

© М.В. Мацко^{1,2}, А.Ю. Улитин^{3,4}, В.В. Раменский⁵, В.Я. Кальменс⁵,
 М.С. Колосова⁶, Е.Д. Мацко⁷, А.О. Бакшеева⁸, Е.И. Дژهус⁹, К.А. Кашко⁹,
 Е.Н. Имянитов^{9,10}, Д.Е. Мацко

Прогнозирование анапластической трансформации глиом низкой степени злокачественности с помощью клинических, рентгенологических и молекулярных маркеров: промежуточные результаты проспективного исследования

¹Государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Санкт-Петербургский клинический научно-практический центр специализированных видов медицинской помощи (онкологический) имени Н.П. Напалкова», Санкт-Петербург, Российская Федерация

²Частное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский медико-социальный институт», Санкт-Петербург, Российская Федерация

³«Российский научно-исследовательский нейрохирургический институт имени профессора А.Л. Поленова» — филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Российская Федерация

⁴Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Российская Федерация

⁵Федеральное государственное бюджетное учреждение науки «Институт мозга человека имени Н.П. Бехтерева Российской академии наук» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Российская Федерация

⁶Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Российская Федерация

⁷Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Санкт-Петербургский государственный университет», Санкт-Петербург, Российская Федерация

⁸Государственное бюджетное учреждение «Санкт-Петербургский Научно-исследовательский институт скорой помощи имени И.И. Джанелидзе», Санкт-Петербург, Российская Федерация

⁹Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Петрова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Российская Федерация

¹⁰Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Российская Федерация

© Marina V. Matsko^{1,2}, Alexey Yu. Ulitin^{3,4}, Vladislav V. Ramenskiy⁵, Viacheslav Ya. Kalmens⁵,
 Maria S. Kolosova⁶, Eugene D. Matsko⁷, Anastasiya O. Baksheeva⁸, Elizaveta I. Dzheus⁹,
 Kira A. Kashko⁹, Evgeny N. Imyanitov^{9,10}, Dmitry E. Matsko

Predicting Anaplastic Transformation of Low-Grade Gliomas Using Clinical, Radiological, and Molecular Markers: Intermediate Results of a Prospective Study

¹Napalkov State Budgetary Healthcare Institution Saint-Petersburg Clinical Scientific and Practical Center for Specialised Types of Medical Care (oncological), St. Petersburg, the Russian Federation

²Saint-Petersburg Medico-Social Institute, St. Petersburg, the Russian Federation

³Polenov Neurosurgical Institute — a branch of the Almazov National Medical Research Centre, St. Petersburg, the Russian Federation

⁴North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, St. Petersburg, the Russian Federation

⁵N.P. Bechtereva Institute of the Human Brain, RAS, St. Petersburg, the Russian Federation

⁶Almazov National Medical Research Centre, St. Petersburg, the Russian Federation

⁷St. Petersburg State University, St. Petersburg, the Russian Federation

⁸Saint-Petersburg I.I. Dzhanelidze Research Institute of Emergency Medicine, St. Petersburg, the Russian Federation

⁹N.N. Petrov National Medicine Research Center of Oncology, St. Petersburg, the Russian Federation

¹⁰Saint-Petersburg State Pediatric Medical University, St. Petersburg, the Russian Federation

Введение. Все глиомы низкой степени злокачественности (ГНСЗ) (grade 2), несмотря на изначально «доброкачественное» течение заболевания, со временем неизбежно подвергаются злокачественной трансформации (ЗТ) (grade 3/grade 4).

Цель. Изучить факторы, влияющие на злокачественную трансформацию.

Материалы и методы. Было прооперировано 116 пациентов с ГНСЗ супратенториальной локализации, с подтвержденной во всех случаях мутацией в генах *IDH1/2* (100 %) и проведенным тестом на коделецию 1p19q в 69 случаях (59,5 %). Рецидив заболевания случился у 47 больных (40,5 %; 47/116). Пересмотр материалов от обеих операций (ВОЗ, 2021) был выполнен с выполнением ИГХ (Ki-67, *IDH1*(R132H), *GFAP*, p53) и молекулярно-генетического анализа ПЦР в режиме реального времени (*IDH1/2* и *TP53*). Для выявления коделеции 1p/19q использовались флуоресцентная гибридизация *in situ* (FISH) и ПЦР (100 %; 47/47).

Результаты. Прогрессирование заболевания после первичного удаления опухоли возникло у 47 пациентов (40,5 %; 47/116), из них у 32 (68 %) с диагнозом астроцитомы grade 2, IDH+ и у 15 (32 %) с олигодендроглиомой (ОДГ) grade 2, IDH+, 1p19q-. Злокачественная трансформация астроцитомы grade 2 на 19 % наблюдалась чаще, чем ОДГ grade 2 (65,6 %; 21/32 и 46,6 %; 7/15). Раннему рецидиву с наступлением ЗТ способствовали: функциональный статус по шкале Карновского < 70 % (p = 0,034), скорость роста опухоли ≥ 5 мм/год (p = 0,04), размер опухоли в максимальном диаметре ≥ 5 см (p = 0,031), объем опухоли ≥ 100 см³ (p = 0,008), рост опухоли в субвентрикулярную зону (СВЗ) (p = 0,041), наличие мутации в гене *TP53* (p = 0,035). Позитивно влияли на время до прогрессирования и ЗТ наличие эпилептических припадков до операции (p = 0,02), отграниченный характер роста опухоли (p = 0,039), степень резекции опухоли > 90 % (p = 0,018), присутствие коделеции 1p/19q (p = 0,014), проведение ЛТ/ХТ/ЛТ + ХТ после первой операции (p < 0,05).

Выводы. Злокачественная трансформация с наступлением рецидива у больных с астроцитомой grade 2 встречается на 19 % чаще по сравнению с ОДГ grade 2 (65,6 vs 46,6 %). Определены факторы, которые в большей степени повлияли на частоту ЗТ.

Ключевые слова: глиома низкой степени злокачественности; злокачественная трансформация; астроцитомы; олигодендроглиомы; мутация в генах *IDH1/2*; коделеция 1p/19q

Для цитирования: Мацко М.В., Улитин А.Ю., Раменский В.В., Кальменс В.Я., Колосова М.С., Мацко Е.Д., Бакшеева А.О., Джеус Е.И., Кашко К.А., Имянитов Е.Н., Мацко Д.Е. Прогнозирование анапластической трансформации глиом низкой степени злокачественности с помощью клинических, рентгенологических и молекулярных маркеров: промежуточные результаты проспективного исследования. *Вопросы онкологии*. 2026; 72(2): 00-00.-DOI: <https://doi.org/10.37469/0507-3758-2026-72-2-OF-2562>

✉ Контакты: Мацко Марина Витальевна, marinamatsko@mail.ru

Введение

Супратенториальные глиомы низкой степени злокачественности (ГНСЗ) (grade 2 по ВОЗ) представляют собой первичные опухоли головного мозга с медленным инфильтративным ростом, подавляющее большинство которых со временем подвергаются злокачественной трансформации (ЗТ). Основную группу больных составляют люди трудоспособного возраста с

Introduction. Despite an initially indolent clinical course, all low-grade gliomas (LGG, grade 2) inevitably undergo malignant transformation (MT) to higher grades (grade 3 or 4) over time.

Aim. To identify factors predictive of malignant transformation in LGG.

Materials and Methods. 116 patients with supratentorial LGG underwent surgery. All cases harbored confirmed *IDH1/2* (100 %) mutations, and 69 (59.5 %) were tested for 1p/19q codeletion. Disease relapse occurred in 47 patients (40.5 %; 47/116). The review according to WHO 2021 criteria was performed on tis-sue from both the surgeries, supplemented by immunohistochemistry (Ki-67, *IDH1*(R132H), *GFAP*, p53) and molecular testing (real-time PCR for *IDH1/2* and *TP53*). 1p/19q status was assessed by fluorescence *in situ* hybridization (FISH) and PCR in all relapsed cases (100 %; 47/47).

Results. Among the 47 (40.5 %; 47/116) patients with disease progression, 32 (68 %) had IDH-mutant astrocytoma grade 2 and 15 (32 %) had IDH-mutant, 1p/19q-codeleted oligodendroglioma (ODG) grade 2. The rate of malignant transformation was 19 % higher in astrocytoma than in ODG (65.6 %; 21/32 vs. 46.6 %; 7/15). Factors significantly associated with earlier relapse and MT were: Karnofsky Performance Status < 70 % (p = 0.034), tumor growth rate ≥ 5 mm/year (p = 0.04), maximum tumor diameter ≥ 5 cm (p = 0.031), tumor volume ≥ 100 cm³ (p = 0.008), involvement of the subventricular zone (p = 0.041), and presence of TP53 mutation (p = 0.035). Factors associated with longer time to progression and MT (protective effects) were: preoperative epileptic seizures (p = 0.02), circumscribed tumor growth pattern (p = 0.039), extent of resection > 90 % (p = 0.018), presence of 1p/19q codeletion (p = 0.014), and adjuvant therapy (RT, CT, or both) after initial surgery (p < 0.05).

Conclusion. Malignant transformation with the onset of relapse in patients with astrocytoma grade 2 is 19 % more common compared to ODG grade 2 (65.6 vs 46.6 %). Factors that had a greater impact on the frequency of MT were identified.

Keywords: low-grade glioma; malignant transformation; astrocytoma; oligodendroglioma; *IDH1/2* mutation; 1p/19q codeletion

For Citation: Marina V. Matsko, Alexey Yu. Ulitin, Vladislav V. Ramenskiy, Viacheslav Ya. Kalmens, Maria S. Kolosova, Eugene D. Matsko, Anastasiya O. Baksheeva, Elizaveta I. Dzheus, Kira A. Kashko, Evgeny N. Imyanitov, Dmitry E. Matsko. Predicting anaplastic transformation of low-grade gliomas using clinical, radiological, and molecular markers: intermediate results of a prospective study. *Voprosy Onkologii = Problems in Oncology*. 2026; 72(2): 00-00.-DOI: <https://doi.org/10.37469/0507-3758-2026-72-2-OF-2562>

общей продолжительностью жизни после постановки диагноза от пяти до 15 лет [1–6]. Одной из актуальных и малоизученных проблем нейроонкологии остается неизбежная злокачественная трансформация данных образований [7]. ГНСЗ составляют гетерогенную группу опухолей, которая характеризуется различными молекулярными, клиническими и гистологическими особенностями, а также биологическим поведением от благоприятного до агрессивного. На данный

момент продолжается поиск факторов, а также изучение их взаимосвязей, которые могут быть использованы в прогнозировании риска ЗТ доброкачественных астроцитом и олигодендроглиом (ОДГ) для своевременной коррекции лечебных мероприятий [4, 8–12].

До выхода классификации ВОЗ опухолей ЦНС 2016 г. подавляющее большинство научных исследований по изучению злокачественной трансформации ГНСЗ было сосредоточено на таких факторах, как локализация и размер опухоли, функциональный статус по шкале Карновского, возраст пациента, морфологические особенности [13]. В классификации ВОЗ опухолей ЦНС 2016 г. и особенно в классификации 2021 г. молекулярно-генетические aberrации становятся ключевыми в формировании диагноза и более точного прогноза [2, 14]. Несмотря на открытие важных биомаркеров, таких как мутации в генах изоцитратдегидрогеназы (*IDH1/2*) и коделеция 1p/19q, остались до конца не изученными поведение ГНСЗ и вероятность их будущего озлокачествления [7]. По данным мировой литературы, частота злокачественной трансформации ГНСЗ колеблется от 25 до 72 %, что подчеркивает изменчивость данного процесса и потенциальную многофакторность [8, 15].

Понимание процесса ЗТ имеет важное значение в лечении больных с ГНСЗ, поскольку повторное хирургическое лечение и лучевая терапия увеличивают риск возникновения неврологического дефицита и снижения качества жизни у таких пациентов [16, 17].

Материалы и методы

С 2019 по 2023 г. в РНХИ им. проф. А.Л. Поленова было прооперировано 116 пациентов с ГНСЗ (у части больных первичное хирургическое удаление опухоли было проведено в начале 2000-х гг.). Во всех случаях была подтверждена мутация в генах *IDH1/2* (116/116; 100 %) и проведены тесты на коделецию 1p19q в 69 случаях (69/116; 59,5 %) Разделение по полу: 49 (42 %) женщин и 67 (58 %) мужчин. Средний возраст пациентов составил 40,3 года (варьировал от 18 до 73 лет). Прогрессирование заболевания устанавливали по данным МРТ с контрастированием в нейрорежиме или ПЭТ-КТ с метионином, а также по гистологическому анализу после повторной операции. Критерии исключения: изначальное накопление контраста по данным МРТ (даже фокусное), индекс накопления радиофармпрепарата (РФП) по данным ПЭТ-КТ с метионином $\geq 1,7$; по данным гистологии: уровень экспрессии Ki-67 ≥ 6 %, пролиферация или набухание сосудов и эндотелия. Удаление данных случаев из анализа (даже в случае гистологического заключения «астроцитомы grade 2» или «олигодендроглиомы grade 2») позволило исключить пациентов с уже начавшимся процессом ЗТ опухоли, в отличие от большинства зарубежных исследований по данной теме.

После проведения повторной операции у 47 больных с прогрессированием заболевания был выполнен сравнительный анализ гистологических препаратов от обоих вмешательств с выполнением

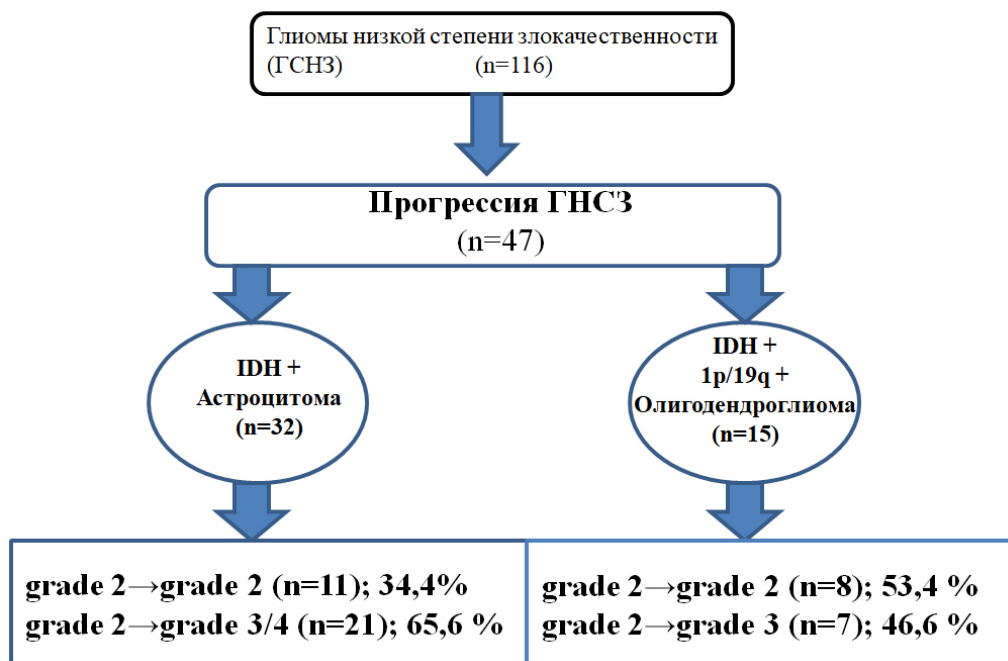


Рис. 1. Дизайн исследования. Частота прогрессирования и злокачественной трансформации астроцитом и олигодендроглиом низкой степени злокачественности

Fig. 1. Study design. Frequency of progression and malignant transformation of a low-grade astrocytoma and oligodendroglioma

ИГХ-исследования (Ki-67, *IDH1*(R132H), *GFAP*, p53) и молекулярно-генетического анализа. Диагноз был поставлен в соответствии с классификацией ВОЗ опухолей ЦНС (2021). С помощью ПЦР в режиме реального времени определялись мутации в генах *IDH1/2*, *TP53* и в части случаев — уровень экспрессии мРНК генов *VEGF* и *MGMT* (n = 29). Для выявления коделеции 1p/19q использовалась флуоресцентная гибридизация *in situ* (FISH) и ПЦР у всех больных с прогрессированием (100 %; 47/47). Дизайн исследования представлен на рис. 1.

После первой операции все 116 пациентов получали различное лечение (ЛТ/ЛТ + ХТ).

Оценка динамики заболевания проводилась по данным МРТ с контрастным усилением, включая режимы T1, T2, FLAIR, DWI, с напряженностью магнитного поля от 1,5 до 3,0 Тесла, в соответствии с критериями RANO.

Исследование носит проспективный характер, и оно продолжается. Основной конечной точкой настоящего исследования являлся момент наступления злокачественной трансформации.

Максимальный период наблюдения составил 17 лет 9 мес.

Изучены прогностические факторы ЗТ глиом низкой степени злокачественности по данным собственного исследования (табл. 1), классифицированные как бинарные («есть/нет») и количественные переменные (когда факторы были измеряемы).

Статистическая обработка и сравнительный анализ результатов настоящей работы проводились с использованием теста χ^2 и модели пропорциональных рисков (метода регрессии Кокса).

Результаты

Прогрессирование опухоли после первичного удаления наблюдалось у 47 (40,5 %; 47/116) па-

циентов, из них у 32 (68 %; 32/47) с диагнозом астроцитомы grade 2 IDH+ (далее — астроцитомы grade 2), где в 21 (65,6 %; 21/32) случае произошла ЗТ до grade 3/grade 4 и у 15 (32 %; 15/47) с олигодендроглиомой grade 2 IDH+, 1p19q+ (далее — олигодендроглиомы grade 2), где у семи (46,6 %; 7/15) пациентов произошла малигнизация опухоли. Ниже представлены два наблюдения из практики с анапластической трансформацией диффузной астроцитомы grade 2 в астроцитомы grade 3 (рис. 2, 3) и олигодендроглиомы grade 2 в олигодендроглиомы grade 3 (рис. 4, 5).

Изучая результаты собственного исследования и данные литературы, для анализа было выделено 19 прогностических факторов (семь групп), которые в той или иной степени оказывали влияние на ЗТ глиом низкой степени злокачественности (табл. 1).

Факторы, связанные с клинической картиной заболевания

Функциональный статус оценивался по шкале Карновского на всех этапах лечения и наблюдения от момента диагностики до смерти (в части случаев). Статистически значимые различия появлялись при функциональном статусе больного 80–100 % по сравнению с 70 % и менее ($p = 0,034$). Медиана безрецидивного периода (БРП) у пациентов с продолженным ростом опухоли и ЗТ при функциональном статусе больного перед первой операцией 80–100 % составила 210,6 нед. (95 % ДИ: 175–245), при 70 % и менее — 105 нед. (95 % ДИ: 45–220).

Мужской пол и возраст > 45 лет в нашем исследовании не оказывали статистически значимого влияния на медиану безрецидивной и общей продолжительности жизни пациентов ($p = 0,058$ и $p = 0,07$ соответственно).

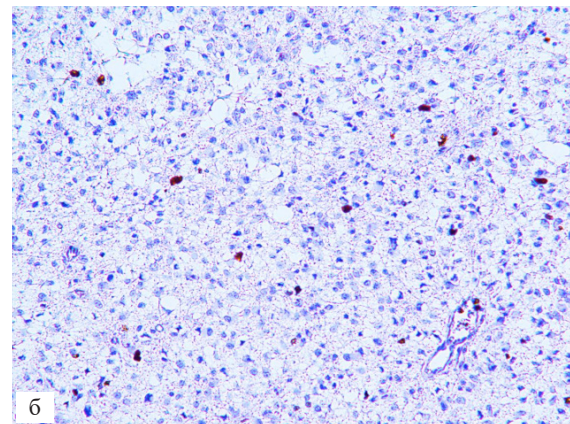
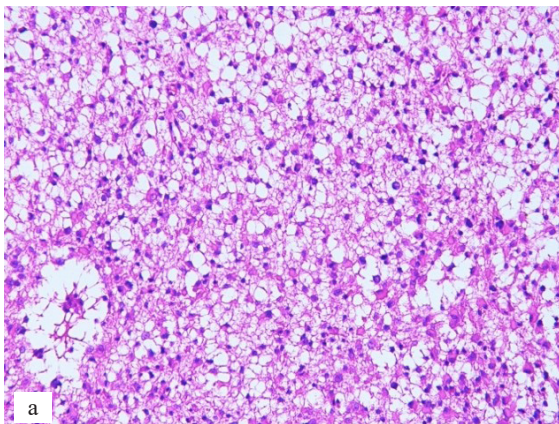


Рис. 2. Астроцитомы grade 2 с мутацией в гене *IDH1*(R132H) (материал от первой операции): а — картина диффузной астроцитомы с выраженным мелкокистозным компонентом и единичными гемистоцитами, окраска гематоксилином и эозином, $\times 100$; б — ИГХ-исследование, ядерное окрашивание антителом Ki-67 около 5 %; $\times 100$

Fig. 2. Astrocytoma grade 2 with an *IDH1*(R132H) mutation (material from the first surgery): a — Histology showing a diffuse astrocytoma with a pronounced small cystic component and occasional gemistocytic cells (H&E, $\times 100$); б — IHC ($\times 100$) study, showing nuclear staining with the Ki-67 antibody of approximately 5 %

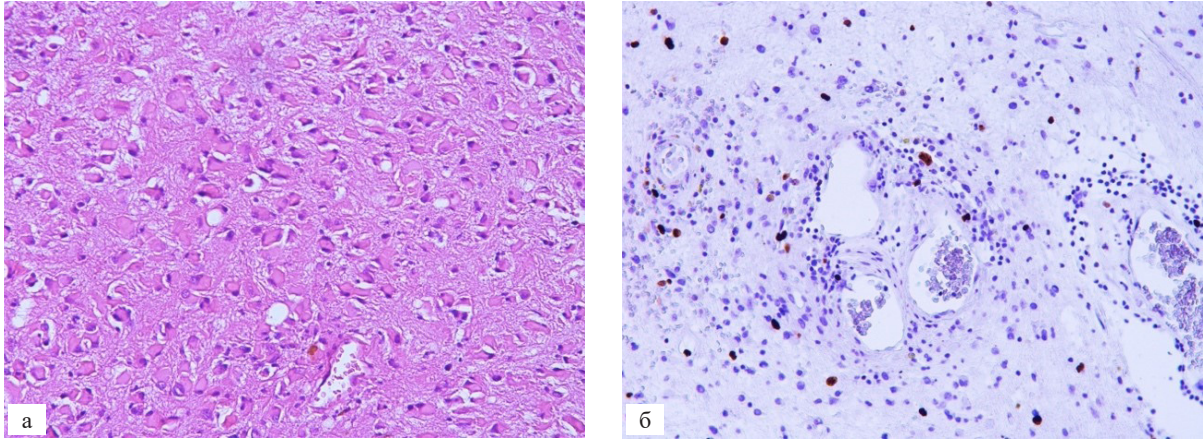


Рис. 3. Астроцитома grade 3 (гемистоцитарный тип) с мутацией в гене *IDH1*(R132H) (материал от второй операции): а — плотноклеточность с выраженным гемистоцитарным компонентом, окраска гематоксилином и эозином, $\times 200$; б — пролиферация сосудов и эндотелия. ИГХ-исследование, ядерное окрашивание антителом Ki-67 до 8 %, $\times 100$
 Fig. 3. Astrocytoma grade 3 (gemistocytic subtype) *IDH1*(R132H) mutation (material from the second surgery): а — Histology showing hypercellularity and a prominent gemistocytic component (H&E, $\times 200$); б — IHC ($\times 100$) study demonstrating microvascular proliferation and nuclear Ki-67 staining in up to 8 % of tumor cells

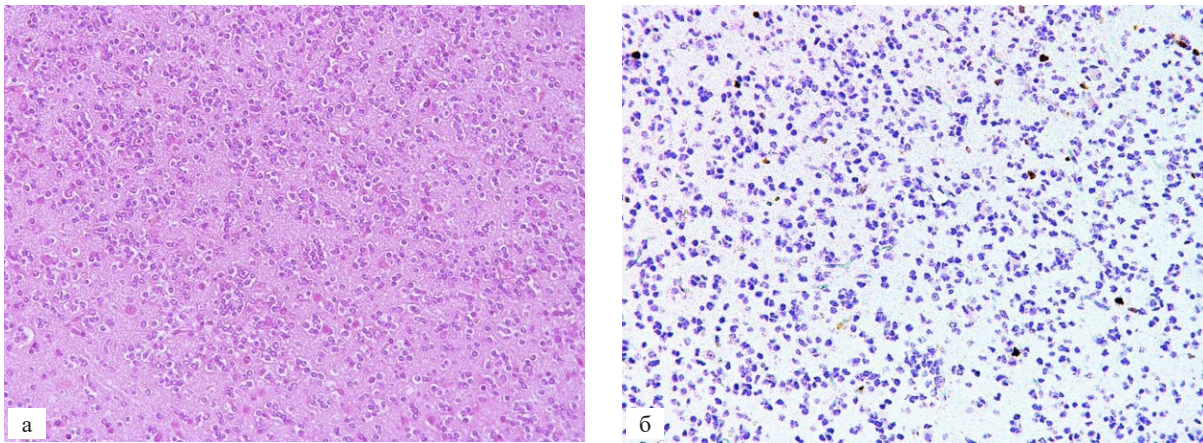


Рис. 4. Олигодендроглиома grade 2 с мутацией в гене *IDH1*(R132H) и коделецией 1p19q (материал от первой операции): а — умеренно клеточная опухоль, клетки с сотовидным перинуклеарным просветлением, окраска гематоксилином и эозином, $\times 100$; б — ИГХ-исследование, ядерное окрашивание антителом Ki-67 около 5 %, $\times 100$
 Fig. 4. Oligodendroglioma grade 2 with *IDH1*(R132H) mutation and 1p/19q codeletion (material from the first surgery): а — Moderately cellular tumor with honey-comb perinuclear clearing (H&E, $\times 100$); б — IHC ($\times 100$) study, nuclear staining with Ki-67 anti-body of about 5 %

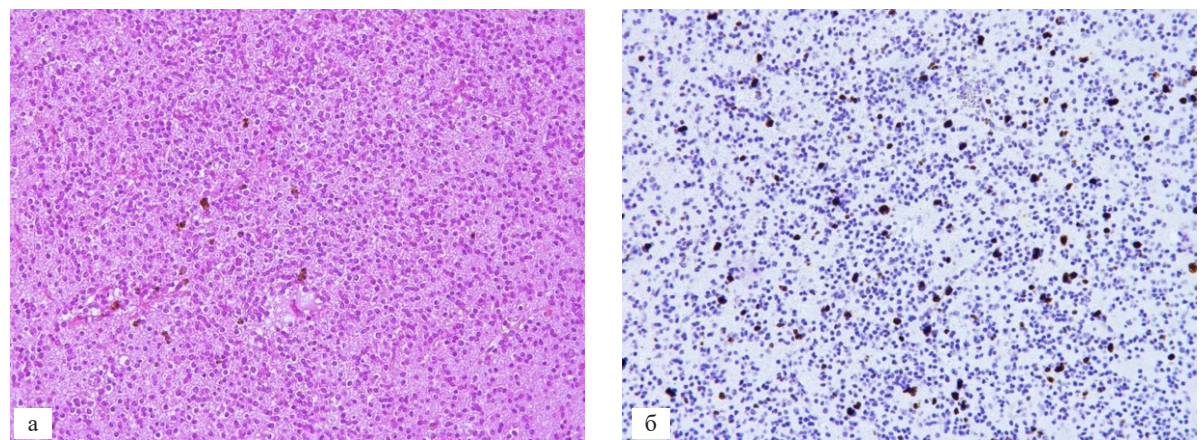


Рис. 5. Олигодендроглиома grade 3 с мутацией в гене *IDH1*(R132H) и коделецией 1p19q (материал от второй операции): а — плотноклеточность, клетки с сотовидным перинуклеарным просветлением, пролиферация сосудов, окраска гематоксилином и эозином; $\times 100$; б — ИГХ-исследование, ядерное окрашивание антителом Ki-67 около 12–14 %, $\times 100$
 Fig. 5. Oligodendroglioma grade 3 with *IDH1*(R132H) mutation and 1p/19q codeletion (material from the second surgery): а — Hypercellularity, a classic honey-comb appearance, and prominent microvascular proliferation (H&E, $\times 100$); б — IHC ($\times 100$) study, nuclear staining with Ki-67 antibody of about 12–14 %

Таблица 1. Факторы анапластической трансформации. Результаты собственного исследования

Параметры	Фактор прогноза (литературные источники)	Пороговые значения	Влияние на ЗТ	p (собственные данные)
Клиническая картина	Эписиндром [18]	Присутствует	Не способствует	p = 0,02
	Функциональный статус по шкале Карновского [18]	≥ 90 %	Не влияет	p = 0,068
		≤ 70 %	Способствует	p = 0,034
	Возраст [18]	> 45 лет	Не влияет	p = 0,07
	Пол [18]	Мужской	Не влияет	p = 0,058
Неврологический дефицит [19]	Присутствует	Не влияет	p = 0,055	
Рентгенологическая картина	Отграниченная опухоль [20]	Присутствует	Не способствует	p = 0,039
	Рост опухоли в субвентрикулярную зону [21]	Присутствует	Способствует	p = 0,041
	Размер опухоли до операции / объем [16, 22]	> 5 см	Способствует	p = 0,031
		≥ 100 см ³		p = 0,008
Поражение ≥ 2 долей [19, 23]	Присутствует	Способствует	p = 0,014	
Биологическое поведение	Скорость роста опухоли [21, 24]	> 5 мм/год	Способствует	p = 0,04
	Ранний рецидив опухоли (< 24 мес.) [20]	< 24 месяцев	Не влияет	p = 0,055
Хирургическое лечение	Степень резекции опухоли [15]	Степень резекции > 90 %	Не способствует	p = 0,018
	Послеоперационный объем опухоли [25]	> 30см ³	Способствует	p = 0,021
Гистологическое исследование	Астроцитарная характеристика опухоли [8, 22]	Присутствует	Способствует	p = 0,038
Молекулярно-генетические характеристики	1p/19q + [23]	Присутствует	Не способствует	p = 0,014
	TP 53-мутация [26]	Присутствует	Способствует	p = 0,035
Адьювантное лечение	Лучевая терапия (ЛТ) [18, 22]	Проводилась	Не способствует	p = 0,045
	Химиотерапия (ХТ) [18, 27]	Проводилась	Не способствует	p = 0,025
	ЛТ + ХТ [23]	Проводилась	Не способствует	p = 0,034

Примечания: Зеленым цветом выделены факторы с благоприятным прогнозом. Красным цветом выделены факторы с неблагоприятным прогнозом.

Table 1. Factors of anaplastic transformation. Own study results.

Category	Parameter	Threshold / Definition	Reported Effect on Malignant Transformation (Literature)	p-value (own data)
Clinical	Epilepsy [18]	Present	Delays	p = 0.02
	Karnofsky performance score (KPS) [18]	≥ 90 %	Not associated	p = 0.068
		≤ 70 %	Promotes	p = 0.034
	Age [18]	> 45 years	Not associated	p = 0.07
	Sex [18]	Male	Not associated	p = 0.058
Neurological deficit [19]	Present	Not associated	p = 0.055	
Imaging	Tumor margins [20]	Present	Delays	p = 0.039
	Subventricular zone involvement [21]	Present	Promotes	p = 0.041
	Preoperative tumor size / surgery volume [16, 22]	> 5 cm	Promotes	p = 0.031
		≥ 100 cm ³		p = 0.008
Multilobar Involvement [19, 23]	Present	Promotes	p = 0.014	
Biological	Tumour growth rate [21, 24]	> 5 mm/ year	Promotes	p = 0.04
	Early recurrence (< 24 months) [20]	< 24 months	Not associated	p = 0.055
Surgical	Extent of resection (EOR) [15]	EOR > 90 %	Delays	p = 0.018
	Postoperative tumour volume [25]	> 30 cm ³	Promotes	p = 0.021
Histology	Astrocytoma [8, 22]	Present	Promotes	p = 0.038
Molecular	1p/19q+ [23]	Present	Delays	p = 0.014
	TP53 mutation [26]	Present	Promotes	p = 0.035
Adjuvant Therapy	Radiotherapy (RT) [18, 22]	Administered	Delays	p = 0.045
	Chemotherapy (CT) [18, 27]	Administered	Delays	p = 0.025
	CT + RT (combined) [23]	Administered	Delays	p = 0.034

Notes: Factors with a favorable prognosis are marked in green. Factors with an unfavorable prognosis are marked in red.

Важным клиническим симптомом оказался эписиндром. У 16 пациентов с эписиндромом ЗТ произошла в двух случаях (12,5 %) (95 % ДИ: 1,6–38,4 %), а в группе пациентов без эписиндрома наблюдалась в шесть раз чаще — 83,8 % (95 % ДИ: 66,3–94,6 %; $p = 0,02$). Мы объясняем это тем, что появление такого яркого клинического симптома сопряжено с более ранним выполнением МРТ и началом лечебных мероприятий.

Рентгенологические и биологические факторы

Большое значение имел предоперационный изначальный размер опухоли. Без прогрессирования заболевания на протяжении пяти лет ($n = 27$) он составлял 38 мм, у пациентов с рецидивом/продолженным ростом опухоли ($n = 47$) — 58 мм ($p = 0,031$). Объем опухоли $> 100 \text{ см}^3$ на момент постановки диагноза также являлся независимым отрицательным фактором как для выживаемости без ЗТ, так и для общей продолжительности жизни ($p = 0,008$).

Еще один признак, способствующий ЗТ — распространение в СВЗ. По нашим данным, у 17 пациентов с таким поражением в 82,35 % случаев (14/17) прогрессирование произошло с увеличением степени злокачественности до grade 3/4 (95 % ДИ: 56,6–96,2 %; $p = 0,041$); при этом скорость роста опухоли у данных пациентов составляла более 5 мм/год, гистологический диагноз в 94 % соответствовал «астроцитоме grade 2».

Изучение скорости роста опухоли при динамическом наблюдении пациентов тоже имело важное значение. Было установлено, что для пациентов с ГНСЗ, где скорость роста опухоли была < 5 мм/год, медиана БРП составила 375,4 нед. (95 % ДИ: 301–452,5) при скорости роста опухоли от 5 до 8 мм/год — 136,55 нед. (95 % ДИ: 92,3–183), а при значении данного показателя ≥ 8 мм/год — всего 37,72 нед. (95 % ДИ: 20–65). Порог роста опухоли ≥ 5 мм/год нами был отнесен к неблагоприятному фактору ($p = 0,04$).

Морфология и молекулярная биология опухоли

Злокачественная трансформация с наступлением рецидива у больных с астроцитомой grade 2 встречалась на 19 % чаще, чем с ОДГ grade 2 (65,6 vs 46,6 %). Срок возникновения рецидива/продолженного роста у пациентов с ОДГ grade 2 оказался на 83 нед. больше и составил 220,5 нед., а с астроцитомой grade 2 — 137,5 нед. Таким образом, астроцитарная характеристика опухоли сама по себе является прогностически неблагоприятным признаком и способствует более быстрой ЗТ ($p = 0,038$).

Мутация в гене *TP53* в нашей работе выявлена у 15 пациентов с ГНСЗ. Наличие данного фактора способствовало ЗТ опухоли в

73 % (11/15) случаев (95 % ДИ: 44,9–91,1 %; $p = 0,035$); при этом отсутствие мутации в гене *TP53* не оказывало статистически значимого положительного влияния на ЗТ глиом низкой степени злокачественности ($p > 0,05$).

Хирургия опухоли

Для пациентов с доброкачественными новообразованиями степень резекции опухоли имеет особое прогностическое значение. Оценивая влияние степени резекции при проведении первой операции ($n = 116$) на длительность БРП у больных с диагностированным рецидивом/продолженным ростом опухоли ($n = 47$), были получены следующие результаты: тотальная резекция была выполнена девяти (19 %) пациентам, при этом БРП составила 375 нед. (95 % ДИ: 290–460); субтотальная резекция — 19 (40 %), с БРП — 203 нед. (95 % ДИ: 155–251); частичное удаление — девяти (19 %) и 10 (22 %) пациентам было проведено удаление глиомы в объеме биопсии (менее 50 %), БРП составила 143 (95 % ДИ: 100–186) и 156 нед. (95 % ДИ: 112–200) соответственно. Таким образом, удаление опухоли более 90 % от исходного объема является прогностически благоприятным фактором ($p = 0,018$) (табл. 1).

Адьювантное лечение

В зависимости от проведенной терапии, все 116 пациентов были разделены на группы. 30 человек получили только хирургическое лечение (из них 26 с прогрессией — 86,7 %), 24 — удаление опухоли + ЛТ (из них 12 с прогрессией — 50 %), 54 — удаление опухоли + ЛТ + ХТ (из них только четыре с прогрессией — 7,4 %), и восемь — удаление опухоли + ХТ (из них пять с прогрессией — 62,5 %).

Подробно была проанализирована группа с прогрессированием заболевания ($n = 47$) в зависимости от лечения:

а) только хирургическое лечение — прогрессия опухоли возникла у 26 пациентов (26/47; 55,3 %), из них со ЗТ — у 15 больных (15/26; 58 %);

б) хирургическое лечение + ЛТ — прогрессия опухоли возникла в 12 случаях (12/47; 25,5 %), из них со ЗТ — у девяти пациентов (9/12; 75 %);

в) хирургическое лечение + ХТ, прогрессия опухоли выявлена в пяти случаях (5/47; 10,6 %), из них со ЗТ — у трех пациентов (3/5; 60 %);

г) хирургическое лечение + ХТ + ЛТ, прогрессия опухоли выявлена у четырех пациентов (4/47; 8,5 %), при этом ЗТ произошла только в одном случае (1/4; 25 %).

У больных с прогрессированием ГНСЗ ($n = 47$) в качестве ХТ чаще назначался темозоломид (7/9; 77,7 %), шесть циклов и более получили пять пациентов (5/7; 71 %).

Адьювантное лечение, включающее весь комплекс лечебных мероприятий (повторная операция, ЛТ и ХТ), приводит к наиболее благоприятному исходу, достоверно отдаляя момент прогрессии заболевания и ЗТ ($p = 0,034$) (табл. 1). Полученный результат говорит о том, что макроскопически радикально прооперированная опухоль по данным МРТ и/или интраоперационного УЗИ не гарантирует «тотальность удаления».

Обсуждение

Доброкачественные астроцитомы и олигодендроглиомы чаще встречаются у молодых пациентов трудоспособного возраста. Именно поэтому выделение факторов высокого риска развития раннего рецидива и ЗТ имеет особенно важное значение. Предвидя ситуацию наперед, можно избежать неблагоприятного развития событий в ближайшей перспективе.

Из всех изучаемых клинических факторов только функциональный статус по шкале Карновского и наличие эписиндрома имели достоверное влияние на процесс ЗТ (табл. 1). Пол, возраст и наличие неврологического дефицита, по данным нашего исследования, существенной роли не играли, в отличие от других работ [18, 19]. Анализ такого симптома, как эпилептический приступ заслуживает отдельного внимания. По данным литературы, его наличие у пациентов с ГНСЗ рассматривается как благоприятный признак [18, 19]. В нашем исследовании анапластическая трансформация ГНСЗ возникала с момента постановки диагноза через 44,3 (95 % ДИ: 37,8–57,8) и 32,04 мес. (95 % ДИ: 27,4–36,7) в подгруппах с эписиндромом и без него соответственно ($p = 0,02$). Интересно, что частота данного признака зависит от степени злокачественности. Так, например, при опухолях grade 1, таких как дисэмбриопластические нейроэпителиальные опухоли и ганглиоглиомы, частота эпилептических приступов достигает 80–100 %, при ГНСЗ (grade 2) — 60–85 %, а при злокачественных глиомах (grade 3/4) — 40–60 % [28].

Биологическая природа ГНСЗ такова, что несколько лет заболевание может не давать о себе знать, а с постепенным увеличением размеров опухоли запускаются процессы ее анапластической трансформации. Наш анализ также показывает, что предоперационный диаметральный размер ≥ 5 см и/или предоперационный объем ≥ 100 см³ были независимыми отрицательными прогностическими факторами ЗТ ГНСЗ ($p = 0,031$ и $p = 0,008$ соответственно). Аналогичные результаты были получены и в других работах [16; 22].

Не менее важное значение имеет и локализация поражения. По данным В. Wen и соавт. (2018), рост опухоли в СВЗ ухудшал прогноз заболевания ($p = 0,033$). Что подтверждается данными нашего исследования ($p = 0,041$).

Одним из ключевых факторов раннего рецидива и ЗТ является скорость роста опухоли. В литературе изучались разные пороговые значения: ≥ 4 , ≥ 8 мм/год при средней скорости роста ГНСЗ 2,93 мм/год [21, 24]. В нашем исследовании было выявлено, что скорость роста опухоли ≥ 5 мм/год значительно снижает БРП у пациентов с глиомами grade 2 ($p = 0,04$).

Сама по себе «астроцитарная природа» новообразования уже рассматривается как опухоль с менее благоприятным прогнозом по сравнению с ОДГ. По результатам нашей работы, ЗТ в астроцитомах происходит в 1,5 раза чаще, чем в олигодендроглиомах ($p = 0,038$). Присутствие коделеции 1p/19q в опухоли и по данным научной литературы оказывало статистически значимое положительное влияние на медиану БРП [23, 26].

Изучалось и влияние мутации в гене-супрессоре *TP53* [26]. Присутствие этой аберрации в опухоли было единственным фактором риска в отношении ЗТ ($p < 0,03$) по данным исследования М. Ständer и соавт. (2004) с включением 159 пациентов.

Тотальная резекция является первым методом выбора у пациентов с ГНСЗ. В работе L. Zeng и соавт. (2021) было продемонстрировано, что степень резекции опухоли коррелирует с увеличением общей продолжительности жизни, что и было подтверждено результатами нашего исследования. Причем наиболее актуально тотальное удаление у пациентов с астроцитомой.

Проведение химиотерапии и лучевой терапии, по данным большинства зарубежных работ, увеличивало период до ЗТ ($p = 0,0001$), что только подтверждает их условную «доброкачественность» [27, 29]. Наши результаты также показывают, что назначение комплексного лечения после оперативного вмешательства способствует более благоприятному прогнозу с увеличением БРП и снижением частоты ЗТ ($p < 0,05$).

Анапластическая трансформация ГНСЗ существенно меняет течение заболевания в неблагоприятную сторону с резким снижением продолжительности жизни пациентов с этого момента. Понимание процесса трансформации глиом имеет решающее значение в планировании лечения и дальнейшем наблюдении пациентов. Улучшения качества и продолжительности жизни возможно достичь только при подборе индивидуальных программ лечения на фоне правильно определенного прогноза.

Заключение

Злокачественная трансформация ГНСЗ, несмотря на современные диагностические и терапевтические подходы, — необратимое событие, а неопределенность времени до ее возникновения осложняет выбор конкретной тактики на первом этапе лечения. На основании собственного исследования нами выделены десять ключевых прогностических факторов, которые следует обязательно оценивать, так как они в большей степени влияют на ЗТ ГНСЗ.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest.

Финансирование

Работа поддержана грантом РФФ № 24-45-02035.

Funding

This work was supported by the Russian Science Foundation (Grant No. 24-45-02035).

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики

Исследование выполнено в соответствии с Хельсинкской декларацией ВМА в редакции 2024 г. Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании.

Compliance with patient rights and principles of bioethics

The study was conducted in accordance with the ethical standards of the Declaration of Helsinki (2024 revision). Written informed consent was obtained from all participants.

Участие авторов

Мацко М.В. — концепция работы, написание и редактирование текста, гистологическое исследование (после 2017 г.), утверждение окончательного варианта статьи; Улитин А.Ю. — концепция работы, редактирование текста, утверждение окончательного варианта статьи; Раменский В.В. — концепция работы, сбор и обработка материалов, написание и редактирование текста; Кальменс В.Я. — сбор и обработка материалов, редактирование текста; Колосова М.С. — графический дизайн, применение вычислительных методов для анализа и синтеза данных исследования;

Мацко Е.Д. — графический дизайн, применение вычислительных методов для анализа и синтеза данных исследования;

Бакшеева А.О. — графический дизайн, применение вычислительных методов для анализа и синтеза данных исследования;

Джеус Е.И. — проведение молекулярно-генетического анализа;

Кашко К.А. — проведение молекулярно-генетического анализа;

Имянитов Е.Н. — проведение молекулярно-генетического анализа;

Мацко Д.Е. — гистологическое исследование (до 2018 г.).

Authors' Contribution

Matsko M.V.: study conception and design, manuscript drafting and editing, histopathological analysis (after 2017), and final approval of the manuscript;

Ulitin A.Yu.: study conception and design, manuscript editing, and final approval of the manuscript;

Ramensky V.V.: study conception and design, data collection and processing, manuscript drafting and editing;

Kalmens V.Ya.: data processing, manuscript editing;

Kolosova M.S.: graphic design, application of computational methods for data analysis and synthesis;

Matsko E.D.: graphic design, application of computational methods for data analysis and synthesis;

Baksheeva A.O.: graphic design, application of computational methods for data analysis and synthesis;

Dzheus E.I.: molecular genetic analysis;

Kashko K.A.: molecular genetic analysis;

Matsko D.E.: histopathological analysis (prior to 2018).

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Ostrom Q.T., Price M., Neff C., et al. CBTRUS statistical report: Primary brain and other central nervous system tumors diagnosed in the United States in 2015-2019. *Neuro Oncol.* 2022; 24(Suppl 5): v1-v95.-DOI: <https://doi.org/10.1093/neuonc/noac202>.
- Louis D.N., Perry A., Wesseling P., et al. The 2021 WHO classification of tumors of the central nervous system: a summary. *Neuro Oncol.* 2021; 23(8): 1231-1251.-DOI: <https://doi.org/10.1093/neuonc/noab106>.
- Satar Z., Hotton G., Samandouras G. Systematic review-Time to malignant transformation in low-grade gliomas: Predicting a catastrophic event with clinical, neuroimaging, and molecular markers. *Neurooncol Adv.* 2021; 3(1): vdab101.-DOI: <https://doi.org/10.1093/oaajnl/vdab101>.
- Lemaitre A.L., Herbet G., Ng S., et al. Cognitive preservation following awake mapping-based neurosurgery for low-grade gliomas: A longitudinal, within-patient design study. *Neuro Oncol.* 2022; 24(5): 781-793.-DOI: <https://doi.org/10.1093/neuonc/noab275>.
- Sanaï N., Berger M.S. Surgical oncology for gliomas: the state of the art. *Nat Rev Clin Oncol.* 2018; 15(2): 112-125.-DOI: <https://doi.org/10.1038/nrclinonc.2017.171>.
- Claus E.B., Walsh K.M., Wiencke J.K., et al. Survival and low-grade glioma: the emergence of genetic information. *Neurosurg Focus.* 2015; 38(1): E6.-DOI: <https://doi.org/10.3171/2014.10.FOCUS12367>.
- Smits A., Jakola A.S. Clinical presentation, natural history, and prognosis of diffuse low-grade gliomas. *Neurosurg Clin N Am.* 2019; 30(1): 35-42.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.nec.2018.08.002>.
- Hervey-Jumper S.L., Zhang Y., Phillips J.J., et al. Interactive effects of molecular, therapeutic, and patient factors on outcome of diffuse low-grade glioma. *J Clin Oncol.* 2023; 41(11): 2029-2042.-DOI: <https://doi.org/10.1200/JCO.21.02929>.
- Duffau H., Taillandier L. New concepts in the management of diffuse low-grade glioma: Proposal of a multistage and individualized therapeutic approach. *Neuro Oncol.* 2015; 17(3): 332-342.-DOI: <https://doi.org/10.1093/neuonc/nou153>.
- Duffau H. A Personalized longitudinal strategy in low-grade glioma patients: Predicting oncological and neural interindividual variability and its changes over years to think one step ahead. *J Pers Med.* 2022; 12(10): 1621.-DOI: <https://doi.org/10.3390/jpm12101621>.
- Lasica A.B., Jaunmuktane Z., Fersht N., et al. Genomic prognosticators and extent of resection in molecularly subtyped world health organization grade II and III gliomas—a single-institution, nine-year data. *World Neurosurg.* 2021; 151: e217-e233.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.wneu.2021.04.026>.

12. Murphy E.S., Leyrer C.M., Parsons M., et al. Risk factors for malignant transformation of low-grade glioma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2018; 100(4): 965-971.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2017.12.258>.
13. Sanai N., Chang S., Berger M.S. Low-grade gliomas in adults. *J Neurosurg.* 2011; 115(5): 948-965.-DOI: <https://doi.org/10.3171/2011.7.JNS101238>.
14. Louis D.N., Perry A., Reifenberger G., et al. The 2016 World Health Organization classification of tumors of the central nervous system: a summary. *Acta Neuropathol.* 2016; 131(6): 803-820.-DOI: <https://doi.org/10.1007/s00401-016-1545-1>.
15. Jiang H., Zhu Q., Wang X., et al. Characterization and clinical implications of different malignant transformation patterns in diffuse low-grade gliomas. *Cancer Sci.* 2023; 114(9): 3708-3718.-DOI: <https://doi.org/10.1111/cas.15889>.
16. Cai K., Han D., Deng D., et al. Analysis of prognostic factors of low-grade gliomas in adults using time-dependent competing risk models: A population study based on the surveillance, epidemiology, and end results database. *Cancer Control.* 2022; 29: 10732748221143388.-DOI: <https://doi.org/10.1177/10732748221143388>.
17. Nakasu S., Nakasu Y. Malignant progression of diffuse low-grade gliomas: A systematic review and meta-analysis on incidence and related factors. *Neurol Med Chir (Tokyo).* 2022; 62(4): 177-185.-DOI: <https://doi.org/10.2176/jnsmc.2021-0313>.
18. Pallud J., Audureau E., Blonski M., et al. Epileptic seizures in diffuse low-grade gliomas in adults. *Brain.* 2014; 137(Pt 2): 449-462.-DOI: <https://doi.org/10.1093/brain/awt345>.
19. Gousias K., Schramm J., Simon M. Extent of resection and survival in supratentorial infiltrative low-grade gliomas: analysis of and adjustment for treatment bias. *Acta Neurochir (Wien).* 2014; 156(2): 327-337.-DOI: <https://doi.org/10.1007/s00701-013-1945-0>.
20. Fukuya Y., Ikuta S., Maruyama T., et al. Tumor recurrence patterns after surgical resection of intracranial low-grade gliomas. *J Neurooncol.* 2019; 144(3): 519-528.-DOI: <https://doi.org/10.1007/s11060-019-03250-8>.
21. Wen B., Fu F., Hu L., et al. Subventricular zone predicts high velocity of tumor expansion and poor clinical outcome in patients with low grade astrocytoma. *Clin Neurol Neurosurg.* 2018; 168: 12-17.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.clineuro.2018.02.036>.
22. Ius T., Isola M., Budai R., et al. Low-grade glioma surgery in eloquent areas: volumetric analysis of extent of resection and its impact on overall survival. A single-institution experience in 190 patients: clinical article. *J Neurosurg.* 2012; 117(6): 1039-1052.-DOI: <https://doi.org/10.3171/2012.8.JNS12393>.
23. Jansen E., Hamisch C., Ruess D., et al. Observation after surgery for low grade glioma: long-term outcome in the light of the 2016 WHO classification. *J Neurooncol.* 2019; 145(3): 501-507.-DOI: <https://doi.org/10.1007/s11060-019-03316-7>.
24. Zeng L., Mei Q., Li H., et al. A survival analysis of surgically treated incidental low-grade glioma patients. *Sci Rep.* 2021; 11(1): 8522.-DOI: <https://doi.org/10.1038/s41598-021-88023-y>.
25. Rossi M., Gay L., Ambrogi F., et al. Association of supratotal resection with progression-free survival, malignant transformation, and overall survival in lower-grade gliomas. *Neuro Oncol.* 2021; 23(5): 812-826.-DOI: <https://doi.org/10.1093/neuonc/noaa225>.
26. Ständer M., Peraud A., Leroch B., Kreth F.W. Prognostic impact of TP53 mutation status for adult patients with supratentorial World Health Organization Grade II astrocytoma or oligoastrocytoma: a long-term analysis. *Cancer.* 2004; 101(5): 1028-1035.-DOI: <https://doi.org/10.1002/cncr.20432>.
27. Tom M.C., Park D.Y.J., Yang K., et al. Malignant transformation of molecularly classified adult low-grade glioma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2019; 105(5): 1106-1112.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2019.08.025>.
28. Vecht C.J., Kerkhof M., Duran-Pena A. Seizure prognosis in brain tumors: new insights and evidence-based management. *Oncologist.* 2014; 19(7): 751-759.-DOI: <https://doi.org/10.1634/theoncologist.2014-0060>.
29. Blonski M., Obara T., Brzenczek C., et al. Initial PCV chemotherapy followed by radiotherapy is associated with a prolonged response but late neurotoxicity in 20 diffuse low-grade glioma patients. *Front Oncol.* 2022; 12: 827897.-DOI: <https://doi.org/10.3389/fonc.2022.827897>.

Поступила в редакцию / Received / 04.10.2025

Прошла рецензирование / Reviewed / 15.12.2025

Принята к печати / Accepted for publication / 18.12.2025

Сведения об авторах / Author Information / ORCID

Марина Витальевна Мацко / Marina V. Matsko / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-1564-0943>; SPIN: 2014-2268; Author ID: 918790; ResearcherID: W-9626-2018.

Алексей Юрьевич Улитин / Alexey Yu. Ulitin / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-8343-4917>; WOS Research ID: AAA-9242—2020, Scopus Author ID: 25622874200.

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

Вячеслав Яковлевич Кальменс / Viacheslav Ya. Kalmens / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-3500-5325>.

Мария Сергеевна Колосова / Maria S. Kolosova / ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0007-5027-405X>.

Евгений Дмитриевич Мацко / Eugene D. Matsko / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-4750-6450>.

Анастасия Олеговна Бакшеева / Anastasiya O. Baksheeva / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-9970-5841>.

Елизавета Игоревна Джеус / Elizaveta I. Dzheus / ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0004-7783-1555>.

Кира Антоновна Кашко / Kira A. Kashko / ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0002-9410-9009>.

Евгений Наумович Имянитов / Evgeny N. Imyanitov / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-4529-7891>; SPIN: 1909-7323; Researcher ID ABG-8619-2021; Author ID: 85179.

