

EDN: VBPДУТ

УДК 616-006

DOI: 10.56618/2071-2693_2024_16_4_47



МАТЕМАТИЧЕСКАЯ МОДЕЛЬ ПРОГНОЗИРОВАНИЯ ЗЛОКАЧЕСТВЕННОЙ ТРАНСФОРМАЦИИ ГЛИОМ НИЗКОЙ СТЕПЕНИ ЗЛОКАЧЕСТВЕННОСТИ

Владислав Владимирович Раменский¹

✉ramenv@mail.ru, orcid.org/0000-0002-6869-5078, SPIN-код: 2418-9757

Алексей Юрьевич Улитин^{1,2}

ulitinaleks@mail.ru, orcid.org/0000-0002-8343-4917, SPIN-код: 7709-9500

Вячеслав Яковлевич Кальменс¹

vjkalmen@s@yandex.ru, orcid.org/0000-0002-3500-5325, SPIN-код: 6379-2384

¹ Федеральное государственное бюджетное учреждение

«Национальный медицинский исследовательский центр имени В. А. Алмазова»

Министерства здравоохранения Российской Федерации

(ул. Аккуратова, д. 2, Санкт-Петербург, Российская Федерация, 197341)

² Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования

«Северо-Западный государственный медицинский университет имени И. И. Мечникова»

Министерства здравоохранения Российской Федерации

(ул. Кирочная, д. 41, Санкт-Петербург, Российская Федерация, 191015)

Резюме

ВВЕДЕНИЕ. Глиомы низкой степени злокачественности (ГНСЗ) неуклонно подвергаются анапластической трансформации с прогрессией в более высокую степень злокачественности. В настоящее время в клинической практике не существует точного способа, который может быть использован в прогнозировании риска прогрессирования резецированной опухоли, учитывающего не только многофакторность трансформации глиом, но и неравнозначное влияние различных предикторов.

ЦЕЛЬ. Разработать математическую модель для прогнозирования риска анапластической трансформации глиом низкой степени злокачественности после оперативного вмешательства.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ. Группа исследования состояла из 52 пациентов, перенесших вторую операцию по поводу прогрессирующих ГНСЗ в период с 2019 по 2023 г. Критерии включения: возраст на момент постановки диагноза старше 18 лет; гистологически и молекулярно-генетически верифицированные ГНСЗ; отсутствие накопления опухоли контраста по данным магнитно-резонансной томографии перед первой операцией; индекс накопления радиофармпрепарата по данным позитронно-эмиссионной компьютерной томографии с метионином менее 1,7; уровень экспрессии Ki-67 менее 6 %; без пролиферации сосудов и набухания эндотелия. Рентгенологические характеристики включали в себя локализацию, размер опухоли, степень резекции и накопление контраста после прогрессирования. Для выявления факторов, влияющих на прогрессирование ГНСЗ, был проведен анализ более 90 параметров. Распределение всех показателей и их сравнение выполняли с помощью критериев Манна – Уитни, Колмогорова – Смирнова, медианного χ^2 .

РЕЗУЛЬТАТЫ. Средствами логистической регрессии была создана модель для выявления вероятности риска трансформации глиом низкой степени злокачественности со следующими характеристиками: 1) пол; 2) наличие припадков; 3) локализация опухоли; 4) гистологические данные; 5) послеоперационное лечение; 6) сроки прогрессирования. Роль представленной модели заключается в вычислении вероятности трансформации в зависимости от факторов и степени их влияния друг на друга.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. Интегрирование данной математической модели в план динамического наблюдения пациентов с ГНСЗ позволит корректировать стратегию наблюдения, диагностики и лечения.

Ключевые слова: глиома низкой степени злокачественности, анапластическая трансформация, злокачественная трансформация, математическая модель, шкала прогнозирования

Для цитирования: Раменский В. В., Улитин А. Ю., Кальменс В. Я. Математическая модель прогнозирования злокачественной трансформации глиом низкой степени злокачественности // Российский нейрохирургический журнал им. проф. А. Л. Поленова. 2024. Т. XVI, № 4. С. 47–56. DOI: 10.56618/2071-2693_2024_16_4_47.

MATHEMATICAL MODEL FOR PREDICTING MALIGNANT TRANSFORMATION OF LOW-GRADE GLIOMAS

Vladislav V. Ramensky¹

✉ramenv@mail.ru, orcid.org/0000-0002-6869-5078, SPIN-code: 2418-9757

Aleksy Yu. Ulitin^{1,2}

ulitinaleks@mail.ru, orcid.org/0000-0002-8343-4917, SPIN-code: 7709-9500

Vyacheslav Ya. Kalmens¹

vjkalmens@yandex.ru, orcid.org/0000-0002-3500-5325, SPIN-code: 6379-2384

¹ Almazov National Medical Research Centre (2 Akkuratova street, St. Petersburg, Russian Federation, 197341)² North-Western State Medical University named after I. I. Mechnikov (41 Kirochnaya street, St. Petersburg, Russian Federation, 191015)**Abstract**

INTRODUCTION. Low grade gliomas (LGG) steadily undergo anaplastic transformation with progression to a higher grade of malignancy. Currently in clinical practice, there is no accurate method that can be used in predicting the risk of progression of a resected tumor that takes into account not only the multifactorial nature of glioma transformation but also the unequal influence of various predictors.

AIM. To develop a mathematical model for predicting the risk of anaplastic transformation of low-grade malignant gliomas after surgical intervention.

MATERIALS AND METHODS. The study group consisted of 52 patients who underwent a second surgery for advanced LGG between 2019 and 2023. Inclusion criteria: age at the time of diagnosis older than 18 years; histologically and molecularly genetically verified LGG; no tumor accumulation of contrast according to MRI before the first surgery; radiopharmaceutical accumulation index according to PET-CT with methionine less than 1.7; Ki-67 expression level less than 6 %; no vascular proliferation and endothelial swelling. Radiological characteristics included localization, tumor size, extent of resection, and contrast accumulation after progression. More than 90 parameters were analyzed to identify factors influencing the progression of LGG. The distribution of all parameters and their comparison were performed using the Mann – Whitney and Kolmogorov – Smirnov criteria, median χ^2 .

RESULTS. A model of probabilistic assessment of transformation risk with the following characteristics was built by means of logistic regression: sex; presence of seizures; tumor localization; histological data; postoperative treatment; time of progression. The role of the presented model is to obtain the characteristics of the logistic function Ψ for the standard equation, which makes it possible to calculate the probability of transformation depending on the factors and the degree of their influence on each other.

CONCLUSION. Integration of this mathematical model into the plan of dynamic follow-up of patients with LGG will allow to adjust the strategy of observation, diagnosis and treatment.

Keywords: low-grade malignancy glioma, anaplastic transformation, malignant transformation, mathematical model, prediction scale

For citation: Ramensky V. V., Ulitin A. Yu., Kalmens V. Ya. *Mathematical model for predicting malignant transformation of low-grade gliomas. Russian neurosurgical journal named after professor A. L. Polenov. 2024;XVI(4):47–56. 47–56. (In Russ.). DOI: 10.56618/2071-2693_2024_16_4_47.*

Введение

Диффузные глиомы составляют около 80 % злокачественных опухолей центральной нервной системы и классифицируются Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ) на степени 2–4 в соответствии с их гистологической и молекулярно-генетической характеристиками [1]. Диффузные глиомы степени 2 по ВОЗ называют глиомами низкой степени злокачественности (ГНСЗ), в то время как глиомы степени 3 и 4 являются глиомами высокой степени злокачественности. ГНСЗ демонстрируют менее агрессивное поведение с более благоприятным кли-

ническим течением, однако они неуклонно подвергаются анапластической трансформации с прогрессией в более высокую степень злокачественности [1]. В настоящее время некоторые специалисты придерживаются стратегии «wait and see», однако большинство современных авторов рекомендуют выполнение хирургического вмешательства на раннем этапе заболевания, что, по их мнению, положительно влияет на выживаемость без злокачественной трансформации (ЗТ) и общую выживаемость [2–5]. Из-за инфильтративной природы этих опухолей хирургическое вмешательство не позволяет уда-

литель опухоль радикально, что ведет к необходимости использовать дополнительные методы лечения [6]. В настоящее время лучевая терапия и (или) химиотерапия с Темозоломидом, либо Прокарбазином, Ломустинном и Винкристином используется для лечения пациентов с ГНСЗ, однако выбор тактики послеоперационного лечения чаще зависит от устоявшихся норм медицинского учреждения [7–12]. Известно, что лучевая терапия и химиотерапия подавляют рост опухоли, однако они могут вызывать геномные (или эпигеномные) мутации, которые могут способствовать злокачественной трансформации [17, 18]. Таким образом, терапевтические усилия должны быть сосредоточены на предотвращении малигнизации глиом низкой степени злокачественности [19].

В настоящее время в клинической практике не существует точного «инструмента», который может быть использован в прогнозировании риска прогрессирования резецированной опухоли и учитывать не только многофакторность трансформации глиом, но и неравнозначное влияние различных предикторов. В зарубежной литературе проведены попытки создания математических и вычислительных моделей для интерпретации клинических исходов при различных видах опухолей, включая ГНСЗ и глиобластомы [20–24]. Однако в данных работах анализировалось небольшое количество пациентов, перенесших операцию, оценивались параметры кинетики роста глиом, что приводило лишь к приблизительно-му прогнозу малигнизации опухоли.

Нами была разработана математическая модель на основе данных временных рядов, включая локализацию опухоли и соответствующую клиническую, молекулярно-генетическую картины, а также послеоперационное лечение ГНСЗ, для исследования динамики прогрессирования опухоли и расчета риска ЗТ. Данное исследование является первым математическим анализом, демонстрирующим связь между различными факторами опухолей и их прогрессированием, что позволяет предложить оптимальную стратегию лечения глиом низкой степени злокачественности.

Цель исследования – разработать математическую модель для прогнозирования риска

анапластической трансформации глиом низкой степени злокачественности после оперативного вмешательства.

Материалы и методы

Группа исследования состояла из 52 пациентов, перенесших вторую операцию по поводу прогрессирующих ГНСЗ с 2019 по 2023 г. Медианный возраст на момент постановки диагноза составил 40,5 года. Критерии включения: возраст на момент постановки диагноза старше 18 лет; гистологически и молекулярно-генетически верифицированные ГНСЗ; отсутствие накопления опухоли контраста по данным магнитно-резонансной томографии (МРТ); индекс накопления радиофармпрепарата по данным позитронно-эмиссионной компьютерной томографии (ПЭТ-КТ) с метионином менее 1,7; уровень экспрессии Ki-67 менее 6 %; отсутствие пролиферации сосудов и набухания эндотелия. Все гистологические препараты были классифицированы как астроцитомы (АСТ) (степень 2, 3, 4) или олигодендроглиомы (ОДГ) (степень 2, 3) в соответствии с классификацией опухолей центральной нервной системы (ЦНС) ВОЗ 2021 г. с использованием дополнительных гистологических (GFAP, Olig2, ATRX, p53, Ki-67, IDH1-R132H, H3K27M, H3K27me3, PTEN, BRAFV600E) и молекулярных биомаркеров, включая 1p/19q, IDH1/2, TERT, EGFR, CDKN2A/2B и статус хромосом 7 и 10. Рентгенологические характеристики включали в себя локализацию, размер опухоли, степень резекции и накопление контраста после прогрессирования (рис. 1).

Для выявления показателей, влияющих на прогрессирование ГНСЗ, был проведен анализ более 90 параметров. Распределение всех показателей и их сравнение выполняли с помощью критериев Манна – Уитни, Колмогорова – Смирнова, медианного χ^2 . Частоту качественных показателей (пол, степень и форма патологического процесса) оценивали с помощью непараметрических методов χ^2 , χ^2 с поправкой Йетса для малых групп, критерия Пирсона, критерия Фишера. Статистический анализ полученных данных выполняли средствами системы Statistica for Windows (версия 12).

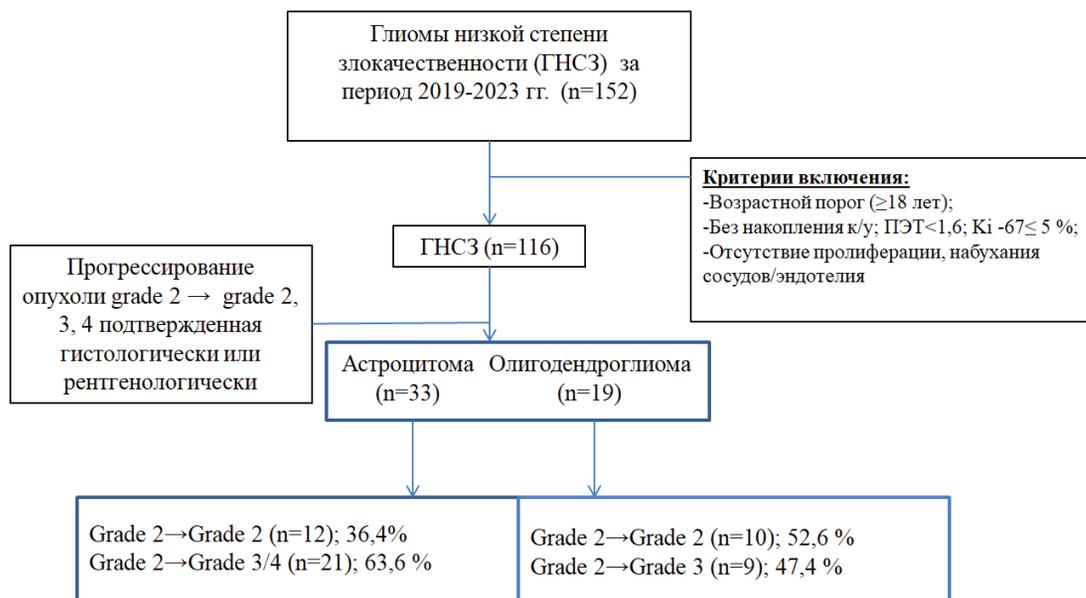


Рис. 1. Прогрессирование глиом низкой степени злокачественности после оперативного вмешательства
Fig. 1. Progression of gliomas of low-grade malignancy after surgical intervention

Результаты исследования

Мы использовали данные 52 пациентов с прогрессией ГНСЗ после первичного удаления опухоли, гистологические образцы были классифицированы как IDH^{mut}/1p19q^{code1} (n=19) или IDH^{mut}/1p19q^{non-code1} (n=33) (табл. 1). На рис. 2; 3 показаны картины пропорциональной однофакторной зависимости безрецидивного периода от различных факторов, которые оценивалась методом Каплана – Майера.

Средствами логистической регрессии была построена модель вероятностной оценки риска трансформации. Роль регрессионной модели заключается в получении характеристик логистической функции Ψ для стандартного уравнения:

$$y = \exp(\psi) / (1 + \exp(\psi)).$$

В последующем модель позволяет получить вероятность явления (трансформации) в зависимости от степени выраженности конкретного набора предикторов (прогноз положительного эффекта дается при $y > 0,5$, отрицательного при $y \leq 0,5$) и степень влияния одного или группы факторов на вероятность наступления прогнозируемого события (трансформации).

Логистическая функция определяется как:

$$\Psi = A1X1 + A2X2 + A3X3 + A4X4 + A5X5 + \dots + B.$$

Таблица 1. Характеристики пациентов

Table 1. Patient characteristics

Фактор	ГНСЗ		p-value на БРП
	Grade II-II (n = 22)	Grade II-III/IV (n = 30)	
Возраст, лет	45,4	37,95	p=0,98
Пол, n (жен.)	5/17	18/12	p=0,02
Индекс Карновского менее 70 %	2/20	8/22	p=0,03
Размер опухоли, мм	48	57,4	p=0,66
Локализация, n:			p=0,72
одна доля	18	24	
две доли	4	5	
три доли	0	1	
≥4 доли	0	0	
Вовлечение СВЗ, n	3/19	14/16	p=0,041
Степень резекции, n:			p=0,048
тотальная	4	5	
субтотальная	14	11	
частичная	4	14	
Гистология, ОДГ, n	10/12	9/21	p=0,02
Адьювантное лечение, n	4/18	2/28	p=0,038

Параметры логистической функции Ψ нашей математической модели приведены в табл. 2.

Подставив коэффициенты из табл. 2, получим для оценки вероятности риска трансформации уравнение, определяющее Ψ :

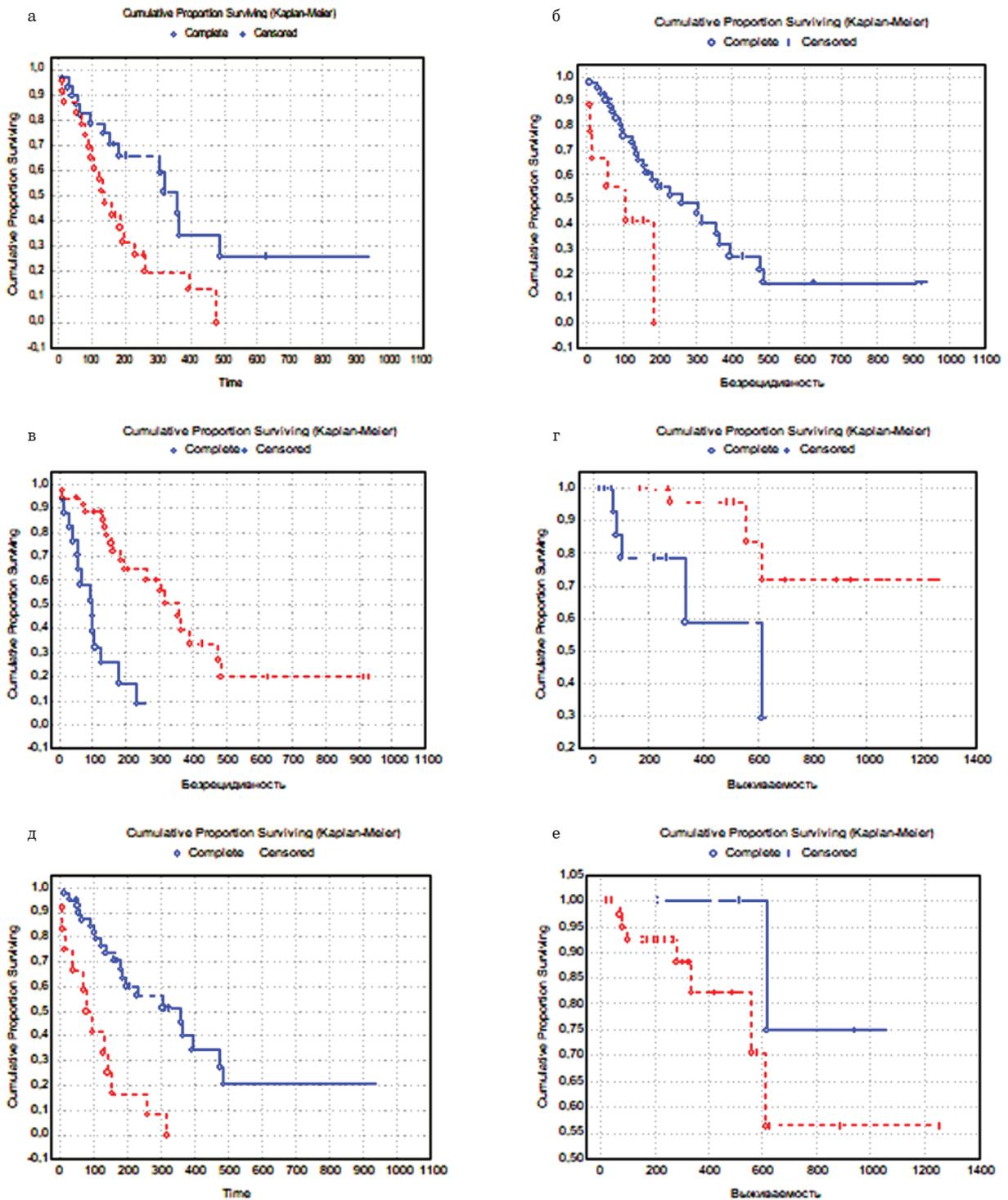


Рис. 2. Качественные факторы ЗТ ГНСЗ: *а* – БРП больных с ГНСЗ в зависимости от пола (синяя линия – мужской пол, красная линия – женский пол); *б* – БРП у пациентов с ГНСЗ и эписиндромом (синяя линия), без эписиндром в анамнезе (красная линия); *в* – БРП больных с ГНСЗ в зависимости от распространения опухоли в СВЗ (синяя – распространение в СВЗ, красная – без распространения в СВЗ); *г* – общая выживаемость пациентов с ГНСЗ в зависимости от БРП (синяя линия – рецидив <2 лет, красная линия – рецидив ≥2 лет); *д* – БРП у пациентов с ГНСЗ в зависимости от гистологического диагноза (синяя линия – олигодендроглиома, красная линия – астроцитома); *е* – БРП у пациентов с ГНСЗ в зависимости от послеоперационного лечения (синяя линия – лучевая терапия + химиотерапия, красная линия – без адьювантной терапии)
Fig. 2. Qualitative factors anaplastic transformation of LGG: *a* – malignant progression free survival (MFS) of patients with LGG depending on gender (blue line – male gender, red line – female gender); *б* – MFS in patients with LGG and episyndromes (blue line), without history of episyndromes (red line); *в* – MFS of patients with LGG depending on tumor spread to SVZ (blue – spread to SVZ, red – no spread to SVZ); *г* – overall survival of patients with LGG depending on MFS (blue line – recurrence <2 years, red line – recurrence ≥2 years); *д* – MFS of patients with LGG depending on histologic diagnosis (blue line – oligodendroglioma, red line – astrocytoma); *е* – MFS in patients with LGG depending on postoperative treatment (blue line – radiotherapy + chemotherapy, red line – no adjuvant therapy)

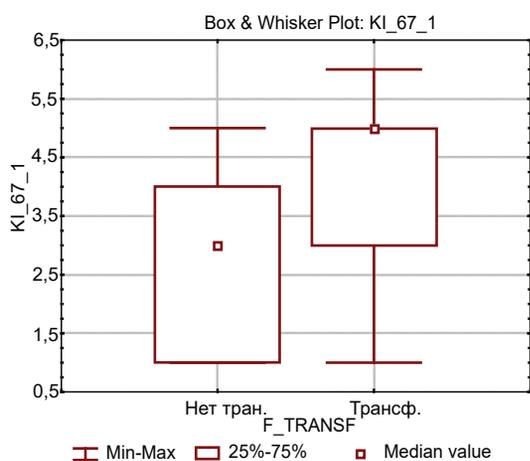


Рис. 3. Количественный фактор Ki-67
Fig. 3. Ki-67 quantification factor

Таблица 2. Шкала для стратификации рисков злокачественной трансформации ГНСЗ

Table 2. Scale for risk stratification of malignant transformation of LGG

Параметр модели	Обозначение переменных и код уровня	Величина коэффициентов A1–A7	Ранг прогностической значимости
Ki-67	X1	0,764	4
Коделеция	X2	3,537	1
	Да – 1 Нет – 2		
Пол	X3	1,520	7
	Муж. – 1. Жен. – 2		
Рост в СВЗ	X4	3,578	5
	Нет – 0 Да – 1		
Ранний рецидив	X5	2,434	6
	Нет – 0 Да – 1		
Эписиндром	X6	2,402	3
	Да – 0. Нет – 2		
Адьювантная терапия	X7	2,972	2
	Да – 0 Нет – 2		
Свободный коэффициент		-19,175	

$$\Psi = 0,764 \cdot X1 + 3,537 \cdot X2 + 1,520 \cdot X3 + 3,578 \cdot X4 + 2,434 \cdot X5 + 2,402 \cdot X6 + 2,972 \cdot X7 - 19,175.$$

Каждый из коэффициентов регрессии описывает размер вклада соответствующего фактора. Положительный коэффициент регрессии демонстрирует, что данный фактор повышает вероятность анализируемого исхода при его увеличении, в то время как отрицательный коэффициент означает, что этот фактор при увеличении его значения уменьшает вероятность трансформации. Величина коэффициентов ре-

Таблица 3. Оценка качества математической модели

Table 3. Evaluation of the quality of the mathematical model

Показатель	%	95 % ДИ
Чувствительность	96,97	88,53–100
Специфичность	89,47	72,21–98,89
Диагностическая точность	94,23	86,35–98,87

грессии определяет влияние на вероятность трансформации.

Ранги (прогностическая значимость) в расчете вероятности не принимают участия. Они демонстрируют, в каком порядке каждый параметр стоит по значимости в данном комплексе показателей.

Представленная модель продемонстрировала высокую оценку качества:

$$\chi^2 = 45,89; p < 0,001;$$

$$OR = 272 \text{ (95 \% ДИ } 22,97\text{--}3220,61\text{) (табл. 3).}$$

Комплексная оценка вероятности трансформации для конкретного пациента зависит от значений всех входящих в данное уравнение показателей, т. е. неблагоприятные уровни одних параметров могут быть компенсированы «ресурсом» других.

Чтобы воспользоваться моделью и точно оценить вероятность трансформации, необходимо по данным (X1–X7) рассчитать Ψ (ось абсцисс), а затем по логистической кривой определить вероятность трансформации (ось ординат). Следует отметить, что для переменной X1 в уравнение подставляются фактические количественные значения показателей, для качественных X2–X7 подставляется код уровня, как это дано в табл. 2.

Так как логистическая кривая стандартизирована, то нами были получены ключевые значения Ψ для оценки вероятности трансформации:

$$\Psi < -2,94 \text{ – вероятность менее 5 \%};$$

$$\Psi > -2,94 \text{ и } < 0 \text{ – вероятность менее 50 \%};$$

$$\Psi > 0 \text{ и } < 2,94 \text{ – вероятность более 50 \%};$$

$$\Psi > 2,94 \text{ – вероятность более 95 \%}.$$

Обсуждение

Частота ЗТ в нашем исследовании (44,8 %) соответствовала литературным данным – от 17

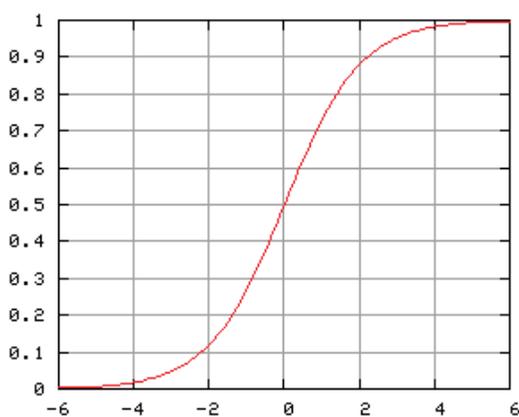


Рис. 4. Логистическая кривая для определения вероятности трансформации

Fig. 4. Logistic curve for determining the transformation probability

до 72 % [25–27]. Однако это существенное колебание частоты может быть в основном связано с различиями в диагностических критериях.

В медицинской литературе выявлено большое количество предикторов ЗТ ГНСЗ, однако на сегодняшний день остается затруднительным поиск факторов, которые демонстрируют оптимальную чувствительность, специфичность и точность в прогнозировании злокачественной трансформации [28, 29]. В последние годы авторы многих работ пытались построить прогностические модели для ЗТ глиом низкой степени злокачественности. К. R. Swanson et al. (2011) разработали математическую модель для количественной оценки роли ангиогенеза в трансформации глиом, но модель была основана на идеализированных предположениях роста, прогрессии глиом, при этом данная модель лишена учета молекулярно-генетического состава опухоли. М. U. Bogdanska et al. (2017) предложили другую модель, основанную на двух клеточных популяциях для описания ЗТ ГНСЗ, однако сложность модели затрудняют использование ее в клинической практике и тот факт, что данное исследование выполнено до обновления классификации опухолей ЦНС (2021). А. М. Wong et al. (2021) построили модель, которая объединила коэффициент диффузии и контрастное усиление в обнаружении ЗТ с точностью 84 %, однако данная модель также не включала в себя никаких молекулярных данных. Недавнее исследование из Японии К. Aoki et al. (2021) продемонстрировало мате-

матическую модель прогрессирования опухоли для ГНСЗ на основе последовательных данных об объеме опухоли и тактике лечения, также оно включало в себя полногеномный мутационный анализ глиом, однако конечный результат выявил низкие показатели чувствительности и специфичности. В нашей работе предложена вычислительная модель, сформированная согласно новой классификации опухолей ЦНС (2021), основанная на клинических, рентгенологических, биологических, хирургических, гистологических, молекулярно-генетических данных, которая продемонстрировала высокую специфичность, чувствительность и диагностическую точность (96,97; 89,47; 94,23 % соответственно). Оцениваемые факторы риска малигнизации опухолей головного мозга имеют значимую корреляцию с неблагоприятным исходом и слабую корреляцию между собой, что имеет важное значение для предотвращения эффекта мультиколлинеарности математической модели.

Потенциальные прогностические маркеры ЗТ при ГНСЗ были исследованы как в однофакторном, так и в многофакторном анализе, были выделены следующие факторы: женский пол ($p=0,0088$); отсутствие припадков ($p=0,0016$), коделеции ($p=0,0009$), а также адьювантной терапии в анамнезе ($p=0,038$); ранний рецидив ($p=0,048$); рост опухоли в сувентрикулярную зону (СВЗ) ($p=0,041$), повышенный индекс Ki-67 ($p=0,038$).

Наше исследование выявило значительно более высокий индекс Ki-67 у пациентов со ЗТ, поскольку данный показатель является важным диагностическим анализом при градации опухоли, который отражает определенное физиологическое пролиферативное состояние опухолевых клеток, повышенный риск ЗТ и сокращает выживаемость пациентов [34]. Более того, пациенты, перенесшие ЗТ, в нашем исследовании имели более ранние сроки прогрессирования опухоли, что указывает на более тяжелое состояние и относительно позднюю стадию процесса [35].

Судороги являются наиболее частым симптомом ГНСЗ, который не только уменьшает срок для постановки диагноза, но и связан с лучшим онкологическим исходом [36, 37, 41].

В исследованиях R. Rudà et al. (2012), J. Pallud et al. (2014) было продемонстрировано, что глиомы высокой степени злокачественности приводят к деструкции сигнальных путей паренхимы головного мозга, что значительно снижает частоту эпилептических припадков.

В работе V. Wen et al. (2018) было продемонстрировано, что вовлечение субвентрикулярной зоны оказывает отрицательное влияние на скорость роста опухоли, сокращая при этом медиану безрецидивной выживаемости ($p=0,003$), что также согласуется с нашими данными.

ГНСЗ классифицируются в соответствии с гистологией клеток (астроциты, олигодендроциты), а последние достижения в генетике позволяют идентифицировать факторы, ценные для прогнозирования поведения глиом, в частности, статус 1p/19q (маркер лучшего прогноза при совместной делеции), статус IDH (маркер лучшего прогноза при мутации), статус MGMT (маркер лучшего прогноза при метилировании), статус TERT и т. д. [39]. Эти маркеры привели к уточнению классификации ВОЗ, основанной на «комплексной диагностике» [1], имеющей решающее значение в выборе послеоперационного лечения в соответствии с действующими рекомендациями. По данным научной литературы и результатам нашей работы, наличие коделеции 1p/19q у пациентов с ГНСЗ оказывало статистически значимое положительное влияние на прогрессирование опухоли ($p=0,0009$) и медиану безрецидивного периода жизни (247 недель).

Хотя различные адьювантные методы лечения, включая терапию Темозоломидом, были зарегистрированы как предикторы ЗТ [6, 40], в нашем исследовании роль комплексной терапии (химиотерапия, лучевая терапия) была полностью подтверждена как в однофакторном, так и в многофакторном анализе.

Заключение

Понимание нелинейного процесса трансформации глиом имеет решающее значение в планировании, диагностике, наблюдении пациентов. Улучшения качества и продления жизни возможно достичь только при правильном подборе индивидуальных программ лечения.

Нами разработана модель, которая может оценить вероятность ЗТ ГНСЗ, что позволит

определить оптимальную стратегию лечения для минимизации риска малигнизации, улучшить качество жизни и выживаемость пациентов. Дальнейшие перспективные исследования необходимы для поиска оптимальных терапевтических стратегий, направленных на пролонгирование события злокачественной трансформации.

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

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

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики. Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании. Исследование выполнено в соответствии с требованиями Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации (в ред. 2013 г.). **Compliance with patient rights and principles of bioethics.** All patients gave written informed consent to participate in the study. The study was carried out in accordance with the requirements of the World Medical Association Declaration of Helsinki (updated in 2013).

Литература / References

1. Louis D. N., Perry A., Wesseling P., Brat D. J., Cree I. A., Figarella-Branger D., Hawkins C., Ng H. K., Pfister S. M., Reifenberger G., Soffietti R., von Deimling A., Ellison D. W. The 2021 WHO Classification of Tumors of the Central Nervous System: a summary. *Neuro Oncol.* 2021;23(8):1231–1251. Doi: 10.1093/neuonc/noab106. PMID: 34185076; PMCID: PMC8328013.
2. Pouratian N., Schiff D. Management of low-grade glioma. *Curr Neurol Neurosci Rep.* 2010;10(3):224–231. Doi: 10.1007/s11910-010-0105-7. PMID: 20425038; PMCID: PMC2857752.
3. Jakola A. S., Myrmet K. S., Kloster R., Torp S. H., Lindal S., Unsgård G., Solheim O. Comparison of a strategy favoring early surgical resection vs a strategy favoring watchful waiting in low-grade gliomas. *JAMA.* 2012;308(18):1881–1888. Doi: 10.1001/jama.2012.12807. PMID: 23099483.
4. Smith J. S., Chang E. F., Lamborn K. R., Chang S. M., Prados M. D., Cha S., Tihan T., Vandenberg S., McDermott M. W., Berger M. S. Role of extent of resection in the long-term outcome of low-grade hemispheric gliomas. *J Clin Oncol.* 2008;26(8):1338–1345. Doi: 10.1200/JCO.2007.13.9337. PMID: 18323558.
5. Pignatti F., van den Bent M., Curran D., Debruyne C. et al. European Organization for Research and Treatment of Cancer Brain Tumor Cooperative Group; European Organization for Research and Treatment of Cancer Radiotherapy Cooperative Group. Prognostic factors for survival in adult patients with cerebral low-grade glioma. *J Clin Oncol.* 2002;20(8):2076–2084. Doi: 10.1200/JCO.2002.08.121. PMID: 11956268.
6. Pallud J., Varlet P., Devaux B., Geha S., Badoual M., Deroulers C., Page P., Dezamis E., Dumas-Duport C., Roux F. X. Diffuse low-grade oligodendrogliomas extend beyond MRI-defined abnormalities. *Neurology.* 2010;74(21):1724–

1731. Doi: 10.1212/WNL.0b013e3181e04264. PMID: 20498440.
7. Garcia D. M., Fulling K. H., Marks J. E. The value of radiation therapy in addition to surgery for astrocytomas of the adult cerebrum. *Cancer*. 1985;55(5):919–927. Doi: 10.1002/1097-0142(19850301)55:5<919::aid-cn-cr2820550502>3.0.co;2-4. PMID: 3967199.
 8. Karim A. B., Maat B., Hatlevoll R., Menten J., Rutten EH, et al. A randomized trial on dose-response in radiation therapy of low-grade cerebral glioma: European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) Study 22844. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1996;36(3):549–556. Doi: 10.1016/s0360-3016(96)00352-5. PMID: 8948338.
 9. Buckner J. C., Shaw E. G., Pugh S. L., Chakravarti A., Gilbert M. R. et al. Radiation plus Procarbazine, CCNU, and Vincristine in Low-Grade Glioma. *N Engl J Med*. 2016;374(14):1344–1355. Doi: 10.1056/NEJMoa1500925. PMID: 27050206; PMCID: PMC5170873.
 10. van den Bent M. J., Taphoorn M. J., Brandes A. A., Menten J., Stupp R., Frenay M., Chinot O., Kros J. M., van der Rijt C. C., Vecht Ch. J., Allgeier A., Gorlia T. European Organization for Research and Treatment of Cancer Brain Tumor Group. Phase II study of first-line chemotherapy with temozolomide in recurrent oligodendroglial tumors: the European Organization for Research and Treatment of Cancer Brain Tumor Group Study 26971. *J Clin Oncol*. 2003;21(13):2525–2528. Doi: 10.1200/JCO.2003.12.015. PMID: 12829671.
 11. Cairncross J. G., Ueki K., Zlatescu M. C., Lisle D. K., Finkelstein D. M., Hammond R. R., Silver J. S., Stark P. C., Macdonald D. R., Ino Y., Ramsay D. A., Louis D. N. Specific genetic predictors of chemotherapeutic response and survival in patients with anaplastic oligodendrogliomas. *J Natl Cancer Inst*. 1998;90(19):1473–1479. Doi: 10.1093/jnci/90.19.1473. PMID: 9776413.
 12. Fisher B. J., Pugh S. L., Macdonald D. R., Chakravarti A., Lesser G. J. et al. Phase 2 Study of a Temozolomide-Based Chemoradiation Therapy Regimen for High-Risk, Low-Grade Gliomas: Long-Term Results of Radiation Therapy Oncology Group 0424. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2020;107(4):720–725. Doi: 10.1016/j.ijrobp.2020.03.027. PMID: 32251755; PMCID: PMC7456814.
 13. Yan H., Parsons D. W., Jin G., McLendon R., Rasheed B. A., Yuan W., Kos I., Batinic-Haberle I., Jones S., Riggins G. J., Friedman H., Friedman A., Reardon D., Herndon J., Kinzler K. W., Velculescu V. E., Vogelstein B., Bigner D. D. IDH1 and IDH2 mutations in gliomas. *N Engl J Med*. 2009;360(8):765–773. Doi: 10.1056/NEJMoa0808710. PMID: 19228619; PMCID: PMC2820383.
 14. Ohgaki H., Kleihues P. Genetic profile of astrocytic and oligodendroglial gliomas. *Brain Tumor Pathol*. 2011;28(3):177–183. Doi: 10.1007/s10014-011-0029-1. PMID: 21442241.
 15. Balss J., Meyer J., Mueller W., Korshunov A., Hartmann C., von Deimling A. Analysis of the IDH1 codon 132 mutation in brain tumors. *Acta Neuropathol*. 2008;116(6):597–602. Doi: 10.1007/s00401-008-0455-2. PMID: 18985363.
 16. Раменский В. В., Улитин А. Ю., Кальменс В. Я. и др. Знак «несоответствия»; T2/FLAIR как нейровизуализационный маркер генетического профиля глиом низкой степени злокачественности // Рос. нейрохирург. журн. им. проф. А. Л. Поленова. 2023. Т. 15, № 2. С. 81–87. [Ramensky V. V., Ulitin A. Yu., Kalmens V. Ya. et al. Sign “non-conformities”; T2/FLAIR as a neuroimaging marker of the genetic profile of low-grade gliomas. *Russian neurosurgical journal named after professor A. L. Polenov*. 2023;15(2):81–87. (In Russ.). Doi: 10.56618/2071-2693_2023_15_2_81. EDN: WWQNOW.
 17. Johnson B. E., Mazor T., Hong C., Barnes M., Aihara K., McLean C. Y. et al. Mutational analysis reveals the origin and therapy-driven evolution of recurrent glioma. *Science*. 2014;343(6167):189–193. Doi: 10.1126/science.1239947. PMID: 24336570; PMCID: PMC3998672.
 18. Touat M., Li Y. Y., Boynton A. N., Spurr L. F., Iorgulescu J. B., Bohrsen C. L. et al. Mechanisms and therapeutic implications of hypermutation in gliomas. *Nature*. 2020;580(7804):517–523. Doi: 10.1038/s41586-020-2209-9. PMID: 32322066; PMCID: PMC8235024.
 19. Murphy E. S., Leyrer C. M., Parsons M., Suh J. H., Chao S. T. et al. Risk Factors for Malignant Transformation of Low-Grade Glioma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2018;100(4):965–971. Doi: 10.1016/j.ijrobp.2017.12.258. PMID: 29485076.
 20. Michor F., Beal K. Improving Cancer Treatment via Mathematical Modeling: Surmounting the Challenges Is Worth the Effort. *Cell*. 2015;163(5):1059–1063. doi: 10.1016/j.cell.2015.11.002. PMID: 26590416; PMCID: PMC4676401.
 21. Altrock P. M., Liu L. L., Michor F. The mathematics of cancer: integrating quantitative models. *Nat Rev Cancer*. 2015;15(12):730–745. doi: 10.1038/nrc4029. PMID: 26597528.
 22. Maley C. C., Aktipis A., Graham T. A., Sottoriva A., Boddy A. M., Janiszewska M., Silva A. S., Gerlinger M., Yuan Y. et al. Classifying the evolutionary and ecological features of neoplasms. *Nat Rev Cancer*. 2017;17(10):605–619. doi: 10.1038/nrc.2017.69. PMID: 28912577; PMCID: PMC5811185.
 23. Gallaher J. A., Massey S. C., Hawkins-Daarud A., Noticewala S. S. et al. From cells to tissue: How cell scale heterogeneity impacts glioblastoma growth and treatment response. *PLoS Comput Biol*. 2020;16(2):e1007672. doi: 10.1371/journal.pcbi.1007672. PMID: 32101537; PMCID: PMC7062288.
 24. Leder K., Pitter K., LaPlant Q., Hambarzumyan D., Ross B. D., Chan T. A., Holland E. C., Michor F. Mathematical modeling of PDGF-driven glioblastoma reveals optimized radiation dosing schedules. *Cell*. 2014;156(3):603–616. doi: 10.1016/j.cell.2013.12.029. PMID: 24485463; PMCID: PMC3923371.
 25. Tom M. C., Park D. Y. J., Yang K., Leyrer C. M. et al. Malignant Transformation of Molecularly Classified Adult Low-Grade Glioma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2019;105(5):1106–1112. doi: 10.1016/j.ijrobp.2019.08.025. PMID: 31461674.
 26. Chaichana K. L., McGirt M. J., Laterra J., Olivi A., Quiñones-Hinojosa A. Recurrence and malignant degeneration after resection of adult hemispheric low-grade gliomas. *J Neurosurg*. 2010;112(1):10–17. doi: 10.3171/2008.10.JNS08608. PMID: 19361270.
 27. Toh C. H., Castillo M., Wei K. C., Chen P. Y. MRS as an Aid to Diagnose Malignant Transformation in Low-Grade Gliomas with Increasing Contrast Enhancement. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2020;41(9):1592–1598. doi: 10.3174/ajnr.A6688. PMID: 32732270; PMCID: PMC7583095.
 28. 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: 10.1093/noonadv/dab101. PMID: 34466805; PMCID: PMC8403481.
 29. 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: 10.2176/jns-nmc.2021-0313. PMID: 35197400; PMCID: PMC9093671.
 30. Swanson K. R., Rockne R. C., Claridge J., Chaplain M. A., Alvord E. C. Jr., Anderson A. R. Quantifying the role of angiogenesis in malignant progression of gliomas: in silico modeling integrates imaging and histology. *Cancer Res*. 2011;71(24):7366–7375. Doi: 10.1158/0008-5472.CAN-11-1399. PMID: 21900399; PMCID: PMC3398690.

31. *Bogdańska M. U., Bodnar M., Piotrowska M. J., Murek M., Schucht P., Beck J., Martínez-González A., Pérez-García V. M.* A mathematical model describes the malignant transformation of low grade gliomas: Prognostic implications. *PLoS One*. 2017;12(8):e0179999. Doi: 10.1371/journal.pone.0179999. PMID: 28763450; PMCID: PMC5538650.
32. *Wong A. M., Siow T. Y., Wei K. C., Chen P. Y., Toh C. H., Castillo M.* Prediction of Malignant Transformation of WHO II Astrocytoma Using Mathematical Models Incorporating Apparent Diffusion Coefficient and Contrast Enhancement. *Front Oncol*. 2021;11:744827. Doi: 10.3389/fonc.2021.744827. PMID: 34660309; PMCID: PMC8511697.
33. *Aoki K., Suzuki H., Yamamoto T., Yamamoto K. N., Maeda S., Okuno Y., Ranjit M., Motomura K., Ohka F. et al.* Mathematical Modeling and Mutational Analysis Reveal Optimal Therapy to Prevent Malignant Transformation in Grade II IDH-Mutant Gliomas. *Cancer Res*. 2021;81(18):4861–4873. Doi: 10.1158/0008-5472.CAN-21-0985. PMID: 34333454; PMCID: PMC9635454.
34. *Colman H., Giannini C., Huang L., Gonzalez J., Hess K., Bruner J., Fuller G., Langford L., Pelloski C., Aaron J., Burger P., Aldape K.* Assessment and prognostic significance of mitotic index using the mitosis marker phospho-histone H3 in low and intermediate-grade infiltrating astrocytomas. *Am J Surg Pathol*. 2006;30(5):657–664. Doi: 10.1097/01.pas.0000202048.28203.25. PMID: 16699322.
35. *Vera E., Christ A., Grajkowska E., Briceno N., Choi A., Crandon S. K., Wall K., Lindsley M., Leeper H. E., Levine J., Reyes J. et al.* Relationship between RANO-PRO Working Group standardised priority constructs and disease progression among malignant glioma patients: A retrospective cohort study. *EclinicalMedicine*. 2022;55:101718. Doi: 10.1016/j.eclinm.2022.101718. PMID: 36386035; PMCID: PMC9661442.
36. *Pallud J., Audureau E., Blonski M., Sanai N., Bauchet L. et al.* Epileptic seizures in diffuse low-grade gliomas in adults. *Brain*. 2014;137(Pt 2):449–462. Doi: 10.1093/brain/awt345. PMID: 24374407.
37. *Capelle L., Fontaine D., Mandonnet E., Taillandier L., Golmard J. L. et al.* Spontaneous and therapeutic prognostic factors in adult hemispheric World Health Organization Grade II gliomas: a series of 1097 cases: clinical article. *J Neurosurg*. 2013;118(6):1157–1168. Doi: 10.3171/2013.1.JNS121. PMID: 23495881.
38. *Wen B., Fu F., Hu L., Cai Q., Xie J.* 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: 10.1016/j.clineuro.2018.02.036. PMID: 29500965.
39. Cancer Genome Atlas Research Network; Brat D. J.; Verhaak R. G.; Aldape K. D.; Yung W. K.; Salama S. R.; Cooper L. A.; Rheinbay E.; Miller C. R.; Vitucci M. et al. Comprehensive, Integrative Genomic Analysis of Diffuse Lower-Grade Gliomas. *N. Engl. J. Med*. 2015;(372):2481–2498. Doi: 10.1056/NEJMoa1402121. PMID: 26061751; PMCID: PMC4530011.
40. *Choi S., Yu Y., Grimmer M. R., Wahl M., Chang S. M., Costello J. F.* Temozolomide-associated hypermutation in gliomas. *Neuro Oncol*. 2018;20(10):1300–1309. Doi: 10.1093/neuonc/ny016. PMID: 29452419; PMCID: PMC6120358.
41. *Соколов И. А., Улитин А. Ю., Василенко А. В., Булаева М. А.* Результаты хирургического лечения пациентов с эпилепсией, ассоциированной с первичными нейроэпителиальными опухолями головного мозга супратенториальной локализации у взрослых // *Рос. нейрохирург. журн. им. проф. А. Л. Поленова*. 2023. Т. 15, № 3. С. 122–127. [Sokolov I. A., Ulitin A. Yu., Vasilenko A. V., Bulaeva M. A. Results of surgical treatment of patients with epilepsy associated with primary neuroepithelial brain tumors of supratentorial localization in adults. *Russian neurosurgical journal named after professor A. L. Polenov*. 2023;15(3):122–127. (In Russ.)]. Doi: 10.56618/2071-2693_2023_15_3_122. EDN; VFYXR.

Сведения об авторах

Владислав Владимирович Раменский – аспирант кафедры нейрохирургии Национального медицинского исследовательского центра им. В. А. Алмазов (Санкт-Петербург, Россия);

Алексей Юрьевич Улитин – доктор медицинских наук, профессор, заслуженный врач Российской Федерации, врач-нейрохирург высшей квалификационной категории, заведующий Нейрохирургическим отделением № 4, заведующий кафедрой нейрохирургии Национального медицинского исследовательского центра им. В. А. Алмазов (Санкт-Петербург, Россия); профессор кафедры нейрохирургии им. проф.

А. Л. Поленова Северо-Западного государственного медицинского университета им. И. И. Мечникова (Санкт-Петербург, Россия);

Вячеслав Яковлевич Кальменс – кандидат медицинских наук, врач-нейрохирург Нейрохирургического отделения № 4 Российского научно-исследовательского нейрохирургического института им. проф. А. Л. Поленова – филиала Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр имени В. А. Алмазова» (Санкт-Петербург, Россия).

Information about the authors

Vladislav V. Ramensky – Postgraduate Student at the Department of Neurosurgery, V. A. Almazov National Medical Research Center (St. Petersburg, Russia);

Alexey Yu. Ulitin – Dr. of Sci. (Med.), Full Professor, Honored Doctor of Russian Federation, Neurosurgeon of the Highest Qualification Category, Head at the Department of Neurosurgery No 4, V. A. Almazov National Medical

Research Center (St. Petersburg, Russia); Professor at the Department of Neurosurgery named after prof. A. L. Polenov, North-Western State Medical University named after I. I. Mechnikov (St. Petersburg, Russia);

Vyacheslav Ya. Kalmens – Cand. of Sci. (Med.), Neurosurgeon at the Department of Neurosurgery No. 4, Polenov Neurosurgery Institute – the branch of Almazov National Medical Research Centre (St. Petersburg, Russia).

Принята к публикации 29.11.2024

Accepted 29.11.2024