

Для цитирования: Куканов К.К., Воробьева О.М., Забродская Ю.М., Потёмкина Е.Г., Ушанов В.В., Тастанбеков М.М., Иванова Н.Е. Интракраниальные менингиомы: клинико-интраскопические и патоморфологические причины рецидивирования с учетом современных методов лечения (обзор литературы). Сибирский онкологический журнал. 2022; 21(4): 110–123. – doi: 10.21294/1814-4861-2022-21-4-110-123  
For citation: Kukanov K.K., Vorobeva O.M., Zabrodskaya Yu.M., Potemkina E.G., Ushanov V.V., Tastanbekov M.M., Ivanova N.E. Intracranial meningiomas: clinical, intrascopic and pathomorphological causes of recurrence (literature review). Siberian Journal of Oncology. 2022; 21(4): 110–123. – doi: 10.21294/1814-4861-2022-21-4-110-123

## ИНТРАКРАНИАЛЬНЫЕ МЕНИНГИОМЫ: КЛИНИКО-ИНТРАСКОПИЧЕСКИЕ И ПАТОМОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ПРИЧИНЫ РЕЦИДИВИРОВАНИЯ С УЧЕТОМ СОВРЕМЕННЫХ МЕТОДОВ ЛЕЧЕНИЯ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

К.К. Куканов<sup>1</sup>, О.М. Воробьева<sup>1</sup>, Ю.М. Забродская<sup>1</sup>, Е.Г. Потёмкина<sup>1</sup>,  
В.В. Ушанов<sup>2</sup>, М.М. Тастанбеков<sup>2</sup>, Н.Е. Иванова<sup>1</sup>

«Российский научно-исследовательский нейрохирургический институт им. проф. А.Л. Поленова» – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Минздрава России, г. Санкт-Петербург, Россия<sup>1</sup>  
Россия, 191014, г. Санкт-Петербург, ул. Маяковского, 12. E-mail: outhall.88@mail.ru<sup>1</sup>  
ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Минздрава России, г. Санкт-Петербург, Россия<sup>2</sup>  
Россия, 197341, г. Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, 2<sup>2</sup>

### Аннотация

**Введение.** Менингиомы – часто встречающиеся опухоли центральной нервной системы, у взрослых занимают 2-е место, уступая лишь глиомам. Большинство менингиом имеют доброкачественный характер течения. Анапластические и атипические менингиомы, которые составляют 25 %, имеют рецидивирующий тип течения заболевания даже после радикального удаления опухоли и проведения радиотерапии. Прогноз у больных с анапластическими менингиомами остается неутешительным, и большинство из них погибает в первые 2–5 лет после операции. **Цель исследования** – по литературным данным оценить состояние проблемы диагностики и лечения менингиом, имеющих рецидивирующее течение, выявить причины опухолевой прогрессии, особенности клинической картины, лучевой диагностики, специфики патоморфологических и молекулярно-генетических характеристик. **Материал и методы.** Осуществлен поиск печатных работ в базах данных Pubmed, EMBASE, Cochrane Library и eLibrary, опубликованных в период с января 2000 г. по январь 2019 г. по вопросу рецидивирования внутричерепных менингиом, в частности атипических и анапластических. **Результаты.** Систематизированы данные по прогностическим критериям диагностики менингиом, влияющим на выживаемость, безрецидивный период, прогрессирование процесса. Уделено внимание радикальности операции и оценке степени анаплазии. Представлены современные сведения о лучевой терапии и медикаментозном лечении, обсуждены результаты исследований по их эффективности. Затронуты спорные вопросы подходов в оценке морфологических прогностических критериев. Приведены последние сведения о наиболее часто встречающихся генетических мутациях в менингиомах, перспективах их изучения и использования для таргетной терапии. **Заключение.** Проблема ведения больных с менингиомами еще далека до своего окончательного решения, отсутствуют оптимальные стандарты диагностики и лечения пациентов с менингиомами, учитывающие биологические особенности, в том числе особенности роста, молекулярно-генетический профиль. Нет четких прогностических критериев рецидива и преемственности в дальнейшей курации после хирургического лечения, что влияет на уровень смертности и качество жизни данной категории пациентов.

**Ключевые слова:** менингиома, рецидивы, прогрессия опухоли, радикальность удаления, лучевая терапия, химиотерапия, патоморфология, прогностические маркеры, генетический статус.

## INTRACRANIAL MENINGIOMAS: CLINICAL, INTRASCOPIC AND PATHOMORPHOLOGICAL CAUSES OF RECURRENCE (LITERATURE REVIEW)

K.K. Kukanov<sup>1</sup>, O.M. Vorobeva<sup>1</sup>, Yu.M. Zbrodskaya<sup>1</sup>, E.G. Potemkina<sup>1</sup>, V.V. Ushanov<sup>2</sup>, M.M. Tastanbekov<sup>2</sup>, N.E. Ivanova<sup>1</sup>

Polenov Neurosurgical Institute – the branch of Almazov National Medical Research Centre, St. Petersburg, Russia<sup>1</sup>

12, Mayakovsky St., 191014, St. Petersburg, Russia. E-mail: outhall.88@mail.ru<sup>1</sup>

Almazov National Medical Research Centre, St. Petersburg, Russia<sup>2</sup>

2, Akkuratova St., 197341, St. Petersburg, Russia<sup>2</sup>

### Abstract

**Introduction.** Meningiomas are the second most common central nervous system (CNS) tumors in adults. Most meningiomas are benign tumors. Anaplastic and atypical meningiomas account for 25% and have a high recurrence rate even after radical tumor resection and radiotherapy. The prognosis of patients with anaplastic meningiomas remains disappointing; most of them die within the first 2 to 5 years after surgery. **Purpose:** to discuss the challenges in diagnosis and treatment of recurrent meningiomas, to identify the causes of tumor progression, and to assess the clinical features and radiographic findings as well as specific pathomorphological and molecular genetic characteristics. **Material and Methods.** We searched for publications in the Pubmed, EMBASE, Cochrane Library and eLibrary databases published between January 2000 and January 2019 on the issue of recurrent intracranial meningiomas, in particular atypical and anaplastic meningiomas. **Results.** The review systematizes data on the prognostic factors for survival, relapse-free period, and disease progression. Particular attention was paid to the radical resection of the tumor and the assessment of the grade of anaplasia. The current data on radiotherapy and drug therapy were presented. The controversial issues of approaches to the assessment of morphological prognostic criteria were discussed. The current knowledge on the most common genetic mutations in meningiomas, the prospects for their study and use for targeted therapy were presented. **Conclusion.** The management of meningioma still presents some unresolved issues. There are no optimal standards for diagnosis and treatment of patients with meningiomas that would take into account biological characteristics, including growth characteristics and molecular genetic profile. There are no clear prognostic criteria for recurrence and continuity in further management after surgical treatment, which affects the mortality rate and quality of life in this category of patients. New fundamental data that will determine a different strategy in the treatment of intracranial meningiomas are needed.

**Key words:** meningioma; recurrence; tumor progression; radiation therapy; chemotherapy; pathomorphology; prognostic markers; genetic status.

### Введение

Менингиомы – это группа преимущественно доброкачественных, медленно растущих опухолей оболочек головного мозга. Термин и анатомическая классификация, используемые и ныне, введены американским нейрохирургом Г. Кушингом в 1922 г. [1]. У взрослого населения менингиомы встречаются в 18–34 % случаев всех внутричерепных новообразований, занимая 2-е место среди всех опухолей головного мозга, уступая по частоте встречаемости лишь глиомам [2]. В США частота встречаемости менингиом составляет приблизительно 35 % первичных интракраниальных опухолей [3]. Среди жителей Санкт-Петербурга менингиомы диагностируются чаще других гистологических видов опухолей ЦНС – 1,75 на 100 тыс.; для злокачественных (анапластических) менингиом этот показатель равен 0,1 на 100 тыс. [4]. Чаще всего менингиомы возникают на 4–6-м десятилетиях жизни. У женщин менингиомы выявляются

чаще, чем у мужчин (соотношение 1,5:1), особенно среди лиц среднего возраста [2]. Половое различие связывают с экспрессией опухоли рецепторов эстрогена и прогестерона [5], андрогенов [6] и нестероидных гормонов, включая соматостатин [7]. В классификации опухолей центральной нервной системы ВОЗ (2016) используется прогностическая градация по степени анаплазии опухоли (Grade), основанная на гистологических признаках. По степени дифференцировки менингиомы разделяют на доброкачественные (типические) Grade I, атипические Grade II (проявляющие переходные качества между доброкачественными и анапластическими) и анапластические (злокачественные) Grade III. Атипические менингиомы составляют порядка 20–25 %, встречаемость анапластических (злокачественных) менингиом, по разным данным, варьирует от 1 до 6 %. Анапластические и атипические менингиомы имеют рецидивирующий тип течения заболевания даже после радикального удаления

опухоли и проведения лучевой терапии. Прогноз у больных с анапластическими менингиомами остается неутешительным, и большинство из них погибает в первые 2–5 лет после операции. [2]. В 2021 г. вышла статья-анонс, посвященная пятому изданию классификации опухолей центральной нервной системы, в которой внесены существенные изменения, повышающие роль молекулярной диагностики при опухолях ЦНС [8].

**Цель исследования** – по литературным данным оценить состояние проблемы диагностики и лечения менингиом, имеющих рецидивирующее течение, выявить причины опухолевой прогрессии, особенности клинической картины, лучевой диагностики, специфики патоморфологических и молекулярно-генетических характеристик.

### Материал и методы

Осуществлен поиск печатных работ в базах данных Pubmed, EMBASE, Cochrane Library и eLibrary, опубликованных в период с января 2000 г. по январь 2019 г., по запросу: *atypical\*[ti] AND anaplastic\*[ti] AND meningiom\*[ti] AND recurrent\*[ti] AND outcome\*[ti]*. Найдено 3 584 публикации, из них систематических обзоров 54, соответствующих требованиям международной системы PRISMA. Также в обзоре использовались наиболее значимые труды отечественных авторов по данной проблематике. Статья написана как по материалам систематических обзоров, так и по материалам значимых, на наш взгляд, работ по данной тематике за более широкий период времени (до 2000 г.); рассмотрены данные литературы, посвященные различным аспектам диагностики и лечения пациентов с рецидивами менингиом.

### Лучевая морфология

Магнитно-резонансная томография (МРТ) является методом выбора в выявлении менингиом интракраниальной локализации и рассматривается как «золотой стандарт» диагностики и оценки рас-

пространности опухолевого процесса (рис. 1). Этот метод позволяет определить локализацию, структуру, степень инвазии опухоли в прилежащие ткани, а также размер и объем образования, что особенно важно при планировании хирургического лечения и прогноза течения заболевания. При МРТ менингиомы в основном имеют изоинтенсивный сигнал на T1 и T2 ВИ либо слабо гипоинтенсивный на T1 и T2 ВИ, гомогенную структуру с относительно четкими контурами [9, 10]. Неоднородность структуры подразумевает наличие в менингиоме кист, участков кровоизлияния, петрификатов и/или собственной сосудистой сети образования. Внутривенное введение контрастного вещества при МРТ позволяет визуализировать матрикс опухоли и оценить его распространенность, что особенно важно для прогноза возможных рецидивов и продолженного роста опухоли [11]. Интенсивность накопления контрастного вещества образованием позволяет проводить корреляцию между нейровизуализационными признаками и степенью анаплазии образования [12–14]. Не менее информативным и доступным диагностическим методом первичной визуализации новообразований менингеального ряда остается КТ с контрастным усилением [12, 15]. КТ-ангиография выполняется для выявления более точных характеристик матрикса менингиомы, который представляет собой радиально расходящиеся сосуды в центральных отделах новообразования, а также для изучения венозной фазы, что чрезмерно важно для оценки вовлечения в процесс венозных синусов [9, 16]. Для определения метаболических характеристик и степени анаплазии менингиомы применяется радионуклидная диагностика (ПЭТ с метионином, ОФЭКТ с таллием) [17–19].

### Хирургическое лечение

Объем удаления опухоли, радикальность хирургического вмешательства являются важными факторами для прогноза заболевания [20]. D. Sim-

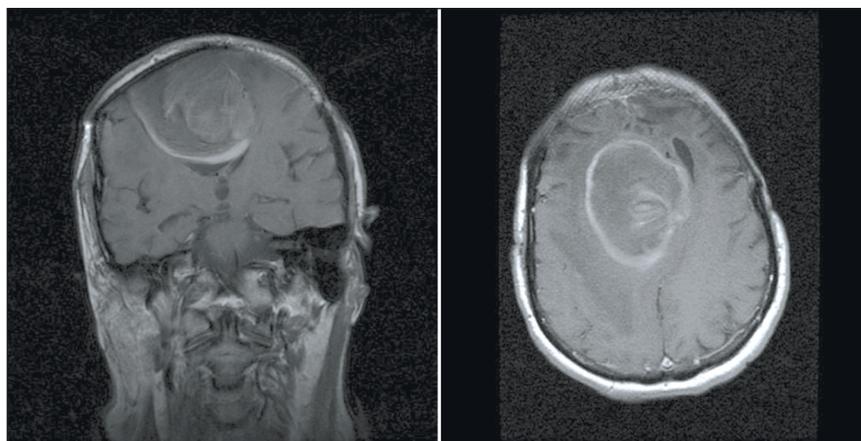


Рис. 1. МРТ головного мозга, фронтальный и горизонтальный срезы. Отмечается выраженный перифокальный отек вокруг менингиомы

Fig. 1. MRI frontal and horizontal sections. There is marked perifocal edema around the meningioma

pson (1957) предложил классификацию по степени радикальности хирургического удаления менингиом (рис. 2) [21]. В случае с менингиомами под рецидивированием следует понимать появление опухоли вновь после ее радикального, полного удаления (Simpson I, II), тогда как продолженный рост – это увеличение размеров опухоли после частичной резекции (Simpson III–V). Продолженный рост и рецидив опухоли часто ведут к повторному оперативному вмешательству, что влияет не только на качество жизни, но и на выживаемость больных.

Общая частота рецидивов и продолженного роста менингиом составляет 14–33 % [1, 4, 6, 21–24]. Изучение безрецидивной выживаемости у пациентов с менингиомами позволило установить, что менингиомы Grade I (доброкачественные) рецидивируют в 7–23 % случаев, Grade II (атипичные) – в 41–55 %, менингиомы Grade III (злокачественные) – в 72–78 %. [3, 22, 25]. В отношении рецидивирования менингиом K. Violaris et al. (2012) изучили прогностическое значение таких факторов, как локализация, гистология опухоли, а также объем резекции. Установлено, что частота рецидивов после полной резекции составила 13,8 % (из 269 пациентов), а для случаев с неполной резекцией – 46,7 % (из 84 случаев); локализация и гистология опухоли для рецидива значения не имели ( $p > 0,001$ ) [22].

К прогностическим показателям, оказывающим влияние на рецидивирование, относят: объем удаления, гистологическую структуру опухоли, ее локализацию и возраст пациента. Логично, что степень радикальности резекции прямо пропорциональна длительности безрецидивного периода и выживаемости [26]. При изучении взаимосвязи степени радикальности резекции и рецидивиро-

вания S. Oya et al. (2012) оценили 248 менингиом Grade I у 240 пациентов и выявили значимое укорочение безрецидивного периода в случае удаления опухоли Simpson IV по сравнению с Simpson I–III [27]. Более быстрый рост новообразований у пациентов с анапластическими менингиомами сопровождается не только укорочением времени «бессимптомного периода», но и более выраженной клинической симптоматикой (значительно чаще выявляются гипертензионный и эпилептический синдромы, а также бульбарные нарушения у больных с базальными субтенториальными опухолями) [28–30].

В метаанализе, проведенном R.S. Kotecha et al. [23], из 677 детей и подростков с менингиомами 518 были отобраны для анализа безрецидивной выживаемости и 547 – для анализа общей выживаемости. Многофакторный анализ показал, что пациенты, перенесшие первичную тотальную резекцию, имели лучшие безрецидивную и общую выживаемость, чем перенесшие субтотальную резекцию. Не выявлено существенных преимуществ при проведении неoadьювантной лучевой терапии с точки зрения как общей, так и безрецидивной выживаемости. У пациентов с нейрофиброматозом 2-го типа (NF2) безрецидивная выживаемость была хуже, чем у больных без нейрофиброматоза. Наблюдалось значительное изменение общей выживаемости с течением времени между пациентами с NF2 по сравнению с больных без нейрофиброматоза; хотя общая выживаемость изначально была лучше у пациентов с NF2, чем без нейрофиброматоза, общая выживаемость через 10 лет была хуже у пациентов с NF2. У пациентов с опухолями ВОЗ III степени анаплазии безрецидивная выживаемость была хуже, чем с опухолями ВОЗ I степени ( $p < 0,0001$ ) и II степени ( $p = 0,027$ ) [23].

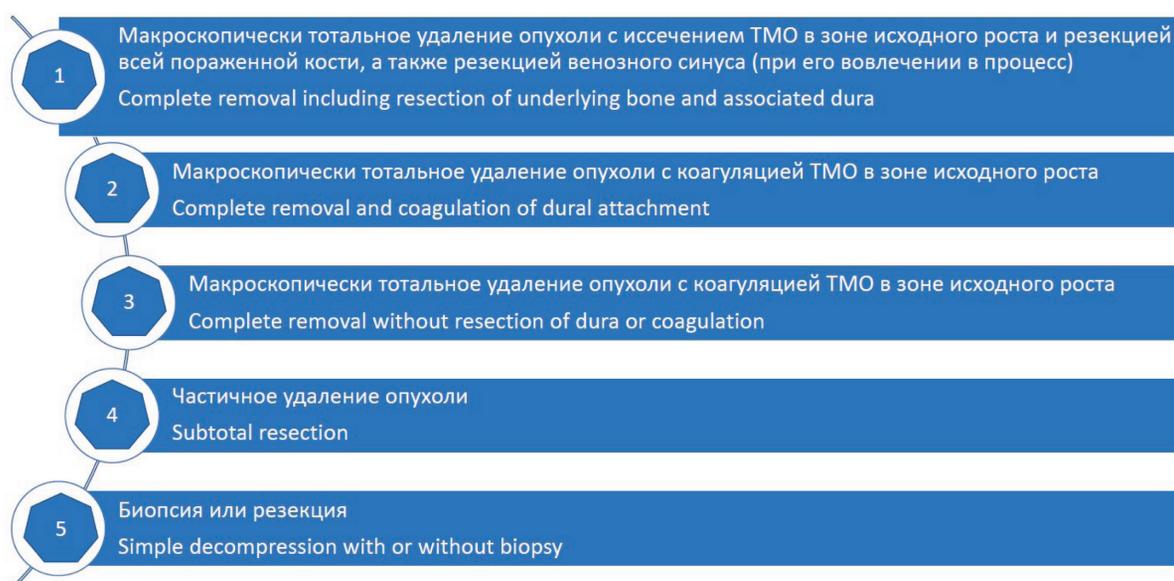


Рис. 2. Степень радикальности резекции менингиомы по Simpson  
Fig. 2. The degree of radicality of resection of a meningioma according to Simpson

### Лучевая терапия

Лучевая терапия (ЛТ) используется для лечения менингиом, не поддающихся хирургической резекции, в качестве адъювантной терапии при субтотальной или частичной резекции, а также в случаях лечения рецидивировавших или злокачественных опухолей. Целью адъювантной ЛТ является снижение частоты рецидивов. Используются как дистанционная гамма-терапия, стереотаксическая радиохирургия, так и протонная терапия. Доза ЛТ при стереотаксическом лечении менингиом Grade I обычно составляет 50 Гр, при Grade II–III – 60 Гр с ежедневными фракциями в течение 5–6 нед. Следует отметить, что на данный момент нет единого мнения о величине дозы для лечения менингиом Grade II–III. Имеются ограничения применения радиохирургических методов лечения, связанные с размером образования – рекомендованный размер опухоли менее 30 мм в диаметре. Этот вид ЛТ также не рекомендован, если опухоль прилежит к чувствительным к облучению участкам, таким как хиазма [31].

В случаях менингиом II и III степеней злокачественности существует значительно больший риск рецидива. Для менингиом Grade II с хирургическими резекциями Simpson I и II частота рецидивов через 5 лет составила 50 и 71 % соответственно [32, 33]. Пятилетняя безрецидивная выживаемость для пациентов с анапластическими менингиомами, которые не получали ЛТ, значительно хуже – 28 % после тотальной резекции и 0 % для субтотальной резекции [34]. Сочетание лучевой терапии и оперативного лечения показало снижение количества рецидивов за 6 лет с 65 до 20 % по сравнению с оперативным лечением [33]. Но есть противоречивые результаты, полученные другими группами исследователей [35].

В действующих руководствах Национальной сети по комплексному лечению рака (NCCN) для опухолей ЦНС [36] описаны рекомендации применения ЛТ при менингиомах, которые соответствуют уровню доказательности 2A. ЛТ как опцию лечения при первичном обращении следует рассматривать у всех пациентов с менингиомами Grade III, при субтотальной резекции менингиом Grade II, а также при субтотальной резекции образований Grade I, если имеется подозрение на озлокачествление. Также следует рассмотреть возможность ЛТ при любых симптоматических менингиомах Grade II. Для всех бессимптомных менингиом рекомендуется только наблюдение. Такой же точки зрения придерживаются специалисты Европейской ассоциации нейроонкологов (EANO): если у пациента отсутствуют масс-эффект и клиническая симптоматика, целесообразно придерживаться тактики наблюдения [24]. Для хирургически недоступных опухолей или при наличии противопоказаний к оперативному вмешательству рекомендуется только ЛТ. При рецидиве рекомен-

дуется операция (если она доступна), за которой следует лучевая терапия.

Следует отметить, что руководящие принципы NCCN не принимают во внимание возраст пациента, локализацию опухоли или какие-либо молекулярно-генетические маркеры, а также не дается никаких рекомендаций по выбору какого-либо из методов ЛТ.

В рекомендациях Европейской ассоциации нейроонкологии (EANO) ЛТ рекомендована для субтотально резецированных опухолей Grade I, для субтотально резецированных менингиом Grade II с доказательностью уровня C, а при их тотальной резекции – ЛТ или наблюдение. Анапластические менингиомы Grade III рекомендуется подвергать ЛТ независимо от степени резекции с доказательностью уровня B. Как и в руководствах Национального института рака (NCI), не указано влияние локализации опухоли и молекулярных маркеров на рекомендуемую стратегию лечения [24].

Следует отметить, что данные клинические рекомендации опубликованы до пересмотренной классификации ВОЗ опухолей ЦНС 2016 г. и не учитывают новые подходы в оценке степени анаплазии менингиом.

### Химиотерапия

К сожалению, интерпретация исследований, посвященных системной химиотерапии менингиом, крайне затруднительна в связи с неоднородностью дизайнов исследований (таблица). Это проявляется во включении пациентов в лечение с разными стадиями, начиная от вновь диагностированных опухолей и заканчивая опухолями, которые рецидивировали, несмотря на многочисленные операции и лучевую терапию, а в некоторых случаях – и многократные схемы химиотерапии. Неоднородность критериев ответа еще больше затрудняет сопоставление между различными исследованиями. В химиотерапии приняты стандартные критерии Макдональда, которые определяют прогрессирование заболевания как увеличение объема опухоли на 25 %; однако во многих исследованиях не были определены критерии того, что представляет собой прогрессирование опухоли (до начала исследования) [76–78]. В большинстве исследований сообщают о результатах выживаемости, но отсутствует единая система изложения полученных данных. Безрецидивная выживаемость в течение 6 мес была наиболее однородной характеристикой ответа, которую затем можно было суммировать по всем исследованиям. Уровень «рентгенологического ответа» регистрировался в тех случаях, когда он был доступен, но не был выбран в качестве основного показателя исхода, поскольку это давало мало информации о результатах лечения и дополнительно затруднялось различными мерами оценки эффективности [79].

**Суммарные сведения о результатах системной терапии менингиом**  
**Summary of the results of systemic therapy for meningiomas**

Механизм действия/ Mechanism of action	Препараты/ Drugs	Число наблюдений/ Number of cases	Степень аномалии (Grade)/ WHO grade of anaplasia (Grade)			БРВ, мес/ RFS, months	Степень «рентгенологического» ответа/ Radiological response rate						Исследования/ References	
			n/a	I	II		III	Ст/SD	МО/MR	ЧО/PR	ПО/CR	Пр/PD		
Ингибитор рибонуклеотидредуктазы/ Ribonucleotide reductase inhibitor	Препараты гидроксимочевины/ Hydroxyurea	219	51	60	37	17	2-27	130	5	2	0	0	73	Schrell U.M. [37], Newton H.B. [38], Mason W.P. [39], Rosenthal M.A. [40], Paus S. [41], Loven D. [42], Hahn B.M. [43], Weston G.J. [44], Swinnen L.J. [45], Chamberlain M.C. [46, 47]
Алкилирующее средство/ Alkylating antineoplastic agent	Темозоломид/ Temozolomide	16	-	16	-	-	5	13	0	0	0	0	3	Chamberlain M.C. [48]
Ингибитор топоизомеразы I/ Topoisomerase I inhibitor	Иринотекан/ Irinotecan	16	-	16	-	-	4,5	12	0	1	0	0	3	Chamberlain M.C. [49]
Комбинированная химиотерапия/ Combined cytotoxic chemotherapy	Циклофосфамид + адриамицин (доксирубицин) + винкристин (CAV)/ Cyclophosphamide + adriamycin (doxorubicin) + vincristine = CAV	14	-	-	-	14	54	12	0	2	0	0	0	Chamberlain M.C. [50]
Иммуномодулятор/ Immunomodulator	Интерферон-α/ Interferon-α	53	2	43	2	6	7*	32*	0*	0*	0*	0*	9*	Коба S.E. [51], Muhr C., [52], Chamberlain M.C., [53]
Антипрогестерон/ Anti-progesterone	Мифепристон/ Mifepristone	122	6	109	3	4	10 (платцебо – 12)*	16*	4*	0*	0*	0*	1*	Grunberg S.M., [54], Steven M., [55], Grunberg S.M. [56]
Агонист рецептора прогестерона/ Progesterone receptor agonist	Мегестрол/ Megestrol	9	-	8	-	1	-*	6	0	0	0	0	3	Grunberg S.M. [57]
Синтетический прогестерон/ Synthetic form of progesterone	Медрохипрогестерон/ Medroxyprogesterone	5	-	4	-	1	-*	4	0	0	0	0	1	Jaaskelainen J. [58]
Антиэстроген/ Antiestrogen	Тамоксифен/ Tamoxifen	27	-	-	-	-	15,1*	5*	0*	1*	0*	0*	0*	Markwalder T. [59], Goodwin J.W. [60]

Окончание таблицы 1/End of Table 1

Аналоги соматостатина/ Somatostatin analogs	Октреотид, Сандостатин, Пасиреотид/ Octreotide, Sandostatin, Pasireotide	58	1*	22*	6*	10*	1-5*	31	0	5	0	15	Runzi M.W. [61], Garcia-Luna P.P. [62], Jaffrain-Rea M.L. [63], Johnson D.R. [64], Chamberlain M.C. [65], Norden A.D. [66]
Ингибитор тирозинкиназы PDGFR/ Tyrosine kinase inhibitor PDGFR	Имагиниб/ Imatinib	23	-	12	5	5	2	9	0	0	0	10	Wen P.Y. [67]
Ингибитор тирозинкиназы EGFR/ Tyrosine kinase inhibitor EGFR	Эрлотиниб, гефитиниб/ Erlotinib, gefitinib,	26	-	8	10	8	10*	9	0	0	0	17	Raizer J.J. [68] Norden A. [69]
Ингибитор рибонуклеотидредуктазы + ингибитор тирозинкиназы PDGFR/ Ribonucleotide reductase inhibitor + Tyrosine kinase inhibitor PDGFR	Гидроксимочевина + Имагиниб/ Hydroxurea+ Imatinib	21	-	8	9	4	7	-*	-*	-*	-*	-*	Mason W.P. [39]
Ингибитор тирозинкиназы VEGFR + PDGFR/ Tyrosine kinase inhibitor EGFR + PDGFR	Ваталаниб, Суниитиниб/ Vatalanib, Sunitinib	57	-	-	44	13	5,2*	37	0	2	1	13	Raizer J.J. [68], Kaley T.J. [70]
Антитела к VEGF/ VEGF Antibodies	Бевацизумаб, Бевацизумаб + паклитаксел/ Bevacizumab, Bevacizumab + Paclitaxel	32	2	6	11	13	6,5-17,9*	24	4	2	0	2	Puchner M.J. [71], Goutagly S. [72], Wilson T.J. [73], Lou E. [74], Nayak L. [75]

Примечание: БРВ – безрецидивная выживаемость; Ст – стабилизация; МО – минимальный ответ; ЧО – частичный ответ; ПО – полный ответ; Пр – прогрессирующее; \* – данные о части больных отсутствуют.

Note: RFS – recurrence free survival; SD – stable disease; MR – minimal response; PR – partial response; CR – complete response; PD – progressive disease; \* – data on some patients are not available.

### Патоморфология

Патоморфологические признаки лежат в основе оценки выраженности проявлений дедифференцировки опухоли. Несмотря на собственный большой многолетний опыт в патоморфологической диагностике менингиом, нередко возникают трудности в определении степени анаплазии и расхождение заключений между разными специалистами в связи с субъективной оценкой и нечеткими патоморфологическими критериями, особенно при пограничных состояниях. Чаще не сходятся мнения патологов в случае постановки диагноза атипичной менингиомы (Grade II), несмотря на то, что в классификации ВОЗ опухолей ЦНС как от 2007, так и от 2016 г. даны вроде бы исчерпывающие и четкие установки для определения этого диагноза. Следует отметить, что расхождение мнения патологов о степени дифференцировки опухоли является частым явлением, наблюдаемым в работе с опухолями различных локализаций [80]. По классификации ВОЗ опухолей ЦНС (2016) указаны следующие критерии атипичной менингиомы (Grade II): более 4 митозов на 10 полей зрения (но менее 20) или наличие инвазии в вещество головного мозга, или выявление трех малых критериев (повышенная клеточность, солидный паттерн роста, мелкоклеточный компонент, крупные ядрышки, некрозы) (рис. 3).

По данным V. Barresi et al. (2018), среди менингиом, отнесенных к Grade II только на основании малых критериев, отмечается как рецидивное, так и безрецидивное течение неопластического процесса. Инвазия в мозг, высокая митотическая активность и наличие полей солидизации в большей степени связаны с более низкой безрецидивной выживаемостью. Авторы, получив противоречивые данные, предложили пересмотр классификации менингиом [81]. В 2021 г. вышел анонс пятой версии классификации опухолей центральной нервной системы, в которой раздел по менингиомам был дополнен данными молекулярно-генетического анализа и менингиома

с ее широким морфологическим спектром была отражена в 15 подтипах [8].

В настоящее время иммуногистохимические методы исследования операционного и биопсийного материала, в частности, выявление с помощью моноклональных антител к Ki67 (MIB-1) пролиферирующих клеток в ткани менингиомы, позволяют выявить группу пациентов с высокой вероятностью рецидива заболевания. Еще в 1999 г. H. Nakagichi et al. определили, что логарифм индекса мечения Ki67 (MIB-1) обратно пропорционален времени удваивания объема опухоли и вероятности ее рецидивирования [82]. L. Bertero et al. (2019) выявили зависимость течения заболевания от наличия или отсутствия «горячих точек» (очагов пролиферативной активности) при исследовании с Ki67 [83]. В классификации ВОЗ 2016 г. отсутствуют рекомендации по определению степени анаплазии в менингиомах на основании уровня пролиферативной активности по Ki67 [2, 84–87]. Вопрос значения уровня пролиферативной активности для определения степени анаплазии в менингиомах до сих пор остается открытым, и в классификации ВОЗ 2021 г., наконец-то, появились некоторые данные по поводу молекулярно-генетического статуса менингиом, однако ряд исследователей указывает на более широкое разнообразие генетики менингиом [88–92].

### Молекулярно-генетические факторы

Ряд авторов считает, что традиционные методы гистологического и иммуногистохимического анализа не позволяют достоверно прогнозировать риск рецидива или продолженного роста менингиом и основу изучения прогноза заболевания могут составить только генетические мутации и степень их проявлений [93]. С начала 90-х гг. известно, что в менингиомах приблизительно в половине случаев встречаются генные мутации, хромосомные перестройки, инактивирующие опухолевый супрессор NF2. Последующие исследования, основанные на

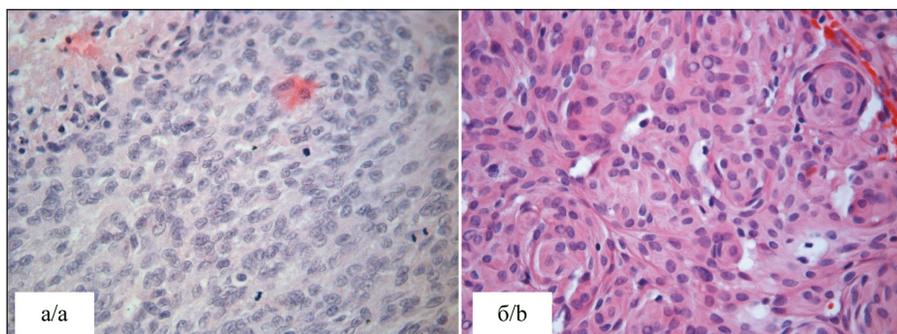


Рис. 3. Гистологическая картина менингиом разной степени анаплазии: а) менинготелиальная менингиома, Grade I – типичные концентрические структуры, слабо выраженный полиморфизм, отсутствие митозов; б) анапластическая менингиома, Grade III – солидизация тканевого рисунка, в ядрах крупные ядрышки, некроз, митозы.

Окраска гематоксилином и эозином,  $\times 400$

Fig. 3. Histological picture of meningiomas of different grade: a) meningothelial meningioma, Grade I – typical concentric structures, weak polymorphism, no mitoses; b) anaplastic meningioma, Grade III – solid tissue pattern, large nucleoli in the nuclei, necrosis and mitoses are present. Staining with hematoxylin and eosin,  $\times 400$

применении методов секвенирования следующего поколения, позволили выявить в менингиомах повторяющиеся «драйверные» мутации в генах AKT1, TRAF7, KLF4, SMO, TERT, PIK3CA [28–30, 89, 93, 94]. При этом одни молекулярные характеристики распределены среди менингиом вне очевидной связи с морфологическими, клиническими или топическими особенностями, другие исключительно тесно связаны с подобными факторами, третьи обогащены в определенных группах менингиом, но встречаются и вне их пределов. Так, некоторые подтипы менингиом (например, секреторная) отличаются облигатным присутствием определенных мутаций (мутации p.K409Q в гене KLF4 и мутаций в 3' конце гена TRAF7). Известно, что секреторные менингиомы характеризуются выраженным перитуморальным отеком мозговой ткани, что обладает клинической значимостью. Наличие мутации p.K409Q среди менингиом патогномонично для секреторного подтипа, а повреждения TRAF7 встречаются и в других менингиомах [28, 89].

Сравнительно редкие мутации в генах AKT, PIK3CA, SMO встречаются преимущественно в менингиомах основания черепа – области, труднодоступной для хирургического лечения и проблематичной даже для радиотерапии [29, 95]. Более детальное изучение таких опухолей может вскрыть более тонкие взаимосвязи между генотипом и фенотипом опухолей, например, показано, что мутации в гене SMO преимущественно ассоциированы с образованиями, возникающими в области обонятельного бугорка [29]. В клиническую онкологию постепенно начинают входить препараты, ингибирующие данные молекулы: PIK3CA (бупарлисиб, алпелисиб), SMO (висмодегиб), AKT (AZD5363, ипатасертиб) [96–98]. Существуют единичные предварительные сообщения о хороших результатах таргетной терапии опухолей с данными мутациями. Так как локализация в области основания черепа может осложнить не только планирование радикальной операции, но даже и биопсию, попытка выделить сочетание клинических, нейровизуализационных и прочих данных, которые могли бы послужить предикторами или суррогатными маркерами высокой вероятности наличия мутаций-мишеней к таргетным препаратам, кажется чрезвычайно заманчивой. Некоторые мутации обладают известной прогностической цен-

ностью. Так, мутации в промоторе TERT связаны с более высоким риском рецидива и более низкой выживаемостью [90, 99]. Эпигенетические изменения могут указывать на риск рецидива менингиом [91, 94, 100–103]. В последних публикациях предлагаются схемы стратификации риска на основе подгрупп метилирования ДНК [92, 104].

### Заключение

Имеется обширная база исследований, посвященных изучению и уточнению диагностической и прогностической значимости отдельных клинических характеристик менингиом, влиянию степени радикальности хирургического удаления опухоли, а также применению ЛТ и химиотерапии у пациентов с разной степенью анаплазии менингиом, но они противоречивы и не могут ответить на многие вопросы, особенно при менингиомах с рецидивирующим течением. Обширный арсенал лучевой диагностики направлен в основном на первичную диагностику менингиом и оценку характеристик, связанных с риском оперативного вмешательства, но практически не уделяется внимание прогностическим факторам риска рецидивов. Не до конца изучена роль адьювантных методов лечения (химиотерапия, лучевая терапия и, в частности, радиохирurgia) при рецидивах интракраниальных менингиом. Существующий принцип градации менингиом по степени анаплазии (Grade), опирающийся на данные световой микроскопии, не всегда объективен и имеет различную интерпретацию у разных специалистов. Отсутствие четких патоморфологических критериев определения степени анаплазии менингиом затрудняет прогнозирование течения заболевания и определение дальнейшей тактики лечения. Таким образом, проблема ведения больных с рецидивами менингиом далека до решения, отсутствуют оптимальные стандарты диагностики и лечения данной группы пациентов, учитывающие биологические особенности, в том числе особенности роста, молекулярно-генетический профиль. Нет четких прогностических критериев рецидива и преимущества в дальнейшей курации после хирургического лечения, что влияет на уровень смертности и качество жизни пациентов. Необходимы новые фундаментальные данные, которые определяют иную стратегию в лечении внутричерепных менингиом.

### ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Cushing H. The meningiomas (dural endotheliomas): their source and favored seats of origin (Cavendish Lecture). *Brain*. 1922 Oct; 45(2): 282–316. doi: 10.1093/brain/45.2.282.
2. Louis D.N., Perry A., Reifenberger G., von Deimling A., Figarella-Branger D., Cavenee W.K., Ohgaki H., Wiestler O.D., Kleihues P., Ellison D.W. The 2016 World Health Organization Classification of Tumors of the Central Nervous System: a summary. *Acta Neuropathol*. 2016; 131(6): 803–20. doi: 10.1007/s00401-016-1545-1.
3. Ostrom Q.T., Patil N., Cioffi G., Waite K., Kruchko C., Barnholtz-Sloan J.S. CBTRUS Statistical Report: Primary Brain and Other Central

Nervous System Tumors Diagnosed in the United States in 2013–2017. *Neuro Oncol*. 2020; 22. doi: 10.1093/neuonc/noaa200.

4. Улитин А.Ю., Олюшин В.Е., Поляков И.В. Эпидемиология первичных опухолей головного мозга в Санкт-Петербурге. Вопросы нейрохирургии им. Н.Н. Бурденко. 2005; 1: 6–12. [Ulitin A.Ju., Oljushin V.E., Poljakov I.V. Epidemiology of primary brain tumors in St. Petersburg. *Zhurnal «Voprosy neirohirurgii» imeni N.N. Burdenko*. 2005; 1: 6–12. (in Russian)].

5. Leães C.G., Meurer R.T., Coutinho L.B., Ferreira N.P., Pereira-Lima J.F., da Costa Oliveira M. Immunohistochemical expression of aromatase and estrogen, androgen and progesterone receptors in normal

- and neoplastic human meningeal cells. *Neuropathology*. 2010; 30(1): 44–9. doi: 10.1111/j.1440-1789.2009.01047.x.
6. Carroll R.S., Zhang J., Dashner K., Black P.M. Progesterone and glucocorticoid receptor activation in meningiomas. *Neurosurgery*. 1995; 37(1): 92–7. doi: 10.1227/00006123-199507000-00014.
  7. Reubi J.C., Maurer R., Kljij J.G., Stefanko S.Z., Foekens J.A., Blaauw G., Blankenstein M.A., Lamberts S.W. High incidence of somatostatin receptors in human meningiomas: biochemical characterization. *J Clin Endocrinol Metab*. 1986; 63(2): 433–8. doi: 10.1210/jcem-63-2-433.
  8. Louis D.N., Perry A., Wesseling P., Brat D.J., Cree I.A., Figarella-Branger D., Hawkins C., Ng H.K., Pfister S.M., Reifjenberger G., Soffiotti 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): 1231–51. doi: 10.1093/neuonc/noab106.
  9. Kumaev S.M., Kumaev S.B. Лучевая диагностика заболеваний головного мозга. МЕДпресс-информ. 2018. 136 с. [Kumaev S.M., Kumaev S.V. Radiation diagnostics of brain diseases. MEDpress-inform. 2018. 136 p. (in Russian)].
  10. Осборн А., Зальцман К., Завери М. Лучевая диагностика. Головной мозг. Издательство Панфилова. 2018. 1216 с. [Osborn A., Zal'tsman K., Zaveri M. Radiation diagnostics. Brain. Izdatel'stvo Panfilova. 2018. 1216 p. (in Russian)].
  11. Kleinschmidt-DeMasters B.K., Rodriguez F., Tihan T. Diagnostic pathology: Neuropathology (2nd edition). Elsevier. 2016. 864 p.
  12. Кротенкова М. Б., Брюхов В. В., Морозова С. Н. Современные технологии нейровизуализации (лекция). Радиология-Практика. 2017; 2(62): 47–63. [Krotenkova M. B., Bryukhov V. V., Morozova S. N. Modern technologies of neuroimaging (lecture). Radiology-Practice. 2017; 2(62): 47–63. (in Russian)].
  13. Кривошапкин А. Л., Сергеев Г. С., Курбатов В. П., Гайтан А. С., Душобаяв А. Р., Пятов С. М., Мишинов С. В., Кальнеус Л. Е., Янченко А. А., Волков А. М. Предоперационная верификация гистологического типа опухолей мозговых оболочек по данным магнитно-резонансной томографии. *Нейрохирургия*. 2017; (3): 11–9. [Krivoschapkin A. L., Sergeev G. S., Kurbatov V. P., Gaitan A. S., Duishobaev A. R., Pyatov S. M., Mishinov S. V., Kal'neus L. E., Yanchenko A. A., Volkov A. M. Preoperative verification of histological type of meningeal tumors using magnetic resonance imaging data. *Russian Journal of Neurosurgery*. 2017; (3): 11–9. (in Russian)].
  14. Бывальцев В. А., Степанов И. А., Кичигин А. И., Антипина С. Л. Возможности диффузно-взвешенной МРТ в дифференциальной диагностике степени злокачественности менингиом головного мозга. *Сибирский онкологический журнал*. 2017; 16(3): 19–26. [Byvaltsev V. A., Stepanov I. A., Kichigin A. I., Antipina S. L. Diffusion-weighted MRI in the differential diagnosis of brain meningiomas. *Siberian Journal of Oncology*. 2017; 16(3): 19–26. (in Russian)]. doi: 10.21294/1814-4861-2017-16-3-19-26.
  15. Хостен Н., Либиг Т. Компьютерная томография головы и позвоночника. МЕДпресс-информ. 2017. 576 с. [Khosten N., Libig T. Computed tomography of the head and spine. MEDpress-inform. 2017. 576 p. (in Russian)].
  16. Яковленко Ю. Г., Молдованов В. А., Арасланова Л. В., Блинов И. М., Суханова О. П. Предоперационная оценка венозной системы при удалении парасагитальной менингиомы. *Медицинский вестник Юга России*. 2019; 10(1): 79–83. [Yakovlenko Yu. G., Moldovanov V. A., Araslanova L. V., Blinov I. M., Suhanova O. P. Preoperative evaluation of the venous system during the surgery of parasagittal meningioma. *Medical Herald of the South of Russia*. 2019; 10(1): 79–83. (in Russian)]. doi: 10.21886/2219-8075-2019-10-1-79-83.
  17. Сердюченко В. В., Аниселес А. А. Радионуклидная диагностика с нейротропными радиофармпрепаратами. *Инфра-М*. 2016. 128 с. [Serduchenko V. V., Anisheles A. A. Radionuclide diagnostics with neurotropic radiopharmaceuticals. *Infra-M*. 2016. 128 p. (in Russian)].
  18. Бродская З. Л., Скворцова Т. Ю., Малахова Е., Гурчин А. Ф., Панфиленко А. Ф., Медведев С. В. ПЭТ-диагностика внутричерепных менингиом. *Медицинская визуализация*. 2012; 2: 18–29. [Brodskaya Z., Skvortsova T., Malakhova E., Gurchin A., Panfilenko A., Medvedev S. PET diagnostics of intracranial meningiomas. *Medical Visualization*. 2012; 2: 18–29. (in Russian)].
  19. Шмырев В., Васильев А., Рудас М., Язвенко А., Оверченко К. Позитронно-эмиссионная томография в неврологической практике. *Кремлевская медицина. Клинический вестник*. 2017; 1(4): 77–81. [Shmyrev V., Vasil'ev A., Rudas M., Jazvenko A., Overchenko K. Positron emission tomography in neurological practice. *Kremlevskaya meditsina. Klinicheskii vestnik*. 2017; 1(4): 77–81. (in Russian)].
  20. Yao A., Sarkiss C.A., Lee J., Zazour H.K., Shrivastava R.K. Surgical limitations in convexity meningiomas en-plaque: Is radical resection necessary? *J Clin Neurosci*. 2016; 27: 28–33. doi: 10.1016/j.jocn.2015.06.033.
  21. Simpson D. The recurrence of intracranial meningiomas after surgical treatment. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1957; 20(1): 22–39. doi: 10.1136/jnnp.20.1.22.
  22. Violaris K., Katsarides V., Sakellariou P. The Recurrence Rate in Meningiomas: Analysis of Tumor Location, Histological Grading, and Extent of Resection. *Open J Modern Neurosurg*. 2012; 2: 6–10. doi: 10.4236/ojmn.2012.21002.
  23. Kotecha R.S., Pascoe E.M., Rushing E.J., Rorke-Adams L.B., Zwerdling T., Gao X., Li X., Greene S., Amirjamshidi A., Kim S.K., Lima M.A., Hung P.C., Lakhdar F., Mehta N., Liu Y., Devi B.I., Sudhir B.J., Lund-Johansen M., Gjerris F., Cole C.H., Gottardo N.G. Meningiomas in children and adolescents: a meta-analysis of individual patient data. *Lancet Oncol*. 2011; 12(13): 1229–39. doi: 10.1016/S1470-2045(11)70275-3.
  24. Goldbrunner R., Minniti G., Preusser M., Jenkinson M.D., Sallabanda K., Houdart E., von Deimling A., Stavrinou P., Lefranc F., Lund-Johansen M., Moyal E.C., Brandsma D., Henriksson R., Soffiotti R., Weller M. EANO guidelines for the diagnosis and treatment of meningiomas. *Lancet Oncol*. 2016; 17(9): 383–91. doi: 10.1016/S1470-2045(16)30321-7.
  25. Rogers L., Barani L., Chamberlain M., Kaley T.J., McDermott M., Raizer J., Schiff D., Weber D.C., Wen P.Y., Vogelbaum M.A. Meningiomas: knowledge base, treatment outcomes, and uncertainties. A RANO review. *J Neurosurg*. 2015; 122(1): 4–23. doi: 10.3171/2014.7.JNS131644.
  26. Buerki R.A., Horbinski C.M., Kruser T., Horowitz P.M., James C.D., Lukas R.V. An overview of meningiomas. *Future Oncol*. 2018; 14(21): 2161–77. doi: 10.2217/fon-2018-0006.
  27. Oya S., Kawai K., Nakatomi H., Saito N. Significance of Simpson grading system in modern meningioma surgery: integration of the grade with MIB-1 labeling index as a key to predict the recurrence of WHO Grade I meningiomas. *J Neurosurg*. 2012; 117(1): 121–8. doi: 10.3171/2012.3.JNS111945.
  28. Reuss D.E., Piro R.M., Jones D.T., Simon M., Ketter R., Kool M., Becker A., Sahm F., Pusch S., Meyer J., Hagenlocher C., Schweizer L., Capper D., Kickingereder P., Mucha J., Koelsche C., Jäger N., Santarius T., Tarpey P.S., Stephens P.J., Andrew Futreal P., Wellenreuther R., Kraus J., Lenartz D., Herold-Mende C., Hartmann C., Mawrin C., Giese N., Eils R., Collins V.P., König R., Wiesler O.D., Pfister S.M., von Deimling A. Secretory meningiomas are defined by combined KLF4 K409Q and TRAF7 mutations. *Acta Neuropathol*. 2013; 125(3): 351–8. doi: 10.1007/s00401-013-1093-x.
  29. Strickland M.R., Gill C.M., Nayyar N., D'Andrea M.R., Thiede C., Juratli T.A., Schackert G., Borger D.R., Santagata S., Frosch M.P., Cahill D.P., Brastianos P.K., Barker F.G. Targeted sequencing of SMO and AKT1 in anterior skull base meningiomas. *J Neurosurg*. 2017; 127(2): 438–44. doi: 10.3171/2016.8.JNS161076.
  30. Yesilöz Ü., Kirches E., Hartmann C., Scholz J., Kropf S., Sahm F., Nakamura M., Mawrin C. Frequent AKT1E17K mutations in skull base meningiomas are associated with mTOR and ERK1/2 activation and reduced time to tumor recurrence. *Neuro Oncol*. 2017; 19(8): 1088–96. doi: 10.1093/neuonc/nox018.
  31. Walcott B.P., Nahed B.V., Brastianos P.K., Loeffler J.S. Radiation Treatment for WHO Grade II and III Meningiomas. *Front Oncol*. 2013; 3: 227. doi: 10.3389/fonc.2013.00227.
  32. Aghi M.K., Carter B.S., Cosgrove G.R., Ojemann R.G., Amin-Hanjani S., Martuza R.L., Curry W.T. Jr., Barker F.G. Long-term recurrence rates of atypical meningiomas after gross total resection with or without postoperative adjuvant radiation. *Neurosurgery*. 2009; 64(1): 56–60; discussion 60. doi: 10.1227/01.NEU.0000330399.55586.63.
  33. Komotar R.J., Iorgulescu J.B., Raper D.M., Holland E.C., Beal K., Bilsky M.H., Brennan C.W., Tabar V., Sherman J.H., Yamada Y., Gutin P.H. The role of radiotherapy following gross-total resection of atypical meningiomas. *J Neurosurg*. 2012; 117(4): 679–86. doi: 10.3171/2012.7.JNS112113.
  34. Dziuk T.W., Woo S., Butler E.B., Thornby J., Grossman R., Dennis W.S., Lu H., Carpenter L.S., Chiu J.K. Malignant meningioma: an indication for initial aggressive surgery and adjuvant radiotherapy. *J Neurooncol*. 1998; 37(2): 177–88. doi: 10.1023/a:1005853720926.
  35. Rogers L., Barani L., Chamberlain M., Kaley T.J., McDermott M., Raizer J., Schiff D., Weber D.C., Wen P.Y., Vogelbaum M.A. Meningiomas: knowledge base, treatment outcomes, and uncertainties. A RANO review. *J Neurosurg*. 2015; 122(1): 4–23. doi: 10.3171/2014.7.JNS131644.
  36. Central Nervous System Cancers [Internet]. NCCN Guidelines; 2021. URL: <http://nccn.org/> [cited 2021 Dec 27].
  37. Schrell U.M., Rittig M.G., Anders M., Koch U.H., Marschalek R., Kiesewetter F., Fahlbusch R. Hydroxyurea for treatment of unresectable and recurrent meningiomas. II. Decrease in the size of meningiomas in patients treated with hydroxyurea. *J Neurosurg*. 1997; 86(5): 840–4. doi: 10.3171/jns.1997.86.5.0840.
  38. Newton H.B., Slivka M.A., Stevens C. Hydroxyurea chemotherapy for unresectable or residual meningioma. *J Neurooncol*. 2000; 49(2): 165–70. doi: 10.1023/a:1026770624783.
  39. Mason W.P., Gentili F., Macdonald D.R., Hariharan S., Cruz C.R., Abrey L.E. Stabilization of disease progression by hydroxyurea in patients with recurrent or unresectable meningioma. *J Neurosurg*. 2002; 97(2): 341–6. doi: 10.3171/jns.2002.97.2.0341.

40. Rosenthal M.A., Ashley D.L., Cher L. Treatment of high risk or recurrent meningiomas with hydroxyurea. *J Clin Neurosci.* 2002; 9(2): 156–8. doi: 10.1054/jocn.2001.1019.

41. Paus S., Klockgether T., Urbach H., Schlegel U. Meningioma of the optic nerve sheath: treatment with hydroxyurea. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2003 Sep; 74(9): 1348–50. doi: 10.1136/jnnp.74.9.1348-a.

42. Loven D., Hardoff R., Sever Z.B., Steinmetz A.P., Gornish M., Rappaport Z.H., Fenig E., Ram Z., Sulkes A. Non-resectable slow-growing meningiomas treated by hydroxyurea. *J Neurooncol.* 2004; 67(1–2): 221–6. doi: 10.1023/b:neon.0000021827.85754.8e.

43. Hahn B.M., Schrell U.M., Sauer R., Fahlbusch R., Ganslandt O., Grabenbauer G.G. Prolonged oral hydroxyurea and concurrent 3d-conformal radiation in patients with progressive or recurrent meningioma: results of a pilot study. *J Neurooncol.* 2005; 74(2): 157–65. doi: 10.1007/s11060-004-2337-3.

44. Weston G.J., Martin A.J., Mufti G.J., Strong A.J., Gleeson M.J. Hydroxyurea treatment of meningiomas: a pilot study. *Skull Base.* 2006; 16(3): 157–60. doi: 10.1055/s-2006-949518.

45. Swinnen L.J., Rankin C., Rushing E.J., Laura H.F., Damek D.M., Barger G.R. Phase II study of hydroxyurea for unresectable meningioma (Southwest Oncology Group S9811). *J Clin Oncol.* 2009; 27(15): 2063. doi: 10.1200/jco.2009.27.15.suppl.2063.

46. Chamberlain M.C., Johnston S.K. Hydroxyurea for recurrent surgery and radiation refractory meningioma: a retrospective case series. *J Neurooncol.* 2011; 104(3): 765–71. doi: 10.1007/s11060-011-0541-5.

47. Chamberlain M.C. Hydroxyurea for recurrent surgery and radiation refractory high-grade meningioma. *J Neurooncol.* 2012; 107(2): 315–21. doi: 10.1007/s11060-011-0741-z.

48. Chamberlain M.C., Tsao-Wei D.D., Groshen S. Temozolomide for treatment-resistant recurrent meningioma. *Neurology.* 2004; 62(7): 1210–2. doi: 10.1212/01.wnl.0000118300.82017.f4.

49. Chamberlain M.C., Tsao-Wei D.D., Groshen S. Salvage chemotherapy with CPT-11 for recurrent meningioma. *J Neurooncol.* 2006; 78(3): 271–6. doi: 10.1007/s11060-005-9093-x.

50. Chamberlain M.C. Adjuvant combined modality therapy for malignant meningiomas. *J Neurosurg.* 1996; 84(5): 733–6. doi: 10.3171/jns.1996.84.5.0733.

51. Kaba S.E., DeMonte F., Bruner J.M., Kyritsis A.P., Jaeckle K.A., Levin V., Yung W.K. The treatment of recurrent unresectable and malignant meningiomas with interferon alpha-2B. *Neurosurgery.* 1997; 40(2): 271–5. doi: 10.1097/00006123-199702000-00007.

52. Muhr C., Gudjonsson O., Lilja A., Hartman M., Zhang Z.J., Långström B. Meningioma treated with interferon-alpha, evaluated with [(11)C]-L-methionine positron emission tomography. *Clin Cancer Res.* 2001; 7(8): 2269–76.

53. Chamberlain M.C., Glantz M.J. Interferon-alpha for recurrent World Health Organization grade 1 intracranial meningiomas. *Cancer.* 2008; 113(8): 2146–51. doi: 10.1002/cncr.23803.

54. Grunberg S.M., Weiss M.H., Spitz I.M., Ahmadi J., Sadun A., Russell C.A., Lucci L., Stevens L.L. Treatment of unresectable meningiomas with the antiprogestone agent mifepristone. *J Neurosurg.* 1991; 74(6): 861–6. doi: 10.3171/jns.1991.74.6.0861.

55. Steven M., Grunberg C.R., Townsend J. Phase III double-blind randomized placebo-controlled study of mifepristone (RU) for the treatment of unresectable meningioma. *Proc Am Soc Clin Oncol.* 2001.

56. Grunberg S.M., Weiss M.H., Russell C.A., Spitz I.M., Ahmadi J., Sadun A., Sitruk-Ware R. Long-term administration of mifepristone (RU486): clinical tolerance during extended treatment of meningioma. *Cancer Invest.* 2006; 24(8): 727–33. doi: 10.1080/07357900601062339.

57. Grunberg S.M., Weiss M.H. Lack of efficacy of megestrol acetate in the treatment of unresectable meningioma. *J Neurooncol.* 1990; 8(1): 61–5. doi: 10.1007/BF00182088.

58. Jääskeläinen J., Laasonen E., Kärkkäinen J., Haltia M., Troupp H. Hormone treatment of meningiomas: lack of response to medroxyprogesterone acetate (MPA). A pilot study of five cases. *Acta Neurochir (Wien).* 1986; 80(1–2): 35–41. doi: 10.1007/BF01809555.

59. Markwalder T.M., Seiler R.W., Zava D.T. Antiestrogenic therapy of meningiomas—a pilot study. *Surg Neurol.* 1985; 24(3): 245–9. doi: 10.1016/0090-3019(85)90030-8.

60. Goodwin J.W., Crowley J., Eyre H.J., Stafford B., Jaeckle K.A., Townsend J.J. A phase II evaluation of tamoxifen in unresectable or refractory meningiomas: a Southwest Oncology Group study. *J Neurooncol.* 1993; 15(1): 75–7. doi: 10.1007/BF01050266.

61. Rünzi M.W., Jaspers C., Windeck R., Benker G., Mehdorn H.M., Reinhardt V., Reinwein D. Successful treatment of meningioma with octreotide. *Lancet.* 1989; 1(8646): 1074. doi: 10.1016/s0140-6736(89)92465-3.

62. Garcia-Luna P.P., Relimpio F., Pumar A., Pereira J.L., Leal-Cerro A., Trujillo F., Cortés A., Astorga R. Clinical use of octreotide in unresectable meningiomas. A report of three cases. *J Neurosurg Sci.* 1993; 37(4): 237–41.

63. Jaffrain-Rea M.L., Minniti G., Santoro A., Bastianello S., Tamburrano G., Gulino A., Cantore G. Visual improvement during octreotide therapy in a case of episeptal meningioma. *Clin Neurol Neurosurg.* 1998; 100(1): 40–3. doi: 10.1016/s0303-8467(97)00110-8.

64. Johnson D.R., Kimmel D.W., Burch P.A., Cascino T.L., Giannini C., Wu W., Buckner J.C. Phase II study of subcutaneous octreotide in adults with recurrent or progressive meningioma and meningeal hemangiopericytoma. *Neuro Oncol.* 2011; 13(5): 530–5. doi: 10.1093/neuonc/nor044.

65. Chamberlain M.C., Glantz M.J., Fadul C.E. Recurrent meningioma: salvage therapy with long-acting somatostatin analogue. *Neurology.* 2007; 69(10): 969–73. doi: 10.1212/01.wnl.00000271382.62776.b7.

66. Norden A.D., Ligon K.L., Hammond S.N., Muzikansky A., Reardon D.A., Kaley T.J., Batchelor T.T., Plotkin S.R., Raizer J.J., Wong E.T., Drappatz J., Lesser G.J., Haidar S., Beroukhi R., Lee E.Q., Doherty L., Lafrankie D., Gaffey S.C., Gerard M., Smith K.H., McCluskey C., Phuphanich S., Wen P.Y. Phase II study of monthly pasireotide LAR (SOM230C) for recurrent or progressive meningioma. *Neurology.* 2015; 84(3): 280–6. doi: 10.1212/WNL.0000000000001153.

67. Wen P.Y., Yung W.K., Lamborn K.R., Norden A.D., Cloughesy T.F., Abrey L.E., Fine H.A., Chang S.M., Robins H.I., Fink K., Deangelis L.M., Mehta M., Di Tomaso E., Drappatz J., Kesari S., Ligon K.L., Aldape K., Jain R.K., Stiles C.D., Egorin M.J., Prados M.D. Phase II study of imatinib mesylate for recurrent meningiomas (North American Brain Tumor Consortium study 01-08). *Neuro Oncol.* 2009; 11(6): 853–60. doi: 10.1215/15228517-2009-010.

68. Raizer J.J., Abrey L.E., Lassman A.B., Chang S.M., Lamborn K.R., Kuhn J.G., Yung W.K., Gilbert M.R., Aldape K.D., Wen P.Y., Fine H.A., Mehta M., Deangelis L.M., Lieberman F., Cloughesy T.F., Robins H.I., Dancey J., Prados M.D.; North American Brain Tumor Consortium. A phase I trial of erlotinib in patients with nonprogressive glioblastoma multiforme post-radiation therapy, and recurrent malignant gliomas and meningiomas. *Neuro Oncol.* 2010; 12(1): 87–94. doi: 10.1093/neuonc/nop017.

69. Norden A.D., Raizer J.J., Abrey L.E., Lamborn K.R., Lassman A.B., Chang S.M., Yung W.K., Gilbert M.R., Fine H.A., Mehta M., Deangelis L.M., Cloughesy T.F., Robins H.I., Aldape K., Dancy J., Prados M.D., Lieberman F., Wen P.Y. Phase II trials of erlotinib or gefitinib in patients with recurrent meningioma. *J Neurooncol.* 2010; 96(2): 211–7. doi: 10.1007/s11060-009-9948-7.

70. Kaley T.J., Wen P., Schiff D., Ligon K., Haidar S., Karimi S., Lassman A.B., Nolan C.P., DeAngelis L.M., Gavriliovic I., Norden A., Drappatz J., Lee E.Q., Purow B., Plotkin S.R., Batchelor T., Abrey L.E., Omuro A. Phase II trial of sunitinib for recurrent and progressive atypical and anaplastic meningioma. *Neuro Oncol.* 2015; 17(1): 116–21. doi: 10.1093/neuonc/nou148.

71. Puchner M.J.A., Hans V.H., Harati A., Lohmann F., Glas M., Herlinger U. Bevacizumab-induced regression of anaplastic meningioma. *Ann Oncol.* 2010; 21(12): 2445–6. doi: 10.1093/annonc/mdq634.

72. Goutagny S., Raymond E., Sterkers O., Colombani J.M., Kalamarides M. Radiographic regression of cranial meningioma in a NF2 patient treated by bevacizumab. *Ann Oncol.* 2011; 22(4): 990–1. doi: 10.1093/annonc/mdr012.

73. Wilson T.J., Heth J.A. Regression of a meningioma during paclitaxel and bevacizumab therapy for breast cancer. *J Clin Neurosci.* 2012; 19(3): 468–9. doi: 10.1016/j.jocn.2011.07.024.

74. Lou E., Sumrall A.L., Turner S., Peters K.B., Desjardins A., Vredenburgh J.J., McLendon R.E., Herndon J.E., McSherry F., Norfleet J., Friedman H.S., Reardon D.A. Bevacizumab therapy for adults with recurrent/progressive meningioma: a retrospective series. *J Neurooncol.* 2012; 109(1): 63–70. doi: 10.1007/s11060-012-0861-0.

75. Nayak L., Iwamoto F.M., Rudnick J.D., Norden A.D., Lee E.Q., Drappatz J., Omuro A., Kaley T.J. Atypical and anaplastic meningiomas treated with bevacizumab. *J Neurooncol.* 2012; 109(1): 187–93. doi: 10.1007/s11060-012-0886-4.

76. Macdonald D.R., Cascino T.L., Schold S.C. Jr., Cairncross J.G. Response criteria for phase II studies of supratentorial malignant glioma. *J Clin Oncol.* 1990; 8(7): 1277–80. doi: 10.1200/JCO.1990.8.7.1277.

77. Wen P.Y., Macdonald D.R., Reardon D.A., Cloughesy T.F., Sorensen A.G., Galanis E., Degroot J., Wick W., Gilbert M.R., Lassman A.B., Tsien C., Mikkelsen T., Wong E.T., Chamberlain M.C., Stupp R., Lamborn K.R., Vogelbaum M.A., van den Bent M.J., Chang S.M. Updated response assessment criteria for high-grade gliomas: response assessment in neuro-oncology working group. *J Clin Oncol.* 2010; 28(11): 1963–72. doi: 10.1200/JCO.2009.26.3541.

78. Quant E.C., Wen P.Y. Response assessment in neuro-oncology. *Curr Oncol Rep.* 2011; 13(1): 50–6. doi: 10.1007/s11912-010-0143-y.

79. Kaley T., Barani I., Chamberlain M., McDermott M., Panageas K., Raizer J., Rogers L., Schiff D., Vogelbaum M., Weber D., Wen P. Historical benchmarks for medical therapy trials in surgery- and radiation-refractory meningioma: a RANO review. *Neuro Oncol.* 2014; 16(6): 829–40. doi: 10.1093/neuonc/not330.

80. Каприн А.Д., Иванов С.А., Клименко А.А. Рак предстательной железы: новые возможности в диагностике локализованных и местнораспространенных форм заболевания. Андрология и генитальная хирургия. 2006; 7(2): 14–9. [Kaprin A.D., Ivanov S.A., Klimenko A.A. Prostate cancer: new opportunities in the diagnosis of localized and locally advanced forms of the disease. *Andrology and Genital Surgery*. 2006; 7(2): 14–9. (in Russian)].
81. Barresi V., Lioni S., Caliri S., Caffo M. Histopathological features to define atypical meningioma: What does really matter for prognosis? *Brain Tumor Pathol*. 2018; 35(3): 168–80. doi: 10.1007/s10014-018-0318-z.
82. Nakaguchi H., Fujimaki T., Matsuno A., Matsuura R., Asai A., Suzuki I., Sasaki T., Kirino T. Postoperative residual tumor growth of meningioma can be predicted by MIB-1 immunohistochemistry. *Cancer*. 1999; 85(10): 2249–54.
83. Bertero L., Dalla Dea G., Osella-Abate S., Botta C., Castellano I., Morra I., Pollo B., Calatozzolo C., Patriarca S., Mantovani C., Rudà R., Tardivo V., Zenga F., Garbossa D., Papotti M., Soffietti R., Ricardi U., Cassoni P. Prognostic Characterization of Higher-Grade Meningiomas: A Histopathological Score to Predict Progression and Outcome. *J Neuro-pathol Exp Neurol*. 2019; 78(3): 248–56. doi: 10.1093/jnen/nly127.
84. Shan B., Zhang J., Song Y., Xu J. Prognostic factors for patients with World Health Organization grade III meningiomas treated at a single center. *Medicine (Baltimore)*. 2017; 96(26). doi: 10.1097/MD.0000000000007385.
85. Li B., Tao B., Bai H., Zhong J., Wu X., Shi J., Sun H., Li S. Papillary meningioma: an aggressive variant meningioma with clinical features and treatment: a retrospective study of 10 cases. *Int J Neurosci*. 2016; 126(10): 878–87. doi: 10.3109/00207454.2015.1077833.
86. Surov A., Hamerla G., Meyer H.J., Winter K., Schob S., Fiedler E. Whole lesion histogram analysis of meningiomas derived from ADC values. Correlation with several cellularity parameters, proliferation index KI67, nucleic content, and membrane permeability. *Magn Reson Imaging*. 2018; 51: 158–62. doi: 10.1016/j.mri.2018.05.009.
87. Surov A., Meyer H.J., Wienke A. Associations between apparent diffusion coefficient (ADC) and KI67 in different tumors: a meta-analysis. Part 1: ADCmean. *Oncotarget*. 2017; 8(43): 75434–44. doi: 10.18632/oncotarget.20406.
88. Bi W.L., Greenwald N.F., Abedalthagafi M., Wala J., Gibson W.J., Agarwalla P.K., Horowitz P., Schumacher S.E., Esaulova E., Mei Y., Chevalier A., Ducar M., Thorner A.R., van Hummelen P., Stemmer-Rachamimov A., Artyomov M., Al-Mefty O., Dunn G.P., Santagata S., Dunn I.F., Beroukhi R. Genomic landscape of high-grade meningiomas. *NPJ Genom Med*. 2017; 2: 15. doi: 10.1038/s41525-017-0014-7.
89. Clark V.E., Erson-Omay E.Z., Serin A., Yin J., Cotney J., Ozduman K., Avşar T., Li J., Murray P.B., Henegariu O., Yilmaz S., Günel J.M., Carrión-Grant G., Yilmaz B., Grady C., Tanrikulu B., Bakircioğlu M., Kaymakçalan H., Caglayan A.O., Sencar L., Ceyhan E., Atik A.F., Bayri Y., Bai H., Kolb L.E., Hebert R.M., Omay S.B., Mishra-Gorur K., Choi M., Overton J.D., Holland E.C., Mane S., State M.W., Bilgüvar K., Baehring J.M., Gutin P.H., Piepmeyer J.M., Vortmeyer A., Brennan C.W., Pamiir M.N., Kiliç T., Lifton R.P., Noonan J.P., Yasuno K., Günel M. Genomic analysis of non-NF2 meningiomas reveals mutations in TRAF7, KLF4, AKT1, and SMO. *Science*. 2013; 339(6123): 1077–80. doi: 10.1126/science.1233009.
90. Peyre M., Gauchotte G., Giry M., Froehlich S., Pallud J., Grailion T., Bielle F., Cazals-Hatem D., Varlet P., Figarella-Branger D., Loiseau H., Kalamirides M. De novo and secondary anaplastic meningiomas: a study of clinical and histomolecular prognostic factors. *Neuro Oncol*. 2018; 20(8): 1113–21. doi: 10.1093/neuonc/nox231.
91. Gao F., Shi L., Russin J., Zeng L., Chang X., He S., Chen T.C., Giannotta S.L., Weisenberger D.J., Zada G., Mack W.J., Wang K. DNA methylation in the malignant transformation of meningiomas. *PLoS One*. 2013; 8(1). doi: 10.1371/journal.pone.0054114.
92. Sahn F., Schrimpf D., Stichel D., Jones D.T.W., Hielscher T., Schefzyk S., Okonechnikov K., Koelsche C., Reuss D.E., Capper D., Sturm D., Wirsching H.G., Berghoff A.S., Baumgarten P., Kratz A., Huang K., Wefers A.K., Hovestadt V., Sill M., Ellis H.P., Kurian K.M., Okuducu A.F., Jung K., Drueschler K., Schick M., Bewerunge-Hudler M., Mawrin C., Seiz-Rosenhagen M., Ketter R., Simon M., Westphal M., Lamuszus K., Becker A., Koch A., Schittenhelm J., Rushing E.J., Collins V.P., Brehmer S., Chavez L., Platten M., Hänggi D., Unterberg A., Paulus W., Wick W., Pfister S.M., Mittelbronn M., Preusser M., Herold-Mende C., Weller M., von Deimling A. DNA methylation-based classification and grading system for meningioma: a multicentre, retrospective analysis. *Lancet Oncol*. 2017; 18(5): 682–94. doi: 10.1016/S1470-2045(17)30155-9.
93. Shaikh N., Dixit K., Raizer J. Recent advances in managing/understanding meningioma. *F1000Res*. 2018; 7. doi: 10.12688/f1000research.13674.1.
94. Brastianos P.K., Horowitz P.M., Santagata S., Jones R.T., McKenna A., Getz G., Ligon K.L., Palescandolo E., Van Hummelen P., Ducar M.D., Raza A., Sunkavalli A., Macconail L.E., Stemmer-Rachamimov A.O., Louis D.N., Hahn W.C., Dunn I.F., Beroukhi R. Genomic sequencing of meningiomas identifies oncogenic SMO and AKT1 mutations. *Nat Genet*. 2013; 45(3): 285–9. doi: 10.1038/ng.2526.
95. Abedalthagafi M., Bi W.L., Aizer A.A., Merrill P.H., Brewster R., Agarwalla P.K., Listewnik M.L., Dias-Santagata D., Thorner A.R., Van Hummelen P., Brastianos P.K., Reardon D.A., Wen P.Y., Al-Mefty O., Ramkissoon S.H., Folkerth R.D., Ligon K.L., Ligon A.H., Alexander B.M., Dunn I.F., Beroukhi R., Santagata S. Oncogenic PI3K mutations are as common as AKT1 and SMO mutations in meningioma. *Neuro Oncol*. 2016; 18(5): 649–55. doi: 10.1093/neuonc/nov316.
96. Janku F. Phosphoinositide 3-kinase (PI3K) pathway inhibitors in solid tumors: From laboratory to patients. *Cancer Treat Rev*. 2017; 59: 93–101. doi: 10.1016/j.ctrv.2017.07.005.
97. Basset-Séguin N., Hauschild A., Kunstfeld R., Grob J., Dréno B., Mortier L., Ascierto P.A., Licitra L., Dutriaux C., Thomas L., Meyer N., Guillot B., Dummer R., Arenberger P., Fife K., Raimundo A., Dika E., Dimier N., Fittipaldo A., Xynos I., Hansson J. Vismodegib in patients with advanced basal cell carcinoma: Primary analysis of STEVIE, an international, open-label trial. *Eur J Cancer*. 2017; 86: 334–48. doi: 10.1016/j.ejca.2017.08.022.
98. de Bono J.S., De Giorgi U., Rodrigues D.N., Massard C., Bracarda S., Font A., Arranz Arijá J.A., Shih K.C., Radavoi G.D., Xu N., Chan W.Y., Ma H., Gendreau S., Riisnaes R., Patel P.H., Maslyar D.J., Jina V. Randomized Phase II Study Evaluating Akt Blockade with Ipatasertib, in Combination with Abiraterone, in Patients with Metastatic Prostate Cancer with and without PTEN Loss. *Clin Cancer Res*. 2019; 25(3): 928–36. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-18-0981.
99. Goutagny S., Nault J.C., Mallet M., Henin D., Rossi J.Z., Kalamirides M. High incidence of activating TERT promoter mutations in meningiomas undergoing malignant progression. *Brain Pathol*. 2014; 24(2): 184–9. doi: 10.1111/bpa.12110.
100. Di Vinci A., Brigati C., Casciano I., Banelli B., Borzi L., Forlani A., Ravetti G.L., Allemanni G., Melloni I., Zona G., Spaziante R., Merlo D.F., Romani M. HOXA7, 9, and 10 are methylation targets associated with aggressive behavior in meningiomas. *Transl Res*. 2012; 160(5): 355–62. doi: 10.1016/j.trsl.2012.05.007.
101. Harmanci A.S., Youngblood M.W., Clark V.E., Coşkun S., Henegariu O., Duran D., Erson-Omay E.Z., Kaulen L.D., Lee T.I., Abraham B.J., Simon M., Kricschek B., Timmer M., Goldbrunner R., Omay S.B., Baranoski J., Baran B., Carrión-Grant G., Bai H., Mishra-Gorur K., Schramm J., Moliterno J., Vortmeyer A.O., Bilgüvar K., Yasuno K., Young R.A., Günel M. Integrated genomic analyses of de novo pathways underlying atypical meningiomas. *Nat Commun*. 2017; 8: 14433. doi: 10.1038/ncomms14433.
102. Kishida Y., Natsume A., Kondo Y., Takeuchi I., An B., Okamoto Y., Shinjo K., Saito K., Ando H., Ohka F., Sekido Y., Wakabayashi T. Epigenetic subclassification of meningiomas based on genome-wide DNA methylation analyses. *Carcinogenesis*. 2012; 33(2): 436–41. doi: 10.1093/carcin/bgr260.
103. Vengoechea J., Sloan A.E., Chen Y., Guan X., Ostrom Q.T., Kerstetter A., Capella D., Cohen M.L., Wolinsky Y., Devine K., Selman W., Barnett G.H., Warnick R.E., McPherson C., Chiocca E.A., Elder J.B., Barnholtz-Sloan J.S. Methylation markers of malignant potential in meningiomas. *J Neurosurg*. 2013; 119(4): 899–906. doi: 10.3171/2013.7.JNS13311.
104. Olar A., Wani K.M., Wilson C.D., Zadeh G., DeMonte F., Jones D.T., Pfister S.M., Sulman E.P., Aldape K.D. Global epigenetic profiling identifies methylation subgroups associated with recurrence-free survival in meningioma. *Acta Neuropathol*. 2017; 133(3): 431–44. doi: 10.1007/s00401-017-1678-x.

Поступила/Received 29.06.2021

Одобрена после рецензирования/Revised 07.02.2022

Принята к публикации/Accepted 25.02.2022

## СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

**Куканов Константин Константинович**, кандидат медицинских наук, научный сотрудник НИЛ нейроонкологии, «Российский научно-исследовательский нейрохирургический институт им. проф. А.Л. Поленова» – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Минздрава России (г. Санкт-Петербург, Россия). ORCID: 0000-0002-1123-8271.

**Воробьева Ольга Михайловна**, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник НИЛ патоморфологии нервной системы, «Российский научно-исследовательский нейрохирургический институт им. проф. А.Л. Поленова» – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Минздрава России (г. Санкт-Петербург, Россия). ORCID: 0000-0002-1349-7349.

**Забродская Юлия Михайловна**, доктор медицинских наук, заведующая НИЛ патоморфологии нервной системы, «Российский научно-исследовательский нейрохирургический институт им. проф. А.Л. Поленова» – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Минздрава России (г. Санкт-Петербург, Россия). ORCID: 0000-0001-6206-2133.

**Потёмкина Елена Геннадьевна**, доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник, врач-рентгенолог отделения лучевой диагностики, «Российский научно-исследовательский нейрохирургический институт им. проф. А.Л. Поленова» – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Минздрава России (г. Санкт-Петербург, Россия). ORCID: 0000-0003-0449-9163.

**Ушанов Всеслав Всеволодович**, клинический ординатор кафедры нейрохирургии, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Минздрава России (г. Санкт-Петербург, Россия). ORCID: 0000-0002-4091-7396.

**Тастанбеков Малик Маратович**, доктор медицинских наук, руководитель отделения нейрохирургии № 6, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Минздрава России (г. Санкт-Петербург, Россия). ORCID: 0000-0003-3675-9302.

**Иванова Наталия Евгеньевна**, доктор медицинских наук, профессор, заведующая научным отделом, «Российский научно-исследовательский нейрохирургический институт им. проф. А.Л. Поленова» – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Минздрава России (г. Санкт-Петербург, Россия). ORCID: 0000-0003-2790-0191.

#### ВКЛАД АВТОРОВ

**Куканов Константин Константинович**: разработка концепции научной статьи, обзор литературы, составление черновика рукописи с внесением ценного интеллектуального содержания.

**Воробьева Ольга Михайловна**: разработка концепции научной статьи, обзор литературы, составление черновика рукописи с внесением ценного интеллектуального содержания.

**Забродская Юлия Михайловна**: разработка концепции научной статьи, критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания.

**Потёмкина Елена Геннадьевна**: обзор литературы, составление черновика рукописи с внесением ценного интеллектуального содержания.

**Ушанов Всеслав Всеволодович**: обзор литературы, составление черновика рукописи с внесением ценного интеллектуального содержания.

**Тастанбеков Малик Маратович**: критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания.

**Иванова Наталия Евгеньевна**: критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания.

#### Финансирование

*Это исследование не потребовало дополнительного финансирования.*

#### Конфликт интересов

*Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.*

#### ABOUT THE AUTHORS

**Konstantin K. Kukanov**, MD, PhD, Researcher, Research Laboratory of Neurooncology, Russian Research Neurosurgical Institute named after Professor A.L. Polenov – a branch of National Medical Research Center named after V.A. Almazov, Ministry of Health of the Russia (St. Petersburg, Russia). ORCID: 0000-0002-1123-8271.

**Olga M. Vorobyova**, MD, PhD, Senior Researcher, Research Laboratory of Pathomorphology of the Nervous System, Russian Research Neurosurgical Institute named after Professor A.L. Polenov – a branch of National Medical Research Center named after V.A. Almazov, Ministry of Health of the Russia (St. Petersburg, Russia). ORCID: 0000-0002-1349-7349.

**Yulia M. Zabrodskaya**, MD, DSc, Head of the Research Laboratory of Pathomorphology of the Nervous System, Russian Research Neurosurgical Institute named after Professor A.L. Polenov – a branch of National Medical Research Center named after V.A. Almazov, Ministry of Health of the Russia (St. Petersburg, Russia). ORCID: 0000-0001-6206-2133.

**Elena G. Potemkina**, MD, DSc, Senior Researcher, Radiologist, Department of Radiation Diagnostics, Russian Research Neurosurgical Institute named after Professor A.L. Polenov – a branch of National Medical Research Center named after V.A. Almazov of the Ministry of Health of the Russia (St. Petersburg, Russia). ORCID: 0000-0003-0449-9163.

**Vseslav V. Ushanov**, Clinical Resident of the Department of Neurosurgery, National Medical Research Center named after V.A. Almazov, Ministry of Health of the Russian Federation (St. Petersburg, Russia). ORCID: 0000-0002-4091-7396.

**Malik M. Tastanbekov**, MD, DSc, Head of the Department of Neurosurgery № 6, National Medical Research Center named after V.A. Almazov of the Ministry of Health of the Russia (St. Petersburg, Russia). ORCID: 0000-0003-3675-9302.

**Natalia E. Ivanova**, MD, Professor, Head of the Scientific Department, Russian Research Neurosurgical Institute named after Professor A.L. Polenov – a branch of National Medical Research Center named after V.A. Almazov of the Ministry of Health of the Russia (St. Petersburg, Russia). ORCID: 0000-0003-2790-0191.

## AUTHOR CONTRIBUTION

**Konstantin K. Kukanov:** study conception and design, review of literature, drafting of the manuscript, critical revision of the manuscript for important intellectual content.

**Olga M. Vorobyeva:** study conception and design, review of literature, drafting of the manuscript, critical revision of the manuscript for important intellectual content.

**Yulia M. Zabrodsкая:** study conception, critical revision of the manuscript for important intellectual content.

**Elena G. Potemkina:** review of literature, drafting of the manuscript, critical revision of the manuscript for important intellectual content.

**Vseslav V. Ushanov:** review of literature, drafting of the manuscript, critical revision of the manuscript for important intellectual content.

**Malik M. Tastanbekov:** critical revision of the manuscript for important intellectual content.

**Natalia E. Ivanova:** critical revision of the manuscript for important intellectual content.

***Funding***

*This study required no funding.*

***Conflict of interests***

*The authors declare that they have no conflict of interest.*