

ISSN 2782-3806
ISSN 2782-3814 (Online)
УДК 616.831-006.328

ПУТИ ПЕРСОНИФИКАЦИИ ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С РЕЦИДИВОМ И ПРОДОЛЖЕННЫМ РОСТОМ ИНТРАКРАНИАЛЬНЫХ МЕНИНГИОМ

Куканов К. К.¹, Ушанов В. В.², Забродская Ю. М.¹, Тастанбеков М. М.²,
Воробьева О. М.¹, Ситовская Д. А.¹, Диконенко М. В.²

¹ Российский научно-исследовательский нейрохирургический институт имени профессора А. Л. Поленова» — филиал Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр имени В. А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

² Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр имени В. А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

Контактная информация:

Куканов Константин Константинович,
ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова»
Минздрава России,
ул. Аккуратова, д. 2, Санкт-Петербург,
Россия, 197341.
E-mail: kukanov_kk@almazovcentre.ru

Статья поступила в редакцию 04.04.2023
и принята к печати 27.04.2023.

РЕЗЮМЕ

Цель. По литературным данным оценить состояние проблемы рецидива и продолженного роста менингиом, выявить причины опухолевой прогрессии, обсудить особенности клинико-диагностических мероприятий, специфики патоморфологических и молекулярно-генетических характеристик опухоли, предложить пути персонализации лечения данной группы пациентов. **Материалы и методы.** Осуществлен поиск печатных работ в базах данных Pubmed, EMBASE, Cochrane Library и eLibrary, опубликованных в период с января 2000 года по январь 2019 года по вопросу рецидивирования внутричерепных менингиом. **Результаты.** В обзоре систематизированы данные по прогностическим критериям менингиом, влияющие на выживаемость, безрецидивный период. 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 к оценке морфологических прогностических критериев. Приведены последние сведения о наиболее часто встречающихся генетических мутациях в менингиомах, перспективах их изучения и использования для таргетной персонализированной терапии. **Выводы.** Авторы приходят к выводу, что проблема лечения пациентов с рецидивом и продолженным ростом менингиом еще далека до своего окончательного решения, отсутствуют оптимальные стандарты диагностики и лечения, учитывающие такие персонализированные данные, как биологические особенности опухоли, в том числе особенности роста, молекулярно-генетический профиль.

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

Для цитирования: Куканов К.К., Ушанов В.В., Забродская Ю.М., Тастанбеков М.М., Воробьева О.М., Ситовская Д.А., Диконенко М.В. Пути персонализации лечения пациентов с рецидивом и продолженным ростом интракраниальных менингиом. *Российский журнал персонализированной медицины*. 2023;3(3):48-63. DOI: 10.18705/2782-3806-2023-3-3-48-63.

WAYS TO PERSONALIZE THE TREATMENT OF PATIENTS WITH RELAPSE AND CONTINUED GROWTH OF INTRACRANIAL MENINGIOMAS

Kukanov K. K.¹, Ushanov V. V.², Zabrodskaya Yu. M.¹, Tastanbekov M. M.², Vorobeva O. M.¹, Sitovskaya D. A.¹, Dikonenko M. V.²

¹ Polenov Russian Scientific Research Institute of Neurosurgery — branch of Almazov National Medical Research Centre, Saint Petersburg, Russia

² Almazov National Medical Research Centre, Saint Petersburg, Russia

Corresponding author:

Kukanov Konstantin K.,
Almazov National Medical Research
Centre,
Akkuratova str., 2, Saint Petersburg,
Russia, 197341.
E-mail: kukanov_kk@almazovcentre.ru

Received 04 April 2023; accepted
27 April 2023.

ABSTRACT

Purpose. According to the literature, to assess the state of the problem of diagnosis and treatment of meningiomas with recurrent course, to identify the causes of tumor progression, features of the clinical picture, radiology diagnostics, the specificity of pathomorphological and molecular genetic characteristics. **Materials 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. **Results.** The review systematizes data on the prognostic criteria for diagnosing meningiomas that affect survival, relapse-free period, and the progression of the neoplastic process. Particular attention is paid to the radicality of the operation and the assessment of the degree of anaplasia. The present day information on radiation therapy and drug treatment is

presented, the results of studies on their effectiveness are discussed. The controversial issues of approaches to the assessment of morphological prognostic criteria are touched upon. The latest information on the most common genetic mutations in meningiomas, the prospects for their study and use for targeted therapy are presented. The authors come to the conclusion that the problem of managing patients with meningiomas is still far from its final solution; there are no optimal standards for the diagnosis and treatment of patients with meningiomas, taking into account biological characteristics, including growth characteristics, molecular genetic profile. There are no clear prognostic criteria for recurrence and continuity in further supervision after surgical treatment, which cannot but affect the mortality rate and quality of life of this category of patients.

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

For citation: Kukanov KK, Ushanov VV, Zabrodskaia YuM, Tastanbekov MM, Vorobeia OM, Sitovskaya DA, Dikonenko MV. Ways to personalize the treatment of patients with relapse and continued growth of intracranial meningiomas. Russian Journal for Personalized Medicine. 2023;3(3):48-63. (In Russ.) DOI: 10.18705/2782-3806-2023-3-3-48-63.

ВВЕДЕНИЕ

Менингиомы — это группа преимущественно доброкачественных, медленно растущих опухолей оболочек головного мозга. Сам термин и анатомическая классификация, используемые и ныне, введены американским нейрохирургом Кушингом Г. в 1922 году [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 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 используется прогностическая градация по степени анаплазии опухоли (Grade), основанная на гистологических признаках. По сте-

пени 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, 8].

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Осуществлен поиск печатных работ в базах данных Pubmed, EMBASE, Cochrane Library и eLibrary, опубликованных в период с января 2000 года по январь 2019 года, по запросу: *atypical*[ti] AND anaplastic*[ti] AND meningiom*[ti] AND recurrent*[ti] AND outcome*[ti]*. Найдено 3 584 публикации, из них — 54 систематических обзора, соответствующих требованиям международной системы PRISMA, также в настоящей работе использовали наиболее значимые труды отечественных авторов по проблематике.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Интроскопия

Магнитно-резонансная томография (МРТ) является методом выбора в выявлении менингиом интракраниальной локализации и рассматривается как золотой стандарт диагностики и оценки распространенности 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, что кардинально их отличает от опухолей глиального ряда, особенно когда решается вопрос о биопсии новообразований [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 как менингеального ряда, так и глиального ряда остается компьютерная томография 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 чрезвычайно 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

Радикальность хирургического лечения является одним из основных факторов прогноза течения заболевания и безрецидивной выживаемости пациентов с менингиомами [20]. Simpson D. (1957 г.) предложил классификацию по степени радикальности хирургического удаления менингиом (рис. 2), дополненную Al-Mefty в 2011 году нулевой сте-

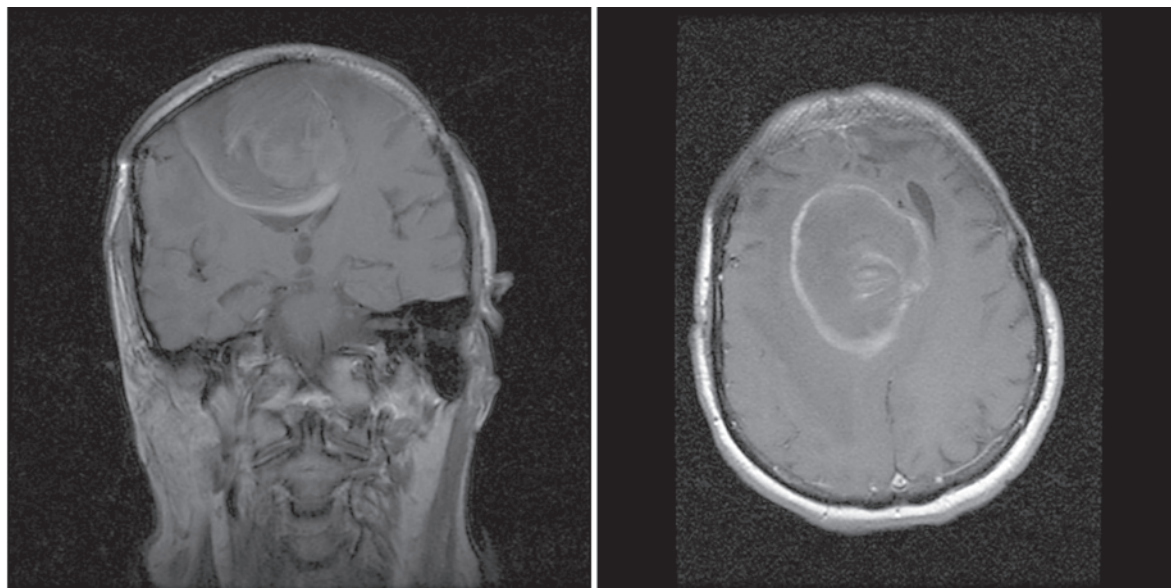


Рис. 1. МРТ головного мозга, фронтальный и горизонтальный срезы. Отмечается выраженный перифокальный отек и грубая деформация прилежащих структур

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

пенью (Simpson 0) радикальности (резекция ТМО + 2 см от края матрикса опухоли — при локализации менингиомы конвексимально) [21, 27]. 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 ее 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.

Общий процент рецидивов и продолженного роста менингиом по данным различных авторов составляет 14–33 % [1, 4, 6, 21–24].

Изучение безрецидивной выживаемости у пациентов с менингиомами позволило установить, что менингиомы Grade I (доброкачественные) рецидивировать в 7–23 % случаев, Grade II (атипичные) — в 41–55 %, а менингиомы Grade III (злокачественные) — в 72–78 % [3, 6, 22, 25]. В отношении рецидивирования менингиом Violaris K. и соавторы (2012 г.) изучили прогностическое значение таких факторов, как локализация, гистология опухоли, а также объем резекции. В работе отмечено, 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. Логичным является тот факт, что степень радикальности резекции прямо пропорциональна длительности безрецидивного периода и выживаемости пациентов [26]. 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 по выживаемости, проведенном Kotecha R. S. и коллегами, 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 пациенты, перенесшие субтотальную резекцию. У больных с опухолями ВОЗ III степени анаплазии безрецидивная выживаемость была хуже, чем у пациентов

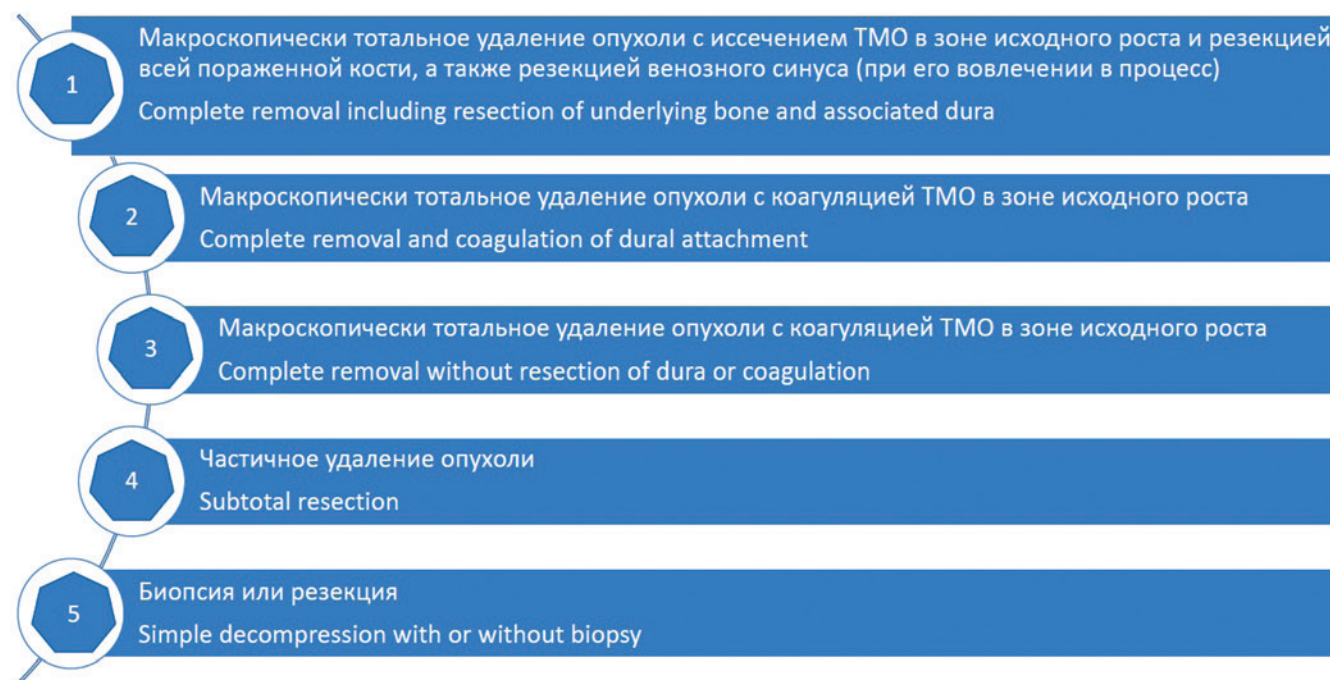


Рис. 2. Степень радикальности резекции менингиомы по Simpson.

Figure 2. The degree of radicality of resection of a meningioma according to Simpson

с опухолями ВОЗ I степени $p < 0,0001$) и опухолями II степени ($p = 0,027$) [23].

Лучевая терапия

Используются как дистанционная гамма-терапия, стереотаксическая радиохирurgia, 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 недель. 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 — размер опухоли для радиохирургического лечения не более 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 [32–34]. Сочетание лучевой терапии и оперативного лечения показало снижение количества рецидивов за 6 лет с 65 % до 20 % по сравнению с только 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 отсутствует 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 рекомендуется 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 опубликованных 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, спонсируемых Национальным институтом рака (NCI), не указано влияние локализации опухоли и молекулярных маркеров на рекомендуемую стратегию лечения [24].

Отметим также, что клинические рекомендации опубликованы до пересмотренной классификации ВОЗ опухолей ЦНС 2021 года 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 в дизайнах исследований (табл. 1).

Неоднородность в дизайнах исследований, представленных в таблице 1, проявляется во включении пациентов в лечение на разных стадиях заболевания, 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 месяцев 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 каче-

Таблица 1. Суммарные сведения о результатах системной химиотерапии менингиом
Table 1. Summary of the results of systemic chemotherapy for meningiomas

Механизм действия/ Mechanism of action	Название препаратов/ Drug name	Число наблюдений (n)/ Number of cases (n)	Степень анаплазии (Grade)/ WHO grade of anaplasia (Grade)				Безрецидивная выживаемость (месяцы)/ Recurrence free survival (months)	Степень радиологического 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	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], Chamberlain M. C. [47]
Алкилирующее средство/Alkylating antineoplastic agent	Темозоломид/ Temozolomide	16	-	16	-	-	5	13	0	0	0	3	Chamberlain M. C. [48]
Ингибитор топоизомеразы I/ Topoisomerase I inhibitor	Иринотекан/Irinotecan	16	-	16	-	-	4,5	12	0	1	0	3	Chamberlain M. C. [49]
Комбинированная цитотоксическая химиотерапия/ Combined cytotoxic chemotherapy	Циклофосфамид) + адриамицин (доксирубицин) + винкристин = CAV/ Cyclophosphamide + adriamycin (doxorubicin) + vincristine = CAV	14	-	-	-	14	54	12	0	2	0	0	Chamberlain M. C. [50] Григорян М. В., 2011
Иммуномодулятор/ Immunomodulator	Интерферон-α/Interferon-α	53	2	43	2	6	7 *	32*	0*	0*	0*	9*	Kaba S. E. [51], Muhr C. [52], Chamberlain M. C. [53]
Анти-прогестерон/ Anti-progesterone	Мифепристон/ Mifepristone	122	6	109	3	4	10 (плацебо/ placebo - 12)*	16*	4*	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	3	Grunberg S. M. [57]

Синтетический прогестерон/Synthetic form of progesterone	5	-	4	-	1	-*	4	0	0	0	1	Jaaskelainen J. [58]
Анти-эстроген/Anti-estrogen	27	-	-	-	-	15,1 *	5*	0*	1*	0*	0*	Markwalder T. [59] Goodwin J. W. [60]
Аналоги соматостатина/Somatostatin analogs	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	23	-	12	5	5	2	9	0	0	0	10	Wen P. Y. [67]
Ингибитор тирозинкиназы EGFR/Tyrosine kinase inhibitor EGFR	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	21	-	8	9	4	7	-*	-*	-*	-*	-*	Mason W. P. [39]
Ингибитор тирозинкиназы VEGFR + PDGFR/ Tyrosine kinase inhibitor EGFR + PDGFR	57	-	-	44	13	5,2 *	37	0	2	1	13	Raizer J. J. [68], Kaley T. J. [70]
Антитела к VEGF/ Anti-VEGF Antibodies	32	2	6	11	13	6,5-17,9 *	24	4	2	0	2	Puchner M. J. [71], Goutagny S. [72], Wilson T. J. [73], Lou E. [74], Nayak L. [75]

Обозначения: BRV/ RFS — безрецидивная выживаемость/Recurrence free survival, Ст./SD — стабилизация/stable disease, MO/MR — минимальный ответ/minimal response, ЧО/PR — частичный ответ/partial response, ПО/CR — полный ответ/complete response, Пр./PD — прогрессирование/ progressive disease, мес. — месяцев/months, * — данные о части больных отсутствуют/data on some patients are not available.

стве основного показателя исхода, поскольку это давало мало информации о результатах лечения и дополнительно осложнялось различными мерами оценки эффективности [79].

Патоморфология

Именно 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, 2016, так и от 2021 годов 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 указаны следующие критерии атипичической 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); а для Grade III: более 20 митозов на 10 полей зрения, наличие инвазии в вещество головного мозга, повышенная клеточность (рис. 3).

По результатам исследования Barresi V. и соавторов (2018 г.), среди менингиом, отнесенных к Grade II только на основании малых критериев, отмечалось как рецидивное, так и безрецидивное течение неопластического процесса. Инвазия в мозг, высокая митотическая активность и наличие полей солидизации в большей степени были связаны с более короткой безрецидивной выживаемостью. Barresi V. и соавторы (2018 г.), получив противоречивые данные, предложили пересмотр классификации менингиом [81].

В настоящее время иммуногистохимические методы исследования операционного и биопсийного материала, в частности, выявление с помощью моноклональных антител к Ki-67 (MIB-1) пролиферирующих клеток в ткани менингиомы, позво-

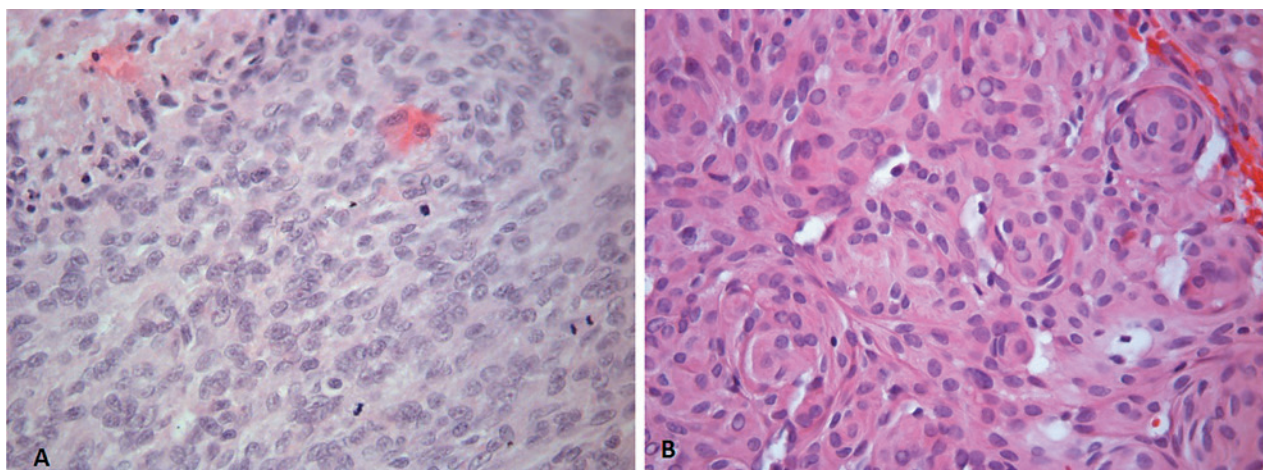


Рис. 3. Гистологическая картина менингиом разной степени анаплазии (собственное наблюдение): а) Менинготелиальная менингиома, Grade I — типичные концентрические структуры, слабо выраженный полиморфизм, отсутствие митозов; б) Анапластическая менингиома, Grade III — солидизация тканевого рисунка, в ядрах крупные ядрышки, некроз, митозы. Окраска гематоксилином и эозином, х 400

Figure 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, x 400

ляют выявить группу пациентов с высокой вероятностью рецидива заболевания. Еще в 1999 году Nakagichi H. с соавторами определил, что логарифм индекса мечения Ki-67 (MIB-1) обратно пропорционален времени удваивания объема опухоли и вероятности ее рецидивирования [82]. Bertero L. и коллеги (2019 г.) выявили зависимость течения заболевания от наличия или отсутствия «горячих точек» (очагов пролиферативной активности) при исследовании с Ki-67 [83]. В классификации ВОЗ отсутствуют рекомендации по определению степени анаплазии в менингиомах на основании уровня пролиферативной активности по Ki-67 [2, 84–87]. Вопрос значения уровня пролиферативной активности для определения степени анаплазии в менингиомах до сих пор остается открытым, и в классификации ВОЗ 2021 года, 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 аспекты

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 1990-х годов известно, что в менингиомах приблизительно в половине случаев встречаются генные мутации, хромосомные перестройки, инактивирующие опухолевый супрессор NF2. Последующие исследования, основанные на применении методов секвенирования следующего поколения, позволили выявить в менингиомах повторяющиеся «драйверные» мутации в генах AKT1, TRAF7, KLF4, SMO, TERT и PIK3CA [28–30, 89, 93, 94]. Интересно, что одни молекулярные характеристики распределены среди менингиом вне очевидной связи с морфологическими, клиническими или топическими особенностями, другие — исключительно тесно связаны с подобными особенностями, третьи — обогащены в определенных группах менингиом, но встречаются и вне их пределов. Так, некоторые подтипы менингиом (например, секреторная), как оказалось, отличаются облигатным присутствием определенных мутаций (мутации p.K409Q в гене KLF4 и мутаций в 3' конце гена TRAF7). Известно, что секреторные менингиомы характеризуются, в частности, выраженным перитуморальным отеком мозговой ткани, что обладает определенной клинической значимостью.

Наличие мутации p.K409Q среди менингиом патогномично 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 даже 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]. Очень важно, что 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 лекарственной терапии опухолей с данными мутациями соответствующими таргетными препаратами. Так как локализация в области основания черепа может осложнить не только планирование радикальной операции, но даже биопсию, попытка выделить сочетание клинических, нейровизуализационных и прочих данных, которые могли бы послужить предикторами или суррогатными маркерами высокой вероятности наличия мутаций-мишеней к таргетным средствам, кажется чрезвычайно заманчивой.

Некоторые мутации обладают известной прогностической ценностью. Так, мутации в промоторе TERT связаны с более высоким риском рецидива и более короткой выживаемостью больных [90, 99].

Эпигенетические изменения могут указывать на риск рецидива менингиом [91, 94, 100–103]. Поэтому в последних докладах предлагаются схемы стратификации риска на основе подгрупп метилирования ДНК [92, 104].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В настоящее время имеется обширная база исследований, посвященных изучению и уточнению диагностической и прогностической значимости отдельных клинических характеристик менингиом, влиянию степени радикальности хирургического удаления опухоли и применению методов лучевой и химиотерапии у пациентов с разной степенью анаплазии менингиом, но они противоречивы и не могут ответить на многие интересующие практического врача вопросы, особенно при менингиомах с рецидивирующим течением. Об-

ширный 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 адъювантных методов лечения (химиотерапия, лучевая терапия и, в частности, радиохирургия) у пациентов с рецидивом интракраниальных менингиом, нет персонализации лечения.

Существующий принцип градации менингиом по степени аноплазии (Grade), опирающийся на данные световой микроскопии, не всегда объективен и имеет различную интерпретацию у разных специалистов. Отсутствие четких патоморфологических критериев определения степени аноплазии менингиом затрудняет прогнозирование течения заболевания и определение дальнейшей тактики лечения пациентов.

Таким образом, проблема лечения больных с рецидивом и продолженным ростом менингиом еще далека до своего окончательного решения, отсутствуют оптимальные стандарты диагностики и лечения данной группы пациентов, учитывающие персонализированные биологические особенности опухоли, в том числе особенности роста, молекулярно-генетический профиль.

Нет четких прогностических критериев рецидива и преобладности в дальнейшей курации после хирургического лечения, что влияет на уровень смертности и качество жизни данной категории пациентов.

Необходимы новые подходы и персонализированное лечение пациентов с рецидивом и продолженным ростом менингиом на основе комплексной оценки клинично-интраскопических данных с учетом биологии опухоли.

Конфликт интересов / Conflict of interest

Авторы заявили об отсутствии потенциального конфликта интересов. / The authors declare no conflict of interest

Финансирование / Funding

Работа выполнена в рамках государственного задания № 123021000128-4 «Разработка новой технологии лечения больных вторичными новообразованиями головного мозга и рецидивирующими менингиомами». / The work was carried out within the framework of the state assignment N 123021000128-4 «Development of a new technology for the treatment of patients with secondary brain tumors and recurrent meningiomas».

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / 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 DN, Perry A, Reifenberger G, et al. The 2016 World Health Organization Classification of Tumors of the Central Nervous System: a summary. *Acta Neuropathol*. 2016 Jun; 131(6):803–20. DOI: 10.1007/s00401-016-1545-1.
3. Ostrom QT, Patil N, Cioffi G, et al. CBTRUS Statistical Report: Primary Brain and Other Central Nervous System Tumors Diagnosed in the United States in 2013–2017. *Neuro-Oncology*. 2020 Oct; 22(1): 1–96. DOI: 10.1093/neuonc/noaa269.
4. Улитин А.Ю., Олюшин В.Е., Поляков И.В. Эпидемиология первичных опухолей головного мозга в Санкт-Петербурге. Журнал «Вопросы нейрохирургии» имени Н. Н. Бурденко. 2005; 1: 6–12. In Russian [Ulitin AJu, Oljushin VE, Poljakov IV. Epidemiology of primary brain tumors in St. Petersburg. *Zhurnal «Voprosy nejrohirurgii» imeni N.N. Burdenko*. 2005; 1: 6–12].
5. Leães CG, Meurer RT, Coutinho LB, et al. Immunohistochemical expression of aromatase and estrogen, androgen and progesterone receptors in normal and neoplastic human meningeal cells. *Neuropathology*. 2010 Feb 1;30(1):44–9. DOI: 10.1111/j.1440-1789.2009.01047.x.
6. Куканов К.К., Воробьева О.М., Забродская Ю.М. и др. Интракраниальные менингиомы: клинично-интраскопические и патоморфологические причины рецидивирования с учетом современных методов лечения (обзор литературы). *Сибирский онкологический журнал*. 2022;21(4):110–123. <https://doi.org/10.21294/1814-4861-2022-21-4-110-123> [Kukanov KK, Vorobyova OM, Zabrodskaya YuM, et al. Intracranial meningiomas: clinical, intrascopic and pathomorphological causes of recurrence (literature review). *Siberian journal of oncology*. 2022;21(4):110–123. (In Russian)] <https://doi.org/10.21294/1814-4861-2022-21-4-110-123>
7. Reubi JC, Maurer R, Klijn JG, et al. High incidence of somatostatin receptors in human meningiomas: biochemical characterization. *J Clin Endocrinol Metab*. 1986 Aug;63(2):433–8. DOI: 10.1210/jcem-63-2-433.
8. Louis DN, Perry A, Wesseling P, et al. The 2021 WHO Classification of Tumors of the Central Nervous System: a summary. *Neuro Oncol*. 2021 Aug 2;23(8):1231–1251. DOI: 10.1093/neuonc/noab106.
9. Китаев С.М., Китаев С.В. Лучевая диагностика заболеваний головного мозга. МЕДпресс-информ. 2018. 136 с. [Kitaev SM, Kitaev SV. Radiation diagnostics of brain diseases. *MEDpress-inform*. 2018. 136 p. (In Russian)].

10. Куканов К.К., Зрелов А.А., Самочерных К.А. и др. Сравнительный анализ стереотаксического и эндоскопического методов биопсии опухолей головного мозга (обзор литературы). Российский нейрохирургический журнал им. профессора А. Л. Поленова. 2020;12(1):64–70. eLIBRARY ID: 42874078 EDN: WNRSOX [Kukanov KK, Zrelov AA, Samochernykh KA, et al. Comparative analysis of stereotaxic and endoscopic methods of biopsy of brain tumors (literature review). Rossiiskii neirokhirurgicheskii zhurnal im. professora A. L. Polenova. 2020;12(1):64–70. eLIBRARY ID: 42874078 EDN: WNRSOX (In Russian).]
11. Kleinschmidt-DeMasters BK, Rodriguez F, Tihan T. Diagnostic pathology: Neuropathology (2nd edition). Elsevier. 2016. 864 p.
12. Ким А.В., Хачатрян В.А., Самочерных К.А. и др. Экстраневральное метастазирование глиобластомы. Вестник хирургии имени И. И. Грекова. 2007;166 (6), 70–74. [Kim AV, Khachatryan VA, Samochernykh KA, et al. Ekstranevral'noe metastazirovanie glioblastomy. Vestnik khirurgii imeni I. I. Grekova. 2007;166 (6), 70–74. (In Russian)].
13. Кривошапкин А.Л., Сергеев Г.С., Курбатов В.П. и др. Предоперационная верификация гистологического типа опухолей мозговых оболочек по данным магнитно-резонансной томографии. Нейрохирургия. 2017; (3): 11–19. [Krivoschapkin AL, Sergeev GS, Kurbatov VP, et al. Preoperative verification of histological type of meningeal tumors using magnetic resonance imaging data. Russian journal of neurosurgery. 2017;(3):11–19. (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. DOI: 10.21294/1814-4861-2017-16-3-19-26 [Byvaltsev VA, Stepanov IA, Kichigin AI, Antipina SL. Diffusion-weighted MRI in the differential diagnosis of brain meningiomas. Siberian journal of oncology. 2017;16(3):19–26. (In Russ.). 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. и др. Предоперационная оценка венозной системы при удалении парасагитальной менингиомы. Медицинский вестник Юга России. 2019;10(1):79–83. DOI: 10.21886/2219-8075-2019-10-1-79-83. [Yakovlenko YuG, Moldovanov VA, Araslanova LV, et al. 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. Сергиенко В.Б., Аншелес А.А. Радионуклидная диагностика с нейротропными радиофармпрепаратами. Инфра-М. 2016. 128 с. [Sergienko VB, Ansheles AA. Radionuclide diagnostics with neurotropic radiopharmaceuticals. Infra-M. 2016. 128 p. (In Russian).]
18. Бродская З.Л., Скворцова Т.Ю., Гурчин А.Ф. ПЭТ-диагностика внутримозговых менингиом. Медицинская визуализация. 2012; 2: 18–29. [Brodskaya ZL, Skvortsova TYu, Gurchin AF. PET diagnostics of intracranial meningiomas. Medical Visualization. 2012; 2: 18–29 (In Russian)].
19. Шмырев В., Васильев А., Рудас М. и др. Позитронно-эмиссионная томография в неврологической практике. Кремлевская медицина. Клинический вестник. 2017; 1 (4): 77–81. [Shmyrev V, Vasil'ev A, Rudas M, et al. Positron emission tomography in neurological practice. Kremlevskaya meditsina. Klinicheskii vestnik. 2017; 1 (4): 77–81. (In Russian)].
20. Yao A, Sarkiss CA, Lee J, et al. Surgical limitations in convexity meningiomas en-plaque: Is radical resection necessary? J Clin Neurosci. 2016 May; 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 Feb;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 Jan;2:6–10. DOI: 10.4236/ojmn.2012.21002.
23. Kotecha RS, Pascoe EM, Rushing EJ, et al. Meningiomas in children and adolescents: a meta-analysis of individual patient data. Lancet Oncol. 2011 Dec;12(13):1229–39. DOI: 10.1016/S1470-2045(11)70275-3.
24. Goldbrunner R, Minniti G, Preusser M, et al. EANO guidelines for the diagnosis and treatment of meningiomas. Lancet Oncol. 2016 Sep;17(9): 383–91. DOI: 10.1016/S1470-2045(16)30321-7.
25. Rogers L, Barani I, Chamberlain M, et al. Meningiomas: knowledge base, treatment outcomes, and uncertainties. A RANO review. J Neurosurg. 2015 Jan;122(1):4–23. DOI: 10.3171/2014.7.JNS131644.
26. Buerki RA, Horbinski CM, Kruser T, et al. An overview of meningiomas. Future Oncol. 2018 Sep;14(21):2161–2177. DOI: 10.2217/fon-2018-0006.
27. Del Maestro R. Al-Mefty's Meningiomas. Second Edition. 2011. Edited by F. DeMonte, M. W. McDermott, O. Al-Mefty. Published by Thieme Medical Publishers, Inc. 432pages. C\$210 approx. Canadian Journal of Neurological Sciences. 2013; 40(1), 131–132. DOI:10.1017/S0317167100017455.

28. Reuss DE, Piro RM, Jones DT, et al. Secretory meningiomas are defined by combined KLF4 K409Q and TRAF7 mutations. *Acta Neuropathol.* 2013 Mar;125(3):351–8. DOI: 10.1007/s00401-013-1093-x.
29. Strickland MR, Gill CM, Nayyar N, et al. Targeted sequencing of SMO and AKT1 in anterior skull base meningiomas. *J Neurosurg.* 2017 Aug;127(2):438–444. DOI: 10.3171/2016.8.JNS161076.
30. Yesilöz Ü, Kirches E, Hartmann C, et al. Frequent AKT1E17K mutations in skull base meningiomas are associated with mTOR and ERK1/2 activation and reduced time to tumor recurrence. *Neuro Oncol.* 2017 Aug 1;19(8):1088–1096. DOI: 10.1093/neuonc/nox018.
31. Walcott BP, Nahed BV, Brastianos PK, Loeffler JS. Radiation Treatment for WHO Grade II and III Meningiomas. *Front Oncol.* 2013 Sep 2;3:227. DOI: 10.3389/fonc.2013.00227.
32. Aghi MK, Carter BS, Cosgrove GR, et al. Long-term recurrence rates of atypical meningiomas after gross total resection with or without postoperative adjuvant radiation. *Neurosurgery.* 2009 Jan;64(1):56–60; discussion 60. DOI: 10.1227/01.NEU.0000330399.55586.63.
33. Komotar RJ, Iorgulescu JB, Raper DM, et al. The role of radiotherapy following gross-total resection of atypical meningiomas. *J Neurosurg.* 2012 Oct;117(4):679–86. DOI: 10.3171/2012.7.JNS112113.
34. Dziuk TW, Woo S, Butler EB, et al. Malignant meningioma: an indication for initial aggressive surgery and adjuvant radiotherapy. *J Neurooncol.* 1998 Apr;37(2):177–88. DOI: 10.1023/a:1005853720926.
35. Rogers L, Barani I, Chamberlain M, et al. Meningiomas: knowledge base, treatment outcomes, and uncertainties. A RANO review. *J Neurosurg.* 2015 Jan;122(1):4–23. DOI: 10.3171/2014.7.JNS131644.
36. Central Nervous System Cancers [Internet]. NCCN Guidelines; 2021 Sep [cited 2021 Dec 27]. URL: <http://nccn.org/>
37. Schrell UM, Rittig MG, Anders M, et al. Hydroxyurea for treatment of unresectable and recurrent meningiomas. II. Decrease in the size of meningiomas in patients treated with hydroxyurea. *J Neurosurg.* 1997 May;86(5):840–4. DOI: 10.3171/jns.1997.86.5.0840.
38. Newton HB, Slivka MA, Stevens C. Hydroxyurea chemotherapy for unresectable or residual meningioma. *J Neurooncol.* 2000 Sep;49(2):165–70. DOI: 10.1023/a:1026770624783.
39. Mason WP, Gentili F, Macdonald DR, et al. Stabilization of disease progression by hydroxyurea in patients with recurrent or unresectable meningioma. *J Neurosurg.* 2002 Aug;97(2):341–6. DOI: 10.3171/jns.2002.97.2.0341.
40. Rosenthal MA, Ashley DL, Cher L. Treatment of high risk or recurrent meningiomas with hydroxyurea. *J Clin Neurosci.* 2002 Mar;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 ZB, et al. Non-resectable slow-growing meningiomas treated by hydroxyurea. *J Neurooncol.* 2004 Mar-Apr;67(1–2):221–6. DOI: 10.1023/b:neon.0000021827.85754.8e.
43. Hahn BM, Schrell UM, Sauer R, et al. Prolonged oral hydroxyurea and concurrent 3d-conformal radiation in patients with progressive or recurrent meningioma: results of a pilot study. *J Neurooncol.* 2005 Sep;74(2):157–65. DOI: 10.1007/s11060-004-2337-3.
44. Weston GJ, Martin AJ, Mufti GJ, et al. Hydroxyurea treatment of meningiomas: a pilot study. *Skull Base.* 2006 Aug;16(3):157–60. DOI: 10.1055/s-2006-949518.
45. Swinnen LJ, Rankin C, Rushing EJ, et al. Phase II study of hydroxyurea for unresectable meningioma (Southwest Oncology Group S9811). *J Clin Oncol.* 2009; 27 (15)_suppl, 2063–2063. DOI: 10.1200/jco.2009.27.15_suppl.2063.
46. Chamberlain MC, Johnston SK. Hydroxyurea for recurrent surgery and radiation refractory meningioma: a retrospective case series. *J Neurooncol.* 2011 Sep;104(3):765–71. DOI: 10.1007/s11060-011-0541-5.
47. Chamberlain MC. Hydroxyurea for recurrent surgery and radiation refractory high-grade meningioma. *J Neurooncol.* 2012 Apr;107(2):315–21. DOI: 10.1007/s11060-011-0741-z.
48. Chamberlain MC, Tsao-Wei DD, Groshen S. Temozolomide for treatment-resistant recurrent meningioma. *Neurology.* 2004 Apr 13;62(7):1210–2. DOI: 10.1212/01.wnl.0000118300.82017.f4.
49. Chamberlain MC, Tsao-Wei DD, Groshen S. Salvage chemotherapy with CPT-11 for recurrent meningioma. *J Neurooncol.* 2006 Jul;78(3):271–6. DOI: 10.1007/s11060-005-9093-x.
50. Chamberlain MC. Adjuvant combined modality therapy for malignant meningiomas. *J Neurosurg.* 1996 May;84(5):733–6. DOI: 10.3171/jns.1996.84.5.0733.
51. Kaba SE, DeMonte F, Bruner JM, et al. The treatment of recurrent unresectable and malignant meningiomas with interferon alpha-2B. *Neurosurgery.* 1997 Feb;40(2):271–5. DOI: 10.1097/00006123-199702000-00007.
52. Muhr C, Gudjonsson O, Lilja A, et al. Meningioma treated with interferon-alpha, evaluated with [(11)C]-L-methionine positron emission tomography. *Clin Cancer Res.* 2001 Aug;7(8):2269–76.
53. Chamberlain MC, Glantz MJ. Interferon-alpha for recurrent World Health Organization grade 1 intracranial meningiomas. *Cancer.* 2008 Oct 15;113(8):2146–51. DOI: 10.1002/cncr.23803.

54. Grunberg SM, Weiss MH, Spitz IM, et al. Treatment of unresectable meningiomas with the antiprogesterone agent mifepristone. *J Neurosurg.* 1991 Jun;74(6):861–6. DOI: 10.3171/jns.1991.74.6.0861.
55. Steven M, Grunberg CR, 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; 20_suppl, abstr 2040.
56. Grunberg SM, Weiss MH, Russell CA, et al. Long-term administration of mifepristone (RU486): clinical tolerance during extended treatment of meningioma. *Cancer Invest.* 2006 Dec;24(8):727–33. DOI: 10.1080/07357900601062339.
57. Grunberg SM, Weiss MH. Lack of efficacy of megestrol acetate in the treatment of unresectable meningioma. *J Neurooncol.* 1990 Feb;8(1):61–5. DOI: 10.1007/BF00182088.
58. Jääskeläinen J, Laasonen E, Kärkkäinen J, et al. 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 TM, Seiler RW, Zava DT. Antiestrogenic therapy of meningiomas—a pilot study. *Surg Neurol.* 1985 Sep;24(3):245–9. DOI: 10.1016/0090-3019(85)90030-8.
60. Goodwin JW, Crowley J, Eyre HJ, et al. A phase II evaluation of tamoxifen in unresectable or refractory meningiomas: a Southwest Oncology Group study. *J Neurooncol.* 1993 Jan;15(1):75–7. DOI: 10.1007/BF01050266.
61. Rünzi MW, Jaspers C, Windeck R, et al. Successful treatment of meningioma with octreotide. *Lancet.* 1989 May 13;1(8646):1074. DOI: 10.1016/s0140-6736(89)92465-3.
62. García-Luna PP, Relimpio F, Pumar A, et al. Clinical use of octreotide in unresectable meningiomas. A report of three cases. *J Neurosurg Sci.* 1993 Dec;37(4):237–41.
63. Jaffrain-Rea ML, Minniti G, Santoro A, et al. Visual improvement during octreotide therapy in a case of episellar meningioma. *Clin Neurol Neurosurg.* 1998 Mar;100(1):40–3. DOI: 10.1016/s0303-8467(97)00110-8.
64. Johnson DR, Kimmel DW, Burch PA, et al. Phase II study of subcutaneous octreotide in adults with recurrent or progressive meningioma and meningeal hemangiopericytoma. *Neuro Oncol.* 2011 May;13(5):530–5. DOI: 10.1093/neuonc/nor044.
65. Chamberlain MC, Glantz MJ, Fadul CE. Recurrent meningioma: salvage therapy with long-acting somatostatin analogue. *Neurology.* 2007 Sep 4;69(10):969–73. DOI: 10.1212/01.wnl.0000271382.62776.b7.
66. Norden AD, Ligon KL, Hammond SN, et al. Phase II study of monthly pasireotide LAR (SOM230C) for recurrent or progressive meningioma. *Neurology.* 2015 Jan 20;84(3):280–6. DOI: 10.1212/WNL.0000000000001153.
67. Wen PY, Yung WK, Lamborn KR, et al. Phase II study of imatinib mesylate for recurrent meningiomas (North American Brain Tumor Consortium study 01-08). *Neuro Oncol.* 2009 Dec;11(6):853–60. DOI: 10.1215/15228517-2009-010.
68. Raizer JJ, Abrey LE, Lassman AB, et al. North American Brain Tumor Consortium. A phase I trial of erlotinib in patients with nonprogressive glioblastoma multiforme postradiation therapy, and recurrent malignant gliomas and meningiomas. *Neuro Oncol.* 2010 Jan;12(1):87–94. DOI: 10.1093/neuonc/nop017.
69. Norden AD, Raizer JJ, Abrey LE, et al. Phase II trials of erlotinib or gefitinib in patients with recurrent meningioma. *J Neurooncol.* 2010 Jan;96(2):211–7. DOI: 10.1007/s11060-009-9948-7.
70. Kaley TJ, Wen P, Schiff D, et al. Phase II trial of sunitinib for recurrent and progressive atypical and anaplastic meningioma. *Neuro Oncol.* 2015 Jan;17(1):116–21. DOI: 10.1093/neuonc/nou148.
71. Puchner MJA, Hans VH, Harati A, et al. Bevacizumab-induced regression of anaplastic meningioma. *Ann Oncol.* 2010 Dec;21(12):2445–2446. DOI: 10.1093/annonc/mdq634.
72. Goutagny S, Raymond E, Sterkers O, et al. Radiographic regression of cranial meningioma in a NF2 patient treated by bevacizumab. *Ann Oncol.* 2011 Apr;22(4):990–991. DOI: 10.1093/annonc/mdr012.
73. Wilson TJ, Heth JA. Regression of a meningioma during paclitaxel and bevacizumab therapy for breast cancer. *J Clin Neurosci.* 2012 Mar;19(3):468–9. DOI: 10.1016/j.jocn.2011.07.024.
74. Lou E, Sumrall AL, Turner S, et al. Bevacizumab therapy for adults with recurrent/progressive meningioma: a retrospective series. *J Neurooncol.* 2012 Aug;109(1):63–70. DOI: 10.1007/s11060-012-0861-0.
75. Nayak L, Iwamoto FM, Rudnick JD, et al. Atypical and anaplastic meningiomas treated with bevacizumab. *J Neurooncol.* 2012 Aug;109(1):187–93. DOI: 10.1007/s11060-012-0886-4.
76. Macdonald DR, Cascino TL, Schold SC Jr, Cairncross JG. Response criteria for phase II studies of supratentorial malignant glioma. *J Clin Oncol.* 1990 Jul;8(7):1277–80. DOI: 10.1200/JCO.1990.8.7.1277.
77. Wen PY, Macdonald DR, Reardon DA, et al. Updated response assessment criteria for high-grade gliomas: response assessment in neuro-oncology working group. *J Clin Oncol.* 2010 Apr 10;28(11):1963–72. DOI: 10.1200/JCO.2009.26.3541.
78. Quant EC, Wen PY. Response assessment in neuro-oncology. *Curr Oncol Rep.* 2011 Feb;13(1):50–6. DOI: 10.1007/s11912-010-0143-y.

79. Kaley T, Barani I, Chamberlain M, et al. Historical benchmarks for medical therapy trials in surgery- and radiation-refractory meningioma: a RANO review. *Neuro Oncol.* 2014 Jun;16(6):829–40. DOI: 10.1093/neuonc/not330.
80. Ким А.В., Хачатрян В.А., Самочерных К.А. и др. Патогенез и особенности клинического течения экстракраниальных метастазов нейроэктодермальных опухолей головного мозга в детском возрасте. *Неврологический вестник.* 2007; 39(2):111–114. [Kim AV, Khachatryan VA, Samochernykh KA, et al. Patogenezi i osobennosti klinicheskogo techeniya ekstranevral'nykh metastazov neiroektodermal'nykh opukholei golovnogogo mozga v detskom vozraste. *Nevrologicheskii vestnik.* 2007; 39(2):111–114 (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 Jul;35(3):168–180. DOI: 10.1007/s10014-018-0318-z.
82. Nakaguchi H, Fujimaki T, Matsuno A, et al. Postoperative residual tumor growth of meningioma can be predicted by MIB-1 immunohistochemistry. *Cancer.* 1999 May 15;85(10):2249–54.
83. Bertero L, Dalla Dea G, Osella-Abate S, et al. Prognostic Characterization of Higher-Grade Meningiomas: A Histopathological Score to Predict Progression and Outcome. *J Neuropathol Exp Neurol.* 2019 Mar 1;78(3):248–256. 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 Jun;96(26):e7385. DOI: 10.1097/MD.00000000000007385.
85. Li B, Tao B, Bai H, et al. Papillary meningioma: an aggressive variant meningioma with clinical features and treatment: a retrospective study of 10 cases. *Int J Neurosci.* 2016 Oct;126(10):878–87. DOI: 10.3109/00207454.2015.1077833.
86. Surov A, Hamerla G, Meyer HJ, et al. Whole lesion histogram analysis of meningiomas derived from ADC values. Correlation with several cellularity parameters, proliferation index KI 67, nucleic content, and membrane permeability. *Magn Reson Imaging.* 2018 Sep;51:158–162. DOI: 10.1016/j.mri.2018.05.009.
87. Surov A, Meyer HJ, Wienke A. Associations between apparent diffusion coefficient (ADC) and KI 67 in different tumors: a meta-analysis. Part 1: ADC_{mean}. *Oncotarget.* 2017 Aug 24;8(43):75434–75444. DOI: 10.18632/oncotarget.20406.
88. Bi WL, Greenwald NF, Abedalthagafi M, et al. Genomic landscape of high-grade meningiomas. *NPJ Genom Med.* 2017;2:15. DOI: 10.1038/s41525-017-0014-7.
89. Clark VE, Erson-Omay EZ, Serin A, et al. Genomic analysis of non-NF2 meningiomas reveals mutations in TRAF7, KLF4, AKT1, and SMO. *Science.* 2013 Mar 1;339(6123):1077–80. DOI: 10.1126/science.1233009.
90. Peyre M, Gauchotte G, Giry M, et al. De novo and secondary anaplastic meningiomas: a study of clinical and histomolecular prognostic factors. *Neuro Oncol.* 2018 Jul 5;20(8):1113–1121. DOI: 10.1093/neuonc/nox231.
91. Gao F, Shi L, Russin J, et al. DNA methylation in the malignant transformation of meningiomas. *PLoS One.* 2013;8(1):e54114. DOI: 10.1371/journal.pone.0054114.
92. Sahm F, Schrimpf D, Stichel D, et al. DNA methylation-based classification and grading system for meningioma: a multicentre, retrospective analysis. *Lancet Oncol.* 2017 May;18(5):682–694. DOI: 10.1016/S1470-2045(17)30155-9.
93. Shaikh N, Dixit K, Raizer J. Recent advances in managing/understanding meningioma. *F1000Res.* 2018 Apr 24;7:F1000 Faculty Rev-490. DOI: 10.12688/f1000research.13674.1.
94. Brastianos PK, Horowitz PM, Santagata S, et al. Genomic sequencing of meningiomas identifies oncogenic SMO and AKT1 mutations. *Nat Genet.* 2013 Mar;45(3):285–9. DOI: 10.1038/ng.2526.
95. Abedalthagafi M, Bi WL, Aizer AA, et al. Oncogenic PI3K mutations are as common as AKT1 and SMO mutations in meningioma. *Neuro Oncol.* 2016 May;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 Sep;59:93–101. DOI: 10.1016/j.ctrv.2017.07.005.
97. Basset-Séguin N, Hauschild A, Kunstfeld R, et al. Vismodegib in patients with advanced basal cell carcinoma: Primary analysis of STEVIE, an international, open-label trial. *Eur J Cancer.* 2017 Nov;86:334–348. DOI: 10.1016/j.ejca.2017.08.022.
98. de Bono JS, De Giorgi U, Rodrigues DN, et al. 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 Feb 1;25(3):928–936. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-18-0981.
99. Goutagny S, Nault JC, Mallet M, et al. High incidence of activating TERT promoter mutations in meningiomas undergoing malignant progression. *Brain Pathol.* 2014 Mar;24(2):184–9. DOI: 10.1111/bpa.12110.
100. Di Vinci A, Brigati C, Casciano I, et al. HOXA7, 9, and 10 are methylation targets associated with aggressive behavior in meningiomas. *Transl Res.* 2012 Nov;160(5):355–62. DOI: 10.1016/j.trsl.2012.05.007.
101. Harmanci AS, Youngblood MW, Clark VE, et al. Integrated genomic analyses of de novo pathways

underlying atypical meningiomas. *Nat Commun.* 2017 Feb 14;8:14433. DOI: 10.1038/ncomms14433.

102. Kishida Y, Natsume A, Kondo Y, et al. Epigenetic subclassification of meningiomas based on genome-wide DNA methylation analyses. *Carcinogenesis.* 2012 Feb;33(2):436–41. DOI: 10.1093/carcin/bgr260.

103. Vengoechea J, Sloan AE, Chen Y, et al. Methylation markers of malignant potential in meningiomas. *J Neurosurg.* 2013 Oct;119(4):899–906. DOI: 10.3171/2013.7.JNS13311.

104. Olar A, Wani KM, Wilson CD, et al. Global epigenetic profiling identifies methylation subgroups associated with recurrence-free survival in meningioma. *Acta Neuropathol.* 2017 Mar;133(3):431–444. DOI: 10.1007/s00401-017-1678-x.

Информация о авторах:

Куканов Константин Константинович, к.м.н., старший научный сотрудник НИЛ нейроонкологии РНХИ им. проф. А. Л. Поленова — филиал ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Воробьева Ольга Михайловна, к.м.н., старший научный сотрудник НИЛ патоморфологии нервной системы РНХИ им. проф. А. Л. Поленова — филиал ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Забродская Юлия Михайловна, д.м.н., заведующий НИЛ патоморфологии нервной системы РНХИ им. проф. А. Л. Поленова — филиал ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Ушанов Всеслав Всеволодович, аспирант кафедры нейрохирургии ИМО ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Тастанбеков Малик Маратович, д.м.н., руководитель отделения нейрохирургии № 6 ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Ситовская Дарья Александровна, научный сотрудник НИЛ патоморфологии нервной системы РНХИ им. проф. А. Л. Поленова — филиал ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Диконенко Михаил Викторович, ординатор кафедры нейрохирургии ИМО ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России.

Authors information:

Kukanov Konstantin K., Ph.D., Senior Researcher, Research Laboratory of Neurooncology, Polenov Russian Scientific Research Institute of Neurosurgery;

Vorobyova Olga M., Ph.D, Senior Researcher, Research Laboratory of Pathomorphology of the Nervous System, Polenov Russian Scientific Research Institute of Neurosurgery;

Zabrodsкая Yulia M., MD, Head of the Research Laboratory of Pathomorphology of the Nervous System, Polenov Russian Scientific Research Institute of Neurosurgery;

Ushanov Vseslav V., Clinical Resident of the Department of Neurosurgery of the Almazov National Medical Research Centre;

Tastanbekov Malik M., MD, Head of the Department of Neurosurgery No. 6 of the Almazov National Medical Research Centre.

Sitovskaya Darya A., Researcher, Research Laboratory of Pathomorphology of the Nervous System, Polenov Russian Scientific Research Institute of Neurosurgery;

Dikonenko Mikhail V., Clinical Resident of the Department of Neurosurgery of the Almazov National Medical Research Centre.