

САМОЧЕРНЫХ
НИКИТА КОНСТАНТИНОВИЧ

АГРЕССИВНЫЕ МЕНИНГИОМЫ: КЛИНИКО-МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ
КОРРЕЛЯЦИИ И СТРАТЕГИЯ ЛЕЧЕНИЯ

3.1.10. Нейрохирургия

АВТОРЕФЕРАТ
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Санкт-Петербург
2026

Работа выполнена в федеральном государственном бюджетном учреждении «Национальный медицинский исследовательский центр имени В. А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научный руководитель: доктор медицинских наук, доцент
Гуляев Дмитрий Александрович

Официальные оппоненты: Танияшин Сергей Владимирович
доктор медицинских наук, профессор, главный
научный сотрудник ФГАУ «Национальный медицинский
исследовательский центр нейрохирургии
им. ак. Н.Н. Бурденко» Минздрава России

Бекашев Али Хасьянович
доктор медицинских наук, профессор, заведующий
отделением нейроонкологии НИИ клинической
онкологии имени академика РАН и РАМН Н. Н.
Трапезникова ФГБУ «Национальный медицинский
исследовательский центр онкологии им. Н. Н.
Блохина» Минздрава России

Ведущая организация: ГБУЗ «Научно-исследовательский институт скорой
помощи имени Н.В. Склифосовского Департамента
здравоохранения г. Москвы»

Защита диссертации состоится «___» _____ 2026 г. в ___ час на заседании
диссертационного совета 21.1.028.03 при ФГБУ «Национальный медицинский
исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Минздрава России (191014, Санкт-
Петербург, ул. Маяковского, д. 12)

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Российского научно-
исследовательского нейрохирургического института им. проф. А.Л. Поленова и на
сайте: <http://www.almazovcentre.ru>.

Автореферат разослан «___» _____ 2026 г.

Ученый секретарь диссертационного совета
доктор медицинских наук, профессор Иванова Наталья Евгеньевна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования

В самом термине «менингиома» изначально заложено концептуальное противоречие, отражающее конфликт патоморфологического и патофизиологического подходов, своеобразный дуализм клинико-морфологических представлений (Cushing H., 1922; Whittle I. R. et al., 2004; Mawrin C., Perry A., 2010). Источником роста этих новообразований являются клетки арахноэндотелия, то есть по своему происхождению менингиомы несут в себе изначально «раковый» потенциал. Тем не менее в клинической практике они традиционно обозначаются термином, предполагающим преимущественно доброкачественный характер процесса. Согласно классификации Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) 2021 года, менингиомы на основании совокупности гистологических и, в ряде случаев, молекулярных критериев подразделяются на три степени злокачественности: 1) доброкачественные, 2) атипичные, 3) анапластические или злокачественные (Louis D. N., 2021; Gritsch S. et al., 2022). Однако, несмотря на очевидные преимущества данной системы, она не всегда дает возможность достоверно предсказать биологическое поведение опухоли и риск рецидива (Тиглиев Г. С. и соавт., 2001; Козлов А. В., 2001; Бекашев А. Х. 2011; Коновалов А. Н. и соавт., 2013; Olar A. et al., 2017; Youngblood M. W., 2019; Maas S. L. N. et al., 2021; Young I. M. et al., 2021).

В связи с вышеприведенным, в нейроонкологии на текущий момент фактически сформировались ряд неклассификационных подгрупп менингиом, которые сформированы по особенностям их происхождения, клинического течения или биологического поведения. К ним можно отнести радиоиндуцированные менингиомы, множественные менингиомы, детские менингиомы, менингиомы в структуре факоматозов, прежде всего NF2-ассоциированные опухоли. Появление таких подгрупп свидетельствует о стремлении клиницистов и исследователей выйти за рамки исключительно морфологического описания и выделить клинически значимые варианты заболевания (Rutledge M. H. et al., 1994; Sheikh B.

Y. et al., 1996; Goutagny S. et al., 2012; Agnihotri S. et al., 2017; Lee S. et al., 2019; Wagener K. et al., 2023).

Одной из наиболее применяемых и практически важных среди них является группа, так называемых, агрессивных внутричерепных менингиом - опухолей, чье клиническое течение, темпы прогрессирования, склонность к рецидивированию и резистентность к лечению далеко не всегда адекватно отображены в пределах существующей классификации опухолей ЦНС (Goes P. et al., 2018; Young I. M. et al., 2021). В результате возникает парадоксальная ситуация, когда менингиомы Grade 1-2 по ВОЗ по клиническому течению и риску рецидива сопоставимы со злокачественными новообразованиями (Young I. M. et al., 2021; Youngblood M. W. et al., 2021; Traylor J. I. et al., 2022). Термин "агрессивные менингиомы" подчеркивает ключевую особенность этих опухолей – клиническую непредсказуемость, не коррелирующую с морфологическими характеристиками по данным стандартного гистологического исследования (Hortobagyi T. et al., 2016; Goes P. et al., 2018; Young I. M. et al., 2021; Youngblood M. W. et al., 2021; Nasrallah M. P., Aldape K. D., 2023). Проблему радикально не решает и изучение иммуногистохимического и молекулярного профиля на основе анализа экспрессии привычных для нейроонкологии маркеров (Mawrin C., Perry A., 2010; Rogers L. et al., 2015; Youngblood M. W. et al., 2019; Maas S. L. N. et al., 2021). Возможно, но не обязательно, изучение новых генетических поломок позволит не только точнее оценить прогноз для конкретного пациента, но и определить ключевые терапевтические и хирургические методики в комплексной терапии. Это позволит определить потенциальную целесообразность одного подхода, например максимальной хирургической резекции агрессивных неоплазм, и минимальную эффективность другого - лучевой терапии в случаях специфических клеточных популяций (Mawrin C., Perry A., 2010; Olar A. et al., 2017; Maas S. L. N. et al., 2021; Hwang W. L. et al. 2016).

Изучение менингиом, отличающихся крайними вариантами биологического поведения, и прежде всего их агрессивных форм, представляет несомненный научный и практический интерес, поскольку именно в них с наибольшей полнотой

и выразительностью обнаруживают себя основные закономерности опухолевой прогрессии обращение к этой категории новообразований позволяет глубже проникнуть в сущность молекулярных, генетических и клеточных процессов, лежащих в основе перехода от сравнительно индолентного течения к клинически злокачественному фенотипу (Михайлов Н. И. и соавт., 2025; Peyre M., Kalamarides M., 2018; Vasudevan H. N. et al., 2020; Thirimanne H. N. et al., 2024). В подобных случаях особенно отчетливо выкристаллизовываются механизмы, связанные с утратой контроля над пролиферацией, нарастанием инвазивных свойств и развитием устойчивости к лучевой терапии. Анализ таких наблюдений способен не только выявить факторы, сопряженные с неблагоприятным течением заболевания, но и прояснить последовательность изменений, ведущих к его неуклонному росту. В этом отношении агрессивные менингиомы могут рассматриваться как своеобразная естественная модель, позволяющая приблизиться к пониманию ключевых звеньев и внутренних закономерностей онкогенеза всей группы этих опухолей, приближая тем самым решение фундаментальных вопросов.

Таким образом, целенаправленное изучение биологических и молекулярных особенностей агрессивных менингиом представляется одной из актуальных задач современной нейроонкологии. Углубленный анализ данной проблемы позволяет не только оптимизировать существующие методы диагностики и хирургического лечения, но и формировать новые подходы, ориентированные на снижение риска рецидива и сохранение качества жизни пациентов. В перспективе интеграция молекулярно-генетических данных, современных нейровизуализационных технологий (включая рецепторно-радионуклидную навигацию) и клиниконеврологических характеристик в единый диагностико-лечебный алгоритм создает предпосылки для действительно персонализированного ведения больных с агрессивными формами менингиом и повышения эффективности комплексного лечения в долгосрочной перспективе (Коновалов А. Н. и др., 2013; Rogers L. et al., 2015; Maas S. L. N. et al., 2021; Goldbrunner R. et al., 2021; Sahm F. et al., 2025).

Степень разработанности темы исследования

Современный этап изучения проблемы агрессивных менингиом характеризуется междисциплинарным подходом, объединяющим достижения фундаментальной науки и клинической практики. Ряд исследований позволил идентифицировать основные генетические aberrации, такие как мутация NF2, а также различные пути развития опухолей, затрагивающие гены TRAF7, KLF4 и SMO (Clark V. E. et al., 2013; Agnihotri S. et al., 2017; Jungwirth G. et al., 2019). Особый интерес представляют исследования эпигенетической регуляции, которые выявляют механизмы метилирования ДНК в агрессивных подтипах (Brastianos P. K. et al., 2013; Gao F. et al., 2013). Тем не менее, значение этих изменений в развитии агрессивного клинического течения менингиомы до сих пор обсуждается.

Хирургические аспекты лечения менингиом были описаны в клинических исследованиях, которые продемонстрировали важность радикальной первичной резекции и эффективность комбинированных методов лечения (Тиглиев Г. С. и соавт., 2001; Козлов А. В., 2001; Коновалов А. Н. и др., 2013; Simpson D., 1957; Oya S. et al., 2012; Komotar R. J. et al., 2012; Yamamoto J. et al., 2017). В то же время отмечалось отсутствие исследований, посвященных долгосрочным результатам применения современных методик, а также не рассматривались молекулярные и нейровизуализационные характеристики опухоли (Труфанов Г. Е., Рамешвили Т. Е., 2007; Плоткин М. Р. И др., 2016; Бывальцев В. А. и др., 2017; Ырысов Б. К. и др., 2021; Rogers L. et al., 2015; Hwang W. L. et al., 2016; Goldbrunner R. et al., 2021).

Таким образом, агрессивные менингиомы представляют собой сложную задачу для современной нейрохирургии. Хотя эти опухоли встречаются редко (составляя от 5 до 15% всех менингиом), именно на эту группу приходится большинство неудовлетворительных результатов лечения: ранние рецидивы, необходимость повторных операций и прогрессирующий неврологический дефицит. С этой точки зрения предлагаемое исследование имеет большое теоретическое и практическое значение, поскольку оно направлено на решение ключевых вопросов, которые до сих пор обсуждаются как в научной, так и в клинической сферах.

Цель исследования

Обосновать целесообразность применения расширенной хирургической резекции как ключевого элемента комбинированного лечения агрессивных менингиом на основании анализа клинических, морфологических, молекулярногенетических, нейровизуализационных признаков.

Задачи исследования

1. Определить значение инактивации гена CDKN2A в стратификации агрессивных менингиом Grade 1-2 по степени биологической агрессивности и анапластического потенциала.
2. Оценить значимость экспрессии транскрипционного фактора FOXM1 в формировании агрессивного клинического течения и риска рецидивирования интракраниальных менингиом.
3. Обосновать применение рецепторно-радионуклидной навигации в хирургическом лечении клинически агрессивных менингиом.
4. Разработать и внедрить алгоритм нейрохирургического вмешательства при агрессивных менингиомах с учетом клинико-нейровизуализационных и морфологических характеристик опухолей.

Научная новизна

Впервые на собственной группе пациентов был проведен комплексный анализ клинических, морфологических, молекулярно-генетических и нейровизуализационных факторов агрессивного течения менингиом, в результате которого были выявлены следующие факторы: инвазией в кость, мягкие ткани и мозг, а также транскрипционный фактор прогноза течения опухолевого процесса (FOXM1) ($p < 0,001$).

В данной работе впервые продемонстрирована возможность интеграции данных ПЭТ-КТ с ^{68}Ga -DOTATATE в интраоперационную нейронавигационную систему при хирургической резекции агрессивной менингиоме, что позволяет добиться «чистого края» резекции.

На основании проведенного нами генетического анализа впервые было показано ограничение традиционного маркера Ki-67 в иммуногистохимической

оценке пролиферативной активности этой группы больных. В группах агрессивных и классических менингиом Grade 1 - медианные значения Ki-67 были сопоставимы (7,5% и 7,0% соответственно; $p=0,112$), без значимых различий по гистологическим подтипам.

Впервые было выявлено, что в отличие от Ki-67, в группе клинически агрессивных менингиом медиана FOXM1 достигла 90%, независимо от гистологического подтипа ($p=0,191$), в то время как в классических доброкачественных опухолях она была минимальной (медиана 0%). Межгрупповые различия оказались статистически значимыми ($p<0,001$), подчеркивая роль FOXM1 как маркера активации программ инвазивного роста, репарации ДНК и эпителиально-мезенхимального перехода.

Идентификация молекулярных маркеров, связанных с инвазивным ростом и рецидивом, расширила парадигму патогенеза менингиомы и способствовала развитию модели ее биологической стратификации. Кроме того, сопоставление данных о корреляции между гистологическими признаками, иммуногистохимическими профилями и клинической динамикой заболевания способствовало разработке классификационного подхода.

Теоретическая и практическая значимость работы

Предложены алгоритмы морфологических и нейровизуализационных методов диагностики, позволяющие оптимизировать адекватную тактику хирургического лечения и периоперационное ведение данной группы пациентов.

Показано, что проведение пациентам с данным видом менингиом расширенных онкологических резекций ассоциировано с повышением локального контроля ($p=0,038$).

Разработан и применен усовершенствованный метод пластического закрытия дефектов лобной области после резекции агрессивных менингиом.

Исследование менингиом, отличающихся прежде всего агрессивным поведением, показали свою важность, поскольку именно в них обнаруживают себя основные закономерности опухолевой прогрессии (молекулярные, генетические и клеточные процессы, лежащие в основе перехода от сравнительно индолентного

течения к клинически злокачественному фенотипу). В анализируемых случаях отчетливо показаны механизмы, связанные с утратой контроля над пролиферацией, нарастанием инвазивных свойств и развитием устойчивости к лучевой терапии. В этом отношении агрессивные менингиомы должны рассматриваться как своеобразная естественная модель, позволяющая приблизиться к пониманию ключевых звеньев и внутренних закономерностей онкогенеза всей группы этих опухолей, приближая тем самым решение фундаментальных вопросов.

Персонализированный подход в нейроонкологии с использованием выделенных транскрипционных факторов (FOXM1) в качестве предикторов агрессивного течения открывает перспективы для разработки новых таргетных препаратов, направленных на конкретные молекулярные мишени.

Полученные данные способствуют унификации подходов к ведению пациентов с агрессивными менингиомами в различных медицинских учреждениях.

Методология и методы исследования

Проведен анализ результатов хирургического лечения 89 пациентов с менингиомами в возрасте от 22 лет до 80 лет, находившихся в ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России с 2015 по 2024гг. и проходивших контрольные обследования в последующие месяцы до 31 декабря 2025г. Методы исследования были направлены на изучение клинических и нейровизуализационных проявлений при менингиомах с агрессивным ростом, определение допустимой степени радикальности удаления опухоли при различных ее локализациях, определение агрессивного течения опухоли, влияние ее на прогноз, определение эффективности применяемого хирургического лечения и его оптимизация. Объекты исследования: пациенты с менингиомами Grade 1, Grade 2 и Grade 3, компьютерные и магнитно-резонансные томограммы, данные позитронно-эмиссионной томографии, данные патоморфологических исследований. Предмет исследования: результаты хирургического лечения пациентов с агрессивными менингиомами, данные патоморфологических исследований и катамнеза. Проводилось изучение доступной отечественной и иностранной литературы, посвященной данной проблеме и составлялся дизайн исследования. Производился отбор и включение в

исследование пациентов, их нейрохирургическое лечение, по ходу которого оценивались и изучались результаты применяемых методов лечения. Выполнялся анализ полученных данных при выявлении статистически значимой зависимости о достоверности прогностических факторов эффективности хирургического лечения пациентов с агрессивными менингиомами.

Положения, выносимые на защиту

1. Использование термина «агрессивные менингиомы» является методологически оправданным и может служить основанием для выделения данной когорты в отдельную прогностическую группу с особыми требованиями к объему хирургического вмешательства и режиму динамического наблюдения.

2. Повышенная экспрессия транскрипционного фактора FOXM1 в клетках менингиомы ассоциирована с признаками биологической агрессии опухоли и отражает более неблагоприятный клинико-прогностический профиль независимо от формального гистологического типа.

3. Применение рецепторно-радионуклидной навигации, на основании лиганда ^{68}Ga -DOTA-TATE и ^{68}Ga -DOTA-NOC к SSTR2 в хирургическом лечении клинически агрессивных менингиом повышает радикальность их резекции.

Степень достоверности и апробация результатов

Основные положения и результаты диссертации апробированы и обсуждены на Третьем Всероссийском нейрохирургическом форуме (15-16 июня 2023, Москва), XXIII и XXIV Всероссийской научно-практической конференции «Поленовские чтения» (11-12 апреля 2024, Санкт-Петербург; 24-25 апреля 2025, Санкт-Петербург), X и XI петербургском международном онкологическом форуме «Белые ночи» (3-7 июля 2024, Санкт-Петербург; 2-5 июля 2025, Санкт-Петербург), X и XI ежегодный съезд нейрохирургов Северо-Западного Федерального округа (29-30 сентября 2023, Санкт-Петербург; 27-28 сентября 2024, Петергоф); научно-практической конференции «Университетская онкологическая клиника» (5 декабря 2024, Москва); конгрессе нейрохирургов ICCN 2024 (17 августа 2024, Тяньцзинь, Китай).

Личный вклад автора

Тема и план диссертации, ее содержание и дизайн исследования разработаны лично автором. Автор самостоятельно обосновал актуальность темы диссертации, определил цель, задачи научного исследования. Автор проанализировал результаты неврологического осмотра, лучевых методов обследования, проведенного хирургического лечения и результаты патоморфологических исследований. Диссертантом лично проведен поиск и анализ 145 литературного источника, посвященных диагностике и лечению агрессивных менингиом. Им разработана формализованная карта анализа клинических сведений, сформулированы критерии отбора больных, самостоятельно отобраны 89 историй болезни пациентов. Результаты исследования тщательно проанализированы, творчески обобщены, критически обсуждены и сопоставлены с литературными данными, также написан текст диссертации и автореферат. Сформулированы важные для нейрохирургии выводы и практические рекомендации. Личное участие автора в выполнении исследования подтверждено актом проверки первичной документации и актами внедрения.

Внедрение результатов работы в практику

Разработанные методы внедрены в отделение нейрохирургии № 5 ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В. А. Алмазова» Минздрава России, отделение нейроонкологии ФГБУ «Национального медицинского исследовательского центра онкологии им. Н. Н. Петрова» Минздрава России, отделения нейрохирургической службы ФГБУ «Северо-Западного окружного научно-клинического центра имени Л. Г. Соколова», нейрохирургического отделения №1 СПб ГБУЗ «Александровской больницы», нейрохирургического отделения БУ «Республиканской клинической больницы» Минздрава Чувашии.

Научные публикации

По теме диссертации опубликовано 9 научных работ, из них 7 статей в рецензируемых изданиях, рекомендованных Перечнем ВАК Министерства образования и науки Российской Федерации.

Объем и структура диссертации

Диссертация изложена на 155 страницах машинописного текста, состоит из введения, 5 глав, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка литературы, который включает 146 источников, из них 21 отечественных и 125 зарубежных, приложения. Работа содержит 12 таблиц, иллюстрирована 47 рисунками.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Общая характеристика клинического материала

Настоящее исследование выполнено в отделении нейрохирургии № 5 Национального медицинского исследовательского центра имени В. А. Алмазова и представляет собой одноцентровое когортное наблюдательное исследование. В рамках исследования проанализированы результаты хирургического лечения пациентов с менингиомами WHO Grade 1 и Grade 2 с признаками агрессивного течения, проходивших лечение в период с 1 января 2015 года по 29 декабря 2024 года. Первый этап исследования включал анализ клинических, радиологических и морфологических данных пациентов, прооперированных в период с 2015 по 2022 годы. Второй этап охватывал пациентов, проходивших лечение в 2023–2024 годах, с применением обновленных диагностических и хирургических подходов и стандартизированного протокола наблюдения. В окончательный анализ вошло 89 пациентов, соответствующих требованиям по наличию полных клинических, радиологических и данных последующего наблюдения. Научное исследование сосредоточилось на клинически однородной группе пациентов, проходивших лечение в одном высокоспециализированном нейрохирургическом центре, что обеспечило согласованность и сопоставимость результатов лечения.

Критериями включения являлись: наличие доброкачественных (WHO Grade 1) или атипичных (WHO Grade 2) менингиом, согласно классификации Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) 2021 года, возраст пациентов от 18 лет, наличие полной клинической, радиологической и гистологической документации, проведение хирургического лечения в период с 2015 по 2024 годы,

подписанное информированное согласие на участие в исследовании, прослеженный катамнез продолжительностью не менее 6 месяцев после хирургического лечения. Критериями исключения являлись: пациенты с анапластическими менингиомами (WHO Grade 3), неполные данные диагностических исследований (отсутствие МРТ, КТ или гистологического заключения), пациенты с множественными менингиомами, пациенты с мутацией гена NF2 и прямыми и/или косвенными признаками нейрофиброматоза, наличие тяжелых сопутствующих заболеваний, препятствующих хирургическому лечению (например, декомпенсированные сердечно-сосудистые или респираторные заболевания), отказ пациента от хирургического лечения или участия в исследовании.

Иммуногистохимический анализ включал определение экспрессии: CDKN2A (ген-супрессор опухолевого роста), Ki-67 (индекс пролиферативной активности), FOXM1 (транскрипционный фактор, ассоциированный с агрессивным ростом), SSTR2 (соматостатиновый рецептор 2 типа).

Статистическая обработка данных проводилась с использованием методов описательной статистики, корреляционного анализа (Пирсона, Спирмена), анализа выживаемости (метод Каплана–Мейера) и лог-рангового критерия. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Молекулярно-биологические характеристики

В ходе исследования показано, что агрессивные менингиомы Grade 1-2 представляют собой самостоятельную клинико-биологическую подгруппу, формирующуюся под влиянием комплекса морфологических, молекулярных и нейровизуализационных факторов.

Установлено, что данные опухоли характеризуются промежуточным молекулярным фенотипом между доброкачественными (Grade 1-2) и анапластическими (Grade 3) менингиомами. Уровень инактивации гена CDKN2A менее выражен, чем при Grade 3, однако выше вариабельность клинического течения (Рисунок 1, 2).

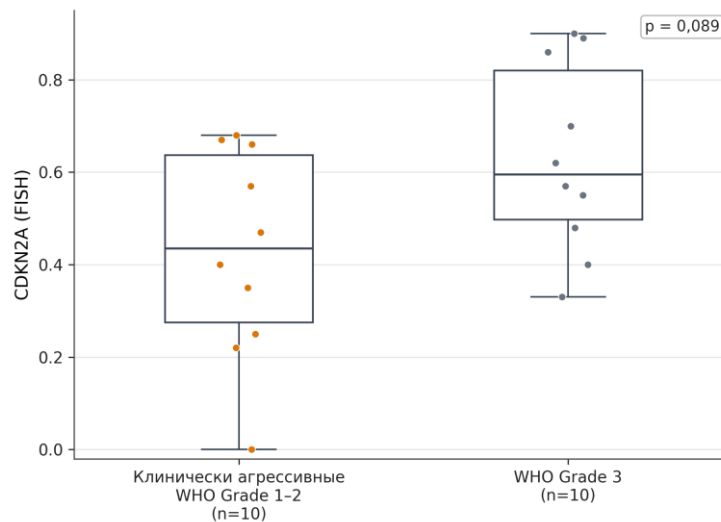


Рисунок 1 – Диаграммы размаха распределения значений CDKN2A (FISH) у пациентов с клинически агрессивными менингиомами WHO Grade 1–2 (n=10) и менингиомами WHO Grade 3 (n=10)

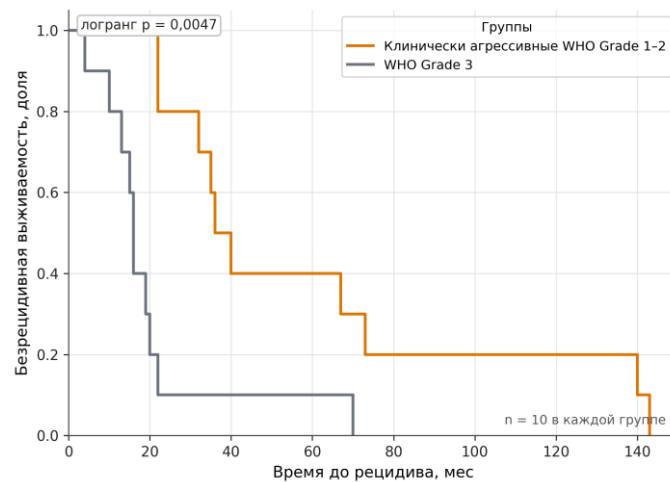


Рисунок 2 – Кривые безрецидивной выживаемости (Каплан-Майер) у пациентов с клинически агрессивными менингиомами WHO Grade 1-2 (n=10) и менингиомами WHO Grade 3 (n=10) по сроку рецидива (между операциями)

Выявлена высокая экспрессия FOXM1 (медиана до 90%) у пациентов с агрессивным фенотипом, тогда как в классических менингиомах Grade 1–2 она практически отсутствует ($p < 0,001$) (Рисунок 3).

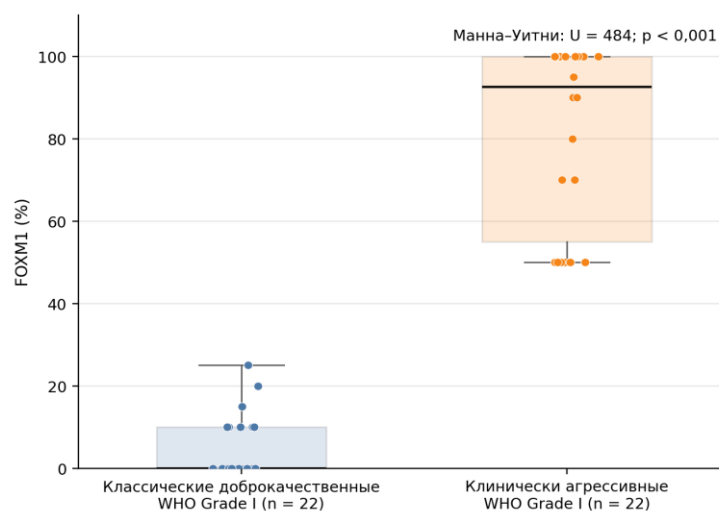


Рисунок 3 – Диаграммы размаха распределения значений FOXM1 (%) у пациентов с классическими доброкачественными и клинически агрессивными менингиомами WHO Grade 1

FOXM1 может рассматриваться как ключевой молекулярный маркер, отражающий активацию клеточной пролиферации, усиление инвазивного потенциала, формирование резистентности к терапии.

Экспрессия SSTR2 выявлена в большинстве наблюдений и продемонстрировала высокую диагностическую значимость, что позволило использовать данный рецептор как мишень для радионуклидной визуализации и интраоперационной навигации (Рисунок 4).

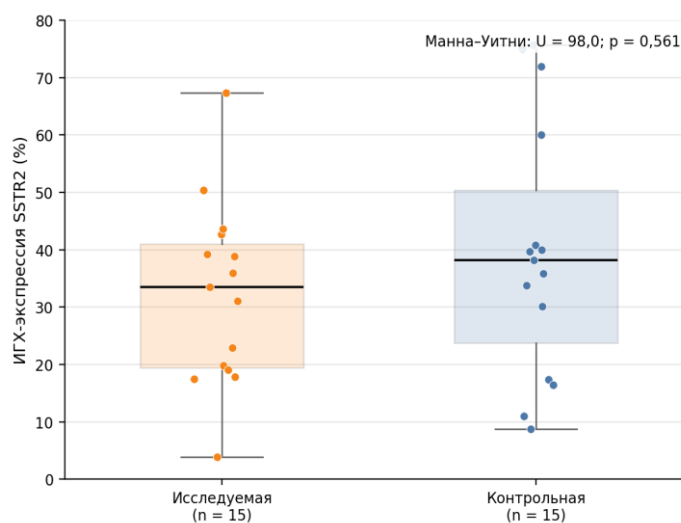


Рисунок 4 – Сравнение уровня ИГХ-экспрессии SSTR2 в исследуемой и контрольной группах

Диагностика и хирургическое лечения агрессивных менингиом

Все пациенты были оперированы с выполнением краниотомии и резекции менингиомы. Первичное вмешательство выполнено у 44 пациентов, повторное - у 45.

Клинически агрессивные менингиомы характеризовались выраженным инвазивным ростом (вовлечение костных структур, мягких тканей и вещества мозга), наличием гиперостоза и интраоссального компонента.

Показано, что ПЭТ-КТ с соматостатиновыми лигандами обладает высокой чувствительностью и специфичностью за счет экспрессии SSTR2, позволяет выявлять дополнительные очаги опухолевого роста, не визуализируемые при стандартной МРТ (в том числе ранние рецидивы), обеспечивает точное определение границ опухоли, включая интраоссальное распространение.

Использование ПЭТ-КТ в предоперационном планировании и интраоперационной навигации повышает точность определения границ резекции, позволяет учитывать метаболическую активность опухоли при выборе объема вмешательства (Рисунок 5).

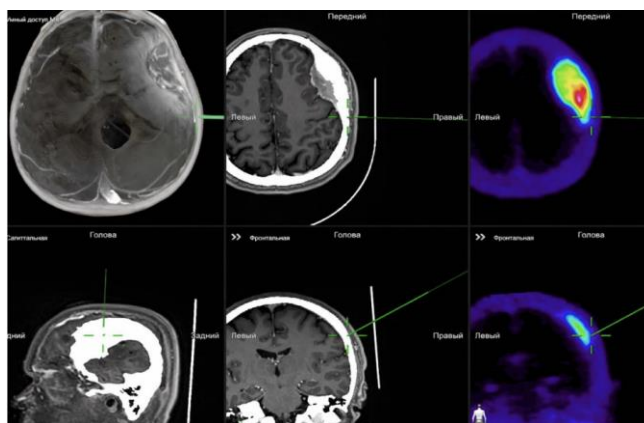


Рисунок 5 – Пациентка П., 38 лет (ИБ №10565/С2024) Позитронно-эмиссионная томография с ^{68}Ga -DOTA-TATE в диагностике агрессивной менингиомы лобной области с интракраниальным и интраоссальным компонентом

Применение рецепторно-радионуклидной навигации позволило увеличить радикальность удаления опухоли до 87,5% по сравнению с 51,7% при стандартном подходе ($p=0,038$), достичь резекции «по чистому краю» в 88% случаев ($p<0,001$), повысить точность удаления инфильтрированных костных и мягкотканых компонентов (Рисунок 6).

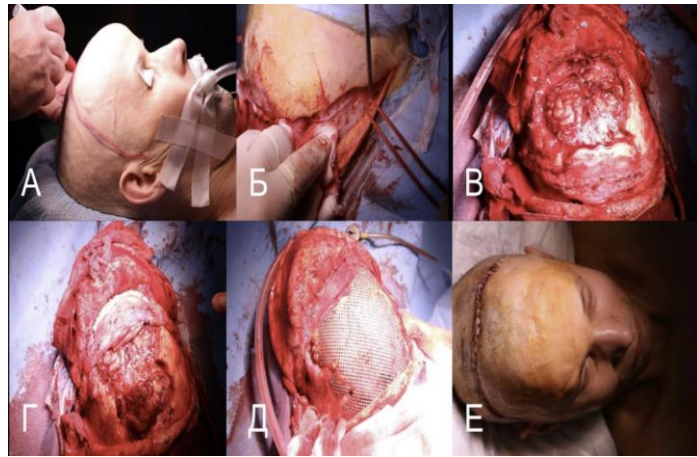


Рисунок 6 – Пациентка К., 58 лет (ИБ № 28843/С2023). Этапы хирургического лечения агрессивной менингиомы с интраоссальным ростом и реконструкцией дефекта черепа

С целью оптимизации пластического закрытия таких дефектов и снижения риска инфекционных осложнений, прорезывания имплантов и неудовлетворительного косметического результата был разработан и внедрен оригинальный способ пластического закрытия гигантских дефектов лобной области сложносоставным костным лоскутом на сосудистой ножке после резекции гиперостотических менингиом.

Разработанный способ прошел клиническую апробацию и был применен у 6 пациентов с гигантскими гиперостотическими менингиомами лобной области, у которых во всех случаях было достигнуто тотальное удаление опухоли с удовлетворительным функциональным и косметическим результатом. На основании полученных данных метод был оформлен в виде патента на изобретение.

Дополнительно показано, что использование ПЭТ-КТ позволило выявить дополнительные очаги продолженного роста в раннем послеоперационном периоде, не диагностированные при МРТ, что имеет важное значение для своевременной коррекции лечебной тактики.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проблема агрессивных менингиом остается одной из наиболее сложных и дискуссионных в современной нейрохирургии и нейроонкологии. Несмотря на

существование общепринятой морфологической классификации Всемирной организации здравоохранения, клиническая практика демонстрирует выраженную гетерогенность биологического поведения менингиом, не всегда отражающую их формальным гистологическим типом.

Существенная часть опухолей WHO Grade 1-2 характеризуется инвазивным ростом, высокой частотой рецидивирования и неблагоприятным клиническим течением, что определяет необходимость поиска дополнительных критериев стратификации риска и оптимизации лечебной тактики.

В настоящем исследовании нами выполнен комплексный анализ менингиом с агрессивным деструктирующим ростом. Полученные данные подтверждают, что клиническая агрессивность данных опухолей формируется под влиянием совокупности факторов и не может быть адекватно оценена исключительно на основании стандартного гистологического исследования. Инвазивный рост в кости, мягкие ткани и мозговое вещество, а также ранний рецидив нередко встречаются при формально «доброкачественной» морфологии, что обуславливает необходимость комплексной оценки биологического потенциала опухоли.

Молекулярно-генетические маркеры также играют особую роль в стратификации агрессивных менингиом. В нашем исследовании мы демонстрируем, что инактивация CDKN2A связана с признаками биологической агрессивности и ранним рецидивом, что позволяет рассматривать этот маркер как индикатор повышенного анапластического потенциала опухоли в случае отсутствия формальных критериев высокой степени злокачественности. Полученные результаты подтверждают целесообразность использования CDKN2A в качестве элемента расширенной прогностической модели у пациентов с клинически неблагоприятным течением заболевания.

При оценке прогностической роли транскрипционного фактора FOXM1 установлено, что его повышенная экспрессия коррелирует с агрессивным клиническим течением и высоким риском рецидивирования независимо от гистологического типа опухоли. Данный факт свидетельствует о ключевой роли нарушений регуляции клеточного цикла в формировании агрессивного фенотипа

менингиом и обосновывает использование FOXM1 в качестве дополнительного прогностического маркера, потенциально применимого для персонализации лечебной тактики.

Применение ПЭТ-КТ с ^{68}Ga -DOTA-TATE продемонстрировало высокую диагностическую ценность в оценке распространенности агрессивных менингиом. Использование рецепторно-радионуклидной визуализации позволило выявлять опухолевую ткань за пределами МРТ-видимых границ, включая внутрикостный и дуральный компоненты, что имеет принципиальное значение для предоперационного планирования и оценки радикальности вмешательства. Интеграция данных ПЭТ-КТ в систему интраоперационной нейронавигации способствует более точному выполнению резекции.

На основании анализа результатов хирургического лечения показано, что увеличение объема резекции должно основываться на оценке биологической агрессивности опухоли и выполняться с учетом анатомической локализации и функциональной значимости вовлеченных структур.

Важно отметить, что для агрессивных менингиом нередко характерна относительная радиорезистентность, вследствие чего остаточная опухолевая ткань становится источником последующего прогрессирования даже после проведения адъювантного лечения. Именно в этих условиях хирургия должна оставаться основным методом, позволяющим максимально уменьшить опухолевую массу, устранить деформацию и компрессию критически значимых нейроваскулярных структур, уменьшить проявления выраженности неврологического дефицита и максимально отсрочить появление рецидива.

Выделение группы клинически агрессивных менингиом WHO Grade 1-2 позволяет обосновать более активную хирургическую тактику, оптимизировать использование интраоперационных технологий и рационально планировать адъювантное лечение.

Таким образом, результаты проведенного исследования расширяют современные представления о биологии агрессивных менингиом и вносят вклад в развитие концепции интегративной стратификации риска. Предложенный подход

способствует повышению эффективности хирургического лечения, снижению частоты рецидивирования и улучшению отдаленных результатов, что имеет существенное значение для практической нейрохирургии и нейроонкологии.

ВЫВОДЫ

1. Клинически агрессивные менингиомы WHO Grade 1-2 демонстрируют менее выраженную инактивацию гена CDKN2A (Me 0,435), чем при Grade 3 (Me 0,595) ($p=0,089$), а также более гетерогенные сроки рецидивирования с наличием наблюдений с длительным безрецидивным интервалом ($p=0,0047$), что подтверждает их промежуточный молекулярный фенотип.

2. Высокая экспрессия FOXM1 с медианой 90% выявлена у пациентов с клинически агрессивным опухолевым фенотипом, в то время как у классических доброкачественных менингиом Grade 1-2 медиана составила - 0% ($p<0,001$). Корреляционный анализ между уровнем FOXM1 и длительностью безрецидивного периода статистически значимой взаимосвязи не выявил ($p=0,493$).

3. Рецепторно-радионуклидная навигация с ПЭТ-КТ ^{68}Ga -DOTATATE/DOTA-NOC в хирургии клинически агрессивных менингиом показывает истинные границы опухолевой инфильтрации, позволяет повысить радикальность вмешательства, достигая положительных результатов в 87,5% против 51,7% в наблюдениях без применения данного метода ($p=0,038$).

4. Разработанный и внедренный в практику алгоритм позволяет в 100% выявлять очаги агрессивных менингиом и в 88% проводить резекцию по «чистому краю», включая удаление инфильтрированной кости, пораженных участков ТМО и вовлеченных мягкотканых структур ($p<0,001$).

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. У пациентов с менингиомами Grade 1-2 при наличии признаков клинически агрессивного течения (ранний рецидив, инвазивный рост в кость, мягкие ткани или вещество мозга, выраженный перифокальный отек) целесообразно рассматривать данные опухоли как отдельную прогностическую

группу с повышенным риском неблагоприятного исхода, независимо от формального гистологического типа.

2. В случаях клинически агрессивных менингиом Grade 1-2 рекомендуется расширение стандартного патоморфологического исследования с включением молекулярно-генетической оценки статуса гена CDKN2A и иммуногистохимического определения экспрессии транскрипционного фактора FOXM1 для уточнения биологического потенциала опухоли и стратификации риска рецидива.

3. Выявление инактивации CDKN2A и/или повышенной экспрессии FOXM1 у пациентов с формально низкой степенью злокачественности следует учитывать при планировании хирургической тактики, частоты послеоперационного наблюдения и обсуждении показаний к адъювантному лечению.

4. При подозрении на инфильтративный рост менингиомы, особенно в области основания черепа, рекомендуется включение ПЭТ-КТ с ^{68}Ga -DOTA-TATE в алгоритм предоперационного обследования для более точного определения истинных границ опухолевого поражения, включая внутрикостной и дуральный компоненты.

5. Использование данных ПЭТ-КТ с ^{68}Ga -DOTA-TATE целесообразно интегрировать в систему интраоперационной нейронавигации при хирургическом лечении клинически агрессивных менингиом с целью повышения радикальности резекции.

6. Максимально радикальная резекция с удалением всех инфильтрированных тканей, при допустимом функциональном риске, является обоснованным ключевым компонентом комбинированной лечебной стратегии.

ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ

Перспективы дальнейшей разработки темы связаны с необходимостью проспективной и мультицентровой валидации критериев клинической агрессивности менингиом WHO Grade 1-2 с формированием унифицированной

модели стратификации риска, объединяющей клинические, нейровизуализационные, морфологические и молекулярные параметры.

Представляется перспективным дальнейшее изучение молекулярно-генетических маркеров прогрессии менингиом, включая расширенную оценку нарушений локуса CDKN2A/CDKN2B, а также других молекулярных факторов, потенциально связанных с ранним рецидивированием, инвазивным ростом и неблагоприятным клиническим течением.

Отдельного внимания требует дальнейшая валидация прогностической роли FOXM1 как компонента интегральной модели риска у пациентов с формально низким гистологическим типом и клинически агрессивным течением опухоли.

Практически значимым направлением дальнейших исследований является разработка персонализированных алгоритмов лечения пациентов с клинически агрессивными менингиомами, основанных на сочетанной оценке морфологических, молекулярных и радионуклидных характеристик опухоли. Это может способствовать более точному определению показаний к расширенной резекции, адъювантной лучевой терапии и интенсивности послеоперационного наблюдения.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Устранение дефектов средней зоны лица после хирургического лечения распространенных опухолей основания черепа / И.Ю. Белов, Н.А. Примаков, **Н.К. Самочерных**, К.А. Чижова, И.А. Курносов, С.Я. Чеботарев, Д.А. Гуляев // **Опухоли головы и шеи. - 2023. - Т. 13, №4. - С. 65-72.**

2. Особенности нейровизуализационной картины рецидива и продолженного роста интракраниальных менингиом / К.К. Куканов, М.А. Мижурко, К.И. Себелев, Е.Г. Потемкина, М.М. Тастанбеков, Ю.М. Забродская, В.В. Ушанов, **Н.К. Самочерных**, А.О. Политова, Д.В. Рыжкова, В.Е. Олюшин // **Российский нейрохирургический журнал имени профессора А.Л. Поленова. - 2023. - Т. 15, №4. - С. 89-98.**

3. Рецидивирующие интракраниальные менингиомы (краткий обзор литературы и случаи из практики) / К.К. Куканов, С.Д. Раджабов, В.В. Ушанов, О.М. Куканова, Ю.М. Забродская, Е.Г. Потемкина, М.М. Тастанбеков, **Н.К. Самочерных**, А.О. Политова, Н.Е. Иванова, В.Е. Олюшин // **Российский нейрохирургический журнал имени профессора А.Л. Поленова. - 2023. - Т. 15, №4. - С. 176-184.**

4. Риски эмболизационных технологий в хирургии доброкачественных и злокачественных опухолей основания черепа / Д.А. Гуляев, И.Ю. Белов, И.А. Курносов, К.А. Чижова, **Н.К. Самочерных**, П.В. Балахнин // **Сибирский онкологический журнал. - 2025. - Т. 24, №2. - С. 150-161.**

5. Влияние экспрессии SSTR2 на агрессивное и рецидивирующее течение менингиом I-II степени злокачественности по классификации Всемирной Организации Здравоохранения / **Н.К. Самочерных**, Д.А. Гуляев, Н.В. Осипова, Д.С. Ромашкина, Л.Б. Митрофанова, Д.В. Рыжкова, К.А. Самочерных // **Российский нейрохирургический журнал имени профессора А.Л. Поленова. - 2025. - Т. 17, №4. - С. 80-87.**

6. Офтальмологические признаки роста в канал зрительного нерва при параселлярных и краниоорбитальных менингиомах / А.В. Груздев, М.А. Тихомирова, **Н.К. Самочерных**, К.Г. Чмутин, **К.А. Самочерных**, Г.Е. Чмутин, Д.А. Гуляев, В.В. Семенюта // **Вестник неврологии, психиатрии и нейрохирургии. - 2026. - Т.19, №2. - С. 242-252**

7. Клинически агрессивные интракраниальные менингиомы: между морфологическим Grade 1 и биологическим Grade 3 / **Н.К. Самочерных**, И.А. Курносов, Л.Б. Митрофанова, Д.А. Ситовская, В.Ю. Чиркин, К.Г. Чмутин, Г.Е. Чмутин, **К.А. Самочерных**, Д.А. Гуляев // **Вестник неврологии, психиатрии и нейрохирургии. - 2026. - Т.19, №3. - С. 400-414**

8. Особенности реконструкции фронтоорбитальной области у нейроонкологических и посттравматических больных / И.Ю. Белов, Н.А. Примак, А.А. Петров, **Н.К. Самочерных**, Н.А. Ракса, Д.С. Годанюк, И.А. Курносов, Д.Р. Субботина, Д.А. Гуляев // **Материалы XI Петербургского Международного**

онкологического форума “Белые ночи 2025”. Вопросы онкологии. - 2025. - С. 401-402.

9. Особенности реконструктивного этапа в хирургии агрессивных менингиом переднего отдела основания черепа / **Н.К. Самочерных**, И.Ю. Белов, Н.А. Примаков, Д.А. Гуляев // Материалы XI Петербургского Международного онкологического форума “Белые ночи 2025”. Вопросы онкологии. - 2025. - С. 405-406.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

КТ — компьютерная томография
 МРТ — магнитно-резонансная томография
 ПЭТ — позитронно-эмиссионная томография
 ПЭТ-КТ — позитронно-эмиссионная томография, совмещенная с компьютерной томографией
 ЦНС — центральная нервная система
 ^{68}Ga — галлий-68
 АКТ — серин/треонин-протеинкиназа
 АКТ BAP1 — BRCA1-ассоциированный протеин-1
 CBTRUS — Central Brain Tumor Registry of the United States
 CDKN2A — ген-ингибитор циклин-зависимых киназ 2A
 CNS — центральная нервная система
 DOTA-NOC — DOTA-1-Nal3-Octreotide
 DOTA-TATE — DOTA-Tyr3-Octreotate
 EANO — European Association of Neuro-Oncology
 FOXM1 — Forkhead box M1
 Ki-67 — маркер пролиферативной активности клеток
 NF2 — ген нейрофиброматоза II типа
 PRRT / ПРРТ — пептид-рецепторная радионуклидная терапия
 PTV — planning target volume (планируемый объем облучения)
 RANO — Response Assessment in Neuro-Oncology
 SSTR2 — соматостатиновый рецептор 2-го типа
 TERT — теломеразная обратная транскриптаза
 TERTp — промотор гена TERT
 TRAF7 — TNF receptor-associated factor 7
 WHO / ВОЗ — Всемирная организация здравоохранения
 Wnt — сигнальный путь Wnt