

ЛЕКЦИИ

УДК 616.831–006.328

В.А. Бывальцев^{1, 2, 3, 4}, В.А. Сороковиков^{2, 4}, И.А. Степанов¹, С.Л. Антипина³ГИСТОЛОГИЧЕСКАЯ И ИММУНОГИСТОХИМИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА
МЕНИНГИОМ ГОЛОВНОГО МОЗГА¹ ФГБОУ ВО «Иркутский государственный медицинский университет» Минздрава России, Иркутск, Россия² ФГБНУ «Иркутский научный центр хирургии и травматологии», Иркутск, Россия³ НУЗ «Дорожная клиническая больница на ст. Иркутск-Пассажирский ОАО «РЖД», Иркутск, Россия⁴ ГБОУ ДПО «Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования» Минздрава России, Иркутск, Россия

Для менингиом, группы опухолей, происходящих из мозговых оболочек, присущ большой спектр морфологических характеристик, определяющих тип и степень злокачественности. Исследование анапластических менингиом представляет сложность, так как они имеют сходство с мягкоткаными злокачественными новообразованиями. Иммуноокрашивание позволяет не только определить цитогенетический источник и степень злокачественности опухоли, но и обнаружить патологические белки – продукты транскрипции повреждённых участков ДНК и дать рекомендации по назначению таргетной терапии.

Ключевые слова: менингиома, доброкачественная, типичная, атипичная, анапластическая, иммуногистохимия, маркёры

HISTOLOGICAL AND IMMUNOHISTOCHEMICAL CHARACTERISTICS
OF BRAIN MENINGIOMASV.A. Byvaltsev^{1, 2, 3, 4}, V.A. Sorokovikov^{2, 4}, I.A. Stepanov¹, S.L. Antipina³¹ Irkutsk State Medical University, Irkutsk, Russia² Irkutsk Scientific Center of Surgery and Traumatology, Irkutsk, Russia³ Railway Clinical Hospital at the Irkutsk-Passazhirskiy Railway Station of Russian Railways Ltd., Irkutsk, Russia⁴ Irkutsk State Medical Academy of Continuing Education, Irkutsk, Russia

Meningiomas are among the most common primary intracranial tumors. They arise from meningotheial cells of the arachnoid layer that forms the external lining of the brain and occur primarily at the base of the skull in the parasellar regions as well as over the cerebral convexities. Of particular difficulty are anaplastic meningiomas, having similarities with malignant soft tissue tumors. Immunostaining allows to define not only the source of cytogenetic, tumor grade, but detect abnormal proteins – transcription products damaged DNA regions and make recommendations for the appointment of targeted therapy. Targeted effect on the meningioma will allow to achieve a significant increase in patient survival.

Key words: meningioma, benign, typical, atypical, anaplastic, immunohistochemistry, markers

Менингиомы – это медленно растущие, в большинстве своём доброкачественные опухоли, возникающие из арахноэпителиальных отщеплений твёрдой мозговой оболочки [2]. У взрослого населения менингиомы наблюдаются в 18–34 % случаев всех внутримозговых новообразований, уверенно занимая 2-е место среди всех опухолей головного мозга и уступая лишь глиомам. Заболеваемость составляет 4–6 на 100 тыс. населения. Чаще всего менингиомы возникают на 4–6-м десятилетии жизни. Частота их встречаемости значительно выше у женщин, особенно среди лиц среднего возраста [3, 12].

Возникновению менингиом способствует ряд факторов. Они часто развиваются у больных нейрофиброматозом типа 2. Кроме того, имеются данные о семьях с повышенной склонностью к образованию

менингиом, не страдающих нейрофиброматозом. Возникновение менингиом связывают с воздействием ионизирующего излучения, гормонального дисбаланса, травм, магнитного поля [3].

Цитогенетическим источником менингиом являются трансформированные клетки менингоэпителиальной оболочки [1]. До микроскопического исследования патоморфологу очень важно уточнить локализацию опухоли, расположение ложа её капсулы, вовлечение окружающих структур, наличие капсулы. Большинство менингиом четко отграничены от окружающей нервной ткани, чаще растут в виде одиночного инкапсулированного узла (отодвигают и компримируют окружающие ткани). Однако менингиомы способны и к инвазивному росту, прорастая вещество головного мозга, твёрдую мозговую оболочку

ку, прилежащую кость с образованием гиперостозов и экстракраниальных узлов. Кроме того, из-за частого вовлечения в опухолевый процесс кавернозного синуса и магистральных мозговых сосудов частота продолженного роста менингиом составляет до 45 % [3, 6, 14].

КЛИНИЧЕСКИЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ И ГИСТОЛОГИЧЕСКАЯ КЛАССИФИКАЦИЯ МЕНИНГИОМ ПО ВОЗ (2007 Г.)

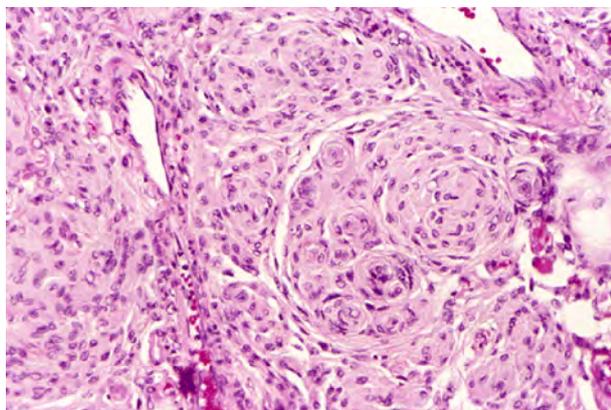
Несмотря на то, что большинство менингиом являются доброкачественными, для данной группы опухолей характерны определённые клинические признаки и гистологические варианты, которые ассоциированы с высоким риском рецидива. В редких случаях встречаются злокачественные типы менингиом.

Предложенная гистологическая классификация по ВОЗ позволяет предположить клинический прогноз для пациентов с менингиомами на основе статистически значимых клинико-патологических корреляций [10].

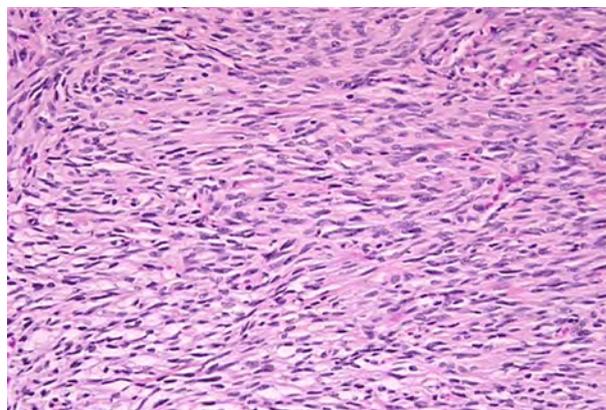
Согласно данной классификации, принято различать менингиомы трёх степеней злокачественности: доброкачественные или типические (1-я степень по ВОЗ), атипические (2-я степень по ВОЗ) и анапластические менингеальные опухоли (3-я степень по ВОЗ) (табл. 1).

Таблица 1
Гистологическая классификация менингиом по ВОЗ (2007 г.)

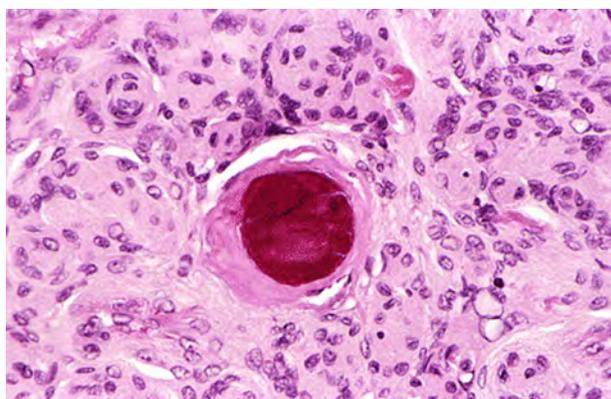
Тип менингиомы	Степень злокачественности
Менингиомы с низким риском рецидивирования и агрессивного поведения	
Менинготелиоматозная	G = 1
Фиброзная	
Переходная	
Псаммоматозная	
Ангиоматозная	
Микрокистозная	
Секреторная	
С обилием лимфоцитов	
Метапластическая	Менингиомы с высокой вероятностью рецидивирования и агрессивного поведения
Атипическая	G = 2
Хордоидная	
Светлоклеточная	
Анапластическая	G = 3
Рабдоидная	
Папиллярная	



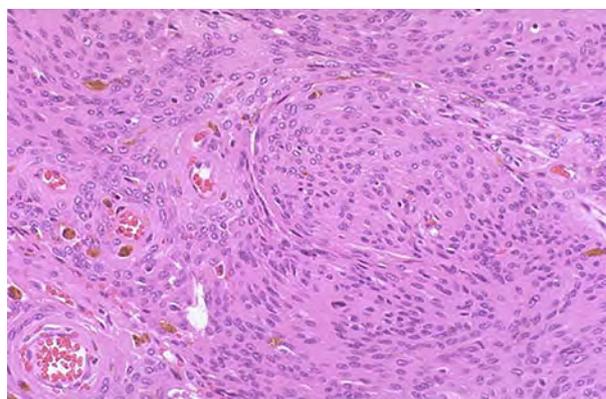
а



б



в



г

Рис. 1. Типичные формы менингиом (1-я степень по ВОЗ): **а** – менинготелиоматозный вариант, **б** – фибробластический, **в** – псаммомное тельце в менинготелиоматозной менингиоме, **г** – смешанный вариант менингиомы, окраска гематоксилин-эозином.

ТИПИЧЕСКИЕ ИЛИ ДОБРОКАЧЕСТВЕННЫЕ МЕНИНГИОМЫ (1-Я СТЕПЕНЬ ПО ВОЗ)

Около 80 % всех менингиом являются медленно растущими доброкачественными опухолями 1-й степени по ВОЗ. Большая часть гистологических вариантов менингиом соответствует 1-й степени по ВОЗ, за исключением хордоидной, светлоклеточной, рабдоидной и папиллярной менингиом, которые характеризуются быстро прогрессирующим и инвазивным характером роста [23]. Чаще всего в клинической практике встречаются менинготелиоматозная, фиброзная и переходная менингиомы. Менинготелиоматозный (рис. 1а) вариант менингиом состоит из однородных опухолевых клеток в виде долек, разделённых тонкими коллагеновыми волокнами. Внутри долек границы клеток нечёткие, что напоминает синцитиальную структуру. Форма опухолевых клеток варьирует от полигональной до эпителиоидной. Контуры ядерной мембраны ровные, структура хроматина мелкозернистая равномерная, ядрышки не визуализируются [7]. Фиброзная менингиома (рис. 1б) представлена группой веретенообразных клеток, по форме напоминающих фибробласты, которые формируют переплетающиеся между собой пучки, встроенные в матрикс, богатый коллагеновыми и ретикулиновыми волокнами. Переходный или смешанный вариант (рис. 1г) менингиом сочетает в себе признаки менинготелиоматозного и фиброзного вариантов. При этом часто обнаруживают менинготелиоматозные тельца с расположенными по периферии фибробластоподобными клетками. Для менинготелиоматозного варианта опухоли характерны концентрические менинготелиоматозные структуры, иногда с фрагментом сосуда в центральной части. Значительно реже такие структуры определяются при других вариантах менингиом. При гиалинозе и кальцификации концентрических структур формируются так называемые псаммомные тельца (округлые слоистые кальцифицированные тельца) (рис. 1в). Стоит отметить, что мазки менингиомы с преобладанием псаммомных структур следует трактовать как псаммомный вариант опухоли [18, 22]. При окрашивании гематоксилин-эозином мелкие или крупные псаммомные тельца имеют розовато-фиолетовый оттенок. Менинготелиоматозные тельца часто обнаруживаются в мазке без псаммом, однако псаммомные тельца обычно связаны с концентрической клеточной структурой. Важно отличать псаммому от мельчайших костных отломков, которые иногда могут попасть в гистологический материал при его заборе.

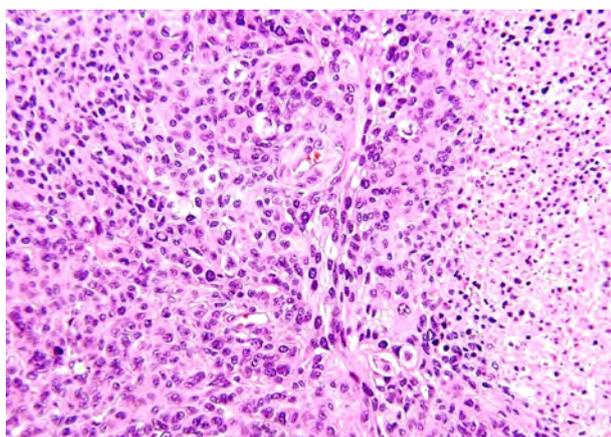
Типические менингиомы способны к инвазивному росту, прорастая твёрдую мозговую оболочку, мозговые синусы, магистральные сосуды головного мозга, а также распространяться за пределы полости черепа. Всё это приводит к большим трудностям при выполнении микронеурохирургической резекции опухоли и снижает степень её радикальности. Однако способность к инвазивному росту менингиом 1-й степени по ВОЗ не стоит рассматривать как эквивалент атипическим или злокачественным типам.

АТИПИЧЕСКИЕ И ДРУГИЕ ГИСТОЛОГИЧЕСКИЕ ВАРИАНТЫ МЕНИНГИОМ 2-Й СТЕПЕНИ ПО ВОЗ

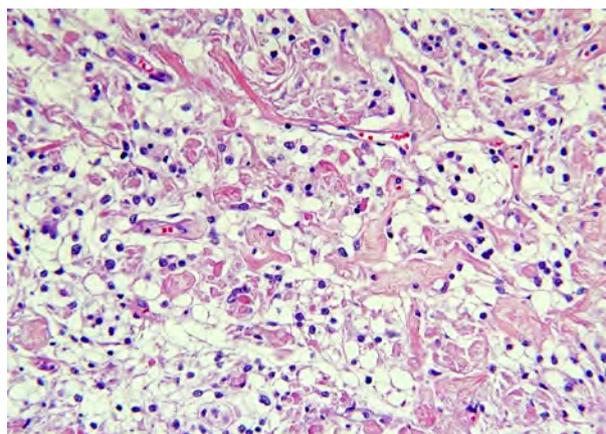
Атипические менингиомы составляют 15–20 % от всех типов менингиом. Атипические менингиомы склонны к агрессивному росту и частому рецидивированию. Так, после радикальной резекции доброкачественной менингиомы, процент рецидива в ближайшие 5 лет составляет около 5 %. Что же касается атипических менингиом, то процент их рецидива в ближайшие 5 лет составляет более 40 % и увеличивается с течением времени [6]. Поэтому при верификации у больного атипической формы менингиомы, сроки его ближайшего наблюдения после оперативного вмешательства должны быть не позднее 3 недель [17].

Наиболее надёжным прогностическим фактором риска рецидива менингиомы при патогистологическом исследовании является количество митозов. Четыре и более митозов на 10 полей зрения – достоверный признак высокого риска рецидива менингеальной опухоли [18]. Однако отсутствие высокой степени митотической активности опухолевых клеток не исключает высокий риск рецидива менингиом. Согласно критериям ВОЗ 2000 г., для патогистологического подтверждения атипической менингиомы (рис. 2а) необходимо не менее трёх из пяти предложенных критериев: большое количество клеток, высокий коэффициент ядерно-цитоплазматического соотношения (мелкие клетки), визуализация ядрышек, листовидный рост, очаги спонтанного некроза (не индуцированные эмболизацией или лучевой терапией) (табл. 2).

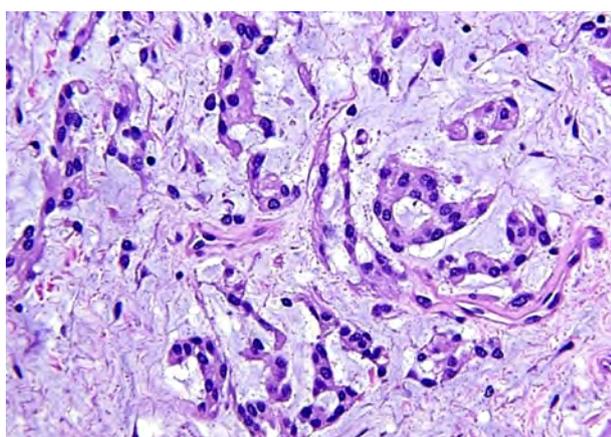
Как уже было сказано, атипические менингиомы, наряду с хордоидной и светлоклеточной вариантами, относятся к более агрессивным опухолям и имеют 2-ю степень злокачественности по классификации ВОЗ. Светлоклеточная менингиома характеризуется листовидными скоплениями клеток полигональной формы, богатых гликогеном, атипией ядер, расширением периваскулярных пространств и отсутствием менинготелиоматозных телец. Клетки имеют светлую вакуолизованную цитоплазму (часто вакуоли занимают большую часть цитоплазмы), имеет место формирование синцитиоподобных структур из 6–8 ядер (рис. 2б). Хордоидная менингиома получила своё название за сходство некоторых её участков с хордомой и представлена обилием оксифильного внеклеточного матрикса вокруг опухолевых клеток, этот матрикс оплетает отдельные клетки в виде тонких тяжей. Цитоплазма широкая, полигональная, с отростками неправильной формы в виде «шипов», края которых иногда плохо различимы (опухолевые клетки напоминают клетки шиповидного слоя плоского эпителия). Большая часть клеточных ядер имеет равномерную структуру хроматина, содержит ядрышки с нечёткими контурами. Наличие таких свойств, как выраженный ядерный полиморфизм, увеличенные гиперхромные ядра с неровными контурами более крупными чёткими ядрышками позволяет относить данный вариант в группу агрессивных менингиом (рис. 2в). Отмечена особенность локализаций данных



а



б



в

Рис. 2. Менингиомы 2-й степени злокачественности по ВОЗ: **а** – атипичная менингиома, **б** – светлоклеточная менингиома, **в** – хордоидная менингиома, окраска гематоксилин-эозином.

вариантов менингиом: светлоклеточная менингиома часто располагается в спинном мозге и в области задней черепной ямки, для хордоидных менингиом характерно супратенториальное расположение [24].

АНАПЛАСТИЧЕСКИЕ (ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫЕ) МЕНИНГИОМЫ И ДРУГИЕ МЕНИНГИОМЫ 3-Й СТЕПЕНИ ЗЛОКАЧЕСТВЕННОСТИ ПО ВОЗ

Анапластические менингиомы составляют от 1 до 3 % от числа всех типов менингиом. Данный тип опухолей имеет ряд клинико-гистологических свойств,

схожих с другими злокачественными опухолями (раками и саркомами): агрессивный инфильтрирующий рост и способность к метастазированию. Процент рецидивирования анапластических менингиом после микронейрохирургической резекции колеблется от 60 до 80 %, а медиана выживаемости составляет менее двух лет [9, 10].

Гистологической особенностью анапластических менингиом (рис. 3а), определяющей высокую степень злокачественности является высокий индекс митотической активности опухолевых клеток – двадцать и более митозов на 10 полей зрения. Зачастую ана-

Таблица 2

Критерии злокачественности менингиом по ВОЗ

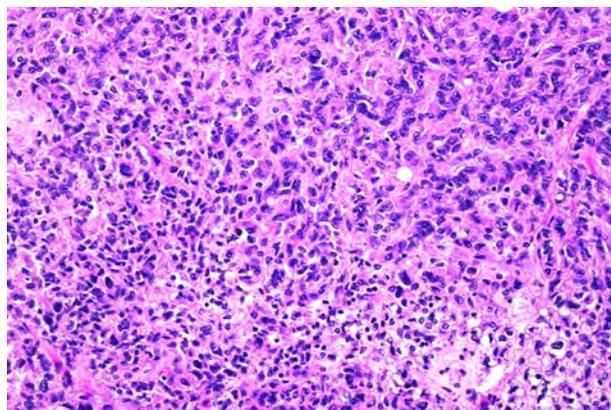
Типичная менингиома (1 степень по ВОЗ)	Атипичная менингиома (2 степень по ВОЗ) (любой из трех критериев)	Анапластическая менингиома (3 степень по ВОЗ)
<ul style="list-style-type: none"> Любой гистологический вариант, исключая светлоклеточный, хордоидный, папиллярный и рабдоидный варианты менингиом 	<ul style="list-style-type: none"> Митотический индекс ≥ 4 митозов / 10 полей зрения 	<ul style="list-style-type: none"> Митотический индекс ≥ 20 митозов / 10 полей зрения
<ul style="list-style-type: none"> Недостаточно критериев для атипичной и анапластической менингиом 	<ul style="list-style-type: none"> По крайней мере три из пяти параметров: большое количество клеток, высокий коэффициент ядерно-цитоплазматического соотношения (мелкие клетки), визуализация ядрышек, листовидный рост, очаги спонтанного некроза (не индуцированные эмболизацией или лучевой терапией) Инвазия вещества головного мозга 	<ul style="list-style-type: none"> Признаки анаплазии (гистологическая картина, напоминающая саркому, рак, меланому)

пластические менингиомы по своей картине могут напоминать саркому, рак или меланому, что значительно затрудняет определение цитогенетического источника опухоли и её принадлежность. Однако для анапластической менингиомы нехарактерно наличие периферических тканевых клочков и фрагментов, в отличие от мягкотканых злокачественных опухолей [11]. Кроме того, наличие или отсутствие пигмента меланина также поможет в определении верного диагноза. В гистологических срезах отмечают признаки резкого полиморфизма, обилие митозов, некроза. Как правило, имеют место непрерывные клеточные поля из мелких мноморфных опухолевых клеток с участками полостей эпителиально-эмбрионального типа [16]. Наряду с анапластической менингиомой, к группе менингиом высокой степени злокачественности также относятся папиллярная и рабдоидная менингиомы. Папиллярная менингиома (рис. 3б) характеризуется инвазивным ростом, упорным рецидивированием и частым метастазированием. Данный вариант очень трудно отличить от папиллярного варианта метастатического рака. В пользу папиллярной менингиомы свидетельствует возраст больного (как правило, моложе 15 лет) и локализация опухоли (чаще в задней черепной ямке). При гистологическом исследовании данный вариант менингиом представлен мноморфными клетками с относительно крупными гиперхромными ядрами. Опухолевые клетки формируют папиллярные структуры без выражен-

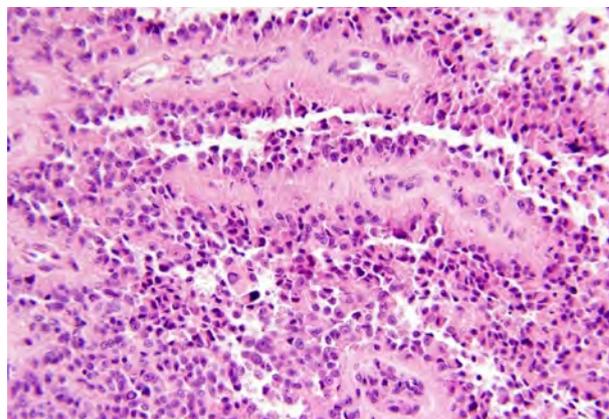
ной фиброваскулярной стромы сосочков. Некрозы не характерны. Рабдоидная менингиома (рис. 3в) состоит из опухолевых клеток округлой формы с крупным ядром. При окрашивании гематоксилин-эозином в гистологическом препарате цитоплазма эозинофильная, клетки напоминают миобласты скелетной мускулатуры. При световой микроскопии в цитоплазме отсутствует поперечная исчерченность, при электронной микроскопии не обнаруживаются характерные для миоцитов скелетной мускулатуры органеллы и Z-бэнды, но найдены комплексы виментин-положительных промежуточных филаментов. Поскольку клетки напоминают рабдомициты, не являясь таковыми, опухоль назвали «рабдоидной» [14]. Это очень агрессивная злокачественная опухоль с высоким процентом рецидивов и частым метастазированием.

ИММУНОГИСТОХИМИЯ МЕНИНГИОМ

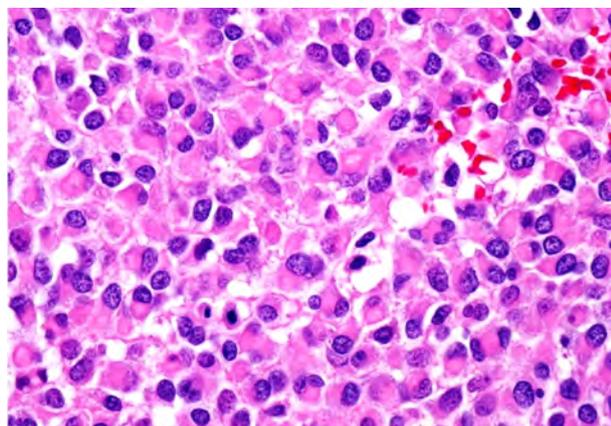
Иммуногистохимическое исследование играет важную роль в диагностике менингиом, особенно в случаях анапластических форм. Однако в некоторых случаях анапластических форм менингиом, даже при использовании иммуногистохимических маркёров, бывает крайне затруднительным определить тип опухоли и её цитогенетический источник [4, 21]. Основные иммуногистохимические маркёры, используемые в дифференциальной диагностике различных опухолей центральной нервной системы,



а



б



в

Рис. 3. Менингиомы 3-й степени злокачественности по ВОЗ: **а** – анапластическая менингиома, **б** – папиллярная менингиома, **в** – рабдоидная менингиома, окраска гематоксилин-эозином.

представлены в таблице 3. Наиболее частым иммуногистохимическим маркером менингиом является эпителиальный мембранный антиген (ЕМА), который определяется в большинстве типов менингиом (рис. 4а) [12, 15]. Использование такого маркера как виментин также помогает в постановке диагноза, так как многие варианты менингиом содержат данный нейрофиламент [5]. К сожалению, ЕМА и виментин не являются патогномичными маркерами данной группы опухолей и для полноценной верификации нужны дополнительные иммуногистохимические маркеры.

Таблица 3
Иммуногистохимические маркеры различных опухолей центральной нервной системы

Опухоль	Виментин	ЕМА	Кератин	S-100 протеин	GFAP
Менингиома	+	+	+/- (А)	+/- (Б)	-
Шваннома	+	+/- (В)	-	+	-
Глиома	+	-	-	+	+
Меланома	+	-	-	+	-
Хордома	+	+	+	+	-

Примечания: ЕМА – эпителиальный мембранный антиген, GFAP – кислый глиальный фибриллярный протеин, А – положительный в секреторной менингиоме, Б – положительный в 15 % случаев, В – слабopоложительный (содержат единичные опухолевые клетки).

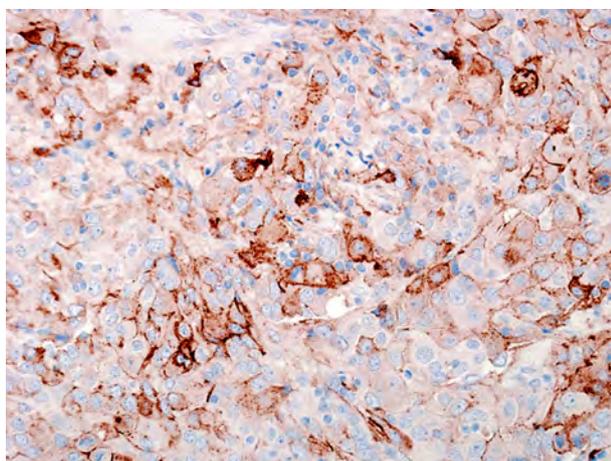
Другой важнейший признак менингиом, определяемый при иммуногистохимии, – пролиферативный индекс, который традиционно в клинической патологии определяется с помощью антител к ядерному антигену МІВ-1 (Ki-67) (рис. 4б). Экспрессия Ki-67 позволяет выделить опухолевые клетки, находящиеся в активной фазе клеточного цикла, на всём его протяжении (G1-, S-, G2- и М-фазы). Ki-67 отсутствует только в G0-периоде. Активно пролиферирующие опухолевые клетки представляют собой «фракцию роста» новообразования. Проллиферативная активность является ведущим фактором как в механизме злокачественной трансформации клеток, так и в биологическом поведении уже возникших опухолей. Индекс пролиферативной активности в различных

опухолях имеет разные значения, являясь при этом независимым прогностическим признаком, который определяет клиническое течение и прогноз заболевания. Для менингиом при показателе Ki-67 более 5 % опухоль считается агрессивной и имеет высокий риск рецидива [8]. В последнее время всё чаще стали определять экспрессию рецепторов к прогестерону в клетках менингиомы. При этом степень экспрессии рецепторов к данному стероидному гормону находится в обратной зависимости от степени злокачественности менингиомы, однако пока данный маркер не вошёл в широкую клиническую практику [19].

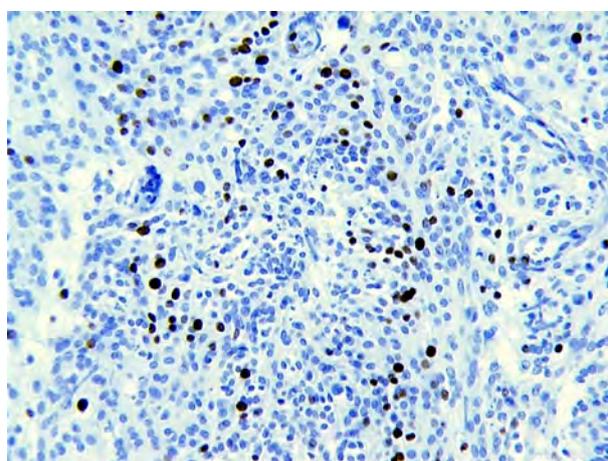
Совершенно новым иммуногистохимическим маркером, позволяющим определить степень злокачественности менингиом, является антитело к митозспецифическому фосфогистону-Н3. Окрашивание препаратов с помощью данных антител позволяет патоморфологу чётко визуализировать фигуры митозов и отличить их от апоптотических ядер, которые при обычном исследовании практически идентичны [20].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, для менингиом присущ большой спектр морфологических характеристик, которые определяют в конечном итоге тип и степень злокачественности данной группы опухолей головного мозга. Особую сложность при исследовании представляют анапластические менингиомы. Данный тип опухолей имеет ряд сходств с мягкоткаными злокачественными новообразованиями (рак, саркома, меланома) и отличить их друг от друга без иммуногистохимии не представляется возможным. В настоящее время иммуногистохимический метод продолжает активно развиваться, заняв прочное место в ряду диагностических методов в онкологии. Благодаря иммуноокрашиванию патоморфолог может не только определить цитогенетический источник и степень злокачественности опухоли, но и обнаружить патологические белки – продукты транскрипции повреждённых участков ДНК и дать рекомендации по назначению таргетной терапии. Современная нейроонкология немыслима без патоморфологической



а



б

Рис. 4. Иммуногистохимический метод исследования: а – анапластическая менингиома, окрашивание с антителами к ЕМА, б – атипическая менингиома, окрашивание на антиген Ki-67.

верификации, а тактика лечения пациента зачастую определяется при комплексном взаимодействии патоморфолога и нейрохирурга. Во многих зарубежных клиниках нейрохирург сам исследует полученный гистологический материал и может подтвердить или подвергнуть сомнению заключение патоморфолога. Гистологические и иммуногистохимические аспекты менингиом являются приоритетным направлением в изучении механизмов патогенеза данной группы и поиске мишеней для таргетной терапии с учётом синтеза белковых продуктов в результате молекулярно-генетических повреждений. Значительный прогресс в данном направлении приближает нас ко времени, когда таргетное воздействие на молекулярные звенья развития не только менингиом, но и других первичных опухолей центральной нервной системы позволит добиться значительного увеличения выживаемости пациентов.

Исследование выполнено при поддержке гранта Российского научного фонда (проект № 14-32-00006).

ЛИТЕРАТУРА REFERENCES

1. Батороев Ю.К., Шапиро Н.А., Дворниченко В.В. Цитологическая диагностика опухолей нервной системы: цветной атлас. – М. – Иркутск, 2008. – 150 с.
Batoroev YK, Shapiro NA, Dvornichenko VV (2008). Cytological diagnostics of tumors of the nervous system: a color atlas [Tsitologicheskaya diagnostika opukholey nervnoy sistemy: tsvetnoy atlas], 150
2. Бывальцев В.А., Степанов И.А., Белых Е.Г. Биология менингеальных опухолей головного мозга // Сибирский медицинский журнал. – 2015. – № 3. – С. 15–19.
Byvaltsev VA, Stepanov IA, Belykh EG (2015). Biology of meningeal brain tumors [Biologiya meningeal'nykh opukholey golovnogo mozga]. *Sibirskiy meditsinskiy zhurnal*, (3), 15-19.
3. Древал О.Н. Нейрохирургия: руководство для врачей. – М.: Литерра, 2012. – 592 с.
Dreval ON (2012). Neurosurgery: A guide for physicians [Neyrokhirurgiya: rukovodstvo dlya vrachey], 592.
4. Artlich A, Schmidt D (2007). Immunohistochemical profile of meningiomas and their histological subtypes. *Hum Pathol*, 21, 843-849.
5. Carroll RS, Glowacka D, Dashner K, Black PM (2013). Progesterone receptor expression in meningiomas. *Cancer Res*, 53, 1312-1326.
6. Couce ME, Aker FV, Scheithauer BW (2000). Chordoid meningioma: a clinicopathologic study of 42 cases. *Am J Surg Pathol*, 24: 899-905.
7. Hartmann C, Sieberns J, Gehlhaar C, Simon M, Paulus W, von Deimling A (2006). NF2 mutations in secretory and other rare variants of meningiomas. *Brain Pathol*, 16, 15-19.
8. Hsu DW, Efird JT, Hedley-Whyte ET (2007). Progesterone and estrogen receptors in meningiomas: prognostic considerations. *J Neurosurg*, 86, 113-120.
9. Kepes JJ, Moral LA, Wilkinson SB, Abdullah A, Llena JF (1998). Rhabdoid transformation of tumor cells in meningiomas: a histologic indication of increased pro-

liferative activity: report of four cases. *Am J Surg Pathol*, 22, 231-238.

10. Kleihues P, Cavenee WK (2000). International Agency for Research on Cancer. Pathology and genetics of tumors of the nervous system. Lyon: IARC Press.

11. Ludwin SK, Rubinstein LJ, Russell DS (1975). Papillary meningioma: a malignant variant of meningioma. *Cancer*, 36, 1363-1373.

12. Nakasu S, Li DH, Okabe H, Nakajima M, Matsuda M (2011). Significance of MIB-1 staining indices in meningiomas: comparison of two counting methods. *Am J Surg Pathol*, 25, 472-478.

13. Pasquier B, Gasnier F, Pasquier D, Keddari E, Morens A, Couderc P (1986). Papillary meningioma: clinicopathologic study of seven cases and review of the literature. *Cancer*, 58, 299-305.

14. Paulus W, Meixensberger J, Hofmann E, Roggen-dorf W (1993). Effect of embolisation of meningioma on Ki-67 proliferation index. *J Clin Pathol*, 46, 876-877.

15. Perry A, Cai DX, Scheithauer BW, Swanson PE, Lohse CM, Newsham IF, Weaver A, Gutmann DH (2010). Merlin, DAL-1, and progesterone receptor expression in clinicopathologic subsets of meningioma: a correlative immunohistochemical study of 175 cases. *J Neuropathol Exp Neurol*, 59, 872-79.

16. Perry A, Scheithauer BW, Stafford SL, Abell-Aleff PC, Meyer FB (1998). "Rhabdoid" meningioma: an aggressive variant. *Am J Surg Pathol*, 22, 1482-1490.

17. Perry A, Scheithauer BW, Stafford SL, Lohse CM, Wollan PC (2005). "Malignancy" in meningiomas: a clinicopathologic study of 116 patients, with grading implications. *Cancer*, 85, 2046-2056.

18. Perry A, Stafford SL, Scheithauer BW, Suman VJ, Lohse CM (1997). Meningioma grading: an analysis of histologic parameters. *Am J Surg Pathol*, 21, 1455-1465.

19. Perry A, Stafford SL, Scheithauer BW, Suman VJ, Lohse CM (1998). The prognostic significance of MIB-1, p53, and DNA flow cytometry in completely resected primary meningiomas. *Cancer*, 82, 2262-2269.

20. Ribalta T, McCutcheon IE, Aldape KD, Bruner JM, Fuller GN (2014). The mitosis-specific antibody anti-phosphohistone-H3 (PHH3) facilitates rapid reliable grading of meningiomas according to WHO 2000 criteria. *Am J Surg Pathol*, 28, 1532-1536.

21. Schnitt SJ, Vogel H (1996). Meningiomas. Diagnostic value of immunoperoxidase staining for epithelial membrane antigen. *Am J Surg Pathol*, 10, 640-649.

22. Weber RG, Bostrom J, Wolter M, Baudis M, Collins VP, Reifenger G, Lichter P (1997). Analysis of genomic alterations in benign, atypical, and anaplastic meningiomas: toward a genetic model of meningioma progression. *Proc Natl Acad Sci USA*, 94, 14719-14724.

23. Wellenreuther R, Kraus JA, Lenartz D, Menon AG, Schramm J, Louis DN, Ramesh V, Gusella JF, Wiestler OD, von Deimling A (1996). Analysis of the neurofibromatosis 2 gene reveals molecular variants of meningioma. *Am J Pathol*, 146, 827-832.

24. Zorludemir S, Scheithauer BW, Hirose T, Van Houten C, Miller G, Meyer FB (1995). Clear cell meningioma. A clinicopathologic study of a potentially aggressive variant of meningioma. *Am J Surg Pathol*, 19, 493-505.

Сведения об авторах
Information about the authors

Бывальцев Вадим Анатольевич – доктор медицинских наук, и.о. заведующего научно-клиническим отделом нейрохирургии ФГБНУ «Иркутский научный центр хирургии и травматологии», заведующий курсом нейрохирургии ФГБОУ ВО «Иркутский государственный медицинский университет» Минздрава России, главный нейрохирург Департамента здравоохранения ОАО «РЖД», руководитель Центра нейрохирургии НУЗ «Дорожная клиническая больница на ст. Иркутск-Пассажирский ОАО «РЖД», профессор кафедры травматологии, ортопедии и нейрохирургии ГБОУ ДПО «Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования» Минздрава России (664003, г. Иркутск, ул. Борцов Революции, 1; e-mail: byval75vadim@yandex.ru)

Byvaltsev Vadim Anatolyevich – Doctor of Medical Sciences, Acting Head of Clinical Research Department of Neurosurgery of Irkutsk Scientific Center of Surgery and Traumatology, Head of the Course of Neurosurgery of Irkutsk State Medical University, Chief Neurosurgeon of the Department of Healthcare of Russian Railways Ltd., Head of the Center of Neurosurgery of Railway Clinical Hospital at the Irkutsk-Passazhirskiy Railway Station of Russian Railways Ltd., Professor of the Department of Traumatology, Orthopaedics and Neurosurgery of Irkutsk State Medical Academy of Continuing Education (664003, Irkutsk, Bortsov Revolyutsii str., 1; byval75vadim@yandex.ru)

Сороковиков Владимир Алексеевич – доктор медицинских наук, профессор, директор ФГБНУ «Иркутский научный центр хирургии и травматологии», заведующий кафедрой травматологии, ортопедии и нейрохирургии ГБОУ ДПО «Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования» Минздрава России

Sorokovikov Vladimir Alekseevich – Doctor of Medical Sciences, Professor, Director of Irkutsk Scientific Center of Surgery and Traumatology, Head of the Department of Traumatology, Orthopedy and Neurosurgery of Irkutsk State Medical Academy of Continuing Education

Степанов Иван Андреевич – аспирант курса нейрохирургии Иркутского государственного медицинского университета
Stepanov Ivan Andreevich – Postgraduate of Neurosurgery course of Irkutsk State Medical University

Антипина Светлана Львовна – врач-патологоанатом НУЗ «ДКБ на ст. Иркутск-Пассажирский»

Antipina Svetlana Lvovna – pathologist, Railway Clinical Hospital on the station Irkutsk-Passazhirskiy of Russian Railways Ltd