Morokoff A.P., Kaye A.H. Tumour associated epilepsy and glutamate excitotoxicity in patients with gliomas. *J Clin Neurosci* 2014; 21(6): 899–908, <https://doi.org/10.1016/j.jocn.2014.02.012>.
67. Armstrong T.S., Grant R., Gilbert M.R., Lee J.W., Norden A.D. Epilepsy in glioma patients: mechanisms, management, and impact of anticonvulsant therapy. *Neuro Oncol* 2016; 18(6): 779–789, <https://doi.org/10.1093/neuonc/nov269>.
68. Guo J., Yao C., Chen H., Zhuang D., Tang W., Ren G., Wang Y., Wu J., Huang F., Zhou L. The relationship between Cho/NAA and glioma metabolism: implementation for margin delineation of cerebral gliomas. *Acta Neurochir (Wien)* 2012; 154(8): 1361–1370, <https://doi.org/10.1007/s00701-012-1418-x>.
69. Lemée J.M., Clavreul A., Aubry M., Com E., de Tayrac M., Eliat P.A., Henry C., Rousseau A., Mosser J., Menei P. Characterizing the peritumoral brain zone in glioblastoma: a multidisciplinary analysis. *J Neurooncol* 2015; 122(1): 53–61, <https://doi.org/10.1007/s11060-014-1695-8>.
70. Mangiola A., Saulnier N., De Bonis P., Orteschi D., Sica G., Lama G., Pettorini B.L., Sabatino G., Zollino M., Lauriola L., Colabianchi A., Proietti G., Kovacs G., Maira G., Anile C. Gene expression profile of glioblastoma peritumoral tissue: an ex vivo study. *PLoS One* 2013; 8(3): e57145, <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0057145>.
71. Nawashiro H., Otani N., Uozumi Y., Oigawa H., Toyooka T., Suzuki T., Katoh H., Tsuzuki N., Ohnuki A., Shima K., Shinomiya N., Matsuo H., Kanai Y. High expression of L-type amino acid transporter 1 in infiltrating glioma cells. *Brain Tumor Pathol* 2005; 22(2): 89–91, <https://doi.org/10.1007/s10014-005-0188-z>.
72. Kruthika B.S., Jain R., Arivazhagan A., Bharath R.D., Yasha T.C., Kondaiah P., Santosh V. Transcriptome profiling reveals PDZ binding kinase as a novel biomarker in peritumoral brain zone of glioblastoma. *J Neurooncol* 2019; 141(2): 315–325, <https://doi.org/10.1007/s11060-018-03051-5>.
73. Liu H., Zhao Q., Tan L., Wu X., Huang R., Zuo Y., Chen L., Yang J., Zhang Z.X., Ruan W., Wu J., He F., Fang Y., Mao F., Zhang P., Zhang X., Yin P., Yan Z., Xu W., Lu H., Li Q., Liang M., Jia Y., Chen C., Xu S., Shi Y., Ping Y.F., Duan G.J., Yao X.H., Han Z., Pang T., Cui Y., Zhang X., Zhu B., Qi C., Wang Y., Lv S.Q., Bian X.W., Liu X. Neutralizing IL-8 potentiates immune checkpoint blockade efficacy for glioma. *Cancer Cell* 2023; 41(4): 693–710.e8, <https://doi.org/10.1016/j.ccell.2023.03.004>.

74. Yang Y., Chu L., Zeng Z., Xu S., Yang H., Zhang X., Jia J., Long N., Hu Y., Liu J. Four specific biomarkers associated with the progression of glioblastoma multiforme in older adults identified using weighted gene co-expression network analysis. *Bioengineered* 2021; 12(1): 6643–6654, <https://doi.org/10.1080/21655979.2021.1975980>.
75. Zhang M., Ye G., Li J., Wang Y. Recent advance in molecular angiogenesis in glioblastoma: the challenge and hope for anti-angiogenic therapy. *Brain Tumor Pathol* 2015; 32(4): 229–236, <https://doi.org/10.1007/s10014-015-0233-5>.
76. Lemée J.M., Com E., Clavreul A., Avril T., Quillien V., de Teyrac M., Pineau C., Menei P. Proteomic analysis of glioblastomas: what is the best brain control sample? *J Proteomics* 2013; 85: 165–173, <https://doi.org/10.1016/j.jprot.2013.04.031>.
77. Piwecka M., Rolle K., Belter A., Barciszewska A.M., Żywicki M., Michalak M., Nowak S., Naskręt-Barciszewska M.Z., Barciszewski J. Comprehensive analysis of microRNA expression profile in malignant glioma tissues. *Mol Oncol* 2015; 9(7): 1324–1340, <https://doi.org/10.1016/j.molonc.2015.03.007>.
78. Virga J., Bognár L., Hortobágyi T., Zahuczky G., Csósz É., Kalló G., Tóth J., Hutóczki G., Reményi-Puskár J., Steiner L., Klekner A. Tumor grade versus expression of invasion-related molecules in astrocytoma. *Pathol Oncol Res* 2018; 24(1): 35–43, <https://doi.org/10.1007/s12253-017-0194-6>.
79. Nimbalkar V.P., Kruthika B.S., Sravya P., Rao S., Sugur H.S., Verma B.K., Chickabasaviah Y.T., Arivazhagan A., Kondaiah P., Santosh V. Differential gene expression in peritumoral brain zone of glioblastoma: role of SERPINA3 in promoting invasion, stemness and radioresistance of glioma cells and association with poor patient prognosis and recurrence. *J Neurooncol* 2021; 152(1): 55–65, <https://doi.org/10.1007/s11060-020-03685-4>.
80. Geribaldi-Doldán N., Fernández-Ponce C., Quiroz R.N., Sánchez-Gomar I., Escorcía L.G., Velásquez E.P., Quiroz E.N. The role of microglia in glioblastoma. *Front Oncol* 2021; 10: 603495, <https://doi.org/10.3389/fonc.2020.603495>.
81. Raja S., Byakod G., Pudukalkatti P. Growth factors in periodontal regeneration. *Int J Dent Hyg* 2009; 7(2): 82–89, <https://doi.org/10.1111/j.1601-5037.2009.00380.x>.
82. Danieli-Betto D., Peron S., Germinario E., Zanin M., Sorci G., Franzoso S., Sandonà D., Betto R. Sphingosine 1-phosphate signaling is involved in skeletal muscle regeneration. *Am J Physiol Cell Physiol* 2010; 298(3): C550–C558, <https://doi.org/10.1152/ajpcell.00072.2009>.
83. Duarte Azevedo M., Sander S., Tenenbaum L. GDNF, a neuron-derived factor upregulated in glial cells during disease. *J Clin Med* 2020; 9(2): 456, <https://doi.org/10.3390/jcm9020456>.
84. Giambra M., Messuti E., Di Cristofori A., Cavandoli C., Bruno R., Buonanno R., Marzorati M., Zambuto M., Rodriguez-Menendez V., Redaelli S., Giussani C., Bentivegna A. Characterizing the genomic profile in high-grade gliomas: from tumor core to peritumoral brain zone, passing through glioma-derived tumorspheres. *Biology (Basel)* 2021; 10(11): 1157, <https://doi.org/10.3390/biology10111157>.
85. Slegers R.J., Blumcke I. Low-grade developmental and epilepsy associated brain tumors: a critical update 2020. *Acta Neuropathol Commun* 2020; 8(1): 27, <https://doi.org/10.1186/s40478-020-00904-x>.
86. Cowie C.J., Cunningham M.O. Peritumoral epilepsy: relating form and function for surgical success. *Epilepsy Behav* 2014; 38: 53–61, <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2014.05.009>.
87. Pallud J., Audureau E., Blonski M., Sanai N., Bauchet L., Fontaine D., Mandonnet E., Dezamis E., Psimaras D., Guyotat J., Peruzzi P., Page P., Gal B., Párraga E., Baron M.H., Vlaicu M., Guillemin R., Devaux B., Duffau H., Taillandier L., Capelle L., Huberfeld G. Epileptic seizures in diffuse low-grade gliomas in adults. *Brain* 2014; 137(Pt 2): 449–462, <https://doi.org/10.1093/brain/awt345>.
88. van Breemen M.S., Wilms E.B., Vecht C.J. Epilepsy in patients with brain tumours: epidemiology, mechanisms, and management. *Lancet Neurol* 2007; 6(5): 421–430, [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(07\)70103-5](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(07)70103-5).
89. de Groot M., Reijneveld J.C., Aronica E., Heimans J.J. Epilepsy in patients with a brain tumour: focal epilepsy requires focused treatment. *Brain* 2012; 135(Pt 4): 1002–1016, <https://doi.org/10.1093/brain/awr310>.
90. Buckingham S.C., Campbell S.L., Haas B.R., Montana V., Robel S., Ogunrinu T., Sontheimer H. Glutamate release by primary brain tumors induces epileptic activity. *Nat Med* 2011; 17(10): 1269–1274, <https://doi.org/10.1038/nm.2453>.
91. Yuen T.I., Morokoff A.P., Bjorksten A., D'Abaco G., Paradiso L., Finch S., Wong D., Reid C.A., Powell K.L., Drummond K.J., Rosenthal M.A., Kaye A.H., O'Brien T.J. Glutamate is associated with a higher risk of seizures in patients with gliomas. *Neurology* 2012; 79(9): 883–889, <https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e318266fa89>.
92. Pallud J., Le Van Quyen M., Bielle F., Pellegrino C., Varlet P., Cresto N., Baulac M., Duyckaerts C., Kourdougli N., Chazal G., Devaux B., Rivera C., Miles R., Capelle L., Huberfeld G. Cortical GABAergic excitation contributes to epileptic activities around human glioma. *Sci Transl Med* 2014; 6(244): 244ra89, <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.3008065>.
93. Radin D.P., Tsirka S.E. Interactions between tumor cells, neurons, and microglia in the glioma microenvironment. *Int J Mol Sci* 2020; 21(22): 8476, <https://doi.org/10.3390/ijms21228476>.
94. Conti L., Palma E., Roseti C., Lauro C., Cipriani R., de Groot M., Aronica E., Limatola C. Anomalous levels of Cl⁻ transporters cause a decrease of GABAergic inhibition in human peritumoral epileptic cortex. *Epilepsia* 2011; 52(9): 1635–1644, <https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2011.03111.x>.
95. Chen D.Y., Chen C.C., Crawford J.R., Wang S.G. Tumor-related epilepsy: epidemiology, pathogenesis and management. *J Neurooncol* 2018; 139(1): 13–21, <https://doi.org/10.1007/s11060-018-2862-0>.