

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
«НАЦИОНАЛЬНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ЦЕНТР
ИМЕНИ В. А. АЛМАЗОВА» МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

На правах рукописи

ВОИНОВ
НИКИТА ЕВГЕНЬЕВИЧ

ОСОБЕННОСТИ ДИАГНОСТИКИ И ТАКТИКА ХИРУРГИЧЕСКОГО
ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С ПЕРВИЧНО-МНОЖЕСТВЕННЫМИ
ЦЕРЕБРАЛЬНЫМИ ОПУХОЛЯМИ РАЗЛИЧНОГО ГИСТОЛОГИЧЕСКОГО
ТИПА

3.1.10. Нейрохирургия

ДИССЕРТАЦИЯ
на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научные руководитель:
доктор медицинских наук, профессор
Улитин Алексей Юрьевич

Санкт-Петербург
2026

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	5
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	14
1.1 Эволюция взглядов на первично-множественные опухоли	14
1.2 Существующие классификации первично-множественных опухолей	17
1.3 Варианты сочетания церебральных опухолей	20
1.3.1 Менингиомы и глиальные опухоли.....	20
1.3.2 Менингиомы и невриномы.....	21
1.3.3 Менингиомы и аденомы гипофиза.....	22
1.3.4 Аденомы гипофиза и глиальные опухоли	23
1.3.5 Аденомы гипофиза и краниофарингиомы.....	25
1.3.6 Другие редкие сочетания первично-множественных церебральных опухолей различных гистологических типов.....	25
1.4 Факторы развития первично-множественных церебральных опухолей	26
1.4.1 Радиоиндуцированные опухоли	26
1.4.2 Теории опухолевой «коллизии»	27
1.5 Роль наследственных опухолевых синдромов в развитии первично- множественных церебральных опухолей	32
1.6 Существующие подходы к лечению первично-множественных церебральных опухолей.....	34
1.7 Резюме	37
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	41
2.1 Общая характеристика исследуемого материала.....	41
2.2 Диагностические методы.....	43
2.3 Статистические методы анализа данных.....	46
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ АНАЛИЗА КЛИНИЧЕСКОГО ТЕЧЕНИЯ ПЕРВИЧНО-МНОЖЕСТВЕННЫХ ЦЕРЕБРАЛЬНЫХ ОПУХОЛЕЙ РАЗЛИЧНЫХ ГИСТОЛОГИЧЕСКИХ ТИПОВ	47

3.1 Анализ вариантов сочетания первично-множественных церебральных опухолей различных гистологических типов.....	47
3.2 Гистологические особенности глиальных опухолей в структуре первично-множественных церебральных опухолей различных гистологических типов.....	52
3.3 Результаты сравнительного анализа течения и исходов заболевания у пациентов с различными сочетаниями первично-множественных церебральных опухолей различных гистологических типов.....	54
3.3.1 Результаты анализа клинико-демографических характеристик пациентов...	54
3.3.2 Анализ течения заболевания у пациентов с первично-множественными церебральными опухолями различных гистологических типов, разделенных на группы в зависимости от синхронности возникновения опухолей	60
3.3.3 Анализ течения заболевания пациентов с первично-множественными церебральными опухолями различных гистологических типов, разделенных на группы в зависимости от степени злокачественности опухолей	67
3.3.4 Анализ течения заболевания у пациентов с первично-множественными церебральными опухолями различных гистологических типов, разделенных на группы в зависимости от наличия опухолевой коллизии.....	69
3.3.5 Анализ течения заболевания пациентов с первично-множественными церебральными опухолями различных гистологических типов, разделенных на группы в зависимости от числа опухолей	70
3.3.6 Оценка влияния симптомогенности доброкачественных опухолей на исходы заболевания	71
3.3.7 Результаты анализа сочетаний первично-множественных церебральных опухолей различных гистологических типов.....	74
3.4 Разработка дифференцированного подхода к лечению больных с первично-множественными церебральными опухолями различных гистологических типов	81
3.4.1 Вариант классификации множественных церебральных опухолей	81
3.4.2 Алгоритм лечения пациентов с первично-множественными церебральными опухолями различных гистологических типов	98

3.5 Резюме	102
ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ	106
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	113
ВЫВОДЫ	118
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	119
ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ	120
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....	121
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	122
Приложение А	143
Приложение Б	152
Приложение В.....	153

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

На протяжении последних лет наблюдается увеличение количества зарегистрированных наблюдений полинодулярного поражения центральной нервной системы первично-множественными церебральными опухолями разных гистологических типов (ПМЦО РГТ), что ранее считалось редким явлением. При этом клинические проявления заболевания зачастую не соответствуют ни одному из описанных диагностических критериев известных опухолевых синдромов (Zhang H. et al., 2025).

Рост числа выявляемых внутричерепных новообразований, включая ПМЦО РГТ, объясняется рядом косвенных причин: повсеместным внедрением и доступностью методов нейровизуализации, благодаря которым обнаруживаются даже клинически «немые» образования, общей тенденцией к увеличению онкологической заболеваемости, а также прогрессом хирургических и адъювантных методик лечения, обеспечивающим более длительную выживаемость пациентов (Jordan J. T., Gerstner E. R., 2023).

Частота первично-множественных опухолей (ПМО), включая внецеребральную локализацию, варьирует, по разным оценкам, от 4 до 17% (Goncharenko G. V., 2016). Согласно имеющимся данным, эта патология преобладает среди женщин старших возрастных групп (Сельчук В. Ю., 1994). Отдельного статистического учёта ПМЦО на сегодняшний день не существует.

Данные об эпидемиологии ПМЦО в зарубежной литературе крайне ограничены и разрозненны — каждая группа авторов опирается на собственную, как правило, небольшую выборку наблюдений. Так, по данным K. Nomura (1989), опухоли головного мозга с различным гистологическим строением встречаются лишь в 0,3% случаев среди всех интракраниальных новообразований (Nomura K., 1989), тогда как E. Lee с соавторами (2002) оценивает распространённость данной патологии в 10–15 случаев на 100 000 населения (Lee E. et al., 2002).

Изучение церебральных ПМО дополнительно затруднено тем обстоятельством, что не во всех случаях представляется возможным одномоментно удалить и подтвердить гистологически каждое из выявленных новообразований. Большинство описанных в литературе наблюдений множественного опухолевого поражения нервной системы приходится на новообразования одного гистологического типа — мультифокальные глиомы, множественные менингиомы, шванномы, эпендимомы, тератомы, гемангиобластомы (Ким С. А., Летягин Г. Б., 2016; Панунцев В. С. и соавт., 2005; Borovich B. et al., 1976; Jaskólski D. et al., 1988; Patibandla M. R. et al., 2012). Отдельные авторы приводят наблюдения синхронных гермином (Lee L. et al., 2006), плеоморфных ксантоастроцитом (McNatt S. A. et al., 2005), а также ювенильных пилоцитарных астроцитом, сочетающихся с нейрофиброматозом 1-го типа (Ogura T. et al., 2004). Что касается собственно ПМЦО РГТ, сведения о них встречаются значительно реже — как правило, в форме единичных клинических наблюдений либо небольших серий пациентов. В частности, в литературе описаны сочетания глиальных опухолей с медуллобластомой, саркомой, тератомой, краниофарингиомой, аденомой гипофиза и невриномой (Pineda A., 1964; Solomon A. et al., 1969; Bhangu G. R. et al., 1977; Butti G. et al., 1982).

Степень разработанности темы

Группа заболеваний, объединённых понятием «первично-множественные церебральные опухоли различных гистологических типов», остаётся малоизученной. Основной массив публикаций на эту тему представлен единичными клиническими наблюдениями либо небольшими сериями случаев. Сам факт одновременного развития у одного больного нескольких независимых друг от друга новообразований представляет несомненный научный интерес: он даёт основания предполагать наличие генетической предрасположенности, а также типовых эпигенетических нарушений, лежащих в основе их формирования (Lucas C. G. et al., 2022).

Несмотря на широкий арсенал современных высокотехнологичных методов диагностики, распознавание множественного опухолевого процесса ЦНС по-прежнему сопряжено с существенными трудностями. Обзор отечественных и зарубежных источников указывает на значительную долю диагностических ошибок, вследствие которых пациентам порой назначается неадекватное лечение — в частности, когда множественные первичные опухоли ошибочно расцениваются как метастатическое поражение (Степанова Ю. А. и соавт., 2015; Wick M. R., 2017; Badawy M. et al., 2022).

Общепринятых клинических рекомендаций, определяющих хирургическую тактику, показания и последовательность оперативных вмешательств у данной категории больных, на сегодняшний день не разработано: выбор стратегии лечения основывается преимущественно на индивидуальном опыте хирурга и практике конкретного лечебного учреждения. Подходы, оправдавшие себя при лечении единичных либо гистологически однородных множественных опухолей ЦНС, оказываются неприменимы в случае ПМЦО РГТ — сочетание разнородных по гистоструктуре образований может приводить к труднопрогнозируемой краниальной диспропорции, взаимному отягощению течения каждой из опухолей и атипичной клинической картине заболевания в целом (Bulte C. A. et al., 2020). При этом на этапе планирования лечения необходимо учитывать вероятность рецидива и/или продолженного роста любого из новообразований после операции (Мартынов Р. С. и соавт., 2024).

Предлагаемые в литературе лечебные стратегии, будь то одномоментное удаление всех опухолей (Ноздрин В. М., 2011), их поэтапная резекция из одного либо нескольких доступов (Бисенков Л. Н. и соавт., 2006; Hassaneen W. et al., 2011; Tanei T. et al., 2012) или паллиативные ликворошунтирующие вмешательства (Tanei T. et al., 2012, 2019), не имеют под собой строгого теоретического обоснования. Это делает актуальной задачу разработки чётких критериев выбора оптимальной лечебной тактики для пациентов с ПМЦО РГТ.

На сегодняшний день отсутствуют не только классификация множественного опухолевого поражения ЦНС, но и алгоритмы диагностики, лечения и

последующего наблюдения таких больных. Наличие у одного пациента нескольких патологических очагов превращается тем самым в самостоятельную клиническую проблему: подобные случаи выходят за рамки существующих клинических рекомендаций, и врач вынужден опираться главным образом на собственный опыт и клиническое мышление (Дмитриев А. Б. и соавт., 2015; Nizolin D. V. et al., 2021; Zacharewski N. et al., 2022). Как отмечается в литературе, сложности с выбором лечебной тактики у пациентов с ПМЦО РГТ возникают уже на этапе нейровизуализации: схожесть МР-характеристик опухолей различного гистологического строения нередко приводит к их ошибочной интерпретации и, как следствие, к тактическим просчётам. Второй источник затруднений связан непосредственно с хирургическим этапом — трудностью, а порой и невозможностью подобрать безопасный доступ для одномоментного удаления всех образований, что делает неочевидной и последовательность вмешательств (Zhang H. et al., 2025).

Цель исследования

Оптимизировать тактику комплексного лечения больных первично-множественными церебральными опухолями различных гистологических типов.

Задачи исследования

1. Уточнить наиболее распространенные сочетания первично-множественных церебральных опухолей различного гистологического типа.
2. Определить клинические факторы и патоморфологические особенности новообразований у пациентов с первично-множественными церебральными опухолями различного гистологического типа, влияющие на исход заболевания.
3. Разработать клинико-морфологическую классификацию множественных церебральных опухолей.

4. Предложить алгоритм лечебной тактики для пациентов с первично-множественными церебральными опухолями различных гистологических типов на основании комплексного подхода к диагностике и лечению.

Научная новизна

Настоящая работа представляет собой первое в мире комплексное исследование первично-множественных церебральных опухолей различной гистологической природы, выполненное на самой крупной на сегодняшний день выборке ($N = 40$) с детальным анализом клинической картины. В ходе работы изучены отдаленные результаты лечения и определены факторы, значимо влияющие на прогноз. Более раннее начало заболевания статистически связано с рядом факторов — мужским полом ($p=0,025$), наличием нейрофиброматоза ($p<0,001$), а также сопутствующим опухолевым поражением спинальных структур ($p<0,001$). При этом метакронный характер множественных опухолей, чаще выявляемый у пациентов более молодого возраста (39 лет против 56,5 года; $p=0,042$), ассоциирован с менее благоприятными функциональными исходами: по шкале Karnofsky — 70% против 85% ($p=0,023$).

Впервые систематизированы наиболее часто встречающиеся варианты сочетания синхронных и метакронных ПМЦО РГТ: выделено 14 подобных вариантов, среди которых — уникальные наблюдения сочетания шванномы с эпендимомой; шванномы с глиомой; медуллобластомы, менингиомы и эпендимомы; лимфомы с менингиомой; глиомы с ганглиоглиомой; тератобластомы со ЗООПН; менингиомы, шванномы и эпендимомы; гемангиобластомы с эпендимомой.

Впервые обнаружена специфическая патоморфологическая характеристика глиальных новообразований в структуре первично-множественных церебральных опухолей различных гистологических типов проявляющаяся развитием глиобластом с наличием примитивного нейронального компонентом ($p<0.001$).

В работе впервые предложена оригинальная классификация множественных церебральных опухолей, построенная с учётом их гистологической гетерогенности и клинико-морфологических особенностей. На её основе разработан алгоритм дифференцированного выбора лечебной тактики для пациентов с первично-множественными церебральными опухолями различных гистологических типов, обеспечивающий возможность персонализации подходов к хирургическому и адъювантному лечению.

Теоретическая и практическая значимость

Теоретическая значимость исследования заключается в углублении и систематизации представлений об этиопатогенезе, клиническом полиморфизме и прогностически значимых факторах ПМЦО РГТ. Полученные данные расширяют теоретическую основу для понимания механизмов мультицентрического роста и взаимоотношения синхронных и метасинхронных новообразований.

Практическая значимость определяется внедрением в работу нейрохирургических организаций впервые разработанных научно обоснованных подходов к диагностике и лечению. Предложенные алгоритмы дифференцированной тактики, учитывающие клиническую картину, гистологическую структуру и прогностические факторы, позволяют стандартизировать процесс принятия решений, повысить качество медицинской помощи и улучшить ближайшие и отдаленные результаты лечения. Результаты работы могут служить основой для обновления клинических рекомендаций и образовательных программ по нейроонкологии.

Методология и методы исследования

Было выполнено ретроспективное исследование, в рамках которого проанализированы результаты лечения 40 пациентов с ПМЦО РГТ, получавших лечение в нейрохирургическом отделении №4 «Российского научно-исследовательского нейрохирургического института им. проф. А. Л. Поленова» —

филиала ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В. А. Алмазова» МЗ РФ.

Методология исследования базируется на теоретических и практических сведениях отечественной и зарубежной нейрохирургии, неврологии, нейрорентгенологии, патоморфологии в соответствии с принципами доказательной медицины с использованием основных критериев распределения пациентов, а также современных клинико-диагностических методов исследования и обработки научных данных.

Положения, выносимые на защиту

1. Частота первично-множественных церебральных опухолей различных гистологических типов составляет 0,58% от всех случаев развития новообразований головного мозга, требующих хирургического лечения, при этом, 35% пациентов имеют хотя бы одно ЗНО; самым распространенным вариантом является совместное обнаружение менингиомы и шванномы (42,5%), реже встречаются глиомы и менингиомы (10%), менингиомы и аденомы гипофиза (10%), шванномы и аденомы гипофиза (5%), шванномы и эпендимомы (5%), глиомы и аденомы гипофиза (5%), шванномы и глиомы (5%) и иные редкие варианты – 17,5%.

2. Среди первично-множественных церебральных опухолей, все глиальные опухоли представлены глиобластомами, имеющими примитивный нейрональный компонент ($p < 0.001$).

3. Предложенная тактика лечения первично-множественных церебральных опухолей различных гистологических типов с учетом разработанной классификации позволяет унифицировать подход к лечению данной группы больных и оптимизировать последовательность лечебных мероприятий.

4. Худший прогноз заболевания наблюдаются при развитии метакронных ($p = 0.023$) новообразований у мужчин ($p = 0.025$) молодого возраста ($p = 0.042$).

Степень достоверности и апробация результатов

Основные положения диссертационного исследования представлены и обсуждены на: XXV Российском онкологическом конгрессе (2021 г.); Втором Российском клинико-лабораторном симпозиуме с международным участием «Высокопроизводительное секвенирование (NGS) в клинической онкологии» (2021 г.); XI, XII и XII Всероссийской научно-практической конференции «Поленовский чтения» (2022 г., 2023 г., 2024 г.); Алмазовском молодежном медицинском форуме (2022 г., 2023 г., 2024 г.); VI и VII Российском конгрессе с международным участием «Молекулярные основы клинической медицины – возможное и реальное» (2022 г., 2024 г.); XXI Российском конгрессе с международным участием «Инновационные технологии в педиатрии и детской хирургии» (2022 г.); Третьем Российским нейрохирургическом фестивале клинических наблюдений «НейроФест» (2022 г.); V международном форуме: молекулярная медицина - новая модель здравоохранения XXI века: технологии, экономика, образование (2023 г.); Конференции нейрохирургов Центрального Федерального округа (2023 г.); I Всероссийской конференции «Медицинская цитогеномика», посвященная памяти профессоров Ю. Б. Юрова и С. Г. Ворсановой (2023 г.); XIV съезде онкологов и радиологов стран СНГ и Евразии (2024 г.); IV Съезде онкологов и специалистов лучевой и инструментальной диагностики Челябинской области (2024 г.); VII Российском конгрессе с международным участием «Молекулярные основы клинической медицины – возможное и реальное» (2024 г.); XXVII Всероссийском конгрессе с международным участием «Давиденковские чтения» (2025 г.).

Внедрение результатов работы в практику

Результаты работы внедрены в практику нейрохирургического отделения №4 и НИЛ нейроонкологии «Российского научно-исследовательского нейрохирургического института им. Проф. А. Л. Поленова» - филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В. А. Алмазова» МЗ

РФ; учебный план кафедры нейрохирургии Института Медицинского Образования ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В. А. Алмазова» МЗ РФ; в работу СПб ГБУЗ «Елизаветинская больница», СПб ГБУЗ «Городская Мариинская больница».

Научные публикации

По теме диссертационного исследования опубликовано 14 научных работ в рецензируемых изданиях рекомендованных Перечнем ВАК РФ, 1 глава в монографии, зарегистрирована 1 программа для ЭВМ (№ 2025695062), получено 3 свидетельства о государственной регистрации баз данных (№ 2025620033, № 2022622249, № 2023621571).

Структура и объем диссертации

Диссертация изложена на 162 страницах машинописного текста. Состоит из введения, четырех глав, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка литературы, приложений. Текст иллюстрирован 30 таблицами и 19 рисунками. Список литературы содержит 198 источников (21 на русском языке, 177 зарубежных).

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1 Эволюция взглядов на первично-множественные опухоли

Отдельную, сравнительно редкую категорию составляют случаи, когда множественность неопластического процесса обусловлена истинными новообразованиями ЦНС. Сюда относятся множественные менингиомы, глиомы разной степени злокачественности (примечательно, что сама концепция множественных опухолей ЦНС зародилась именно применительно к мультицентрическим глиомам — в работах R. Virchow 1864 г. и W. Bradley 1880 г.), а также опухоли, ассоциированные с известными генетическими синдромами, например с нейрофиброматозом (Трофимов В. Е. и соавт., 2022; Goncharenko G. V., 2016; Suspitsin E. N., Imyanitov E. N., 2023).

Согласно данным Central Brain Tumor Registry of the United States (CBTRUS) за 2021 год, показатель заболеваемости первичными опухолями ЦНС достигает 24,25 на 100 000 населения, смертности — 4,43 на 100 000 (Ostrom Q. T. et al., 2021). В сравнении с отчётом 2019 г., где данный показатель составлял 23,4 на 100 000 (Ostrom Q. T. et al., 2019), отмечается его прирост. При этом заболеваемость злокачественными новообразованиями (ЗНО) ЦНС оценивается в 7,06 на 100 000, а доброкачественными (ДНО) — в 17,18 на 100 000; среди женщин патология встречается чаще, чем среди мужчин (26,95 против 21,35). Сведения о распространённости собственно ПМЦО в отчётах CBTRUS, к сожалению, отсутствуют (Ostrom Q. T. et al., 2021).

По российским данным о заболеваемости и смертности от ЗНО за 2021 год, показатель заболеваемости опухолями головного мозга составил 4,09 на 100 000, причём среди мужчин он выше, чем среди женщин (4,55 против 3,74); смертность от опухолей ЦНС достигла 3,47 на 100 000 (Каприн А. Д. и соавт., 2022). Прямое сопоставление отечественной и зарубежной статистики затруднено ввиду

отсутствия в России систематизированного ежегодного учёта ДНО, которые занимают значительную долю в общей структуре поражений ЦНС.

Вместе с тем в Российской Федерации осуществляется учёт ПМО различной локализации, но только злокачественных: их заболеваемость в 2021 году возросла до 39,9 на 100 000 (против 36,0 в 2020 г.), что составило 10% от всех выявленных случаев ЗНО (в 2020 г. — 9,5%). Доля синхронных форм среди них достигла 26,3%. При этом злокачественные ПМО различных органов и систем выявляются у 6% пациентов, состоящих на диспансерном учёте по поводу ЗНО в РФ (Каприн А. Д. и соавт., 2021; Каприн А. Д. и соавт., 2022).

Представление о том, что за свою жизнь человек может столкнуться лишь с одним злокачественным новообразованием, постепенно пересматривается: накапливаются данные о повышенном риске развития нового ЗНО у лиц с уже имеющимся онкологическим анамнезом. Согласно Т. Tabuchi et al. (2012), риск метакронных ЗНО выше среди мужчин старшей возрастной группы: у пациентов, которым первичный диагноз рака был установлен в возрасте 60–69 лет, вероятность выявления нового злокачественного новообразования в течение последующих 10 лет достигает 13,0% (16,2% для мужчин и 8,6% для женщин) (Tabuchi T. et al., 2012). Подобная тенденция может объясняться как совершенствованием диагностических методов, так и внедрением более эффективных схем терапии, продлевающих жизнь пациентов и тем самым повышающих кумулятивный риск метакронных опухолей, часть которых связана с проведённой ранее лучевой терапией (ЛТ).

Первые упоминания о случаях ПМО встречаются ещё в трудах Авиценны на рубеже X–XI веков, где приведено описание двустороннего поражения молочных желёз (Гореликова О. Н., 1992), однако попытка систематизировать данную патологию была впервые предпринята лишь в 1869 году Т. Billroth, сформулировавшим исходные критерии первичной множественности опухолей — хотя и без привязки к патологии головного мозга:

- 1) опухоли должны располагаться в разных органах;
- 2) должны иметь различную морфологическую структуру;

3) каждая опухоль способна самостоятельно метастазировать и не является метастазом другой (Billroth T., 1889).

Работа Т. Billroth дала импульс дальнейшему изучению проблемы: с этого момента начали накапливаться клинические наблюдения, публиковаться новые статьи, предприниматься попытки классификации. Уже к середине XX века в литературе было описано значительное число случаев первично-множественных злокачественных опухолей (ПМЗО) самых разных локализаций (Moertel C. G. et al., 1961; Терро L. et al., 1985).

Среди отечественных публикаций одним из первых считается описание Ф. Н. Чарушина (1899), представившего наблюдение первично-множественного рака пищевода (Агабекян Г. О. и соавт., 2014; Степанова Ю. А. и соавт., 2015).

Заслуживают внимания результаты работы В. Ю. Сельчука, основанной на анализе 1050 наблюдений ПМЗО. Автором установлено достоверное преобладание данной патологии среди женщин по сравнению с мужчинами ($p < 0,01$); средний возраст на момент постановки диагноза составил 57 лет. Развитие двух опухолей отмечено у подавляющего большинства пациентов (88,29%), трёх — у 9,9%, четырёх — у 1,62%, пяти и семи — по 0,095% случаев соответственно. При этом наибольшая продолжительность жизни зарегистрирована у больных с метакронными опухолями, наименьшая — с мультицентрическими, тогда как показатели выживаемости при синхронных опухолях занимали промежуточное положение между ними (Сельчук В. Ю., 1994).

Крупных исследований, посвящённых непосредственно церебральным ПМО, до настоящего времени не проводилось — в первую очередь ввиду редкости подобных наблюдений на фоне ПМО прочих локализаций. Показательны результаты работы Национального института рака США (2003), выполненной на выборке более 28 000 пациентов: было показано, что у больных с уже установленной первичной опухолью ЦНС вероятность появления нового новообразования ЦНС повышается уже в первые 5 лет наблюдения — срок, более короткий, чем обычный минимальный латентный период для солидных радиоиндуцированных злокачественных опухолей. Стандартизированный

коэффициент заболеваемости (SIR) для новых злокачественных новообразований после выявления первичной опухоли ЦНС нарастал на протяжении первых 10 лет с последующим снижением, причём среди пациентов, получавших на первом этапе лечения лучевую терапию, значения SIR для солидных опухолей оказались выше. Особенно выраженные различия в риске развития множественных первичных опухолей обнаружены при сопоставлении пациентов с диагнозом, установленным в возрасте до 17 лет ($SIR = 7,18$), и пациентов более старшего возраста на момент постановки диагноза ($SIR = 1,00$). Максимальный риск возникновения новой злокачественной опухоли отмечен у молодых пациентов с исходно диагностированными нейроэпителиальными опухолями — астроцитомой или олигодендроглиомой, тогда как после верификации глиобластомы или злокачественной менингиомы новые опухоли развивались реже ожидаемого, что авторы связывают с ограниченной продолжительностью жизни таких больных после установления диагноза (Braganza M. Z. et al., 2012).

1.2 Существующие классификации первично-множественных опухолей

Одной из первых отечественных работ, где предпринята статистическая систематизация данных по ПМЗО, стало исследование Г. Г. Непряхина, включавшее также попытку их классификации (Непряхин Г. Г., 1926). Впоследствии вопросами классификации ПМО занимался целый ряд исследователей, в том числе отечественных. Е. А. Цель (1947) предлагала выделять среди ПМО три группы:

- 1) опухоли, поражающие один и тот же орган либо парные симметричные органы;
- 2) опухоли, локализующиеся в различных, но функционально взаимосвязанных органах;
- 3) опухоли различных органов, не имеющих между собой функциональной зависимости (Степанова Ю. А. и соавт., 2015).

Н. Н. Петров (1947) в основу своей классификации положил иные признаки: он различал множественность местную (в пределах одной анатомической области) и раздельную (с поражением разных органов), симметричную (преимущественно применительно к парным структурам лица) и несимметричную, а также одновременную, то есть синхронную, и последовательную — метахронную (Петров Н. Н., 1974).

Рассмотренные классификации акцентируют внимание на разных аспектах патологии: в одних случаях — на локализационных особенностях, включая симметричность поражения и вовлечение парных органов, в других — как у Е. А. Цель (1947) — на функциональных связях между поражёнными органами, у Н. Н. Петрова (1947) же ключевым критерием служит временная последовательность возникновения новообразований. По-видимому, ни одна из этих классификаций в отдельности не даёт исчерпывающей характеристики ПМЗО, тогда как их совместное рассмотрение позволяет составить более целостное представление о природе изучаемого процесса. Тем не менее и при таком подходе гистологическая структура опухолей остаётся вне поля зрения классификации.

Более обоснованной с концептуальной точки зрения представляется классификация С. G. Moertel (1964), где ведущую роль играет этиопатогенетический принцип:

- 1) ПМЗО мультицентрического генеза: а) в пределах одной ткани и органа; б) в пределах одной ткани с непрерывным распространением на различные органы; в) в парных органах;
- 2) ПМЗО, локализующиеся в разных тканях или органах;
- 3) сочетание ПМЗО мультицентрического генеза с опухолевым поражением иных, отличных по природе тканей или органов (Moertel С. G., 1964).

Вместе с тем практическое применение данной классификации, а именно дифференциация ПМЗО согласно предложенным категориям, возможно лишь по результатам детального патоморфологического исследования.

Ни одна из существующих на сегодняшний день классификаций не приспособлена для описания случаев множественных доброкачественных

опухолей, равно как и сочетаний доброкачественных новообразований со злокачественными. Восполняя этот пробел, В. Г. Бебякин (1974) предложил собственный вариант классификации ПМО (Степанова Ю. А. и соавт., 2015). Её отличие от предшествующих подходов заключается в том, что автором учитываются как сочетания множественных доброкачественных опухолей между собой, так и множественных злокачественных, а также комбинации злокачественных и доброкачественных новообразований. Помимо этого, автором введено дополнительное разделение множественных опухолей по характеру функциональных взаимосвязей — на функционально-зависимые, гормонально-зависимые и несистематизированные. Таким образом, эту большую и весьма разнообразную совокупность множественных поражений можно разделить на 3 основные группы:

- 1) первично-множественные злокачественные опухоли;
- 2) множественные доброкачественные опухоли;
- 3) сочетания злокачественных и доброкачественных опухолей.

Внутри каждой из этих групп предусмотрено дальнейшее деление — уже по признаку локализации: поражение одного либо парных органов, различных органов одной системы или органов, относящихся к разным системам. Наиболее типичной является ситуация с двумя опухолями; случаи, когда их число превышает два, встречаются существенно реже — в 5–8% наблюдений, а сочетание четырёх, пяти, шести и более новообразований у одного больного представляет собой крайне редкую находку, описанную лишь в отдельных сообщениях (Степанова Ю. А., Калинин Д. В., Вишневский В. А., 2015).

Долгое время оставался нерешённым вопрос о временной границе, разделяющей понятия синхронности и метакронности опухолей. На сегодняшний день в качестве условного порога для отнесения новообразований к метакронным принято использовать интервал в 6 месяцев между их выявлением.

1.3 Варианты сочетания церебральных опухолей

1.3.1 Менингиомы и глиальные опухоли

Первое описание сочетанного развития глиобластомы и менингиомы принадлежит Н. Cushing и L. Eisenhardt (1938 г.). В последующие десятилетия подобный феномен неоднократно упоминался различными авторами в виде отдельных клинических наблюдений (Schoenberg B. S., 1961; Miyagi A. et al., 1995; Lee E. et al., 2002; Suzuki K. et al., 2010; Zacharewski N. et al., 2022). Проанализировав значительный массив посвящённых этому вопросу публикаций, A. Spallone с соавторами (1991) заключили, что возникновение подобных опухолей в большинстве случаев связано либо с ранее проведённой лучевой терапией, либо с факоматозами (Spallone A. et al., 1991; Lee E. et al., 2002).

По данным B. Schoenberg (1977), при множественном поражении головного мозга опухолями различного гистогенеза наиболее часто среди них обнаруживается менингиома. Подобная закономерность объясняется её широкой распространённостью в популяции, медленным темпом роста и продолжительным бессимптомным периодом от начала заболевания до постановки диагноза — обстоятельствами, повышающими вероятность её синхронного выявления вместе с другими новообразованиями (Куканов К. К. и соавт., 2022; Schoenberg B. S., 1961; Zuccarello M. et al., 1986; Domenicucci M. et al., 1990; Velho V., Sadhwani N., Bhide A., 2020).

Наряду с этим предпринимались многочисленные попытки установить генетическую основу одновременного развития менингиомы и глиобластомы у одного пациента. Так, J. Ruiz с соавторами (2015) выявили в менингиомах, сочетавшихся с глиобластомой, мутацию K409Q гена *KLF4* (Ruiz J. et al., 2015), тогда как K. Suzuki с соавторами (2010) высказали предположение об онкогенной роли гиперэкспрессии рецепторов тромбоцитарного фактора роста (PDGF) у данной категории больных (Suzuki K. et al., 2010).

А. Miyagi с соавторами (1995) представили наблюдение сочетанного развития глиобластомы, менингиом и аденомы гипофиза у пациентки без признаков факоматоза (Miyagi A. et al., 1995). В свою очередь, Р. Linhares с соавторами (2013) описали случай сочетания глиосаркомы и менингиомы у больной, прожившей более 3 лет — исход, который сам по себе следует признать нетипичным (Linhares P. et al., 2013). Отдельного внимания заслуживает наблюдение N. Zacharewski с соавторами (2022), описавших развитие глиобластомы на фоне менингиоматоза (Zacharewski N. et al., 2022).

Впервые методику геномного секвенирования нового поколения для изучения коллизионных опухолей — глиобластомы и менингиомы — применили К. Chamberlin с соавторами (2021), обнаружившие в клетках глиобластомы делецию *CDKN2A*, а также ранее не описанные мутации *TAF1L* и *CSMD3* (Chamberlin K. et al., 2021).

1.3.2 Менингиомы и невриномы

Среди прочих вариантов ПМЦО сравнительно часто встречается сочетание менингиомы со шванномами и нейрофибромами. В отдельную группу выделяют более редкие случаи сочетания менингиом с вестибулярными шванномами (ВШ) (Воинов Н. Е. и соавт., 2020; Graffeo C. S. et al., 2016). Подобные состояния обычно возникают в рамках факоматозов из группы RAS-патий — в частности, нейрофиброматоза 1 типа (НФ 1), встречающегося примерно у 1 из 3000 новорождённых (Williams V. C. et al., 2009). Реже аналогичные сочетания наблюдаются при нейрофиброматозе 2 типа (НФ 2), частота которого составляет 1 случай на 25 000 новорождённых, а также при шванноматозе (Asthagiri A. R. et al., 2009).

В основе НФ 1 лежат мутации гена *NF1*, кодирующего белок нейрофибромин; клинически заболевание проявляется формированием

нейрофибром, глиом зрительного нерва, пилоцитарных астроцитом, менингиом, а также злокачественных опухолей оболочек периферических нервов (ЗООПН) (Nix J. S. et al., 2020).

НФ 2 типа обусловлен мутациями гена *NF2*, кодирующего белок мерлин, участвующий в организации цитоскелета и ряде внутриклеточных сигнальных путей. Характерным проявлением синдрома служит развитие двусторонних вестибулярных шванном, реже — менингиом и эпендимом (Asthagiri A. R. et al., 2009).

Сочетание множественных, но не вестибулярных шванном с менингиомами характерно для шванноматоза (Neupane S. et al., 2024).

Все перечисленные синдромы наследуются по аутосомно-доминантному типу, причём примерно в половине случаев соответствующие мутации возникают *de novo*.

1.3.3 Менингиомы и аденомы гипофиза

АГ и менингиома относятся к числу наиболее часто встречающихся доброкачественных интракраниальных новообразований, однако их сочетанное развитие представляет собой редкий феномен (Zhu H. et al., 2019). На сегодняшний день в литературе накоплено не более сотни подобных наблюдений, причём в большинстве публикаций ограничиваются лишь констатацией самого факта такого сочетания. Примечательно, что менингиомы в составе подобных пар нередко имеют параселлярную локализацию (Cannavò S. et al., 1993; Amirjamshidi A. et al., 2017; da Vries F. et al., 2019). Своеобразное наблюдение приводят L. da Costa с соавторами (2007), описавшие сочетание АГ с менингиомой IV желудочка (da Costa L. et al., 2007). К числу редких также относятся описания метакронного сочетания рецидивирующей гормонально-неактивной АГ с менингиомой крыльев клиновидной кости (Wu R. et al., 2020), а также АГ с менингиомой большого затылочного отверстия (Nsir A. B. et al., 2017). Отдельного упоминания

заслуживает наблюдение А. Kumaria с соавторами (2017), описавших развитие двусторонних менингиом — одна из которых носила атипический характер — в сочетании с редкой маммосоматотропной АГ, секретирующей одновременно пролактин и соматотропный гормон (СТГ) (Kumaria A. et al., 2019).

По результатам крупного ретроспективного исследования китайских авторов, среди 8197 обследованных пациентов сочетание менингиомы и АГ было выявлено у 57 человек (0,7%) (Zhu H. et al., 2017). Средний возраст в этой группе составил $54,2 \pm 9,8$ года (диапазон от 20 до 71 года), с преобладанием женщин (44 женщины против 13 мужчин). В большинстве случаев опухоли выявлялись синхронно. Среди АГ преобладали гормонально-неактивные варианты, однако встречались и опухоли, секретирующие адренокортикотропный гормон (АКТГ), СТГ или пролактин. Ряд авторов обращает внимание на своеобразную закономерность: несмотря на то что среди всех гормонально-активных АГ в целом наиболее распространена пролактинома, в структуре сочетанного поражения она уступает по частоте соматотропиноме (Mathuriya S. N. et al., 2000; Guaraldi F. et al., 2013; Amirjamshidi A. et al., 2017).

К. Friend с соавторами (1999) показали, что активация оси СТГ/ИФР-1 сопровождается реальным ускорением роста менингиом. Кроме того, отмечена связь между сочетанным развитием аденом гипофиза и менингиом, с одной стороны, и женским полом, и пожилым возрастом пациентов — с другой (Friend K. E. et al., 1999).

Любопытным представляется и следующий факт: при данном сочетании опухолей обнаруживается гиперактивация сигнального пути mTOR на фоне снижения экспрессии гена *MEN1*, что не характерно для их изолированного, отдельного развития.

1.3.4 Аденомы гипофиза и глиальные опухоли

Первым такую ассоциацию описал М. Ezura с соавторами (1988),

обнаружившие сочетание АГ с анапластической астроцитомой (Ezura M. et al., 1988). Позднее, в 2009 г., S. Furtado с соавторами сообщили о сочетании ТТГ-секретирующей АГ — редкой даже среди спорадических случаев — с глиомой низкой степени злокачественности (Furtado S. et al., 2009). Y. Tajika с соавторами (1989) зарегистрировали случай сочетания АГ с ганглиоцитомой (Tajika Y. et al., 1989), а H. Naik (1988) и S. Jaiswal (2012) описали, соответственно, сочетания АГ с доброкачественной и с анапластической глиомой (Naik H. et al., 1988; Jaiswal S. et al., 2012). Редкое наблюдение сочетания АГ (пролактиномы) с глиобластомой представлено A. Alshalawi с соавторами (Alshalawi A. et al., 2019). Кроме того, A. Mangiola с соавторами (2005) сообщили о выявлении АГ у пациентки с глиоматозом головного мозга (Fazi B. et al., 2015).

Ещё в 1959 г. J. Turcot описал больную с глиобластомой, у которой одновременно диагностировался полипоз толстого кишечника, — впоследствии подобное сочетание получило название синдрома, носящего его имя (Turcot J. et al., 1959). Спустя более полувека, в 2012 г., E. Naydenov с соавторами наблюдали сочетание глиобластомы, АГ и колоректальной карциномы, расценив данный случай как атипичный вариант того же синдрома (Naydenov E. et al., 2012).

Отдельного внимания заслуживает и проблема развития церебральных глиальных опухолей как отдалённого следствия облучения АГ: подобные радиоиндуцированные метакронные новообразования характеризуются патогенезом, отличным от такового при спорадических опухолях. Так, M. Brada с соавторами (1992), проанализировав 334 наблюдения АГ, при которых после хирургического лечения проводилась лучевая терапия (в средней дозе 45 Гр), выявили развитие радиоиндуцированных опухолей у двух пациентов — две астроцитомы, две менингиомы и одну анапластическую менингиому (Brada M. et al., 1992); примечательно, что ни в одном из наблюдений злокачественной трансформации самой АГ отмечено не было. При анализе отдалённых результатов лечения 120 больных с нефункционирующими АГ P. Breen (1998) обнаружил у двух пациентов возникновение вторичных опухолей после лучевой терапии в дозе 50 Гр — глиобластомы спустя 7,5 года и менингиомы спустя 8 лет после облучения

(Breen P. et al., 1998). Аналогичное наблюдение приводят Улитин А. Ю. и соавторы (2007), описавшие пациентку с радиоиндуцированной глиобластомой, развившейся через два года после адъювантной ЛТ (54 Гр) АГ (Улитин А. Ю. и соавт., 2007).

1.3.5 Аденомы гипофиза и краниофарингиомы

Несмотря на то, что опухоли хиазмально-селлярной области в целом широко распространены, одновременное выявление АГ и краниофарингиомы представляет собой исключительную редкость: к настоящему времени в литературе описано лишь 14 подобных наблюдений (Jin G. et al., 2013). Среди них зарегистрированы случаи сочетания краниофарингиомы с пролактин-секретирующей АГ (8 наблюдений), АКТГ-секретирующей (2 наблюдения), ТТГ-секретирующей (1 наблюдение), а также с гормонально-неактивными аденомами (3 наблюдения) (Jin G. et al., 2013).

М. Cusimano с соавторами (1988) высказали предположение, что утрата ингибирующего дофаминергического влияния гипоталамуса вследствие сдавления ножки гипофиза краниофарингиомой может лежать в основе патогенеза лактотрофной гиперплазии и последующего развития пролактиномы (Cusimano M. D. et al., 1988). Вместе с тем данная гипотеза не объясняет механизм формирования гормонально-неактивных либо АКТГ-секретирующих АГ в подобных случаях (Jin G. et al., 2013).

1.3.6 Другие редкие сочетания первично-множественных церебральных опухолей различных гистологических типов

Помимо рассмотренных выше, в литературе встречаются упоминания и о других, ещё более редких сочетаниях церебральных опухолей, однако

немногочисленность подобных наблюдений не позволяет делать сколько-нибудь определённые выводы ни о причинах, ни об истинной распространённости множественного опухолевого поражения головного мозга. Так, в отдельных публикациях описаны следующие комбинации: менингиома и солитарная фиброзная опухоль, менингиома и краниофарингиома (Liu G. et al., 2020); ЗООПН тройничного нерва и глиобластома (Kurdi M., Al-Ardati H., Baeesa S. S., 2014); эпидермоидная опухоль и невринома тройничного нерва (Kitaoka K. et al., 1986); эпидермоидная опухоль и глиома (Muzumdar D. P. et al., 2001); первичная В-клеточная лимфома ЦНС и анапластическая астроцитома (Basil I. et al., 2011); центральная нейроцитома и эпидермоидная опухоль (Woo Y. M. P. et al., 2014); АГ и шваннома (Koutourousiou M. et al., 2009); АГ и ганглиоцитома (Koutourousiou M. et al., 2010); АГ и питуицитома (Neidert M. C. et al., 2016); АГ и эпендимома (Yu J. et al., 2015); АГ и медуллобластома (Samaras V. et al., 2008); менингиома и субэпендимома (Hu T.-H. et al., 2022); а также атипическая тератоидно-рабдоидная опухоль и ганглиоглиома, хориоидпапиллома и анапластическая астроцитома, хориоидкарцинома и пилоцитарная астроцитома (Nizolin D. V. et al., 2021).

1.4 Факторы развития первично-множественных церебральных опухолей

1.4.1 Радиоиндуцированные опухоли

За время изучения данной проблемы был предложен ряд теорий, призванных объяснить механизмы, запускающие множественный первичный опухолевый рост в ЦНС при различных гистологических типах новообразований, однако этиология и патогенез этого процесса по-прежнему остаются во многом неясными.

Ещё в 1933 г. А. Lacassagne сформулировал концепцию радиоиндуцированных опухолей, развивающихся под действием терапевтических доз рентгеновского излучения (Lacassagne A., 1933). Диагностические критерии для такого рода опухолей, предложенные W. G. Cahan в 1948 г. и впоследствии

уточнённые J. L. Schrantz, C. A. Araoz и O. Al-Mefty, сводятся к следующему (Schrantz J. L., Araoz C. A., 1972; Cahan W. G. et al., 1988; Al-Mefty O. et al., 2004):

- 1) отсутствие опухоли на момент проведения облучения;
- 2) возникновение новообразования непосредственно в облучённой зоне;
- 3) наличие значительного временного интервала (не менее 2 лет) между лучевой терапией и появлением опухоли;
- 4) отсутствие факоматозов в семейном анамнезе;
- 5) гистологическое отличие возникшей опухоли от той, по поводу которой проводилось облучение.

Согласно имеющимся оценкам, среди радиоиндуцированных опухолей наибольшую долю составляют менингиомы — около 70%, на глиомы приходится порядка 20%, на саркомы — около 10% (Павлова О. М. и соавт., 2014; Kaschten B. et al., 1995)

1.4.2 Теории опухолевой «коллизии»

Если оставить в стороне терапевтические факторы, то есть развитие радиоиндуцированных опухолей, для объяснения возникновения ПМЦО предложено несколько гипотез:

- 1) активация сигнальных путей рецепторных тирозинкиназ;
- 2) паракринная секреция факторов роста одной из опухолей, инициирующая неоонкогенез в прилежащих тканях;
- 3) воздействие экзогенных биологически активных веществ либо наличие общих для нескольких новообразований генетических факторов (Kaschten B. et al., 1995; Amirjamshidi A. et al., 2017).

Заслуживает внимания и альтернативная точка зрения, согласно которой ПМЦО могут представлять собой не более чем случайное совпадение независимых спорадических новообразований, лишённых общих патогенетических механизмов (Furtado S. V. et al., 2010). На сегодняшний день ни одна из перечисленных

концепций не получила ни окончательного подтверждения, ни убедительного опровержения.

Существующая теория так называемой «опухолевой коллизии» (Borhan M. K. et al., 2022) способна объяснить лишь часть наблюдений ПМЦО, поскольку исходит из предположения о непосредственном тесном контакте между новообразованиями. При этом и сам феномен коллизионных опухолей трактуется исследователями неоднозначно: в литературе представлено 4 основные теории их развития:

1. воздействие канцерогена (в т.ч. локальное), повышающего вероятность развития онкологического процесса в одной анатомической зоне (Ueyama T. et al., 1993);
2. одно новообразование индуцирует развитие другого посредством паракринных эффектов, изменяющих микроокружение (Cornejo K. M., Deng A. C., 2013);
3. генетические мутации, приводящие к фенотипически гетерогенной дифференцировке клональных клеток (Fujii H. et al., 2000);
4. случайность событий (Bulte C. A. et al., 2020).

По-видимому, впервые термин «коллизионные опухоли» был использован K. Themel (1955) применительно к случаю сочетанного развития карциномы и саркомы в лёгочном рубце у больного, перенесшего туберкулёз (Themel K. G., 1955). Мы также придерживаемся данного термина, поскольку он точно передаёт идею взаимного влияния разных новообразований друг на друга. Следует признать, что подобные опухоли изучены пока недостаточно: основной массив описаний относится к области онкодерматологии и общей онкологии, тогда как в нейроонкологии подобные наблюдения крайне немногочисленны (Воинов Н. Е., 2022).

Применительно к паракринному механизму формирования коллизионных опухолей определённая роль отводится тромбоцитарному фактору роста. Установлено, что все три его субъединицы — PDGF-AA, PDGF-BB и PDGF-AB — вырабатываются клетками астроцитомы, тогда как рецептор PDGF β R

экспрессируется клетками менингиомы; при этом воздействие PDGF-BB на данный рецептор стимулирует пролиферацию менингиомных клеток. Тем самым астроцитом теоретически способна индуцировать рост менингиомы, однако данная гипотеза не объясняет, почему в подавляющем большинстве случаев астроцитом подобного не происходит (Truong V., Tran D., Dang C., 2019). Не исключено существование иных, пока не установленных факторов параселлярной индукции роста менингиом, что даёт основания рассматривать сочетание менингиомы с АГ как отдельный, самостоятельный класс коллизионных опухолей (Gosal J. S. et al., 2020).

Обнаружение эпидермоидных образований в структуре ПМЦО послужило основанием для гипотезы о том, что в основе коллизионного процесса в данном случае лежит хроническое воспаление, обусловленное постоянным раздражающим контактом содержимого эпидермоидной кисты с окружающими здоровыми тканями и приводящее в итоге к неоонкогенезу (Woo Y. M. P. et al., 2014).

Ген-супрессор опухолевого роста *NDRG2*, локализованный на длинном плече 14-й хромосомы, и инактивация которого связана с развитием злокачественных менингиом, может подвергаться аналогичной инактивации и в клетках глиобластомы, что рассматривается как возможный механизм их сочетанного развития (Lusis E. A. et al., 2005). Есть также данные о том, что тот же ген способен выступать общим патогенетическим фактором при сочетанном развитии пролактином и пилоцитарных астроцитом (Malli A. et al., 2019).

Ещё одной точкой пересечения в патогенезе пролактином и астроцитом выступает рецептор $ER\alpha$, опосредующий большинство эффектов эстрогенов, — его повышенная экспрессия описана именно в пролактиномах. При этом активация $ER\alpha$ под действием эстрадиола способствует росту астроцитом (Malli A. et al., 2019); предполагается, что данный эффект реализуется за счёт аутокринного и/или паракринного действия основного фактора роста фибробластов (bFGF) и фактора роста эндотелия сосудов (VEGF). Одновременное повышение экспрессии $ER\alpha$ как в пролактиномах, так и в пилоцитарных астроцитомах позволяет предположить наличие общего патогенетического субстрата, изучение которого могло бы

прояснить механизмы развития двух, на первый взгляд, никак не связанных между собой опухолей, а также открыть перспективы для новых терапевтических подходов — например, применения антагонистов рецепторов эстрогена в рамках консервативного лечения (Malli A. et al., 2019).

Функциональное значение недавно обнаруженных мутаций *TAF1L* и *CSMD3* в клетках коллизионной глиобластомы пока остаётся неясным (Chamberlin K. et al., 2021). Ген *TAF1L* представляет собой гомолог *TAF1* — фактора, играющего ключевую роль в транскрипции генов и клеточной пролиферации; снижение его экспрессии сопряжено с параллельным снижением экспрессии *CDKN1B* и подавлением апоптоза (Kimura J. et al., 2008), что фенотипически соответствует картине синдрома множественной эндокринной неоплазии IV типа. Ген *CSMD3*, в свою очередь, кодирует трансмембранный рецептор, участвующий в регуляции развития дендритов; ряд исследований указывает на его роль как супрессора опухолевого роста в тканях за пределами ЦНС (Shimizu A. et al., 2003). Известно, что изменения *CSMD3* обнаруживаются приблизительно в 4% глиом (Brennan C. W. et al., 2013), причём в одной из работ его мутация даже ассоциировалась с более благоприятным прогнозом (Liang A. et al., 2017).

По данным недавнего геномного исследования глиом, развивающихся на фоне нейрофиброматоза 1 типа, в опухолевой ткани были выявлены мутации *ATRX*, гомозиготная делеция *CDKN2A*, а также мутация *TP53*.

Среди генетических нарушений, характерных для АГ, описаны хромосомные делеции 1p, 2q, 4, 5, 6, 11q, 12q, 13q и 18q, а также сверхэкспрессия участков 9q, 16p, 17p, 19 и 20q; при этом данные изменения чаще выявляются в функционирующих аденомах по сравнению с нефункционирующими — это касается, в частности, делеций хромосом 4 и 18q, равно как и сверхэкспрессии хромосом 17 и 19 (Szymas J. et al., 2003). Для эпендимом, в свою очередь, характерны делеция хромосомы 22 и сверхэкспрессия генов, локализованных на хромосомах 1, 6, 7, 9–13, 16, 17, 19 и 20 (Collins V. P., 2004). Сопоставление этих данных позволяет предположить, что общим геномным нарушением, связывающим эпендимомы и аденомы гипофиза, может служить именно

сверхэкспрессия генов хромосом 17 и 19. Примечательно, что на хромосоме 17 (локус 17q11.2) расположен ген *NF1*, ассоциированный с нейрофиброматозом 1 типа и, соответственно, со многими случаями ПМЦО.

Отдельно стоит отметить, что гормонально-неактивные микроаденомы гипофиза, по имеющимся оценкам, могут присутствовать примерно у каждого десятого жителя планеты, вследствие чего их сочетание с другими новообразованиями закономерно должно выявляться довольно часто.

Существенную роль в регуляции клеточной пролиферации, роста, апоптоза и метаболизма играет сигнальный путь PI3K/AKT/mTOR (Liang J., Slingerland J. M., 2003; O'Neil T. K. et al., 2009), значение которого в развитии сочетанных аденом гипофиза и менингиом подчёркивается рядом авторов (James M. F. et al., 2009; Pachow D. et al., 2013; Li J. et al., 2017). Известно, что как спорадические новообразования ЦНС, так и опухоли, ассоциированные с различными опухолевыми синдромами, могут быть связаны с гиперактивацией пути mTOR (Pachow D. et al., 2015), причём ген *MEN1* способен регулировать данный путь через ингибирование *AKT* в нейроэндокринных опухолях (Mafficini A., Scarpa A., 2018). У пациентов с сочетанием АГ и менингиомы отмечается снижение экспрессии *MEN1* наряду с гиперактивацией mTOR, что рассматривается как потенциальная терапевтическая мишень — в частности, для применения рапамицина, ингибитора mTOR с выраженным иммуносупрессивным и антипролиферативным действием; дополнительное назначение аналогов соматостатина может повышать чувствительность опухолевых клеток к данному препарату (Cerovac V. et al., 2010; Zhu H. et al., 2019). Активация того же сигнального каскада описана и при туберозном склерозе, часть фенотипических проявлений которого также связана с развитием новообразований ЦНС.

Наконец, снижение Т-клеточного иммунного контроля у пациентов с глиомами может нарушать сдерживание пролиферации В-лимфоцитов, инфицированных вирусом Эпштейна — Барр, что, в свою очередь, способно приводить к развитию первичной В-клеточной лимфомы ЦНС (Basil I. et al., 2011).

1.5 Роль наследственных опухолевых синдромов в развитии первично-множественных церебральных опухолей

В основе развития ряда форм ПМЦО лежат генетические и эпигенетические нарушения, обусловленные мутациями — как унаследованными от родителей, так и возникающими спонтанно, *de novo*, — что во многом объясняет связь данной патологии с наследственными опухолевыми синдромами (НОС), в рамках которых поражение центральной нервной системы (ЦНС) представляет собой лишь один из возможных фенотипических вариантов. У части больных с ПМЦО РГТ действительно удаётся выявить тот или иной наследственный опухолевый синдром.

Среди новообразований, входящих в структуру НОС, наиболее часто встречаются глиомы разной степени злокачественности, менингиомы, медуллобластомы, нейробластомы, нейрофибромы, вестибулярные и невестибулярные шванномы, ЗООПН; значительно реже отмечаются ганглиоглиомы, эпендимомы, карциномы сосудистого сплетения, пинеоцитомы и пинеобластомы, аденомы и бластомы гипофиза, эмбриональные опухоли с многослойными розетками, DICER1-ассоциированные саркомы, гемангиобластомы, параганглиомы, ганглиоцитомы, атипичные тератоидно-рабдоидные опухоли, примитивные нейроэктодермальные опухоли (согласно номенклатуре предыдущих редакций классификации опухолей ЦНС ВОЗ), а также первичные лимфомы ЦНС, в том числе в различных сочетаниях между собой. При этом примерно треть НОС может включать в свою структуру то или иное злокачественное новообразование.

В основе развития НОС, в отличие от спорадических опухолей, несущих соматические мутации, чаще всего лежат мутации зародышевой линии, что и определяет характерное для этих заболеваний многообразие клинических проявлений с вовлечением, как правило, сразу нескольких тканей или органов. На сегодняшний день описано 27 наследственных заболеваний, одним из фенотипических проявлений которых служат опухоли нервной системы. Среди наиболее распространённых — нейрофиброматоз 1 типа (НФ1, болезнь Реклингхаузена, OMIM 162200) и 2 типа

(НФ2, OMIM 101000), шванноматоз (OMIM 162091), туберозный склероз (OMIM 191100 и 613254), синдром Тюрко 1 и 2 типов (OMIM 276300 и 175100 соответственно), синдром Ли — Фраумени (OMIM 151623), а также синдром фон Гиппеля — Линдау (OMIM 193300). Сведения об остальных НОС и их фенотипических проявлениях со стороны ЦНС приведены в Приложении А, Таблица А.1.

Далеко не все НОС имеют моногенную природу — при многих из них запуск онкологического процесса обусловлен целым каскадом молекулярных нарушений. В патогенез могут быть одновременно вовлечены гены-супрессоры опухолевого роста (*PTEN*, *SUFU*, *RB1*, *TSC1*, *TSC2*, *TP53*, *PTCH1*, *PTCH2*, *BAP1*, *APC*), гены системы репарации ДНК (*POLE*, *DICER1*, *POLD1*, *MSH6*, *MSH2*, *MLH1*, *PMS2*, *NBN*), регуляторы транскрипции (*ATRX*) и ряд других. Большая часть причинных мутаций затрагивает гены, входящие в состав ключевых внутриклеточных сигнальных путей, регулирующих клеточный цикл и апоптоз, — таких как Ras/MAPK, JAK-STAT, FAK/SRC, PI3K/AKT, RAC/PAK/JNK, mTOR, ErbB. Согласно ряду данных, существенной роли в развитии НОС гены семейства *IDH* при этом не играют.

Манифестация заболевания далеко не всегда приходится на детский возраст: часть НОС впервые проявляется уже у взрослых пациентов, что, по-видимому, связано с постепенным накоплением соматических мутаций в генах, компенсирующих исходно неработающее звено зародышевой линии.

Подавляющее большинство подобных синдромов наследуется по аутосомно-доминантному типу; значительно реже встречается аутосомно-рецессивное наследование (синдром Тюрко 1 типа, синдром Луи-Бар, синдром Ниймеген, а также отдельные варианты синдрома *ELP1*-ассоциированной медуллобластомы), и лишь синдром Вискотта — Олдрича наследуется по X-сцепленному типу.

Как отмечается рядом авторов, первичные иммунодефициты существенно повышают риск онкогенеза (Bomken S. et al., 2018; Suspitsin E. N., Imyanitov E. N., 2023): у таких больных преобладают лимфомы и лейкозы, а онкологические заболевания занимают второе место среди причин смерти, уступая лишь инфекционным осложнениям (Mortaz E. et al., 2016).

Отдельного внимания заслуживает локализация генов, кодирующих

компоненты интерфероновой системы, а именно интерферон-лямбда: *IFNL1* (OMIM 607403; 19q13.2), *IFNL2* (OMIM 607403; 19q13.2), *IFNL3* (OMIM 607403; 19q13.2), *IFNR1* (OMIM 60740; 31p36.11). Как видно, на хромосоме 19q сосредоточены гены интерферонов-лямбда 1, 2 и 3, интерлейкинов 29, 28А и 28В, а также цитокинового рецептора, тогда как на хромосоме 1р расположен ген рецептора к интерферону-лямбда. Примечательно, что на этих же хромосомах локализованы гены *FUBP1* (1p) и *CIC* (19q), вовлечённые в патогенез *IDH*-мутантной олигодендроглиомы.

Особый интерес представляет также локус 22q11-12, где сосредоточена значительная концентрация генов, мутации которых лежат в основе как ряда RAS-патий — НФ2 (шванномы, менингиомы, эпендимомы, глиомы, нейрофибромы), синдрома Нунан (нейробластомы, low-grade глиомы, ЗООПН), шванноматоза (шванномы, менингиомы, ЗООПН), синдрома предрасположенности к рабдоидным опухолям (атипичные тератоидные/рабдоидные опухоли, медуллобластомы, карциномы сосудистого сплетения, примитивные нейроэктодермальные опухоли), — так и спорадических, хотя и крайне редких, менингиом и астробластом. Высокая частота встречаемости многих из перечисленных новообразований в популяции может служить косвенным указанием на хромосомную нестабильность именно в данном участке генома.

1.6 Существующие подходы к лечению первично-множественных церебральных опухолей

Авторы, занимавшиеся данной проблемой, указывают на ряд затруднений, возникающих при выборе хирургической тактики у больных с ПМЦО РГТ (Zhang H. et al., 2025). Первый круг проблем связан уже с этапом нейровизуализационной диагностики: опухоли различной гистологической природы нередко демонстрируют сходную МР-картину, что создаёт риск их ошибочной трактовки как единого образования и, соответственно, выбора неадекватной лечебной

тактики. Не менее актуальным остаётся и вопрос последовательности оперативных вмешательств, а также обоснованности одномоментной резекции нескольких опухолей сразу — это составляет вторую существенную трудность, поскольку подобрать хирургический доступ, позволяющий безопасно удалить все новообразования за один этап, удаётся далеко не всегда. При планировании операции авторы рекомендуют учитывать целый комплекс факторов: локализацию опухолей, общее состояние и возраст пациента, предполагаемую гистологическую структуру новообразований, особенности неврологической симптоматики, характер и темп роста опухолей, а также вероятность и сроки их возможной злокачественной трансформации (Zhang H. et al., 2025).

Логичным представляется подход, при котором в первую очередь удаляется новообразование, ответственное за наиболее выраженную неврологическую симптоматику либо непосредственно угрожающее жизни пациента — например, при тяжёлом дислокационном синдроме; вместе с тем чётких критериев, позволяющих оценить вклад каждой из опухолей в общую клиническую картину заболевания, на сегодняшний день не разработано.

Некоторые имеющиеся подходы к хирургическому лечению пациентов с ПМО ЦНС строятся на основании тактики, разработанной для множественных менингиом. Так, Д. А. Гуляев (1999), при развитии множественных ипсилатеральных менингиом рекомендует одноэтапное удаление новообразований с формированием широких костных лоскутов, а при контрлатеральной локализации – разделение хирургических этапов (особенно при сочетании суб- и супратенториальных опухолей) с первоочередным удалением опухоли, обуславливающей ведущий клинический синдром (например, удаление новообразования задней черепной ямки, с целью обеспечения декомпрессии ствола головного мозга и восстановления адекватной ликвородинамики) (Гуляев Д.А., 1999).

Схожей, активной хирургической позиции придерживаются В. М. Ноздрин и И. Г. Измайлова, отдающие предпочтение одноэтапному удалению новообразований при их ипсилатеральном расположении — в частности, в

пределах одной доли мозга или соседних долей. При расположении же очагов по разные стороны намёта мозжечка либо серповидного отростка авторы считают более оправданной тактику последовательных вмешательств, начиная с удаления наиболее крупной опухоли, обуславливающей окклюзию ликворных путей, масс-эффект, дислокационный синдром и т. п.: такой подход позволяет добиться компенсации состояния больного при меньшей операционной травме и общем риске вмешательства. В литературе также описана методика одномоментного удаления опухолей, локализующихся в одном или обоих полушариях головного мозга, — как посредством максимально широкой костно-пластической трепанации, так и с выполнением дополнительной трепанации (Ноздрин В. М., Измаилова И. Г., 2011).

Согласно данным проф. Л. Н. Бисенкова с соавторами (2006), изучавших ПМЗО, преимущество одномоментных вмешательств подтверждается и тем обстоятельством, что разделение лечения синхронных опухолей на несколько этапов — с интервалом между операциями в месяц и более — в 47% наблюдений сопровождалось ускоренным ростом оставшейся опухоли и задержкой начала адъювантной терапии. По мнению авторов, это объясняется истощением адаптационных резервов организма вследствие недостаточной радикальности первого вмешательства (Бисенков Л. Н. и соавт., 2006). Вместе с тем они допускают, что удаление одной из опухолей может улучшить состояние пациента и тем самым создать более благоприятные условия для дальнейшего комплексного лечения оставшихся новообразований (Бисенков Л. Н. и соавт., 2006).

Аналогичной тактики в отношении церебральных ПМО придерживаются Т. Tanei с соавторами (2019), отмечая при этом, что одномоментная резекция сопряжена с дополнительными рисками — необходимостью более широкого доступа, интраоперационной сменой положения пациента, увеличением длительности операции и, в ряде случаев, объёма кровопотери. При наличии злокачественных опухолей, определяющих тяжесть состояния больного, именно они удалялись в первую очередь; доброкачественные же новообразования оперировались вторым этапом, спустя 10–12 месяцев после первого

вмешательства, — при условии их значительного размера, неврологического дефицита и/или тенденции к росту (Tanei T. et al., 2012, 2019).

Применительно к злокачественным ПМО показательны результаты исследования W. Hassaneen (2011), включавшего 20 пациентов с мультифокальными и мультицентрическими глиобластомами: было показано, что агрессивная резекция с использованием множественной краниотомии в рамках одного хирургического вмешательства обеспечивала медиану выживаемости, сопоставимую с таковой у пациентов, оперированных по поводу единичной аналогичной опухоли, что подтверждает эффективность подобного подхода (Hassaneen W. et al., 2011).

Таким образом, на сегодняшний момент не изучена ни этиология, ни патогенетические механизмы развития ПМЦО РГТ, а единой концепции терапевтической тактики в отношении данной группы больных не сформулировано. Подходы, применяемые в лечении больных с множественными метастазами, менингиомами или глиомами, невозможно транслировать на пациентов с ПМЦО РГТ. Для оптимизации тактики комплексного лечения больных ПМЦО РГТ требуется проведение анализа клинических, рентгенологических и морфологических данных, создание классификации заболевания и разработка на их основе научно обоснованного алгоритма лечения.

1.7 Резюме

Концепция «один пациент — одна опухоль» в настоящее время пересматривается. Первые описания множественных опухолей ЦНС датируются XIX веком (Virchow R., 1864; Bradley W., 1880). В литературе имеются данные, что риск развития метакронных злокачественных новообразований выше у пациентов с уже имеющимся онкологическим анамнезом, особенно у мужчин старших возрастных групп и у лиц, получавших лучевую терапию (T. Tabuchi et al., 2012).

За время изучения проблемы был предпринят ряд попыток классифицировать множественный опухолевый процесс (Непряхин Г. Г., 1926; Цель Е. А., 1947; Петров Н. Н., 1947; Бебякин В. Г., 1974; Billroth T., 1869; Moertel C. G., 1964). За это время подходы к классификации эволюционировали от учета локализации и синхронности/метахронности, до попыток включения этиопатогенетических критериев и гистологической структуры. Современные классификации недостаточны для описания сочетаний доброкачественных и злокачественных церебральных опухолей, что подчеркивает необходимость дальнейшей разработки этого вопроса. Временным критерием разделения синхронных и метахронных опухолей условно принят интервал в 6 месяцев.

Наиболее часто встречающейся комбинацией опухолей при множественном поражении церебральными новообразованиями различных гистологических типов является сочетание менингиом и неврином. И те и другие часто ассоциированы с наследственными RAS-патиями — нейрофиброматозом 1 и 2 типов, а также шванноматозом, что обусловлено мутациями в генах NF1 и NF2. При сочетании менингиом и глиальных опухолей обсуждается роль генетических мутаций (*KLF4*, *PDGF*, *CDKN2A*, *TAF1L*, *CSMD3*), а также связь с факоматозами и лучевой терапией. Сочетание менингиом и аденом гипофиза чаще встречается у женщин пожилого возраста. Описаны случаи параселлярной локализации менингиом (феномен опухолевой «коллизии»). Ключевой ролью в патогенезе их развития принято считать гиперактивацию сигнального пути mTOR на фоне снижения экспрессии *MEN1*. Сочетания аденом гипофиза и глиальных опухолей представлены единичными клиническими случаями, включая редкие сочетания с глиобластомой, ганглиоцитомой и в рамках синдрома Тюрко. По мимо этого, в научной литературе можно найти данные о иных, редких комбинациях церебральных новообразований: аденом гипофиза с краниофарингиомами, менингиом с (ЗООПН, а также сочетания эпидермоидных опухолей, лимфом, нейроцитом с различными глиальными и менинготелиальными новообразованиями.

Этиология и патогенез ПМЦО остаются не до конца ясными. Можно выделить несколько основных групп факторов развития ПМЦО РГТ:

1. Воздействие ионизирующего излучения: радиоиндуцированные опухоли развиваются после лучевой терапии (критерии W. G. Sahan, дополненные Al-Mefty). Среди них 70% составляют менингиомы, 20% — глиомы.

2. Врожденные и приобретенные *de novo* мутации генов-супрессоров опухолевого роста, противоопухолевого иммунитета и генов системы репарации ДНК. Так часть ПМЦО РГТ ассоциирована с наследственными синдромами. Наиболее значимыми являются: нейрофиброматоз 1 и 2 типов (глиомы, менингиомы, шванномы, эпендимомы, туберозный склероз (гигантоклеточные астроцитомы, эпендимомы), синдром Ли-Фраумени (медуллобластомы, глиобластомы), синдромы с мутациями в генах репарации ДНК: Атаксия-телеангиэктазия, синдром Ниймеген. Отмечается, что большинство НОС наследуются по аутосомно-доминантному типу, а их патогенез связан с мутациями зародышевой линии в генах, регулирующих клеточный цикл и апоптоз (сигнальные пути Ras/MAPK, PI3K/AKT, mTOR и др.). Особый интерес представляет локус 22q11-12, где сосредоточено множество генов, ассоциированных с развитием как наследственных, так и спорадических ПМЦО.

3. Паракринные механизмы неоонкогенеза при «коллизийных» опухолях объясняют развитие ПМЦО РГТ через местную секрецию факторов роста (например, PDGF-BB астроцитами, стимулирующего рецепторы PDGF β R в менингиомах).

Единой концепции лечения ПМЦО РГТ в настоящий момент не сформулировано. Основные сложности связаны с нейровизуализационной дифференциальной диагностикой опухолей разного гистогенеза, выбором очередности и объема оперативного вмешательства. Существующие хирургические подходы можно условно разделить на: активную хирургическую тактику, предполагающую стремление к одномоментному удалению всех новообразований, позволяющую избежать ускоренного роста второй опухоли и задержки адьювантной терапии (Бисенков Л. Н., 2006) и – многоэтапные

вмешательства, применяющиеся при контрлатеральной локализации, особенно при сочетании суб- и супратенториальных опухолей, с первоочередным удалением наиболее клинически значимого (жизнеугрожающего) новообразования (Гуляев Д. А., 1999; Ноздрин В. М., Измаилова И. Г., 2011; Zhang H. et al., 2025). В отношении злокачественных глиом показано, что агрессивная одноэтапная резекция мультифокальных опухолей может увеличивать медиану выживаемости (Hassaneen W., 2011).

Таким образом, можно сделать вывод о том, что, несмотря на более чем вековую историю изучения, этиология, патогенез и оптимальная терапевтическая тактика при ПМЦО РГТ остаются неразработанными. Существующие подходы, применяемые при метастатическом поражении или изолированных менингиомах/глиомах, не могут быть напрямую транслированы на группу пациентов с первично-множественными церебральными опухолями различного гистологического типа. Для решения этой проблемы требуется дальнейший анализ клинических, радиологических и молекулярно-генетических данных с целью создания классификации и разработки научно обоснованного алгоритма лечения.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1 Общая характеристика исследуемого материала

Настоящая работа носит наблюдательный характер и построена на анализе историй болезни пациентов с ПМЦО РГТ ($n = 40$), находившихся на лечении в «РНХИ им. проф. А. Л. Поленова» (с 2015 года — филиал ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России) за период с 2011 по 2024 г.

В исследование включались пациенты, соответствовавшие следующим критериям: наличие синхронных либо метасинхронных церебральных опухолей различных гистологических типов; возраст старше 18 лет на момент наблюдения. Диагноз подтверждался либо результатами морфологического исследования, либо на основании характерных нейровизуализационных признаков. Для новообразований, диагностированных до 2021 года, был проведён пересмотр гистологического материала с использованием гистологических и иммуногистохимических методов в соответствии с классификацией опухолей ЦНС ВОЗ 2021 года.

Из исследования исключались случаи, при которых одно из образований верифицировалось как метастаз, а также наблюдения, где опухоли имели идентичный гистологический тип.

Итоговую выборку составили 40 пациентов с ПМЦО различных гистологических типов: 24 женщины (60%) и 16 мужчин (40%) в возрасте от 5 до 82 лет на момент выявления заболевания (средний возраст $50,3 \pm 19,92$ года). Суммарно у данной группы больных было изучено 111 церебральных опухолей, составивших объекты исследования.

В соответствии с этим для проведения всестороннего статистического анализа течения заболевания все больные были сгруппированы по нескольким отличительным признакам:

I. по синхронности возникновения:

1. пациенты с синхронно выявленными опухолями (27 (67,5%));
 2. пациенты с метакронными опухолями, выявленными в 2 или 3 независимых эпизода, между которыми прошло более 6 месяцев (в т.ч. с синхронно-метакронными, метакронно-синхронными и метакронно-метакронными новообразованиями) (13 (37,5%));
- I. по степени злокачественности опухолей:
 1. ДНО (27 (65%));
 2. ЗНО (в том числе сочетания ЗНО + ДНО) (14 (35%));
 - II. по наличию опухолевой коллизии:
 1. с имеющейся коллизией (2 (5%));
 2. с сомнительной коллизией (11 (27,5%));
 3. с отсутствием опухолевой коллизии (27 (67,5%));
 - III. по количеству новообразований:
 - IV. по наличию симптомогенных опухолей;
 - V. по гистологическим типам сочетающихся новообразований:
 1. с менингиомой и без менингиомы;
 2. с шванномой и без шванномы;
 3. с глиомой и без глиомы;
 4. с АГ и без АГ;
 5. с эпендимомой и без эпендимомы.

Для каждого пациента изучались особенности клинической картины. Для каждой из имеющихся опухолей в отдельности оценивалась особенности морфологической и нейровизуализационной картины, «вклад» в клиническую картину заболевания, на основании чего выдвигалось предположение о степени симптомогенности новообразования. В процессе анализа материала были все полученные данные были разделены на несколько блоков:

- 1) демографический – пол и возраст пациентов (на момент первого обращения и для каждого последующего выявления для метакронных опухолей);
- 2) анамнестический – наличие онкологического внецеребрального анамнеза, химиотерапии и лучевой терапии до первичного выявления опухолей, врожденных

пороков развития, семейного онкологического анамнеза

3) клинический – синхронность развития, степень злокачественности опухолей, наличие спинальных новообразований, наличие опухолевой коллизии, количество опухолей, выявленных одномоментно, количество опухолей в анамнезе на момент наблюдения, время между выявлениями метакронных образований, наличие симптоматики и симптомогенность каждой опухоли в отдельности, гистологический тип, функциональный статус, радикальность хирургического лечения (тотальное, субтотальное, частичное удаление, либо биопсия), наличие и особенности адъювантной терапии.

4) нейровизуализационный – локализация, объём каждой опухоли в отдельности и общий внутричерепной опухолевый объём.

Также в ходе исследования пациенты были разделены на группы в зависимости от:

- 1) синхронности выявления опухолей – на синхронные и метакронные (в т.ч. синхронно-метакронные, метакронно-синхронные и метакронно-метакронные);
- 2) степени злокачественности образований – на доброкачественные и злокачественные (в т.ч., сочетание доброкачественных со злокачественными).

2.2 Диагностические методы

Данные о размерах, локализации и характере роста опухолей получали методом магнитно-резонансной томографии (МРТ) головного мозга, выполнявшейся с контрастным усилением в режимах T1, T2, FLAIR и DWI, на аппаратах с напряжённостью магнитного поля 1,5 или 3,0 Тесла; оценка МРТ-данных проводилась при каждом эпизоде выявления новообразования.

При каждом таком эпизоде также выполнялось и оценивалось стандартное обследование нейроонкологического пациента, включавшее осмотры невролога, офтальмолога, отоларинголога и терапевта, с определением функционального статуса по шкале Karnofsky (Приложение А, Таблица А.2).

Объём опухолей рассчитывался по следующей методике. На аксиальных срезах томограммы, визуализирующих внутримозговое образование, определялись две наиболее удалённые друг от друга точки на его границе. Далее плоскость сканирования наклонялась от аксиальной в направлении фронтальной таким образом, чтобы пройти через обе выбранные точки, после чего измерялось расстояние A между ними. Затем плоскость сканирования вращали вокруг оси, соединяющей эти точки, до тех пор, пока не находились максимально удалённые друг от друга точки на границе образования, лежащие на линии, перпендикулярной данной оси; расстояние между ними обозначалось как B . Через исходные точки проводилась ось, перпендикулярная плоскости сканирования, после чего определялся перпендикуляр к отрезку B , соединяющий соответствующие точки на границе образования, — расстояние между ними обозначалось как C . Объём (V) внутримозгового образования вычислялся по формуле (1):

$$V = (A \times B \times C) : 2 + 5\% \quad (1)$$

где V — объём опухоли;

A — максимальный аксиальный размер опухоли;

B — максимальный сагиттальный размер опухоли;

C — максимальный фронтальный размер опухоли.

Для всех пациентов, оперированных во время проведения исследования, проводилась рутинная гистологическая верификация опухолей, включавшая в себя интраоперационную биопсию, а также полный окончательный гистологический анализ (микроскопия, иммуногистохимические и молекулярно-генетические исследования). Гистологические препараты готовились по стандартной методике, включавшей забор и фиксацию материала в парафине, приготовление срезов, их окрашивание и заключение в консервирующую среду. Полученные фрагменты опухоли фиксировали в 10% растворе нейтрального формалина в течение 12–24 часов, после чего материал промывали, обезвоживали путём проводки через спирты восходящей концентрации и заливали в парафин. Из приготовленных парафиновых блоков с помощью микротома изготавливались срезы толщиной 5–6 микрон, которые затем окрашивались гематоксилином и эозином, а также по

методам Ван-Гизона и Ниссля.

Окончательная верификация морфологического диагноза проводилась по результатам иммуногистохимического исследования (ИГХ) с применением следующих антител: GFAP (poly, DakoCytomation), IDH1(R132H) (H09, Dianova), Ki-67 (MIB-1, DakoCytomation), Syn (27G12, DakoCytomation), CD99 (12E7, DakoCytomation), NSE (BBS/NC/VI-H14, DakoCytomation). Интенсивность иммуногистохимической реакции классифицировалась по градациям: отсутствие окрашивания, слабая, умеренная и выраженная экспрессия. Для оценки цитоплазматического окрашивания (антитела GFAP, Vimentin, Syn) применялся полуколичественный метод по следующей шкале: 0 — окрашивание отсутствует; 1+ — слабое окрашивание, менее 25% клеток; 2+ — умеренное окрашивание, 25–50% клеток; 3+ — выраженное окрашивание, более 50% клеток. Ядерную экспрессию (антитело Ki-67) оценивали в виде процентной доли окрашенных клеток от их общего числа.

Для анализа о причинных генах НОС и спорадических опухолях головного мозга применялась база данных «Менделевское Наследование у Человека» – OMIM (Online Mendelian Inheritance in Man).

Технические средства, использованные при проведении хирургических вмешательств:

- 1) операционные микроскопы: «Leica», «OPMI Pentero»;
- 2) лупа нейрохирургическая «Karl Storz»;
- 3) ультразвуковые дезинтеграторы: «CUSA EXel», «Soring»;
- 5) высокооборотные хирургические дрели: «Aesculap», «Midas Rex Legend EHS»;
- 6) ультразвуковой костный скальпель «Misonix»;
- 7) нейронавигационная установка «Karl Storz»;
- 8) эндоскопическая стойка «Karl Storz»;
- 9) высокооборотная хирургическая дрель
- 10) аппарат с функциями монополярной и биполярной резки и коагуляции MBC 601 «Soring»;

- 11) электроэнцефалографы: «Мицар», ЭЭ 16Ч-04 «Биофизприбор»;
- 13) ультразвуковой сканер «Sonoline G20», «Siemens»;
- 14) аппараты для интраоперационного нейромониторинга: «Innomed ISIS IOM System», «Neurosoft Neuro MS 8».

2.3 Статистические методы анализа данных

Для описания количественных показателей рассчитывались следующие параметры:

1. минимальное значение (Min);
2. максимальное значение (Max);
3. среднее арифметическое (M);
4. стандартное отклонение (SD);
5. медиана (Me);
6. значения 1-го и 3-го квартилей (Q1, Q3).

Если иное не оговорено отдельно, под количественными данными понимаются показатели, измеренные в порядковой, интервальной либо относительной шкале; в тексте они приводятся в формате медиана (1-й квартиль; 3-й квартиль). Категориальные показатели описывались с помощью абсолютных и относительных частот с построением таблиц сопряжённости; при этом, если не указано иное, процентная доля для каждого признака рассчитывалась от общего числа субъектов в соответствующей группе.

Сравнение групп по непрерывным параметрам проводилось с применением U-критерия Манна — Уитни, а сопоставление категориальных показателей в таблицах сопряжённости — с помощью точного критерия Фишера. При дисперсионном анализе дополнительно использовались критерий согласия Пирсона (χ^2) и взвешенное среднее по Тьюки (устойчивая к выбросам М-оценка среднего значения выборки). Критический уровень статистической значимости был принят равным 5% ($p = 0,05$).

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ АНАЛИЗА КЛИНИЧЕСКОГО ТЕЧЕНИЯ ПЕРВИЧНО-МНОЖЕСТВЕННЫХ ЦЕРЕБРАЛЬНЫХ ОПУХОЛЕЙ РАЗЛИЧНЫХ ГИСТОЛОГИЧЕСКИХ ТИПОВ

3.1 Анализ вариантов сочетания первично-множественных церебральных опухолей различных гистологических типов

Учитывая факт, что один гистологический тип опухоли принимается за одну исследуемую единицу, встречаемость новообразований в структуре ПМЦО была следующей (Рисунок 1): менингиома обнаружена у 30 (36,6%) пациентов, шваннома – у 24 (29,3%) пациентов, глиома – у 9 (11,0%) пациентов, АГ – у 8 (9,8%) пациентов, эпендимома – у 5 (6,1%) пациентов. Медуллобластома, лимфома, ганглиоглиома, тератобластома, ЗООПН и гемангиобластома обнаружены у больных однократно (1,2%).

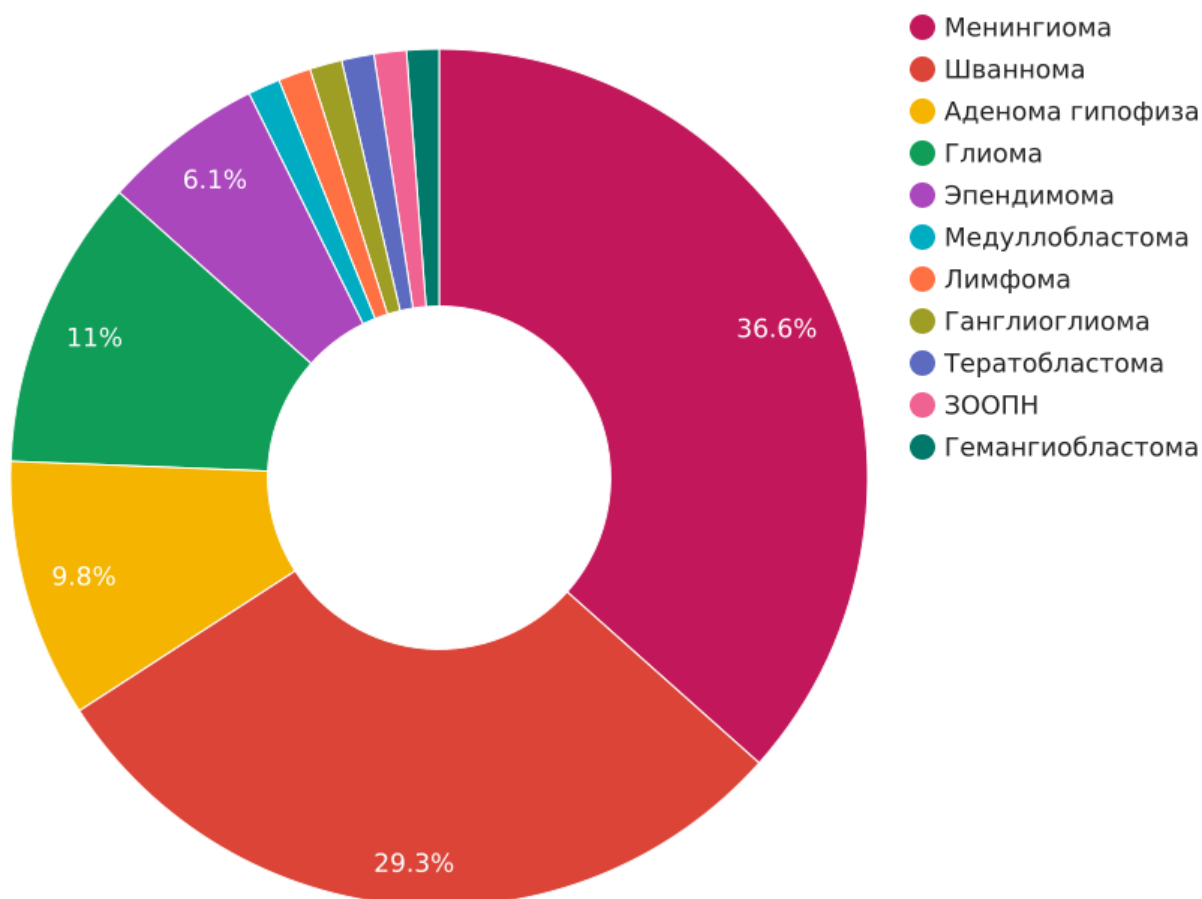


Рисунок 1 – Структура и частота встречаемости опухолей в исследуемой выборке

Исходя из того, что у 40 пациентов в общем итоге обнаружено 111 опухолей, общее число новообразований распределено следующим образом: менингиома встречалась 51 (45,9%) раз, шваннома – 29 (26,1%) раз, глиомы – 9 (8,1%) раз, АГ – 8 (7,2%) раз, эпендиомы – 8 (7,2%) раз и медуллобластома, лимфома, ганглиоглиома, тератобластома, ЗООПН и гемангиобластома по 1 (0,9% каждая) разу соответственно (Рисунок 2).

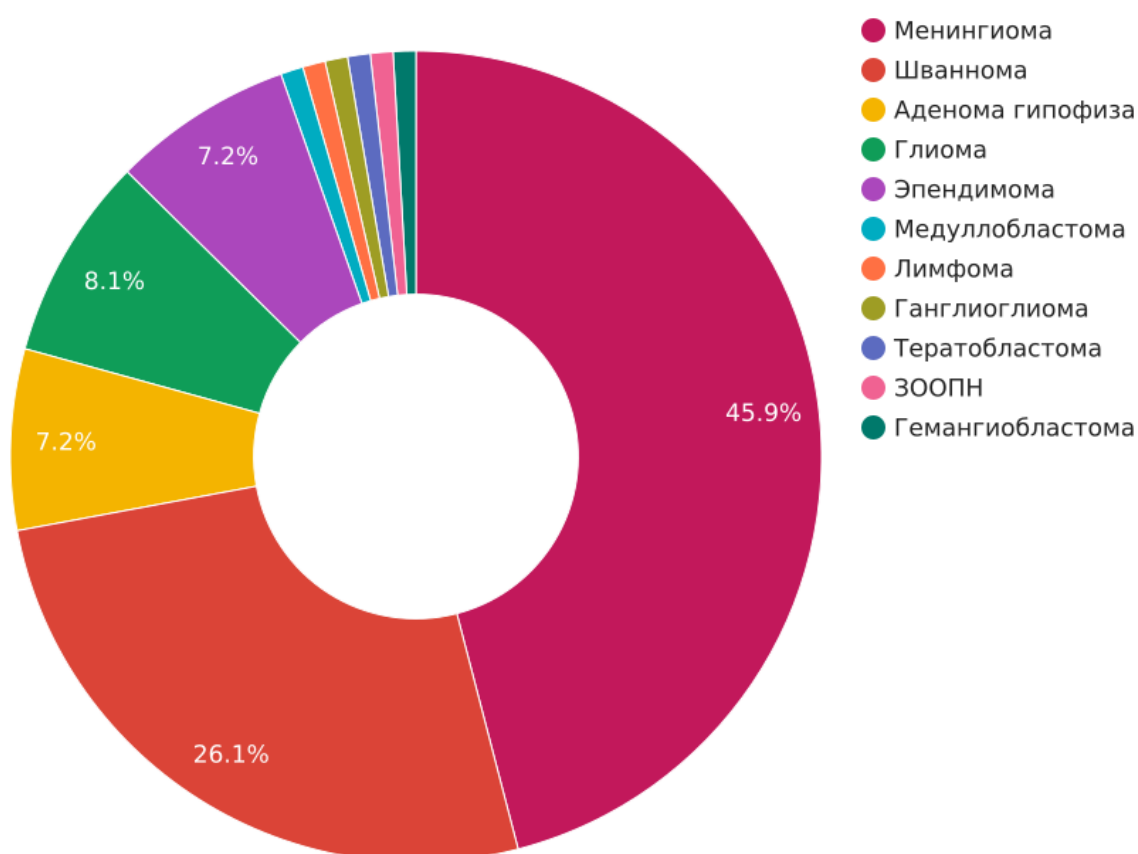


Рисунок 2 – Общее количество гистологических типов опухолей в исследуемой выборке

По итогам анализа порядка 6500 историй болезни было выявлено 14 различных вариантов сочетания церебральных опухолей. Соотнесение этих случаев с общим числом прооперированных за исследуемый период пациентов показало, что доля больных с ПМЦО РГС, потребовавших хирургического лечения, составила 0,58% (в среднем по 3 пациента в год). При этом в 12 наблюдениях сочетались опухоли двух гистологических типов, а в 2 — трёх (Рисунки 3, 4).

Наиболее частым оказалось сочетание менингиомы со шванномой — 17 случаев (42,5%); далее следовали сочетания менингиомы с АГ и менингиомы с глиомой — по 4 случая (10%) каждое; шванномы с АГ, шванномы с эпендимомой и глиомы с АГ, а также шванномы с глиомой — по 2 случая (по 5%); по одному наблюдению (2,5%) пришлось на сочетания менингиомы с эпендимомой, медуллобластомы с менингиомой и эпендимомой, лимфомы с менингиомой, глиомы с ганглиоглиомой, тератобластомы с ЗООПН, менингиомы со шванномой и эпендимомой, а также гемангиобластомы с эпендимомой.

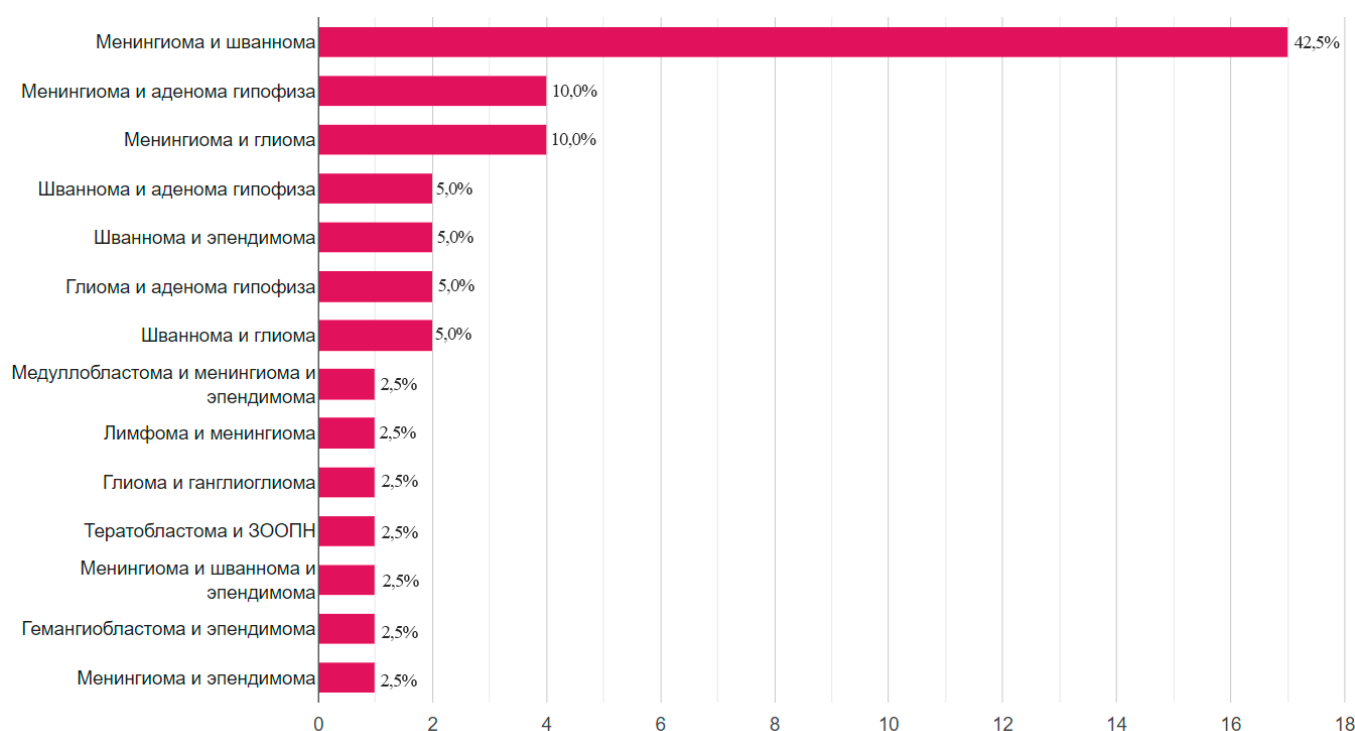


Рисунок 3 — Частота встречаемости различных вариантов сочетания церебральных опухолей различных гистологических типов

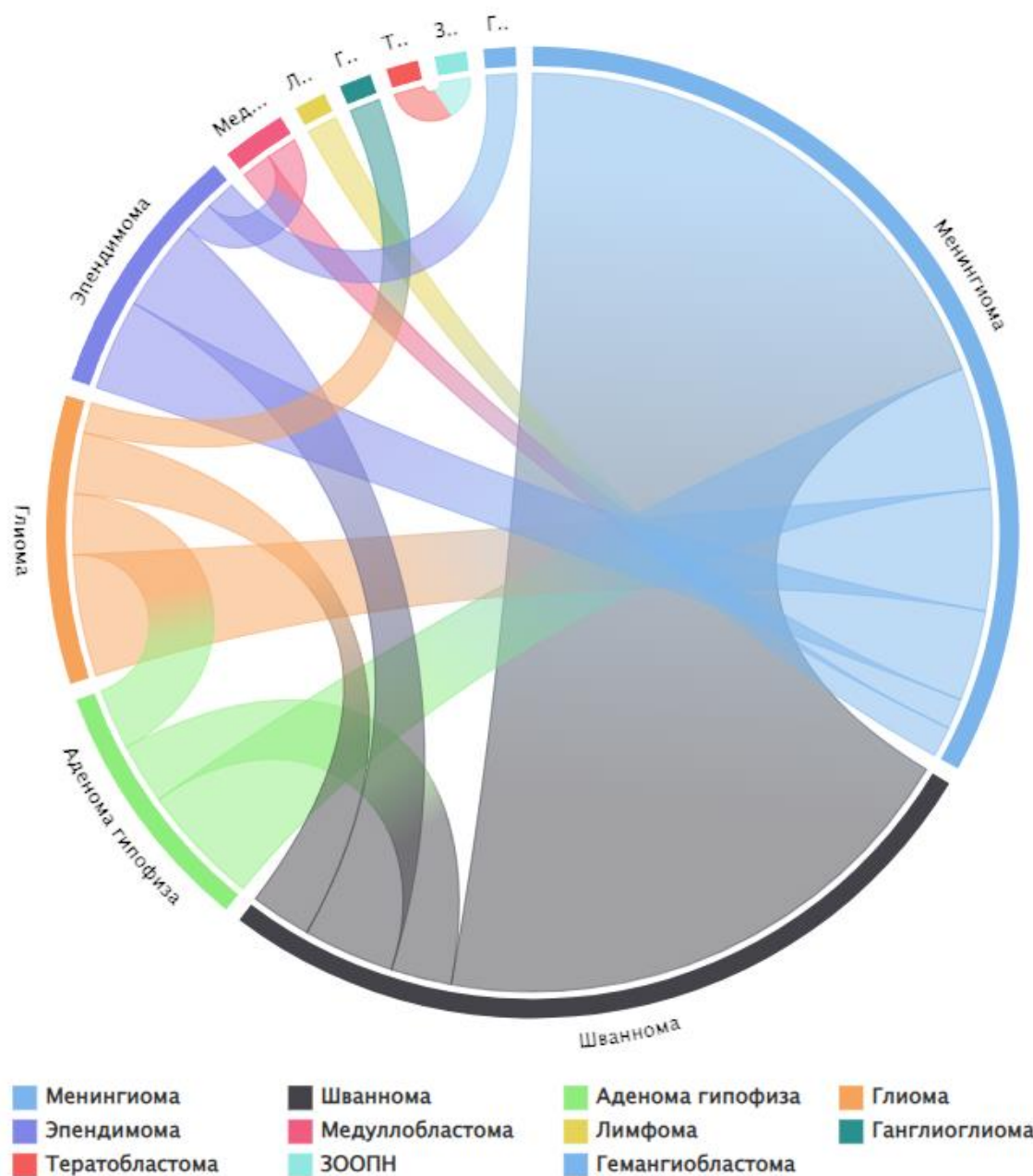


Рисунок 4 – Хордовая диаграмма: варианты сочетания церебральных опухолей различных гистологических типов

Примечание: менингиома и шваннома – 42,5%; менингиома и АГ – 10%; менингиома и глиома – 10%; шваннома и АГ – 5%; шваннома и эпендимома – 5%; глиома и АГ – 5%; шваннома и глиома – 5%; менингиома и эпендимома – 2,5%; медуллобластома и менингиома и эпендимома – 2,5%; лимфома и менингиома – 2,5%; глиома и ганглиоглиома – 2,5%; тератобластома и ЗООПН – 2,5%; менингиома и шваннома и эпендимома – 2,5%; гемангиобластома и эпендимома – 2,5%

У части пациентов с ПМЦО РГТ, помимо разнородных по гистологическому строению новообразований, отмечалось также многократное развитие опухолей одной морфологической структуры: множественные менингиомы выявлены у 9 больных (22,5%), множественные шванномы — у 5 (12,5%), множественные

эпендимомы — у 1 (2,5%) (Рисунок 5).

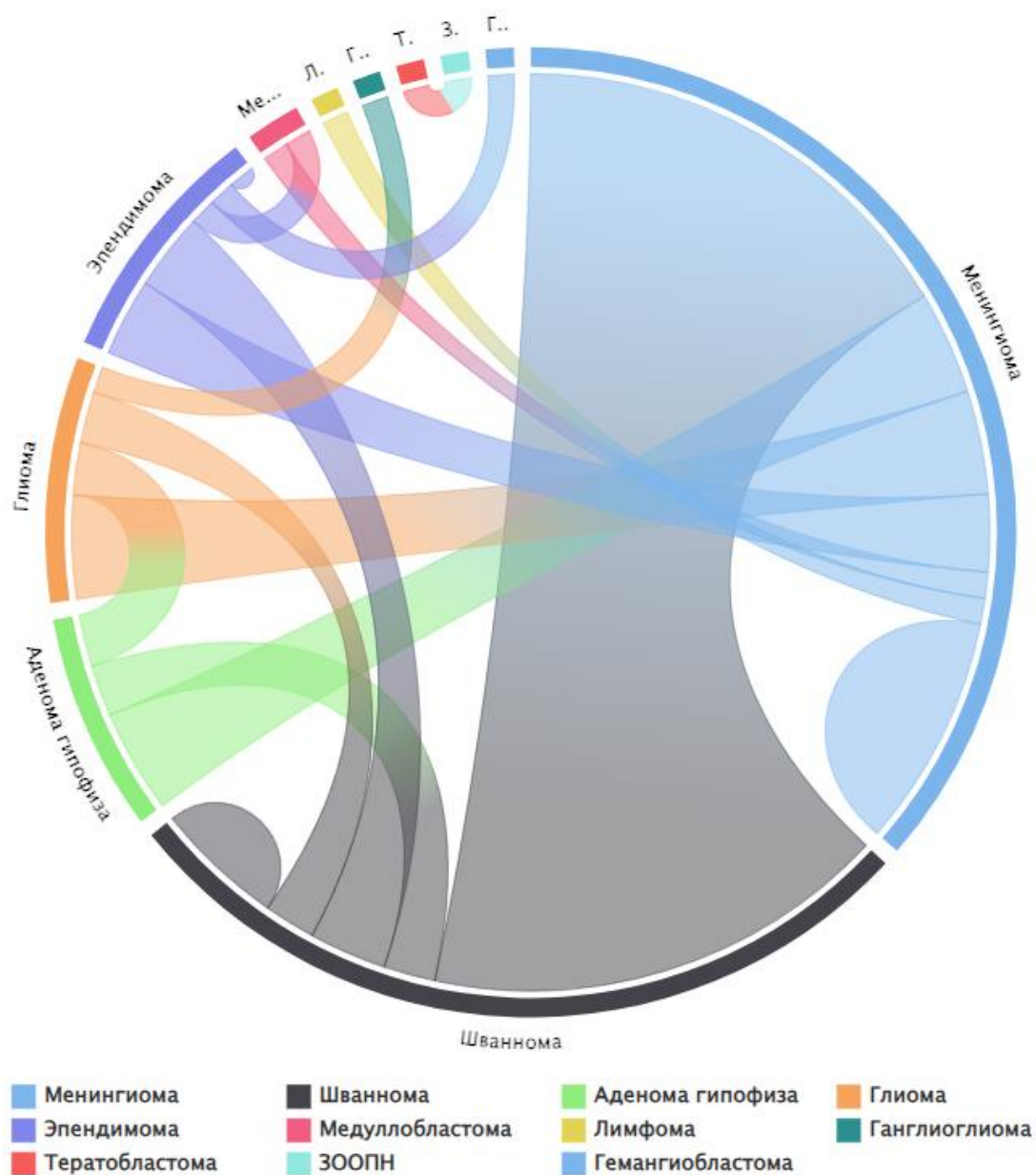
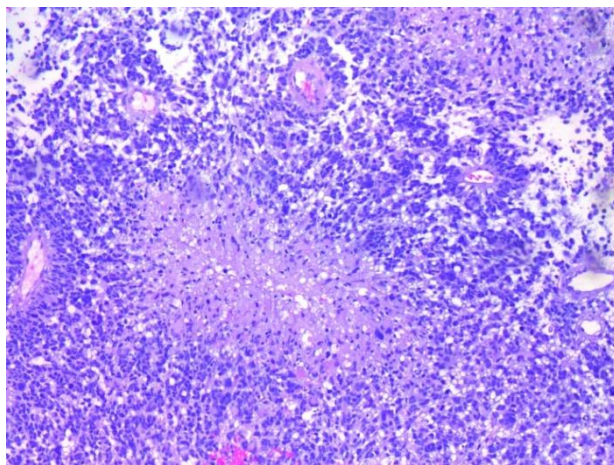


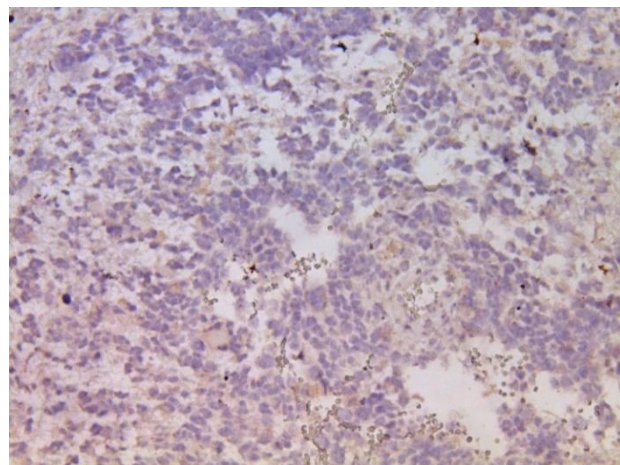
Рисунок 5 – Хордовая диаграмма: варианты сочетания церебральных опухолей различных гистологических типов с учетом развития опухолей одного типа, в т.ч., множественных менингиом (9 случаев (22,5%)), шванном (5 случаев (12,5%)) и эпендимом (1 случай (2,5%))

3.2 Гистологические особенности глиальных опухолей в структуре первично-множественных церебральных опухолей различных гистологических типов

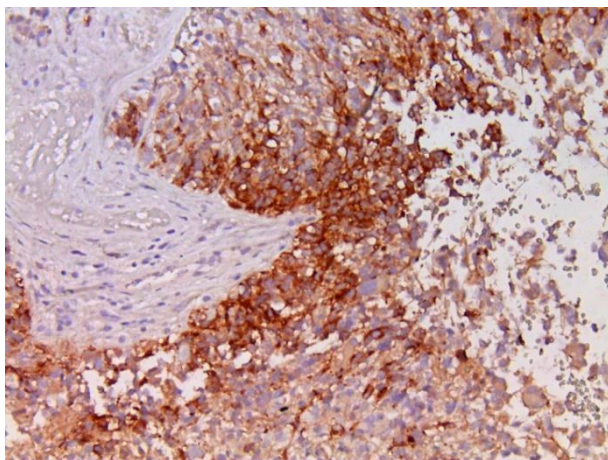
При проведении гистологических и иммуногистохимических исследований, все глиальные опухоли в структуре ПМЦО РГТ были отнесены к классу злокачественных глиом (в соответствии с классификацией опухолей ЦНС ВОЗ 2021), более того – все они являли собой глиобластому имеющую примитивный нейрональный компонент (Рисунок 6).



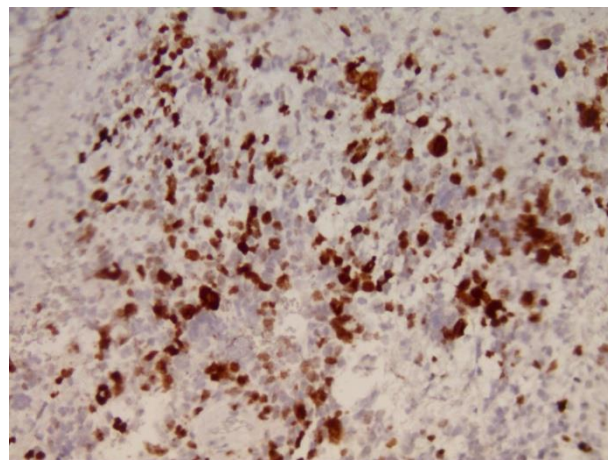
A



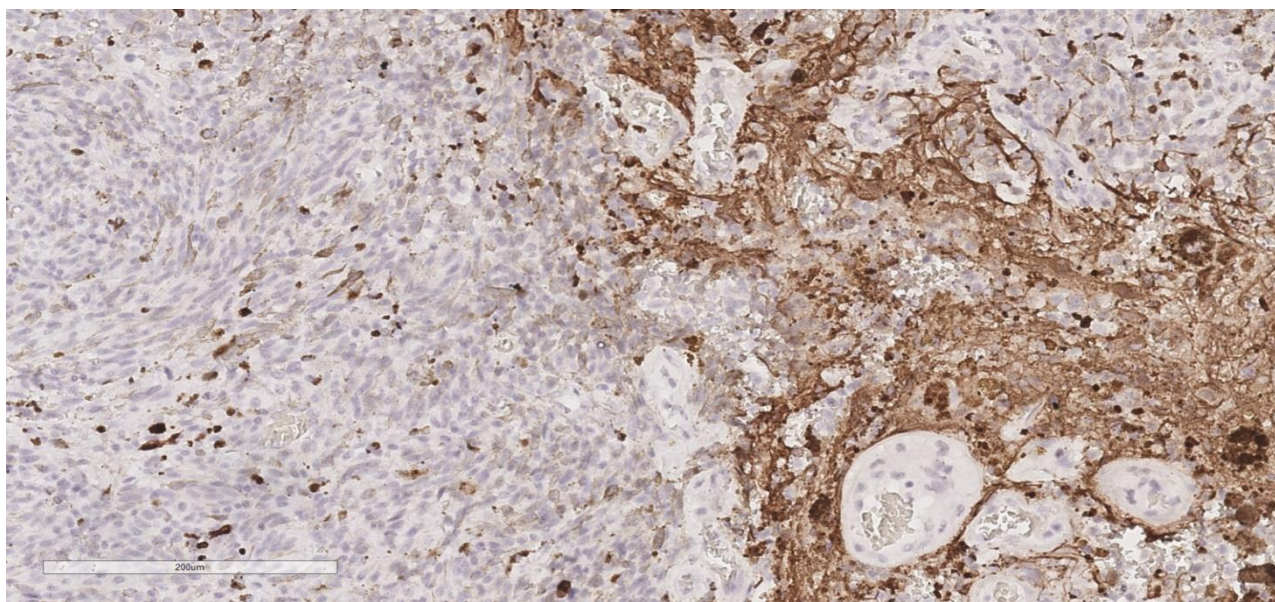
B



C



D



E

Рисунок 6 – Иммуногистохимическое исследование гистологического материала глиобластом (увеличение x200). Реакции с антителами (A, B – IDH1, C – положительная реакция на синаптофизин, D – высокий индекс Ki67, E – снижение экспрессии GFAP). Обращает на себя внимание отсутствие экспрессии глиального фибриллярного кислого белка (GFAP), являющегося маркером астроцитарной пригороды новообразования

Глиобластомы имеющие примитивный нейрональный компонент являются крайне редким (около 0,5% от общего числа глиобластом) (Papadopoulos E. K. et al, 2013; Royuran R. et al., 2021) вариантом злокачественных астроцитов включенным в классификацию ЦНС ВОЗ в редакции 2016 г. Такие опухоли характеризуются наличием хорошо дифференцированных областей «примитивных» нейрональных клеток на фоне морфологической картины классической глиобластомы.

При иммуногистохимическом исследовании примитивные нейрональные клетки демонстрируют положительную реакцию на синаптофизин, снижение экспрессии *GFAP* и высокий индекс Ki-67. Может быть обнаружена амплификация *MYCN* или *MYC* (Chen J., Han P.; Dahiya S., 2022).

Пациенты с подобными вариантами глиобластомы показывают лучшие результаты ответа на специфическое лечение – 4-х летняя выживаемость встречается в 38% случаев (Tamaï S. et al., 2019) хотя и связаны с повышенными рисками метастазирования опухоли по ликворным путям ЦНС.

Обнаружение данного подтипа глиобластомы внутри ограниченной выборки больных с ПМЦО РГТ является уникальным явлением, требующим дальнейшего изучения.

3.3 Результаты сравнительного анализа течения и исходов заболевания у пациентов с различными сочетаниями первично-множественных церебральных опухолей различных гистологических типов

3.3.1 Результаты анализа клинико-демографических характеристик пациентов

Клинико-демографические характеристики оценивались на момент постановки диагноза — то есть выявления синхронных опухолей либо первой из метасинхронных. Несмотря на преобладание в выборке женщин (24 пациентки, 60%,

против 16 мужчин, 40%), была установлена статистически значимая связь мужского пола с более ранним дебютом заболевания ($p=0,025$) (Рисунок 7); каких-либо иных значимых различий между мужчинами и женщинами выявлено не было.

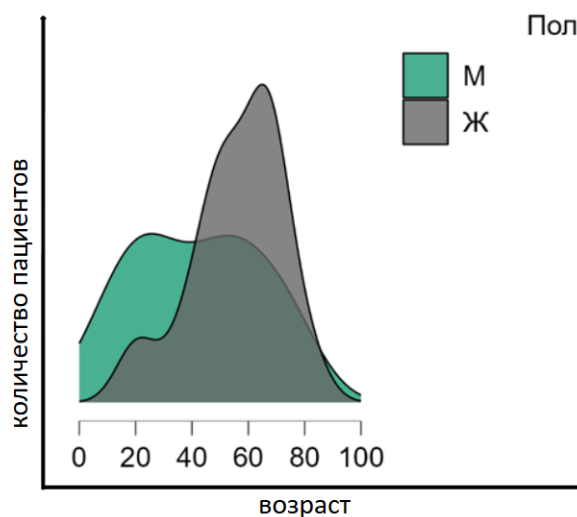


Рисунок 7 – Возраст на момент дебюта заболевания статистически достоверно отличается у мужчин и женщин ($p=0.025$)

У большинства пациентов (26 человек, 65%) заболевание дебютировало с выявления двух синхронных опухолей. По одному наблюдению пришлось на случаи одномоментного выявления 3, 4 и 5 синхронных опухолей (по 2,5% каждый), ещё у трёх пациентов (7,5%) — сразу 6 новообразований. У остальных 8 больных (20%) в дебюте была выявлена лишь одна опухоль, впоследствии оказавшаяся первой из серии метакронных новообразований (Таблица 1).

Таблица 1 – Число интракраниальных опухолей на момент первого выявления

Одномоментное число опухолей, выявленное в дебюте заболевания	Число пациентов
1 опухоль	8 (20%)
2 опухоли	26 (65%)
3 опухоли	1 (2.5%)
4 опухоли	1 (2.5%)
5 опухолей	1 (2.5 %)
6 опухолей	3 (7.5%)

По данным анамнеза, внецеребральные онкологические заболевания были ранее диагностированы у 2 больных (5%); химиотерапию в анамнезе получали 5 пациентов (12,5%), лучевую терапию — 16 (40%). Отягощённый семейный онкологический анамнез выявлен у 4 исследуемых (10%), врождённые пороки развития — у 1 (2,5%). Злокачественные новообразования, включая сочетания доброкачественных и злокачественных опухолей, отмечены у 14 больных (35%), а сопутствующие спинальные новообразования — у 3 пациентов (7,5%) (Таблица 2).

Таблица 2 – Клинико-демографическая характеристика пациентов при первичном выявлении опухолей

Параметр	Значение n (%)
пол	
мужской	16 (40%)
женский	24 (60%)
онкологический внецеребральный анамнез	
нет	38 (95%)
да	2 (5%)
химиотерапия в анамнезе	
нет	35 (87.5%)
да	5 (12.5%)
лучевая терапия в анамнезе	
нет	24 (60%)
да	16 (40%)
семейный онкологический анамнез	
нет	36 (90%)
родственники 1-ой линии	4 (10%)
врожденные пороки развития	
нет	39 (97.5%)
да	1 (2.5%)
степень злокачественности	
ДНО	26 (65%)
ДНО + ЗНО	10 (25%)
ЗНО	4 (10%)
наличие спинальных опухолей	
нет	37 (92.5%)
да	3 (7.5%)

Рассчитанный общий интракраниальный опухолевый объём у одного пациента в среднем составлял 27,01 см³ (SD = 30.54; Min = 1.57 см³; Q1 = 4.81 см³; Me = 12.81 см³; Q3 = 34.94 см³; Max = 118.94 см³).

На момент первичного выявления опухолей функциональный статус по

шкале Karnofsky варьировал от 60% до 100%, составляя в среднем 80%; при появлении метастатических новообразований этот показатель достоверно снижался ($p < 0,001$) (Рисунок 8). Уровень сознания оставался ясным у подавляющего большинства пациентов — 38 человек (95%), тогда как у 2 больных (5%) отмечался сонливость. Клиническая картина заболевания включала следующие симптомы (в порядке убывания частоты): головная боль (82,5%), вестибулярные нарушения (67,5%), головокружение (65%), снижение слуха (62,5%), когнитивное снижение (46,5%), парезы и параличи (35%), нистагм (35%), зрительные нарушения (32,5%), нарушения чувствительности (30%), дисфункция глазодвигательных нервов (20%), судорожный синдром (10%), застойные диски зрительных нервов (10%), сужение полей зрения (10%), речевые нарушения (5,1%), тошнота и рвота (5%), бульбарная симптоматика (5%), а также нарушения функции тазовых органов (5%).

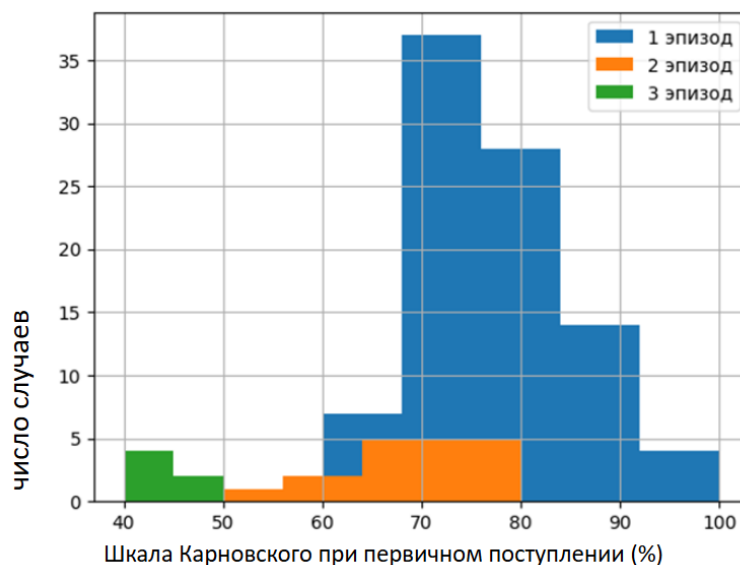


Рисунок 8 – Статус по шкале Karnofsky для первого, второго и третьего эпизодов выявления церебральных опухолей. Статистически достоверно функциональный статус снижается при развитии метастатических новообразований ($p < 0,001$)

В качестве наиболее достоверных показателей исходов заболевания в исследуемой группе больных рассматривались показатели выживаемости пациентов и их функциональный статус по шкале Karnofsky на момент сбора катамнестических данных. Было проанализировано влияние на них перечисленных выше клинических факторов. Влияние пола ($p = 0,512$, $p = 0,493$), наличие

онкологического внецеребрального анамнеза ($p=0.521$, $p=0.847$), ХТ ($p=0.343$, $p=0.504$), синхронность выявления опухолей ($p=0.574$, $p=0.551$), количество эпизодов выявления ($p=0.454$, $p=0.772$), возраст на момент первого выявления на функциональный статус ($p=0.246$), возраст на момент второго выявления ($p=0.551$, $p=0.614$), количество церебральных опухолей, выявленных в первом эпизоде ($p=0.091$, $p=0.105$) на исходы заболевания не подтверждено.

Статистически значимое влияние на выживаемость и функциональный статус пациентов оказали следующие факторы: проведение лучевой терапии ($p=0,017$ и $p=0,012$ соответственно); злокачественный характер новообразований ($p<0,001$ в обоих случаях); наличие опухолевой коллизии ($p=0,004$ и $p=0,001$ соответственно). Возраст на момент первичного выявления опухоли был связан только с показателями выживаемости ($p=0,021$), тогда как его влияние на функциональный статус оказалось статистически незначимым ($p=0,246$) (Таблица 3).

Таблица 3 – Оценка влияния клинко-демографических характеристик на исходы заболевания у больных с ПМЦО РГС

Параметр	Индикатор	Корреляция	p-value
1	2	3	4
пол пациентов	выживаемость	0.127	0.512
	функциональный статус по шкале Karnofsky	0.132	0.493
онкологический внецеребральный анамнез	выживаемость	0.124	0.521
	функциональный статус по шкале Karnofsky	-0.037	0.847
химиотерапия в анамнезе	выживаемость	0.183	0.343
	функциональный статус по шкале Karnofsky	0.129	0.504
лучевая терапия в анамнезе	выживаемость	0.441	0.017
	функциональный статус по шкале Karnofsky	0.446	0.012
синхронность выявления опухолей	выживаемость	0.109	0.574
	функциональный статус по шкале Karnofsky	-0.115	0.551
Злокачественность опухолей	выживаемость	-0.584	<0.001
	функциональный статус по шкале Karnofsky	-0.588	<0.001
наличие опухолевой коллизии	выживаемость	-0.514	0.004
	функциональный статус по шкале Karnofsky	-0.563	0.001

Продолжение таблицы 3

1	2	3	4
количество эпизодов выявления	выживаемость	0.145	0.454
	функциональный статус по шкале Karnofsky	-0.117	0.772
возраст на момент 1 выявления	выживаемость	-0.427	0.021
	функциональный статус по шкале Karnofsky	-0.222	0.246
возраст на момент 2 выявления	выживаемость	-0.250	0.551
	функциональный статус по шкале Karnofsky	0.212	0.614
количество интракраниальных опухолей, выявленных в первый раз	выживаемость	-0.319	0.091
	функциональный статус по шкале Karnofsky	-0.307	0.105
общее количество интракраниальных опухолей	выживаемость	-0.150104	0.473
	функциональный статус по шкале Karnofsky	-0.305394	0.107

Одномоментное удаление всех синхронных опухолей выполнено у 3 пациентов (7,5%), последовательное — у 4 (10%), тогда как у подавляющего большинства больных — 29 человек (72,5%) — была удалена лишь одна из выявленных опухолей. При этом ни радикальное одномоментное удаление всех синхронных очагов ($p=0,703$), ни выполнение ликворошунтирующих операций ($p=0,416$) не были связаны с достоверным улучшением исходов заболевания.

Таким образом, у большинства пациентов (26 человек, 65%) заболевание дебютировало с выявления двух синхронных ПМЦО РГТ. Подавляющее большинство больных (95%) не имели в анамнезе других онкологических заболеваний, а у 90% отсутствовал отягощённый семейный онкологический анамнез. По меньшей мере одна из выявленных опухолей носила злокачественный характер в 35% случаев. Сопутствующие спинальные новообразования, отягощавшие течение заболевания, отмечены у 3 пациентов (7,5%). Функциональный статус по шкале Karnofsky достоверно снижался при появлении метасинхронных опухолей ($p<0,001$). Клиническая картина заболевания не отличалась специфичностью и складывалась из общемозговых и очаговых неврологических симптомов, обусловленных локализацией новообразований в функционально значимых зонах, а также явлениями внутричерепной гипертензии.

При анализе влияния клинико-демографических характеристик на исход заболевания была выявлена статистически значимая связь между мужским полом пациентов и более ранним дебютом заболевания ($p=0,025$). На показатели выживаемости и функционального статуса больных достоверно влияли проведение лучевой терапии ($p=0,017$ и $p=0,012$ соответственно), злокачественный характер новообразований ($p<0,001$ в обоих случаях) и наличие опухолевой коллизии ($p=0,004$ и $p=0,001$ соответственно); возраст на момент первичного выявления опухоли был связан только с выживаемостью пациентов ($p=0,021$).

3.3.2 Анализ течения заболевания у пациентов с первично-множественными церебральными опухолями различных гистологических типов, разделенных на группы в зависимости от синхронности возникновения опухолей

У 28 (70%) пациентов опухоли были диагностированы синхронно, а у 12 (30%) – метакронно. К последним относятся: синхронно-метакронное выявление (когда у пациента диагностированы синхронные опухоли, а спустя, минимум, 6 мес еще одна опухоль), метакронно-синхронное выявление (когда у пациента диагностирована одна опухоль, а спустя, минимум, 6 мес еще несколько одномоментно), а также метакронно-метакронное выявление (когда у пациента диагностирована одна опухоль, а спустя, минимум, 6 мес еще одна, а далее спустя, минимум, еще 6 мес также еще одна) (Таблица 4).

Таблица 4 – Синхронность возникновения опухолей

Параметр	Значение n (%)
синхронные	28 (70%)
метакронные	4 (10%)
синхронно-метакронные	3 (7.5%)
метакронно-синхронные	3 (7.5%)
метакронно-метакронные	2 (5%)

При разделении наблюдений на группы в соответствии с числом эпизодов выявления новых опухолей один эпизод встречался у 28 больных (70 %), два

последовательных эпизода – у 9 (22.5 %) и три эпизода – у 3 (7.5 %) пациентов.

Были выявлены следующие сочетания синхронных опухолей: менингиома и шваннома – 16 (57%) случаев, глиома и менингиома – 3 (10%) случая, АГ и глиома – 2 (6%) случая, глиома и шваннома – 2 (6%) случая, глиома и ганглиоглиома – 1 (3%) случай, эпендимомы и менингиома – 1 (3%) случай, лимфома и менингиома – 1 (3%) случай, АГ и шваннома – 1 (3%) случай, АГ и менингиома – 1 (3%) случай, шваннома и эпендимомы – 1 (3%) случай, гемангиобластома и менингиома – 1 (3%) случай (Рисунок 9).

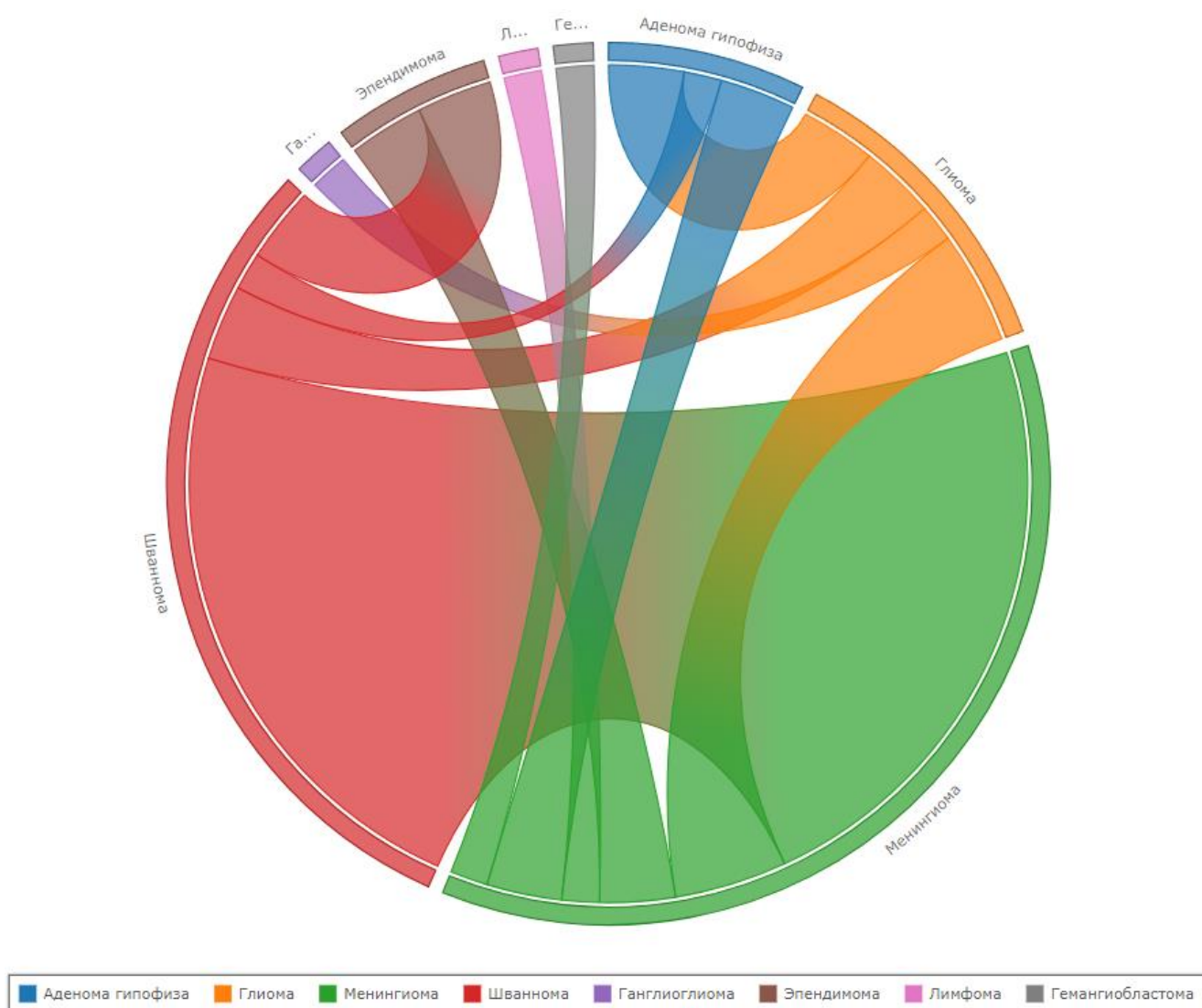


Рисунок 9 – Хордовая диаграмма: варианты сочетания синхронных опухолей (включая синхронно-метахронные и метахронно-синхронные). Наиболее распространенные сочетания: менингиома и шваннома – 16 (57%) случаев, глиома и менингиома – 3 (10%) случая, АГ и глиома – 2 (6%) случая, глиома и шваннома – 2 (6%) случая

Варианты сочетания метакронных опухолей выглядели следующим образом: менингиома и шваннома – 3 (23%) случая, АГ и менингиома – 3 (23%) случая, менингиома и эпендимома – 2 (14%) случая, АГ и шваннома – 1 (8%) случай, медуллобластома и менингиома и эпендимома – 1 (8%) случай, шваннома и эпендимома – 1 (8%) случай, глиома и менингиома – 1 (8%) случай, тератобластома и ЗООПН – 1 (8%)случай (Рисунок 10).

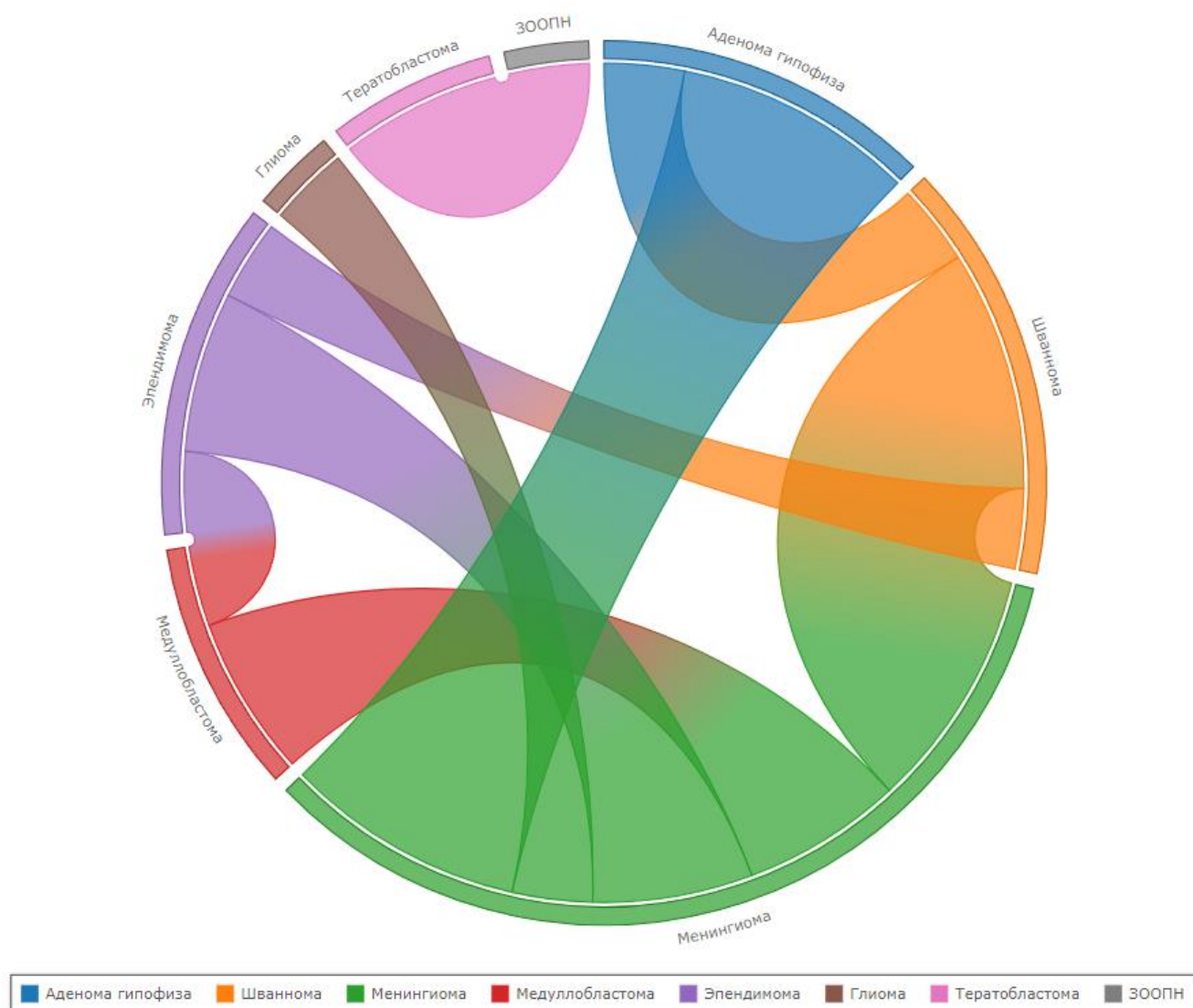


Рисунок 10 – Хордовая диаграмма: варианты сочетания метакронных опухолей (включая синхронно-метакронные, метакронно-синхронные и метакронно-метакронные). Наиболее распространенные сочетания: менингиома и шваннома – 3 (23%) случая, АГ и менингиома – 3 (23%) случая, менингиома и эпендимома – 2 (14%) случая

Самой распространенной опухолью при синхронном поражении являлась менингиома (37% от всех синхронных опухолей), на втором месте была шваннома

(32%); далее глиома (14%), АГ (7%), эпендимома (4%), ганглиоглиома (2%), лимфома (2%), гемангиобластома (2%).

В структуре метакронных новообразований большинство опухолей также были представлены менингиомами (32%) и шванномами (19%). Отмечается увеличение количества метакронных АГ (19%), а глиом, наоборот, снижалось (5%). Эпендимома встречалась в 10% наблюдений, а медуллобластома, тератобластома и ЗООПН – в 5% каждая (Таблица 5).

Таблица 5 – Встречаемость различных гистологических типов опухолей при синхронном и метакронном течении заболевания

Опухоль	Синхронные сочетания	Метакронные сочетания
Менингиома	21 (37%)	7 (32%)
Шваннома	18 (32%)	4 (19%)
Глиома	8 (14%)	1 (5%)
АГ	4 (7%)	4 (19%)
Эпендимома	2 (4%)	2 (10%)
Ганглиоглиома	1 (2%)	0 (0%)
Лимфома	1 (2%)	0 (0%)
Гемангиобластома	1 (2%)	0 (0%)
Медуллобластома	0 (0%)	1 (5%)
Тератобластома	0 (0%)	1 (5%)
ЗООПН	0 (0%)	1 (5%)

Учитывая небольшое количество наблюдений, все метакронные случаи были объединены. При сравнении группы больных с синхронным и метакронным течением заболевания оказались идентичны по полу ($p=0.891$), степени злокачественности опухолей ($p=0.574$), наличию спинальных опухолей ($p=0.157$), одномоментному интракраниальному опухолевому объёму ($p=0.534$), наличию одной из опухолей менингиомы ($p=0.943$), шванномы ($p=0.382$), глиомы ($p=0.330$), АГ ($p=0.176$), эпендимомы ($p=0.124$). Наличие НФ2 было близким к достоверному ($p=0.089$) (Таблица 6).

Таблица 6 – Сравнение групп пациентов с синхронными и метасинхронными ПМЦО РГТ

Параметр	Корреляция	p-value
пол	-0.022	0.891
злокачественность	0.091	0.574
возраст на момент 1 выявления	-0.381	0.015
наличие НФ2	-0.062	0.089
наличие спинальных опухолей	0.055	0.157
одномоментный интракраниальный объём синхронных опухолей (см ³)	-0.276	0.534
наличие менингиом	0.047	0.943
наличие шванном	0.085	0.382
наличие глиом	-0.210	0.330
наличие АГ	-0.008	0.176
наличие эпендимом	0.063	0.124

Статистически значимым различием стал возраст на момент первого выявления опухолей. Метасинхронные опухоли развивались у более молодых пациентов (39 лет и 56,5 лет; $p=0,042$) (Рисунок 11А). Кроме того, у пациентов с метасинхронными опухолями демонстрируется статистически значимо худший исход заболевания (шкала Karnofsky на момент сбора катанеза 70% и 85% у больных с синхронными ПМЦО РГТ; $p=0,023$) (Рисунок 11В). Это так же хорошо демонстрируется в распределении групп по квартилям (Таблицы 7, 8).

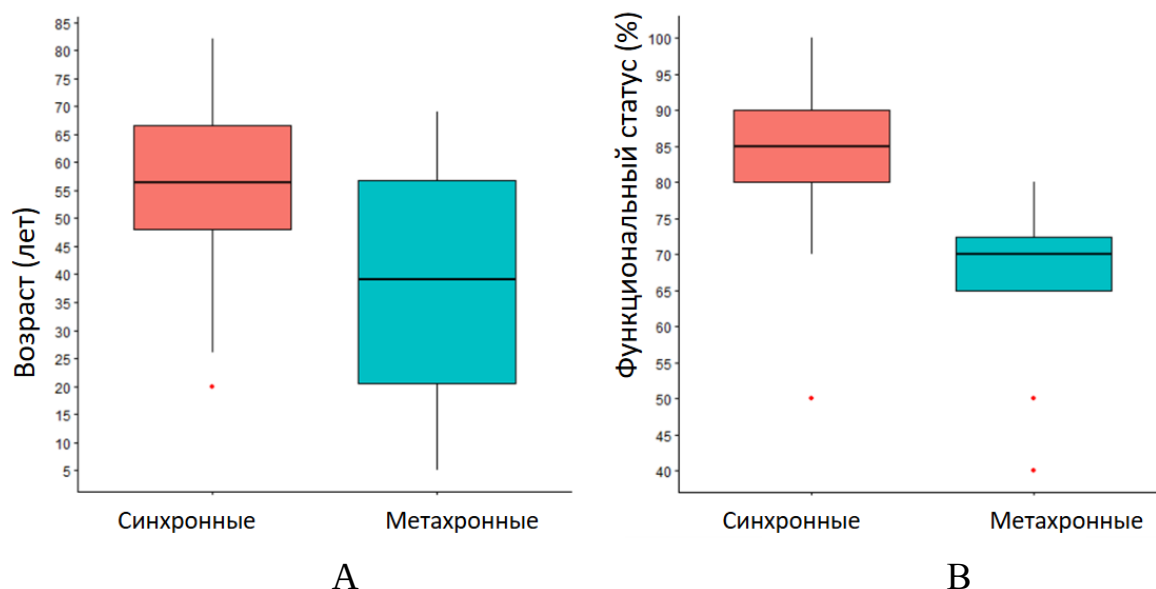


Рисунок 11 – А. возраст пациентов на момент выявления опухолей: метасинхронные новообразования развивались у более молодых пациентов (39 лет и 56,5 лет; $p=0,042$); В. функциональный статус пациентов по шкале Karnofsky на момент сбора катанеза: при развитии метасинхронных новообразований наблюдался статистически значимо худший исход заболевания ($p=0,023$)

Таблица 7 – Характеристика возраста пациентов

Параметр	1 выявление	2 выявление	3 выявление
Среднее	50,300	50,909	42,667
95% доверительный интервал для среднего	43,929	37,884	6,984
	56,671	63,934	78,350
5% усеченное среднее	50,972	51,621	-
Медиана	52,000	58,000	37,000
Дисперсия	396,831	375,891	206,333
Стд. отклонение	19,9206	19,3879	14,3643
Минимум	5,0	17,0	32,0
Максимум	82,0	72,0	59,0
Размах	77,0	55,0	27,0
Межквартильный размах	30,5	34,0	-
Асимметрия	-0,550	-0,455	1,499
Экссесс	-0,620	-1,351	-

Таблица 8 – Поквартильное распределение больных с синхронными и метакронными опухолями по возрасту

Стибы Тьюки	Процентили (квантили)		
	25	50	75
1 выявление	36,000	52,000	66,000
2 выявление	35,500	58,000	68,000
3 выявление	34,500	37,000	48,000

По другим параметрам в группах синхронных и метакронных опухолей статистически значимых отличий в точном тесте Фишера и U-тесте Манна-Уитни получено не было (Приложение А, Таблица А.3).

Сопоставление данных о сроках между выявлением новых опухолей у пациентов с метакронными новообразованиями показывает, что при наличии уже имеющихся объёмных внутричерепных процессов время, через которое будут диагностированы новые опухоли, сокращается (таблицы 9 и 10). Это может быть связано как с этиологическими и патогенетическими первопричинами множественного опухолевого роста, так и с повышенным вниманием врачей к больным, уже имеющим несколько новообразований.

Таблица 9 – Временной промежуток между выявлениями метакронных опухолей

Параметр	Между 1 и 2	Между 2 и 3
Среднее	10,167	1,667
95% доверительный интервал для среднего	4,092	0,232
	16,242	3,101
5% усеченное среднее	9,352	-
Медиана	7,500	2,000
Дисперсия	91,424	0,333
Стд. отклонение	9,5616	0,5774
Минимум	1,0	1,0
Максимум	34,0	2,0
Размах	33,0	1,0
Межквартильный размах	13,8	-
Асимметрия	1,484	-1,732
Экссесс	2,559	.

Таблица 10 – Поквартильное распределение времени между выявлениями метакронных опухолей

Стибы Тьюки	Процентили (квартили)		
	25	50	75
Между 1 и 2	3,000	7,500	15,500
Между 2 и 3	1,500	2,000	2,000

Таким образом, у 30% больных в исследуемой группе, уже имеющих одно или несколько новообразований ЦНС, в дальнейшем развивались новые церебральные опухоли других гистологических типов. При этом у 22,5% из них (метакронные, метакронно-синхронные и метакронно-метакронные) имели в первом эпизоде только одно церебральное новообразование, то есть клиническая картина была неотличима таковой при спорадическом заболевании. Среди синхронных ПМЦО РГТ чаще встречались следующие сочетания: менингиома + шваннома (57%), глиома + менингиома (10%). Среди метакронных: менингиома + шваннома (23%), АГ + менингиома (23%), менингиома + эпендимома (14%). Наиболее частыми опухолями при синхронном поражении оказались менингиомы, составляющие 37% от общего числа синхронных новообразований. Второе место заняла шваннома (32%), затем следовали глиома (14%) и АГ (7%). Среди метакронных опухолей также преобладали менингиомы (32%) и шванномы (19%). Следует отметить рост числа метакронных аденом гипофиза (до 19%), тогда как количество глиом уменьшилось до 5%. Метакронный опухолевый процесс чаще

развивался у более молодых пациентов ($p=0.042$) и приводил к менее благоприятному прогнозу ($p=0.023$).

3.3.3 Анализ течения заболевания пациентов с первично-множественными церебральными опухолями различных гистологических типов, разделенных на группы в зависимости от степени злокачественности опухолей

Ввиду небольшой выборки пациентов, все пациенты, имеющие ЗНО (сочетания ЗНО и ЗНО – 4 пациента (10%) и сочетания ЗНО и ДНО – 10 пациентов (25%)) были объединены в одну группу из 14 (35%) пациентов (Таблица 11).

Таблица 11 – Распределение наблюдений в группы по наличию злокачественных опухолей

№ группы	Характеристика	Количество больных n (%)
1	ДНО	27 (65%)
2	ЗНО	14 (35%)

При сравнении с группой больных, имеющих ДНО (26 пациентов (65%)), показано статистически значимое различие по одномоментному интракраниальному опухолевому объёму ($p=0.051$) и наличию ХТ в анамнезе ($p<0.001$). Достоверно чаще среди ДНО встречаются менингиомы ($p=0.014$) и шванномы ($p<0.001$), а среди ЗНО глиомы ($p=0.001$). По полу ($p=0.356$), синхронности выявления ($p=0.574$), наличию опухолевой коллизии ($p=0.828$), возрасту на момент выявления ($p=0.990$, $p=0.990$, $p=0.778$), количеству опухолей ($p=0.136$), наличию НФ2 ($p=0.642$), количеству эпизодов выявления ($p=0.470$), наличию спинальных опухолей ($p=0.243$), ЛТ терапии в анамнезе ($p=0.356$), а также наличию АГ ($p=0.520$) и эпендимом ($p=0.808$) группы не отличались (Таблица 12).

Таблица 12 – Сравнение групп наблюдений с доброкачественными и злокачественными опухолями

Параметр	Корреляция	p-value
пол	-0.149	0.356
синхронность	0.091	0.574
наличие опухолевой коллизии	0.035	0.828
возраст на момент 1 выявления	-0.241	0.990
возраст на момент 2 выявления	-0.025	0.990
возраст на момент 3 выявления	0.319	0.778
количество опухолей	0.239	0.136
наличие НФ2	-0.166	0.642
количество эпизодов выявления	0.112	0.470
наличие спинальных опухолей	0.005	0.243
одномоментный интракраниальный объём синхронных опухолей (см ³)	0.084	0.051
ХТ в анамнезе	0.029	<0.001
ЛТ в анамнезе	0.096	0.356
наличие менингиом	-0.096	0.014
наличие шванном	-0.192	<0.001
наличие глиом	0.014	0.001
наличие АГ	-0.155	0.520
наличие эпендимом	0.223	0.808

При сравнении параметров в группе пациентов, имеющих ЗНО, статистически значимо большими оказались следующие параметры: общий одномоментный интракраниальный опухолевый объём при первичном обнаружении (34,15 (11,42; 59,46) см³ против 10,58 (3,33; 23,02) см³; $p=0,026$) и интегральный интракраниальный опухолевый объём на момент наблюдения (25,31 (10,25; 58,75) см³ против 9,67 (2,34; 22,67) см³; $p=0,044$). Кроме того, у данных больных статистически значимо чаще встречались когнитивные нарушения ($p=0,046$), а смертность была выше ($p=0,005$). По другим параметрам в группах ДНО и ЗНО статистически значимых отличий в точном тесте Фишера и U-тесте Манна-Уитни также не получено (Приложение А, Таблица А.4).

Таким образом, среди пациентов с ДНО существенно чаще встречались менингиомы ($p=0.014$) и шванномы ($p<0.001$), тогда как среди пациентов с ЗНО – глиомы ($p=0.001$). В группе больных, имеющих ЗНО, одномоментный интракраниальный опухолевый объём был больше ($p=0.051$), пациенты чаще других страдали ментальными нарушениями ($p=0,046$), а смертность среди них была выше ($p=0,005$).

3.3.4 Анализ течения заболевания у пациентов с первично-множественными церебральными опухолями различных гистологических типов, разделенных на группы в зависимости от наличия опухолевой коллизии

С целью проверки гипотезы, что опухолевая коллизия является частью патогенетической цепи развития ПМЦО, все наблюдения были разбиты на следующие группы:

1) опухолевая коллизия имела (2 (5%));

2) опухолевая коллизия была сомнительной, то есть отсутствовал прямой контакт двух новообразований, но расстояние между ними не превышало 1 см и не исключалась возможность их локального взаимодействия (11 (27,5%));

3) опухолевой коллизии не было (27 (67,5%)).

Получены достоверные различия групп по следующим параметрам: возраст на момент первого выявления ($p=0.040$), количество опухолей ($p=0.046$), наличие нейрофиброматоза ($p<0.001$) и спинальных опухолей ($p=0.004$). Также пациенты, имеющие вероятную опухолевую коллизию, чаще получали ЛТ ($p=0.043$). В остальном группы оказались идентичны: пол ($p=0.227$), синхронность ($p=0.764$), степень злокачественности опухолей ($p=0.828$), возраст на момент второго ($p=0.074$) и третьего выявлений ($p=0.111$), одномоментный опухолевый объем ($p=0.183$), наличие ХТ ($p=0.112$) и ЛТ ($p=0.$) в анамнезе, наличие менингиом ($p=0.941$), шванном ($p=0.123$), глиом ($p=0.717$), АГ ($p=0.233$) и эпендимом ($p=0.602$) не отличались (Таблица 13).

Таблица 13 – Сравнение групп пациентов в зависимости от наличия опухолевой коллизии

Параметр	Корреляция	p-value
1	2	3
пол	-0.195	0.227
синхронность	0.049	0.764
злокачественность	0.035	0.828
возраст на момент 1 выявления	-0.326	0.040
возраст на момент 2 выявления	-0.559	0.074
возраст на момент 3 выявления	-0.985	0.111

Продолжение таблицы 13

1	2	3
количество опухолей	0.318	0.046
наличие НФ2	-0.577	<0.001
наличие спинальных опухолей	0.449	0.004
одномоментный интракраниальный объём синхронных опухолей (см ³)	0.234	0.183
ХТ в анамнезе	-0.255	0.112
ЛТ в анамнезе	-0.322	0.043
наличие менингиом	-0.012	0.941
наличие шванном	0.248	0.123
наличие глиом	0.059	0.717
наличие АГ	-0.197	0.233
наличие эпендимом	0.085	0.602

Таким образом, в нашем исследовании не было продемонстрировано влияние феномена опухолевой коллизии на течение заболевания. Исходя из того, что число пациентов с достоверно подтвержденной опухолевой коллизией не велико (2 (5%)), можно судить о том, что данный феномен не является основным в этиопатогенезе развития ПМЦО РГТ.

3.3.5 Анализ течения заболевания пациентов с первично-множественными церебральными опухолями различных гистологических типов, разделенных на группы в зависимости от числа опухолей

Были оценены факторы, сопряженные с числом опухолей у одного пациента. Группы не различались по полу ($p=0.124$), степени злокачественности ($p=0.136$), возрасту на момент второго ($p=0.787$) и третьего ($p=0.624$) выявлений, ЛТ ($p=0.555$) и ХТ ($p=0.347$) в анамнезе, наличию в структуре шванном ($p=0.804$), глиом ($p=0.123$) и АГ ($p=0.536$).

Обнаружены статистически значимые корреляции числа опухолей с возрастом на момент первого выявления ($p=0.011$), наличием нейрофиброматоза ($p<0.001$) и спинальных опухолей ($p<0.001$). Уровень статистической значимости в 95% хоть и не был достигнут, но был к нему крайне близок при наличии у

пациентов менингиом ($p=0.059$) и эпендимом ($p=0.056$) (Таблица 14).

Таблица 14 – Сравнение групп наблюдений в зависимости от числа опухолей

Параметр	Корреляция	p-value
пол	-0.247	0.124
злокачественность	0.239	0.136
возраст на момент 1 выявления	-0.396	0.011
возраст на момент 2 выявления	0.092	0.787
возраст на момент 3 выявления	0.122	0.624
наличие НФ2	0.257	<0.001
наличие спинальных опухолей	0.613	<0.001
ХТ в анамнезе	0.228	0.347
ЛТ в анамнезе	0.285	0.555
наличие менингиом	0.076	0.059
наличие шванном	0.105	0.804
наличие глиом	-0.071	0.123
наличие АГ	0.108	0.536
наличие эпендимом	0.117	0.056

Таким образом, у пациентов с дебютом заболевания в более молодом возрасте общее число диагностированных за период наблюдения церебральных опухолей оказался достоверно выше ($p=0.011$). Кроме того, данный показатель ($p<0.001$), а также одномоментное выявление >3 церебральных новообразований ($p=0.046$) были ассоциированы с нейрофиброматозом и наличием спинальных новообразований ($p<0.001$).

3.3.6 Оценка влияния симптомогенности доброкачественных опухолей на исходы заболевания

Для анализа риска симптомогенности использовалась обобщенная линейная смешанная модель (GLMM) для биномиального параметра ($\text{link} = \text{logit}(Y)$) (Приложение Б, В). Это позволило учитывать множественные опухоли в рамках одного субъекта. Из анализа были исключены глиомы и другие ЗНО, т.к. все они симптомогенны. В первом случае в модель были собраны следующие параметры: тип опухоли, пол, эпизод обнаружения и возраст на момент установки диагноза

(Таблица 15).

Таблица 15 – Обобщенная линейная смешанная модель. Логистическая регрессия (вероятность симптомогенности) с АГ

Параметр	Оценка коэффициента ЛР	Стандартная ошибка	Отношение шансов	р-значение
Менингиома/Аденома гипофиза	-3.523	1.664	0.03 (33.333)	0.034
Шваннома/Аденома гипофиза	-0.569	1.474	0.566 (1.767)	0.699
Эпендимомы/Аденома гипофиза	-1.086	2.055	0.338 (2.959)	0.597
Пол Ж/М	-0.36	0.907	0.698 (1.433)	0.691
Эпизод 2/1	0.445	0.952	1.56	0.641
Эпизод 3/1	-1.767	1.844	0.171 (5.848)	0.338
Возраст на момент выявления	-0.021	0.023	0.979 (1.021)	0.369

Результаты показали, что шанс симптомогенности для менингиомы в более чем 33 раза ниже, чем для АГ и является статистически значимым ($p=0,034$). Шансы симптомогенности при шванноме и эпендимоме хоть и ниже, чем при АГ в 1,8 и 3 раза соответственно, тем не менее не являются статистически значимыми ($p=0,699$ и $0,597$). Все остальные параметры так же не показали статистической значимости.

Поскольку АГ являлась симптомогенной в 7 случаях из 8, в следующей модели рассматривались только три типа опухолей. В данную модель был также включен параметр, описывающий локализацию опухоли (Таблица 16).

Таблица 16 – Обобщенная линейная смешанная модель. Логистическая регрессия (вероятность симптомогенности) без АГ

Параметр	Оценка коэффициента ЛР	Стандартная ошибка	Отношение шансов	р-значение
Шваннома/Менингиома	3.028	1.033	20.666	0.003
Эпендимомы/Менингиома	0.311	1.797	1.364	0.863
Пол Ж/М	0.206	0.834	1.229	0.805
Эпизод 2/1	-0.232	1.021	0.793 (1.261)	0.82
Эпизод 3/1	0.731	1.902	2.076	0.701
Возраст на момент выявления	-0.019	0.021	0.981 (1.019)	0.358
Средняя линия/латеральная	2.999	1.097	20.068	0.006

Из результатов следует, что при шванноме шанс симптомогенности более чем 20 раз выше, чем при менингиоме ($p=0,003$). Эпендимомы повышает шанс симптомогенности по отношению к менингиоме в 1,4 раза, однако это не является статистически значимым ($p=0,863$). Локализация опухоли по средней линии в 20 раз увеличивает шанс симптомогенности по сравнению с опухолью, располагающейся более латерально ($p = 0,006$). Все остальные параметры также не показали статистической значимости.

Т.к. тестирование распределения значений статуса по шкале Karnofsky при выписке не отклонило гипотезу о гамма-распределении параметра, для анализа такого статуса использовалась обобщенная линейная смешанная модель (GLMM) для гамма-распределения ($\text{link} = 1/Y$). Результаты оценивания модели представлены в таблице 17. Статистически значимым параметром, который снижает функциональный статус больных в исходе заболевания, является метастатическое возникновение опухолей ($p<0.001$). Остальные параметры статистической значимости не показали.

Таблица 17 – Обобщенная линейная смешанная модель гамма распределения ($\text{link} = 1/Y$)

Параметр	Оценка коэффициента	Стандартная ошибка	p-значение
Начальная ордината	0,013	0,001	0
Глиома	0	0,001	0,625
ЗНО	-0,001	0,001	0,657
Менингиома	-0,001	0,001	0,263
Шваннома	0	0,001	0,94
Эпендимомы	0,002	0,001	0,181
Пол Ж	-0,001	0,001	0,251
Возраст на момент выявления	0	0	0,052
Эпизод 2	0,002	0,001	0
Эпизод 3	0,01	0,001	0
Опухоль удалена тотально	0	0	0,558
Опухоль удалена частично	-0,001	0,001	0,279
Средняя линия/латеральная	0	0	0,568
Объём опухоли (см3)	0	0	0,884

Таким образом, все ЗНО и подавляющее большинство АГ в исследуемой выборке оказались симптомогенными. Среди ДНО наиболее симптомогенными

оказались вестибулярные шванномы ($p=0,003$). Тем не менее, расположение любой из опухолей по центральной оси мозга увеличивает её симптомогенность в 20 раз ($p=0,006$).

3.3.7 Результаты анализа сочетаний первично-множественных церебральных опухолей различных гистологических типов

Выборка была проанализирована с точки зрения сочетания опухолей друг с другом (варианты, встретившиеся менее двух раз включительно исключены из сравнения, по причине невозможности оценки спорадических случаев). Пациенты разделены на 5 групп в зависимости от наличия той или иной опухоли в структуре заболевания:

1. с менингиомой и без менингиомы;
2. с шванномой и без шванномы;
3. с глиомой и без глиомы;
4. с АГ и без АГ;
5. с эпендимомой и без эпендимомы.

В группах 1 и 4 не получено статистической разницы в клинических характеристиках. В группах 2 и 3 обнаружены статистически значимые зависимости.

Пациенты со шванномами чаще страдают НФ2 ($p=0.029$), имеют больший общий интракраниальный опухолевый объем ($p=0.02$), чаще имеют поражения глазодвигательных нервов ($p=0.042$) и нарушения слуха ($p=0$).

У пациентов с глиомами в клинике заболевания достоверно чаще встречается судорожный синдром ($p=0.049$) и речевые нарушения ($p=0.03$), а у больных с эпендимомами – головокружение ($p=0.043$). Исход заболевания в 3 группе чаще летальный ($p=0.009$).

Т.к. менингиома является самой частой опухолью в структуре ПМЦО РГТ, был проведено детальное исследование случаев её сочетания с другими

новообразованиями ЦНС.

Анализ не показал статистически значимого отличия по полу, возрасту, синхронности возникновения, опухолевому объёму и уровню функционального статуса между группами менингиома + шваннома, менингиома + АГ, менингиома + глиома (Таблица 18).

Таблица 18 – Результаты сравнения случаев сочетания менингиомы с другими опухолями

Параметр	Статистика	Менингиома + шваннома	Менингиома + аденома гипофиза	Менингиома + глиома	р- значение
Пол м ж	n (%)	7 (41,2%)	1 (25,0%)	2 (50,0%)	1
	n (%)	10 (58,8%)	3 (75,0%)	2 (50,0%)	
Синхронность да нет	n (%)	14 (82,4%)	1 (25,0%)	3 (75,0%)	0.105
	n (%)	3 (17,6%)	3 (75,0%)	1 (25,0%)	
Возраст на момент первичного выявления (лет)	n	17	4	4	0.223
	Me	51.59	60.5	68.75	
	SD	19.66	9.33	14.17	
	Min	13	51	50	
	Q1	41	53.24	62	
	Me	57	61	71.5	
	Q3	66	68.25	78.25	
	Max	77	69	82	
Интегральный интракраниальный опухолевый объём на момент наблюдения (см ³)	n	17	4	4	0.33
	Me	20.49	23.17	20.41	
	SD	21.11	43.78	16.31	
	Min	1.57	0.58	2.78	
	Q1	4.81	1.31	8.62	
	Me	11.85	1.64	21.08	
	Q3	25.31	23.5	32.87	
	Max	72.29	88.84	36.72	
Статус по шкале Karnofsky по последнему эпизоду (%)	n	17	4	4	0.644
	Me	77.06	75	70	
	SD	17.9	5.77	18.26	
	Min	40	70	50	
	Q1	70	70	57.5	
	Me	80	75	70	
	Q3	90	80	82.5	
	Max	100	80	90	

Клиническое течение заболевания в группах, имеющих различные гистологические типы опухолей, имело ряд отличий. Так, у больных, имеющих

менингиому (Таблица 19), достоверно чаще чем в других группах, в неврологической картине присутствовали тошнота и рвота ($p=0.037$) и глазодвигательные нарушения ($p=0.044$) (Таблица 20).

Таблица 19 – Варианты сочетания менингиомы с другими опухолями ЦНС

Опухоль 1	Опухоль 2	Опухоль 3	Количество случаев
менингиома	шваннома	-	17
менингиома	АГ	-	4
менингиома	глиома	-	4
менингиома	эпендимома	-	1
менингиома	лимфома	-	1
менингиома	шваннома	-	1
менингиома	медуллобластома	эпендимома	1

Таблица 20 – Отличительные клинические признаки больных, имеющих одной из опухолей менингиому

Параметр	Корреляция	p-value
сознание	-0.086	0.599
головная боль	-0.039	0.813
головокружение	0.050	0.758
тошнота, рвота	-0.331	0.037
снижение зрения	-0.202	0.211
глазодвигательные нарушения	-0.320	0.044
снижение слуха	-0.096	0.554
бульбарные симптомы	-0.086	0.599
нарушения речи	-0.183	0.265
когнитивные нарушения	0.019	0.909
судорожный синдром	-0.125	0.444
тазовые нарушения	-0.086	0.599
нарушения чувствительности	-0.012	0.943
парезы и параличи	0.173	0.284
застойные диски зрительных нервов	-0.125	0.444
нистагм	0.062	0.706
вестибулярные нарушения	0.202	0.211
ограничение полей зрения	0.231	0.151
эпилептиформная активность	0.126	0.530
выживаемость	0.245	0.200
функциональный статус по шкале Karnofsky	0.189	0.326

У пациентов со шванномами (таблица 21) чаще встречались нарушения слуха (<0.001), а также, довольно неожиданно – судорожный синдром ($p=0.027$) (Таблица 22). Последнее можно объяснить частыми ассоциациями шванном в первую очередь с менингиомами (42,5%) и, в меньшей степени, с глиомами (5%)

сопровожающимися симптоматическими эпилептическими приступами.

Таблица 21 – Варианты сочетания шванномы с другими опухолями ЦНС

Опухоль 1	Опухоль 2	Количество случаев
шваннома	менингиома	17
шваннома	АГ	2
шваннома	эпендимома	2
шваннома	глиома	2

Таблица 22 – Отличительные клинические признаки у больных, имеющих одной из опухолей шванному

Параметр	Корреляция	p-value
сознание	-0.241	0.134
головная боль	0.089	0.585
головокружение	0.247	0.125
тошнота, рвота	-0.011	0.944
снижение зрения	-0.088	0.588
глазодвигательные нарушения	-0.275	0.086
снижение слуха	0.504	<0.001
бульбарные симптомы	-0.011	0.944
нарушения речи	-0.223	0.172
когнитивные нарушения	-0.268	0.062
судорожный синдром	-0.350	0.027
тазовые нарушения	-0.241	0.134
нарушения чувствительности	0.076	0.639
парезы и параличи	0.068	0.676
застойные диски зрительных нервов	-0.017	0.919
нистагм	0.278	0.082
вестибулярные нарушения	0.195	0.228
ограничение полей зрения	-0.017	0.919
эпилептиформная активность	-0.262	0.186
выживаемость	0.383	0.040
функциональный статус по шкале Karnofsky	0.379	0.049

В группе наблюдений, имеющих глиому (Таблица 23) отличительными особенностями клиники, были нарушения речи ($p=0.005$) (Таблица 24).

Таблица 23 – Варианты сочетания глиомы с другими опухолями ЦНС

Опухоль 1	Опухоль 2	Количество случаев
глиома	менингиома	4
глиома	АГ	2
глиома	шваннома	2
глиома	ганглиоглиома	1

Таблица 24 – Отличительные клинические признаки больных, имеющих одной из опухолей глиому

Параметр	Корреляция	p-value
сознание	-0.106	0.516
головная боль	-0.134	0.409
головокружение	-0.214	0.185
тошнота, рвота	-0.106	0.516
снижение зрения	0.242	0.132
глазодвигательные нарушения	0.263	0.101
снижение слуха	-0.187	0.248
бульбарные симптомы	-0.106	0.516
нарушения речи	0.442	0.005
когнитивные нарушения	0.089	0.585
судорожный синдром	0.285	0.075
тазовые нарушения	0.196	0.225
нарушения чувствительности	-0.158	0.330
парезы и параличи	-0.200	0.216
застойные диски зрительных нервов	-0.154	0.344
нистагм	-0.200	0.216
вестибулярные нарушения	-0.102	0.532
ограничение полей зрения	-0.154	0.344
эпилептиформная активность	0.088	0.664
выживаемость	-0.596	<0.001
функциональный статус по шкале Karnofsky	-0.499	0.006

В группе, имеющих АГ (Таблица 25), чаще наблюдался нистагм ($p=0.020$) и вестибулярные нарушения ($p=0.044$) (Таблица 26).

Таблица 25 – Варианты сочетания АГ с другими опухолями ЦНС

Опухоль 1	Опухоль 2	Количество случаев
АГ	менингиома	4
АГ	шваннома	2
АГ	глиома	2

Таблица 26 – Отличительные клинические признаки больных, имеющих одной из опухолей аденому гипофиза

Параметр	Корреляция	p-value
1	2	3
сознание	-0.115	0.481
головная боль	0.230	0.153
головокружение	-0.157	0.333
тошнота, рвота	-0.115	0.481
снижение зрения	0.053	0.744
глазодвигательные нарушения	-0.094	0.565
снижение слуха	-0.129	0.427

Продолжение таблицы 26

1	2	3
бульбарные симптомы	-0.115	0.481
нарушения речи	-0.105	0.524
когнитивные нарушения	0.025	0.878
судорожный синдром	0.042	0.799
тазовые нарушения	-0.115	0.481
нарушения чувствительности	-0.055	0.738
парезы и параличи	-0.236	0.143
застойные диски зрительных нервов	-0.167	0.304
нистагм	-0.367	0.020
вестибулярные нарушения	-0.320	0.044
ограничение полей зрения	0.042	0.799
эпилептиформная активность	0.023	0.910
выживаемость	0.077	0.690
функциональный статус по шкале Karnofsky	0.152	0.431

В когорте пациентов с эпендимомами (Таблица 27) особенностью являлось наличие головокружения ($p=0.024$), тошноты и рвоты (<0.001), то есть, признаки внутричерепной гипертензии (Таблица 28).

Таблица 27 – Варианты сочетания эпендимомы с другими опухолями ЦНС

Опухоль 1	Опухоль 2	Опухоль 3	Количество случаев
эпендимома	шваннома	-	2
эпендимома	менингиома	-	1
эпендимома	гемангиобластома	-	1
эпендимома	менингиома	медуллобластома	1
эпендимома	менингиома	шваннома	1

Таблица 28 – Отличительные клинические признаки больных, имеющих одной из опухолей эпендимому

Параметр	Корреляция	p-value
1	2	3
сознание	0.260	0.105
головная боль	-0.025	0.879
головокружение	-0.357	0.024
тошнота, рвота	0.607	<0.001
снижение зрения	0.061	0.711
глазодвигательные нарушения	0.203	0.118
снижение слуха	-0.020	0.905
бульбарные симптомы	0.260	0.105
нарушения речи	-0.070	0.672
когнитивные нарушения	-0.057	0.728
судорожный синдром	-0.126	0.439

Продолжение таблицы 28

1	2	3
тазовые нарушения	0.260	0.105
нарушения чувствительности	0.247	0.124
парезы и параличи	0.198	0.220
застойные диски зрительных нервов	0.128	0.439
нистагм	-0.119	0.465
вестибулярные нарушения	-0.061	0.711
ограничение полей зрения	-0.126	0.439
эпилептиформная активность	-0.212	0.288
выживаемость	-0.145	0.454
функциональный статус по шкале Karnofsky	-0.256	0.181

Достоверно показано, что пациенты, имеющие шванному как одну из опухолей, имеют лучший клинический прогноз ($p=0.040$ и $p=0.043$) в отличие от больных, имеющих глиальные опухоли ($p<0.001$ и $p=0.006$). В группах больных с менингиомой и шванномой чаще встречаются ДНО ($p=0.014$ и $p<0.001$ соответственно), а глиальные опухоли в структуре ПМЦО РГТ представляют собой злокачественные варианты ($p=0.001$) (Таблица 29).

Таблица 29 – Оценка степени злокачественности опухоли и исходов заболевания в группах с различными гистологическими типами новообразований

Группа	Степень злокачественности	Выживаемость	Функциональный статус
с менингиомой	$p=0.014$	$p=0.200$	$p=0.326$
с шванномой	$p<0.001$	$p=0.040$	$p=0.043$
с глиомой	$p=0.001$	$p<0.001$	$p=0.006$
с АГ	$p=0.520$	$p=0.690$	$p=0.431$
с эпендимомой	$p=0.808$	$p=0.454$	$p=0.181$

Таким образом, причиной развития шванном как одного из новообразований в структуре ПМЦО РГТ является нейрофиброматоз ($p=0.029$). При этом общий интракраниальный опухолевый объем среди этих пациентов зачастую довольно высокий ($p=0.02$). В клинической картине заболевания на первое место выступают нарушение слуха ($p=0$), поражение глазодвигательных нервов ($p=0.042$) и судорожный синдром ($p=0.027$). Последнее можно объяснить их частыми ассоциациями, в первую очередь, с менингиомами (42,5%), вызывающими явления офтальмоплегии, и, в меньшей степени, с глиомами (5%), сопровождающимися

симптоматическими эпилептическими приступами. Эти данные подтверждаются анализом группы пациентов с ПМЦО РГТ, имеющих менингиому одной из опухолей. Группа также отличалась высокой частотой развития глазодвигательных поражений ($p=0.044$). Помимо этого, у большинства пациентов присутствовали симптомы внутричерепной гипертензии ($p=0.037$). В группе больных, имеющих глиомы, к описанным ранее судорожным приступам в клинической картине прибавлялись речевые нарушения ($p=0.03$), а вероятность летального исхода была выше ($p=0.009$). Достоверное отличие группы больных, имеющих АГ, проявляющееся развитием у них нистагма ($p=0.020$) и вестибулярных нарушений ($p=0.044$), по всей видимости также связано с другими синхронными новообразованиями. Признаки повышения внутричерепного давления (головокружение ($p=0.024$), тошнота и рвота ($p<0.001$)) вполне логично соотносятся с локализацией опухолей в группе пациентов, имеющих эпендимомы.

Наилучший прогноз заболевания оказался в группе пациентов, имеющих шванному одной из опухолей ($p=0.040$ и $p=0.043$), а наихудший – у больных с глиомами ($p<0.001$ и $p=0.006$). Статистически достоверное число менингиом в исследуемой выборке пациентов с ПМЦО РГТ оказались доброкачественными ($p=0.014$), а абсолютно все глиомы были злокачественными ($p=0.001$).

3.4 Разработка дифференцированного подхода к лечению больных с первично-множественными церебральными опухолями различных гистологических типов

3.4.1 Вариант классификации множественных церебральных опухолей

На сегодняшний день общепринятой классификации множественных церебральных новообразований не существует. На протяжении длительного времени полинодулярное неопластическое поражение головного мозга ассоциировалось прежде всего с метастатическим процессом. Однако в последние годы всё чаще регистрируются случаи множественного опухолевого поражения

ЦНС, не связанного с метастазированием опухолей экстракраниальной локализации, — во многом это обусловлено прогрессом методов диагностики и терапии, приведшим к общему улучшению результатов лечения онкологических больных.

Таким образом, возникает необходимость решения вопросов, касающихся классификации процесса, обоснования основ этиопатогенеза заболевания и определения терапевтических стратегий. Все это диктует необходимость разработки клинико-морфологической классификации множественных опухолей ЦНС, в том числе, основанной на результатах анализа течения заболевания у пациентов с ПМЦО РГТ.

В результате анализа клинического течения заболевания у пациентов с ПМЦО РГТ в главе номер 3 настоящей диссертации были выявлены факторы, позволяющие выделить ПМЦО РГТ в отдельный класс множественного опухолевого процесса.

В основу предложенной классификации положены следующие принципы: морфологическая гетерогенность очагов, синхронность их возникновения, количество новообразований, связь с наследственными опухолевыми синдромами, связь с ранее проводившимся лечением, предполагаемые механизмы патогенеза — в том числе феномен опухолевой коллизии, то есть сосуществования двух различных по природе опухолей в пределах одного органа без чёткой границы между ними, — а также симптомогенность и способ верификации диагноза (Таблица 30).

Учитывая то, что ПМЦО РГТ представляют собой отдельную нозологическую единицу, отличающуюся клиническим течением заболевания, терапевтическими подходами и возможными исходами болезни, мы предлагаем выделять три типа течения полинодулярного опухолевого поражения ЦНС в зависимости от их этиологии и механизмов патогенеза:

тип I — первично-множественные опухоли ЦНС различных гистологических типов, включающие в себя фенотипы НОС (тип IA), подтипы, не укладывающиеся в критерии НОС (тип IB) и радиоиндуцированные опухоли (тип IC);

тип II – первично-множественные опухоли ЦНС одного гистологического типа;

тип III – множественные метастазы.

Хотя в нашей работе и не было подтверждено, что опухолевая коллизия является одним из механизмов патогенеза ПМЦО РГТ, было выяснено, что наличие коллизионных опухолей отрицательно влияет на выживаемость ($p=0.004$) и функциональный статус больных ($p=0.001$), что подтверждает необходимость указания данной характеристики опухолевого процесса в классификации. Помимо этого, указание данного состояния является важным для будущих исследований.

Данные, полученные в результате анализа течения заболевания больных с ПМЦО РГТ, могут быть транслированы и на множественные церебральные опухоли II и III типов. Предложенная клинко-морфологическая классификация множественных церебральных опухолей является основой для разработанного алгоритма лечения больных с ПМЦО РГТ.

Таблица 30 – Клинко-морфологическая классификация множественных церебральных опухолей

Тип I. Первично-множественные опухоли ЦНС различных гистологических типов ^{*, **}	
Тип IA	Наследственный опухолевый синдром выявлен
Тип IB	Наследственный опухолевый синдром не выявлен
Тип IC	Радиоиндуцированные
*В случае опухолевой коллизии, к типу добавляется индекс “k”	
**Каждая из опухолей, в свою очередь, классифицируется по общепринятым принципам. При метакронном поражении рекомендуется указывать опухоли в порядке их выявления.	
Тип II. Первично-множественные опухоли ЦНС одного гистологического типа	
Тип III. Множественные метастазы	
Рекомендовано к указанию:	
- локализация (церебральные, цереброспинальные);	
- симптомность (симптогенная, асимптомная);	
- синхронность возникновения (синхронные, метакронные, синхронно-метакронные и метакронно-синхронные, метакронно-метарохнные);	
- название наследственного опухолевого синдрома (если таковой имеется);	
- способ верификации (морфологический/нейровизуализационный).	

Представляем несколько клинических наблюдений пациентов с ПМЦО РГТ, а также иллюстрируем применение предлагаемой классификации.

Клиническое наблюдение №1.

Пациент Ш. (а/к 20102/С2021), 76 лет, отметил появление ощущения «ползания мурашек» и жжения в правой половине тела наряду с нарушением речи, вслед за чем впервые в жизни развился генерализованный судорожный приступ. Больной был госпитализирован в стационар по месту жительства с подозрением на острое нарушение мозгового кровообращения. По результатам МРТ головного мозга выявлены два церебральных новообразования (Рисунок 12):

- 1) опухоль области крыльев основной кости слева размерами $41 \times 23 \times 18$ мм, широким основанием прилегающая к твёрдой мозговой оболочке;
- 2) опухоль (по своим характеристикам наиболее соответствующая глиальному ряду) левой височной и лобной долей размерами $42 \times 38 \times 34$ мм, с выраженной зоной перифокального отёка, участком некроза в центральных отделах и неоднородным накоплением контрастного вещества.

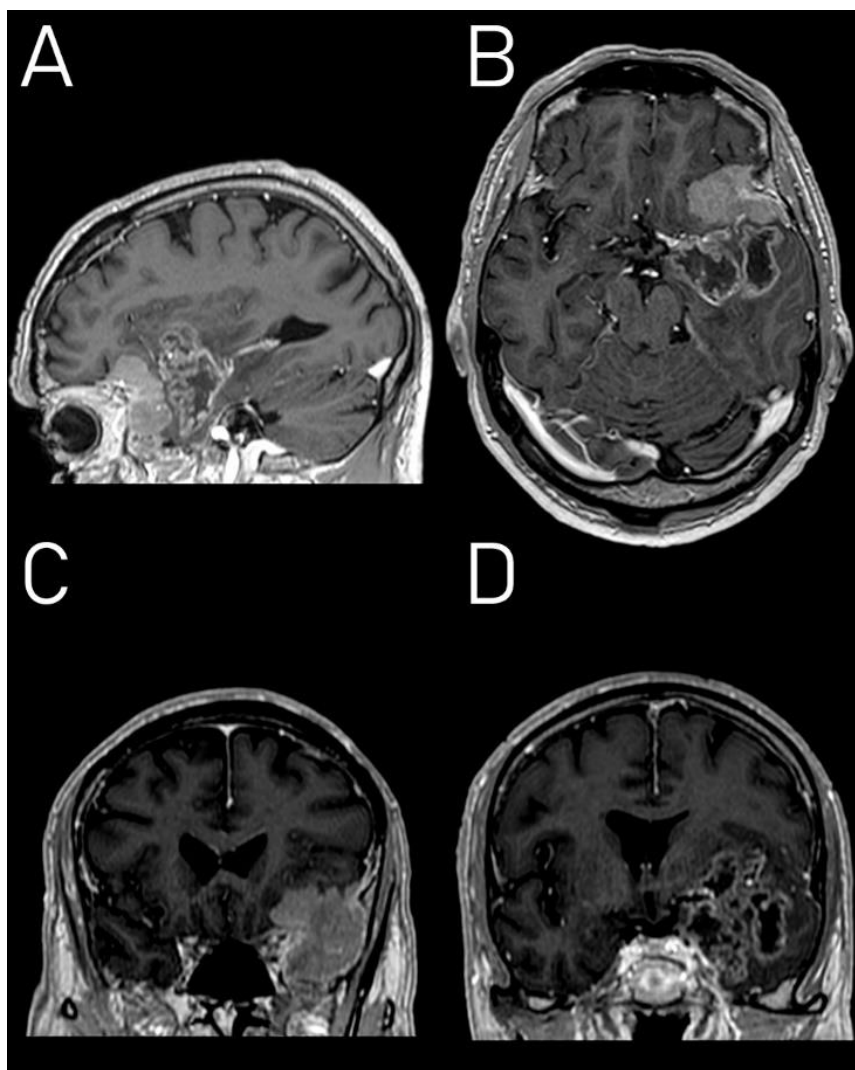


Рисунок 12 – Пациент Ш. (а/к 20102/С2021), 76 лет. МРТ головного мозга, T1-ВИ с контрастным усилением в сагиттальной (А), аксиальной (В) и коронарной (С, D) проекциях. Визуализируются множественные опухоли с различными характеристиками сигнала и отличающиеся интенсивностью накопления контрастного вещества: менигиома крыльев основной кости слева и опухоль глиального ряда левой височной доли

При поступлении сознание пациента ясное, однако отмечается снижение памяти — анамнестические сведения о течении заболевания сообщаются нечётко. Больной не критичен к тяжести своего состояния, к осмотру относится с некоторым негативизмом. Функциональный статус по шкале Karnofsky — 70%.

Пациент считает себя правой, однако при выполнении проб демонстрирует признаки амбидекстрии. Отмечается частичный птоз слева, зрачки симметричны по размеру, при крайнем отведении левое глазное яблоко не доводится кнаружи.

Сглажена правая носогубная складка; глубокие рефлексы средней живости, $D > S$. По данным электроэнцефалографии зарегистрированы выраженные диффузные изменения биоэлектрической активности головного мозга, неспецифическая очаговая патологическая активность в левой височной области, а также единичные эпилептиформные разряды в правой височной области по типу «острая медленная волна».

С учётом анатомической доступности и взаимного расположения новообразований пациенту выполнено одномоментное удаление обеих опухолей из единого хирургического доступа: краниотомия в левой лобно-височной области с микрохирургическим удалением опухолей под контролем интраоперационного нейрофизиологического мониторинга и УЗ-навигации.

Гистологическое исследование операционного материала показало следующее:

1. Менингиома. Опухоль арахноидэндотелиального строения, с формированием периваскулярных псевдорозеток; характерна утрата «сплочённости» опухолевых клеток с их разделением на отдельные дольки. Определяются участки повышенной клеточности, представленные овоидными клетками с округлыми пузырьковидными ядрами и хорошо различимыми ядрышками; в части клеток выявляются глобулярные перинуклеарные включения. Клеточно-ядерный полиморфизм выражен умеренно. Отмечена фокальная утрата экспрессии эпителиального мембранного антигена (ЕМА). Определяются умеренный ангиоматоз, участки пролиферации эндотелия, полнокровие сосудистого русла. Митотическая активность умеренная — 1 митоз на 10 полей зрения ($\times 400$). Выявлены очаги некроза. По данным иммуногистохимического исследования пролиферативная активность опухоли низкая (индекс Ki-67 составил 1–2%, с очаговым повышением до 4%), с фокальной утратой экспрессии ЕМА.

2. Глиобластома. Плотноклеточная глиальная опухоль диффузного характера роста (цитоплазматическая экспрессия GFAP положительна), образованная крупными клетками преимущественно с округлыми ядрами и чётко выраженным ядрышком на фибриллярном фоне. Клеточно-ядерный полиморфизм умеренно выражен. В структуре опухоли также обнаруживаются немногочисленные двоядерные клетки, единичные, в том числе атипичные, митозы и персистирующие нейроны. Отмечены пролиферация эндотелия сосудов с формированием клубочковых структур и крупные очаги ишемического некроза. По данным иммуногистохимического исследования: пролиферативная активность Ki-67/MIB-1 — 10%; Syn (++) в нейропиле и персистирующих нейронах; GFAP (+++) — диффузное позитивное цитоплазматическое окрашивание опухолевых клеток; CD34 (++) — позитивное мембранное окрашивание эндотелия сосудов.

При использовании предлагаемой классификации окончательный диагноз звучит следующим образом:

Первично-множественные злокачественные синхронные коллизионные церебральные опухоли различных гистологических типов (Тип IBk):

1. симптомогенная папиллярная менингиома крыльев основной кости слева с низкой пролиферативной активностью, grade 3;
2. симптомогенная глиобластома левой височной доли с высокой пролиферативной активностью, grade 4.

Клиническое наблюдение №2.

Пациентка Б. (а/к 25122/С2019), 56 лет, обратилась в клинику с жалобами на шум в левом ухе, головные боли и неустойчивость при ходьбе; по данным анамнеза, указанные симптомы беспокоили её на протяжении полутора лет, а консервативное лечение по месту жительства эффекта не принесло. При дообследовании — МРТ головного мозга с контрастированием — выявлены два объёмных образования: вестибулярная шваннома слева размерами 23 × 20 × 19 мм и менингиома задней поверхности пирамиды левой височной кости размерами 29 × 33 × 37 мм (Рисунок 13).

По результатам оториноларингологического обследования установлено снижение восприятия шёпотной речи левым ухом до 4–5 метров, наличие ритмичного мелкоразмашистого клонического калорического нистагма влево I степени, а также отсутствие калорической вестибулярной возбудимости слева.

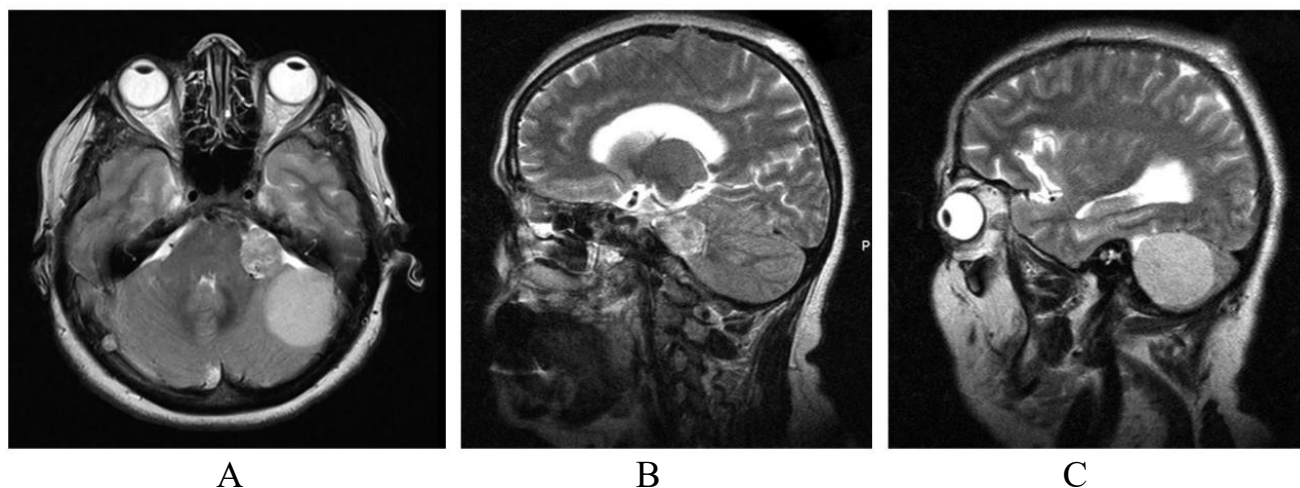


Рисунок 13 – Пациентка Б. (а/к 25122/С2019), 56 лет. МРТ головного мозга, T2 ВИ в аксиальной (А) и сагиттальных (В, С) проекциях. В области левой половины задней черепной ямки визуализированы две различные опухоли

Пациентке выполнено одномоментное удаление обеих опухолей из левостороннего ретросигмовидного доступа с применением интраоперационного электрофизиологического мониторинга (регистрация моторных вызванных потенциалов с лицевого, тройничного и слухового нервов, а также стволовых вызванных потенциалов). Первым этапом произведено удаление менингиомы, матрикс которой располагался в латеральных отделах намёта мозжечка и задней поверхности пирамиды височной кости; степень радикальности резекции соответствовала Simpson II. Далее была визуализирована и удалена вестибулярная шваннома (Рисунок 14).

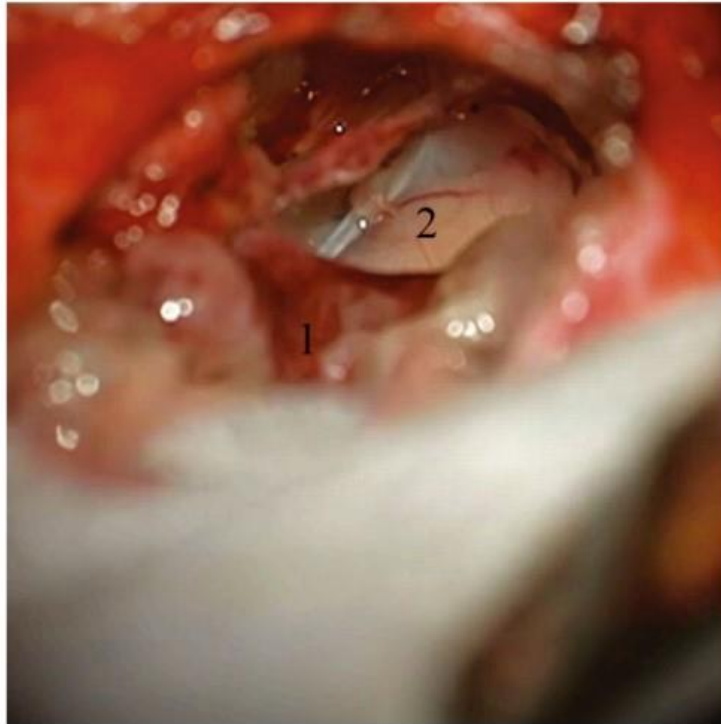


Рисунок 14 – Пациентка Б. (а/к 25122/С2019), 56 лет. Интраоперационное фото. Менингиома частично удалена, сохраняется её остаточный фрагмент (1). Визуализируется лежащая за ней вестибулярная шваннома (2)

Результаты гистологического исследования:

1. Смешанная (транзиторная) менингиома. Бифазная по строению арахноэндотелиальная опухоль, представленная как вытянутыми клетками с овальными ядрами, формирующими пучковые структуры, так и округлыми клетками с овальными ядрами, образующими вихревые структуры. Клеточный полиморфизм выражен умеренно, в части ядер отмечается просветление хроматина. Определяется умеренный фиброз стромы, очаговый ангиоматоз и полнокровие сосудистого русла, а также единичные формирующиеся псаммомные тельца (Ki-67 — 2–4%, EMA +++, S100 ++, Vimentin +++).

2. Шваннома. Опухоль умеренной клеточности, преимущественно ретикулярного строения, представленная рыхло расположенными клетками с округлыми лимфоцитоподобными ядрами и оптически пустой цитоплазмой (тип Антони В), а также отдельными участками вытянутых биполярных клеток с овальными ядрами (тип Антони А), формирующих палисадные структуры — тельца Верокаи. Отмечены умеренный ангиоматоз, гиалиноз стенок части сосудов,

очаговые кровоизлияния различной давности и слабовыраженная периваскулярная лимфоцитарная инфильтрация. По данным ИГХ — диффузная экспрессия S100 при отрицательной реакции на ЕМА.

В послеоперационном периоде у пациентки развился периферический парез мимической мускулатуры слева (до 3 баллов по шкале House–Brackmann) с тенденцией к регрессу, а также отмечены утрата вкусовой чувствительности на передних 2/3 языка и глухота на левое ухо. При контрольной МРТ на 8-е сутки после операции признаков накопления контраста в области ложа удалённых опухолей не выявлено (Рисунок 15). Пациентка выписана в компенсированном состоянии (статус по шкале Karnofsky — 90%) под амбулаторное наблюдение невролога и онколога.

1. Смешанная (транзиторная) менингиома. Бифазная по строению арахноэндотелиальная опухоль, представленная как вытянутыми клетками с овальными ядрами, формирующими пучковые структуры, так и округлыми клетками с овальными ядрами, образующими вихревые структуры. Клеточный полиморфизм выражен умеренно, в части ядер отмечается просветление хроматина. Определяется умеренный фиброз стромы, очаговый ангиоматоз и полнокровие сосудистого русла, а также единичные формирующиеся псаммомные тельца (Ki-67 — 2–4%, ЕМА +++ , S100 ++, Vimentin +++).

2. Шваннома. Опухоль умеренной клеточности, преимущественно ретикулярного строения, представленная рыхло расположенными клетками с округлыми лимфоцитоподобными ядрами и оптически пустой цитоплазмой (тип Антони В), а также отдельными участками вытянутых биполярных клеток с овальными ядрами (тип Антони А), формирующих палисадные структуры — тельца Верокаи. Отмечены умеренный ангиоматоз, гиалиноз стенок части сосудов, очаговые кровоизлияния различной давности и слабовыраженная периваскулярная лимфоцитарная инфильтрация. По данным ИГХ — диффузная экспрессия S100 при отрицательной реакции на ЕМА.

В послеоперационном периоде отмечалось появление периферического пареза лицевой мускулатуры слева (до 3 баллов по House–Brackmann) с тенденцией к регрессированию, отсутствие вкуса на передних 2/3 языка и глухота на левое ухо. На 8-е сутки после операции, больной выполнен МРТ-контроль, на котором не выявлено контрастирования остатков опухолей (Рисунок 15). Пациентка выписана в компенсированном состоянии (по шкале Karnofsky 90%) под амбулаторное наблюдение неврологом и онкологом.

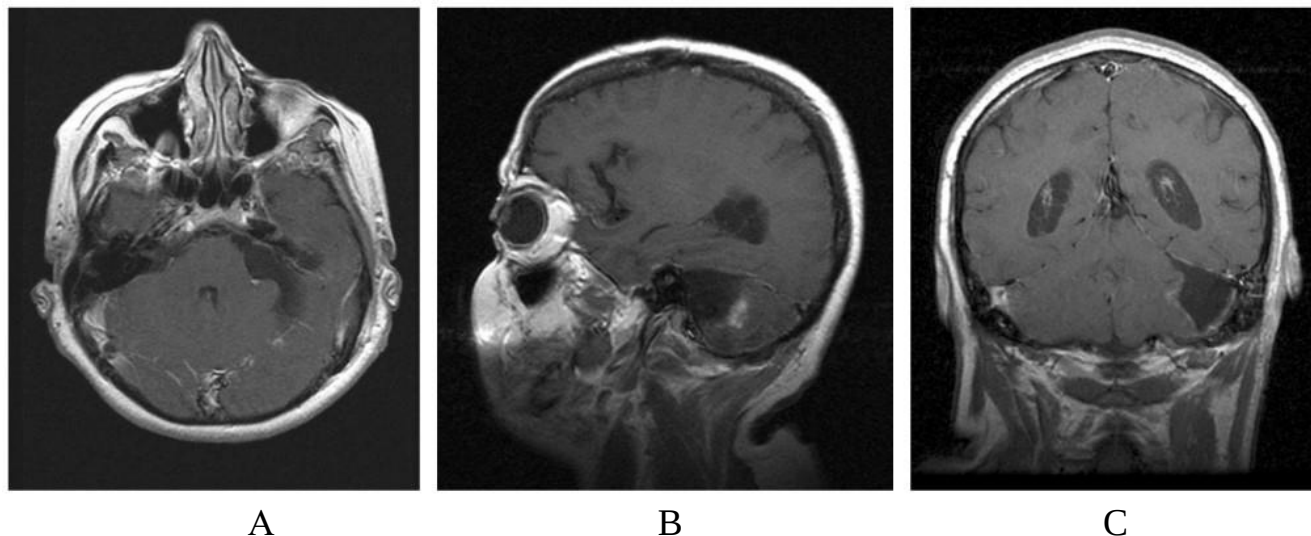


Рисунок 15 – Пациентка Б. (а/к 25122/С2019), 56 лет. Контрольное МРТ головного мозга после операции, Т1-ВИ в аксиальной (А), сагиттальной (В) и коронарной (С) проекциях. Обе опухоли удалены тотально

При использовании предлагаемой классификации окончательный диагноз звучит следующим образом:

Первично-множественные доброкачественные синхронные коллизионные церебральные опухоли различных гистологических типов (Тип IVk):

1. симптомогенная транзиторная менингиома задней грани пирамиды левой височной кости, grade 1;
2. симптомогенная вестибулярная шваннома слева, grade 1.

Клиническое наблюдение №3.

Пациентка Х. (а/к 24475/С2019), 48 лет. Заболевание началось внезапно с

приступа потери сознания, который, наиболее вероятно, являлся эпилептическим припадком. На МРТ головного мозга с контрастированием обнаружено два церебральных новообразования (Рисунок 16):

1. Внутримозговая опухоль в медиальных отделах левой теменной доли, накапливающая контраст, размерами 21 x 12 x 12 мм с нечёткими и неровными контурами, имеющая гетерогенную структуру и окружённая зоной обширного перифокального отёка.

2. Внемозговое образование в области правого мосто-мозжечкового угла, размерами 21 x 15мм.

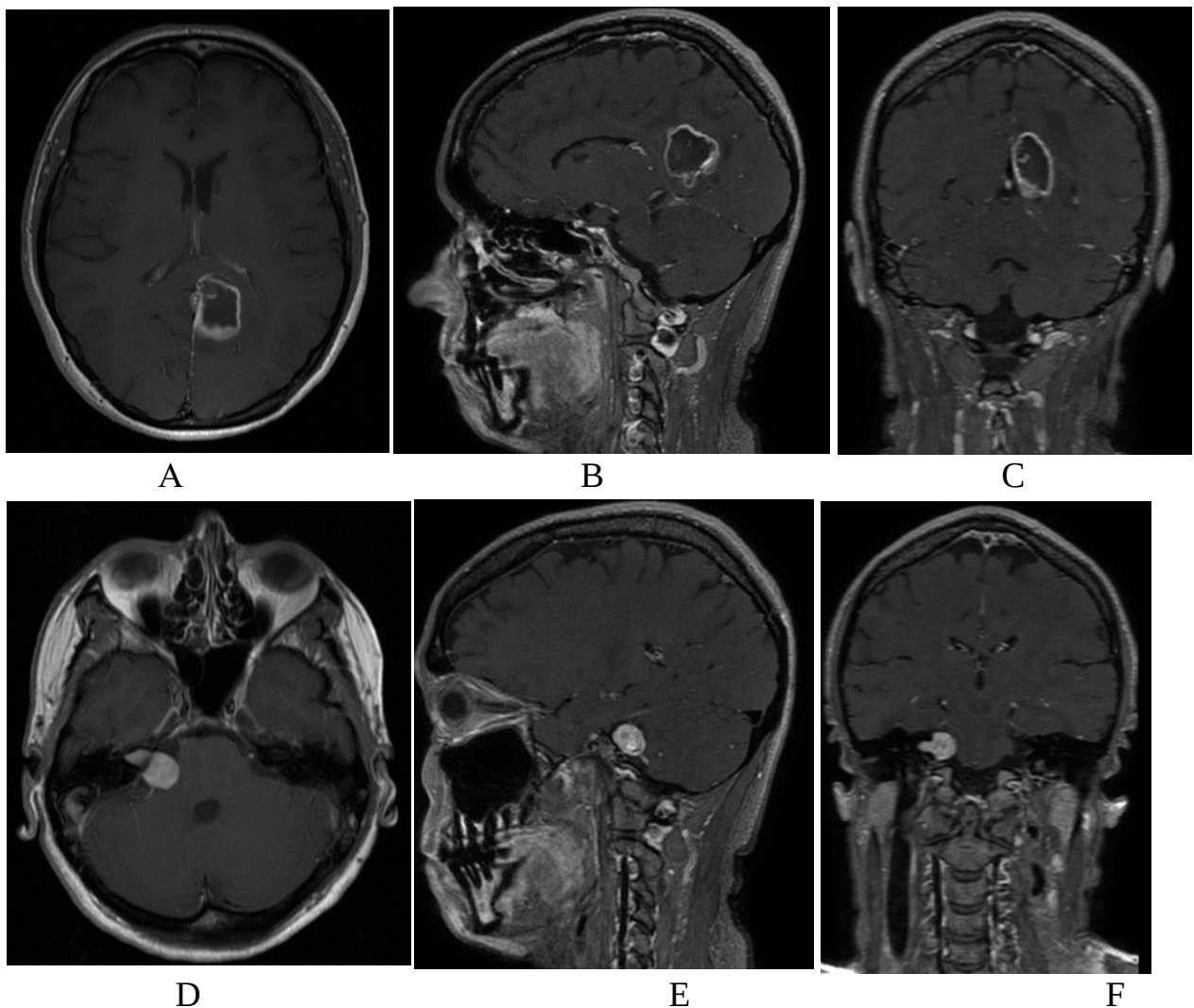


Рисунок 16 – Пациентка Х. (а/к 24475/С2019), 48 лет. МРТ головного мозга, Т1-ВИ с контрастным усилением в аксиальных (А, D), сагиттальных (В, Е) и коронарных (С, F) проекциях. Визуализируется 2 новообразования: опухоль глубоких отделов правой теменной доли (А, В, С) и опухоль в области правого мостомозжечкового угла (D, E, F)

При поступлении пациентка предъявляла жалобы на выраженные головные боли. В ходе клинического обследования выявлен клонический мелкоразмахистый горизонтальный нистагм влево, а также статокординаторные нарушения в виде неустойчивости в позе Ромберга с отклонением назад и влево. При оториноларингологическом осмотре отмечено незначительное снижение слуха на правое ухо; при камертоновой пробе Вебера латерализации звука не выявлено, что характерно для вестибулярной шванномы.

С учётом предполагаемого злокачественного характера образования теменной доли первым этапом решено было удалить именно его. Выполнена костно-пластическая трепанация черепа в левой теменно-затылочной области с субтотальным микрохирургическим удалением опухоли под контролем интраоперационной электрокортикографии и УЗ-навигации. Опухоль имела нечёткие границы, серовато-жёлтый цвет, мягкоэластическую консистенцию и умеренную васкуляризацию. По результатам гистологического исследования установлен диагноз: глиобластома, grade IV (Ki-67 +++, 15–20%; p53 слабоположительный, до 5%; GFAP ++; ATRX отрицательный). На большей части исследованного материала картина соответствовала анапластической астроцитоме: плотноклеточная глиальная опухоль диффузного роста, представленная мономорфными GFAP-позитивными клетками преимущественно с округлыми ядрами. В строме опухоли выявлены многочисленные сосудистые полости различного калибра с пролиферацией эндотелия и формированием клубочковых структур, признаками гиалиноза стенок сосудов, полнокровием и очаговыми кровоизлияниями. Наряду с этим определялись участки с дедифференцировкой до глиобластомы: формирующиеся очаги некроза, высокая митотическая активность (до 7 митозов на 10 полей зрения при увеличении $\times 400$), наличие апоптотических телец. В периферических отделах опухоль отличалась меньшей клеточностью при более выраженном клеточно-ядерном полиморфизме с наличием крупных дву- и многоядерных клеток, а также признаками инвазии в кору головного мозга.

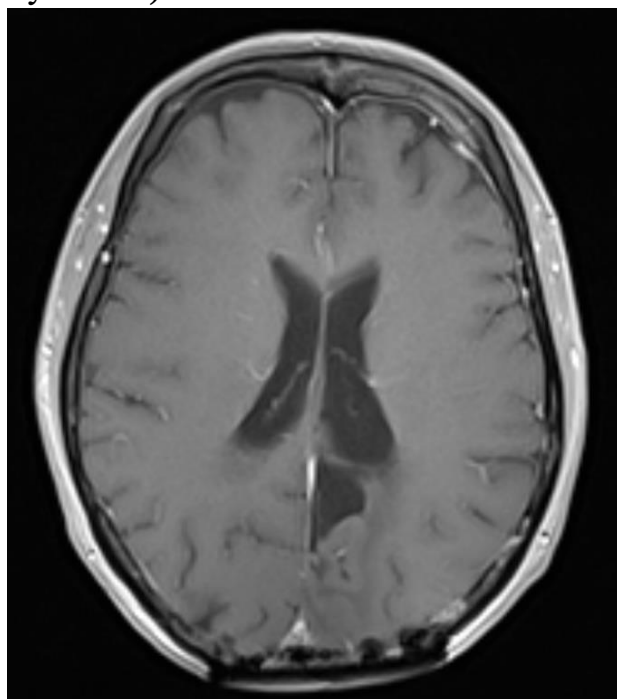
Пациентка выписана в компенсированном состоянии (статус по шкале Karnofsky — 80%) с рекомендацией прохождения курса специфической адъювантной терапии.

При использовании предлагаемой классификации окончательный диагноз звучит следующим образом:

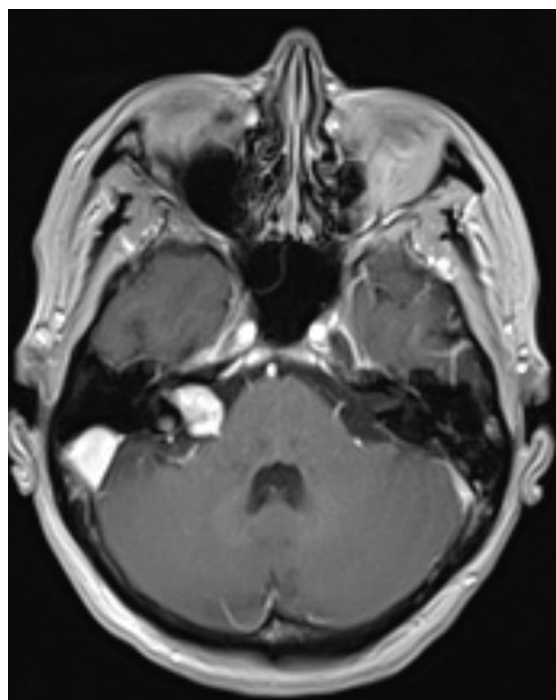
Первично-множественные злокачественно-доброкачественные синхронные церебральные опухоли различных гистологических типов (Тип IV):

1. Симптомогенная глиобластома медиальных отделов левой теменной доли, grade 4.
2. Асимптомная вестибулярная шваннома справа, Koos III (верифицированная нейровизуализационно).

После нейрохирургического лечения, пациентка получила курс стандартной адъювантной лучевой и химиотерапии темозоломидом. Катамнез собран спустя 4 года, признаков рецидива глиобластомы не наблюдается, признаков роста ВШ нет (Рисунок 17).



А



В

Рисунок 17 – Пациентка Х. (а/к 24475/C2019), 48 лет. Контрольное МРТ головного мозга, T1-ВИ с контрастным усилением в аксиальной проекции на разных уровнях. В области глубоких отделов правой теменной доли не визуализируется участков патологического накопления контрастного вещества (А); сохраняется опухоль в области правого мостомозжечкового угла (В)

Введение в классификацию ПМЦО РГТ новообразований, связанных с НОС (тип IA), имеет под собой теоретическую и практическую значимость. Развитие в течении жизни нескольких церебральных опухолей у одного больного заставляет думать о генетической-детерминированности процесса (как мутации зародышевой линии, так и развитии патологии по механизму «двойного удара»).

В исследуемой группе больных было 7 (17,5%) пациентов, имеющих диагностированный НФ2. Хотя НФ2 и является самым распространенным наследственным опухолевым заболеванием ЦНС с частотой 1 случай на 25 000 населения (Asthagiri A. R. et al., 2009), имея данные о церебральных проявлениях других НОС, можно предположить и иные формы наследственной патологии даже при метакронном развитии процесса.

Клиническое наблюдение №4.

Больной П. (а/к 13823/С2023), 58 лет. Был прооперирован по поводу медуллобластомы в возрасте 5 лет. Далее наблюдался в динамике, однако, ввиду отсутствия клинических и нейровизуализационных признаков рецидива заболевания, был снят с диспансерного учета. В силу отсутствия сохранившейся медицинской документации, а также низких когнитивных функций больного достоверных данных о проведении адъювантного лечения нет. Известно, что во взрослом возрасте МР-контроль не проходил.

Спустя 34 года, в возрасте 39 лет у пациента произошло резкое ухудшение неврологического статуса в виде появления общемозговой и очаговой симптоматики. На МРТ головного мозга с контрастированием обнаружена менингиома в области задней грани пирамиды височной кости справа, которая была хирургически удалена (гистологическое заключение: атипичическая менингиома, grade 2). Далее, на фоне стабильной клинической картины, пациент прекратил рекомендованное проведение МРТ. Спустя еще 19 лет, в возрасте 58 лет вновь произошло ухудшение неврологического статуса. На МРТ головного мозга с контрастированием выявлены множественные менингиомы и эпендимомы (Рисунок 18). Новообразование правой лобной доли (Рисунок 18А), связанное с

желудочковой системой, имело признаки злокачественности и его удаление в меньшей степени ассоциировалось с развитием послеоперационного неврологического дефицита. С целью верификации гистологического диагноза выполнена его резекция (гистологическое заключение: эпендимома, grade 3).

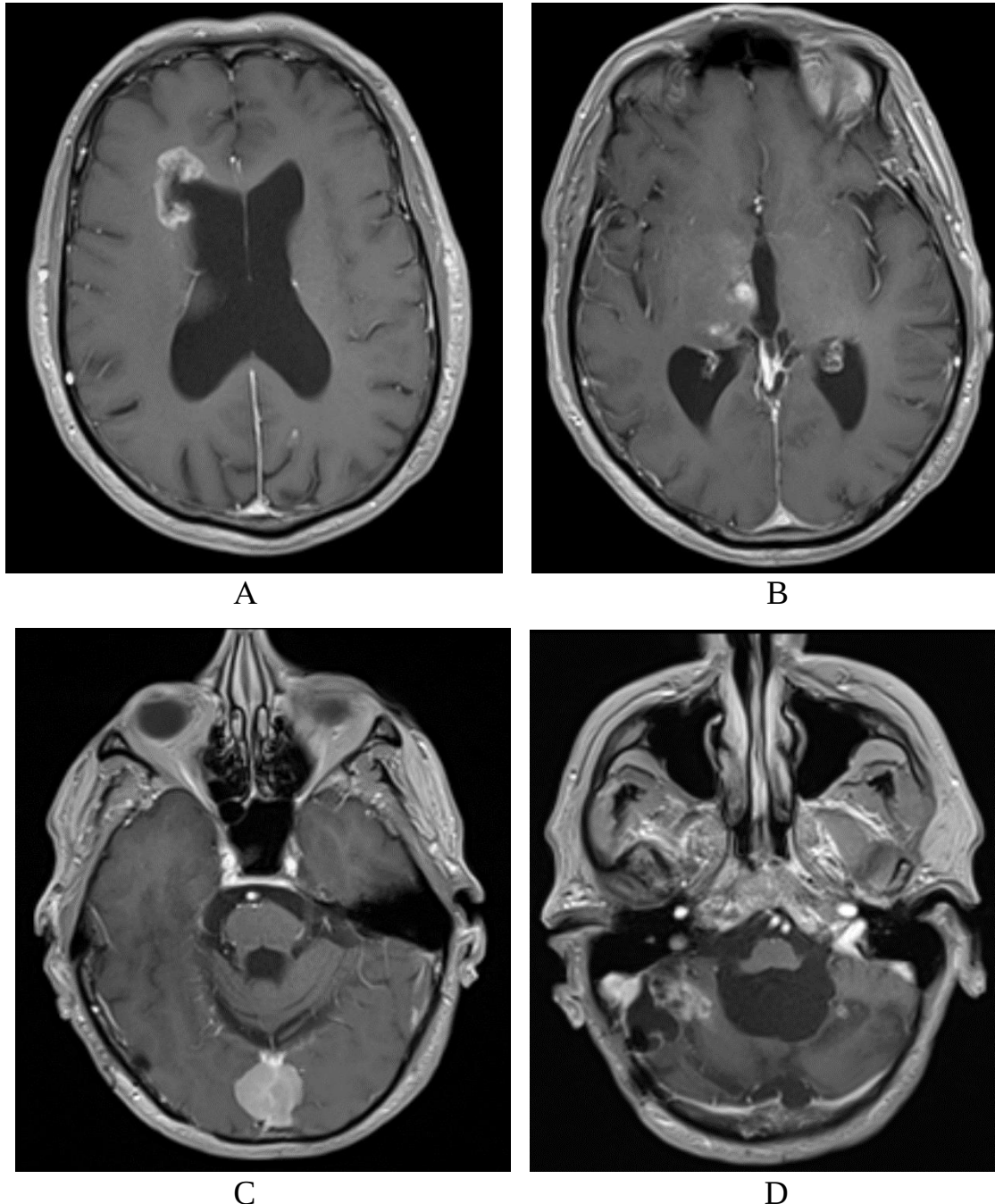


Рисунок 18 – Пациент П. (а/к 13823/С2023), 58 лет. МРТ головного мозга, T1-ВИ с контрастным усилением, аксиальные срезы на разных уровнях: опухоль в области переднего рога правого бокового желудочка (супратенториальная эпендимома) (А); опухоль глубоких отделов правого полушария мозга (В); менингиома в области серпа мозжечка (С); состояние после удаления медуллобластомы, состояние после удаления атипичической менингиомы в области задней грани пирамиды височной кости справа (D)

Опираясь на известные данные о фенотипических церебральных проявлениях НОС, можно предположить генетическую детерминированность опухолевого процесса у пациента. Так, сочетание медуллобластом и менингиом вполне укладывается в синдром Горлина.

При использовании предлагаемой классификации окончательный диагноз звучит следующим образом:

Первично-множественные злокачественные метакронные церебральные опухоли различных гистологических типов (Тип IА, синдром Горлина?):

1. медуллобластома, grade 4;
2. атипическая менингиома в области задней грани пирамиды височной кости справа, grade 2;
3. супратенториальная эпендимома в области правой лобной доли, grade 3;
4. опухоль глубоких отделов правого полушария мозга;
5. менингиома в области серпа мозжечка.

Таким образом, больные ПМЦО РГТ могут иметь фенотипы, соответствующие НОС, проявляющиеся даже в довольно взрослом возрасте. Учитывая ограничение исследования и невозможности проведения геномного секвенирования и поиска таргетных мутаций на ретроспективном материале, нами был проведен эмпирический системный анализ хромосомных локусов, задействованных в процессах нейроонкогенеза. Стоит отметить, что участки, кодирующие гены медуллобластомы (*ELP1*), менингиомы (*KLF4*) и субэпендимарной гигантоклеточной астроцитомы (*TSC1*), связанной с туберозным склерозом, также довольно близко расположены и на участке 9q.

Полагаем, что предложенный вариант классификации множественных опухолей ЦНС достаточно полно отражает как патоморфологические, так и клинические особенности данного процесса, позволяя тем самым нейрохирургам, неврологам, а также специалистам по химио- и радиотерапии унифицировать подходы к диагностике и лечению этой категории пациентов.

3.4.2 Алгоритм лечения пациентов с первично-множественными церебральными опухолями различных гистологических типов

На основе проведенного анализа течения заболевания нами разработан алгоритм лечения пациентов с ПМЦО РГТ, в основу которого легли принципы определения наиболее «симптомогенной» опухоли (Рисунок 19).

Под симптомогенностью мы понимаем вклад каждой из множественных церебральных опухолей в общую картину неврологического дефицита. Хотя увлечение внутримозгового объёма, безусловно, приводит к ухудшению неврологической симптоматики (согласно доктрине Монро – Келли), симптомогенность опухоли складывается из целого ряда факторов и включает:

1. степень злокачественности опухоли;
2. способность опухоли препятствовать оттоку ликвора;
3. локализация опухолей по центральной оси мозга, а также в функционально-значимых зонах, сопровождающееся снижением функционального статуса больного;
4. способность опухоли вызывать системные гормональные нарушения.

Рационально условно разделять симптомогенность опухоли на ближайшую и отдаленную.

Ближайшая симптомогенность – это способность опухоли вызывать неврологический дефицит, снижение функционального статуса и приводить к летальному исходу без проведения нейрохирургического лечения (в объёме удаления опухоли, либо проведения наружной или внутренней декомпрессии (декомпрессивная трепанация черепа/ликворосунтирование)) в момент обращения пациента за медицинской помощью.

Отдаленная симптомогенность – это способность опухоли неизбежно вызывать неврологический дефицит, снижение функционального статуса и приводить к летальному исходу, не требующая, однако, специализированного лечения в момент обращения пациента за медицинской помощью. К ней можно

отнести: озлокачествление low-grade глиом, отсутствие эффекта от консервативного лечения гормонально-активных АГ, прогрессирующее увеличение размеров образования при динамическом наблюдении, появление эпилептического синдрома, нарастание гидроцефалии и т.д.

Необходимо учитывать, что симптомогенность является динамичным показателем и может меняться в течение болезни. Исходя из этого, несимптомогенные ПМЦО РГТ требуют строгого динамического наблюдения нейрохирургом и МРТ-контроля, частота которого определяется индивидуально.

Алгоритм подразумевает применение этапного хирургического подхода, обеспечивающего баланс между онкологической радикальностью и сохранением функционального статуса, при лечении пациентов с множественными церебральными опухолями и позволяет снизить риск интра- и послеоперационных осложнений, минимизировать выраженность послеоперационного неврологического дефицита, акцентировать внимание на устранении клинически значимых и жизнеугрожающих проявлений заболевания, индивидуализировать тактику лечения с учётом динамики состояния пациента и морфологических характеристик опухолей, оптимально интегрировать хирургическое лечение с адъювантной терапией.

Применение разработанного алгоритма позволяет оптимизировать последовательность лечебных мероприятий и обеспечить приоритет удаления опухолевых очагов, что способствует своевременной стабилизации неврологического статуса и создаёт условия для проведения адъювантной терапии в оптимальные сроки.

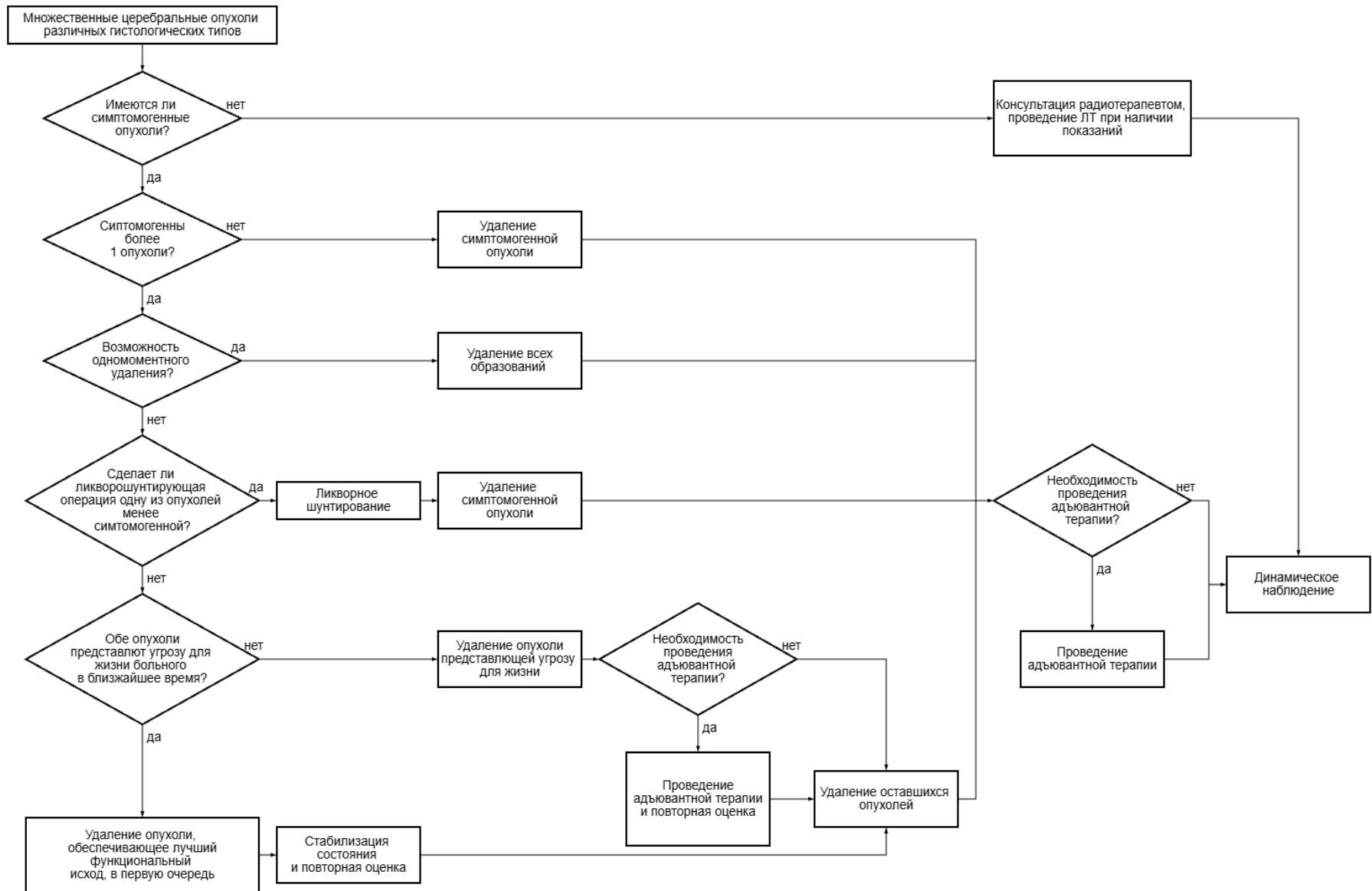


Рисунок 19 – Алгоритм лечения ПМЦО различных гистологических типов

Применение алгоритма лечения.

При обращении пациента в клинику, по данным МРТ головного мозга выявлены ПМЦО РГТ. В первую очередь необходимо оценить симптомогенность этих опухолей, то есть, исходя из их нейровизуализационных характеристик, сделать вывод о предполагаемой степени злокачественности, оценить их размеры, состояние ликворопроводящей системы мозга, а также оценить клиническую картину заболевания.

В том случае, если ни одна из опухолей не является симптомогенной и отсутствуют показания к хирургическому лечению, пациент может быть направлен на консультацию врача-радиотерапевта, с целью решение вопроса о проведении курса ЛТ и наблюдаться нейрохирургом в динамике.

В ситуации, когда несколько ПМЦО РГТ являются симптомогенными предпочтительным вариантом лечения является их одномоментное удаление.

Когда таковое невозможно, необходимо рассмотреть вопрос о проведении ликворошунтирующего вмешательства, направленного на снижение симптомогенности опухоли, вызывающей окклюзию желудочковой системы, и, если после этого она не будет угрожать жизни больного на данном этапе лечения, показано дальнейшее хирургическое удаление других опухолей в первую очередь и последующее динамическое наблюдение.

Если ликворошунтирующая операция не может сделать ни одну из опухолей менее симптомогенной, показано проведение хирургической резекции того новообразования, удаление которого может обеспечить лучший функциональный исход для пациента, и обеспечить возможность проведения адъювантной ЛТ и ХТ.

Клинико-морфологическая классификация множественных опухолей и алгоритм тактики лечения больных с ПМЦО РГТ были обсуждены на крупных российских и международных нейрохирургических конгрессах (XXV Российском онкологическом конгрессе (2021 г.); Втором Российском клинико-лабораторном симпозиуме с международным участием «Высокопроизводительное секвенирование (NGS) в клинической онкологии» (2021 г.); XI, XII и XII Всероссийской научно-практической конференции «Поленовский чтения» (2022 г.,

2023 г., 2024 г.); VI и VII Российском конгрессе с международным участием «Молекулярные основы клинической медицины – возможное и реальное» (2022 г., 2024 г.); Конференции нейрохирургов Центрального Федерального округа (2023 г.); I Всероссийской конференции «Медицинская цитогеномика», посвященная памяти профессоров Ю. Б. Юрова и С. Г. Ворсановой (2023 г.); XIV съезде онкологов и радиологов стран СНГ и Евразии (2024 г.); IV Съезде онкологов и специалистов лучевой и инструментальной диагностики Челябинской области (2024 г.); VII Российском конгрессе с международным участием «Молекулярные основы клинической медицины – возможное и реальное» (2024 г.); XXVII Всероссийском конгрессе с международным участием «Давиденковские чтения» (2025 г.)) и апробированы в клинической практике научно-исследовательской лаборатории нейроонкологии и нейрохирургического отделения №4 РНХИ им. проф. А. Л. Поленова – филиал ФГБУ НЦМИЦ им. В .А. Алмазова МЗ РФ.

3.5 Резюме

По результатам ретроспективного анализа историй болезни пациентов, проходивших лечение в нейроонкологическом отделении РНХИ им. проф. А. Л. Поленова за период с 2015 по 2023 год, было выявлено 40 больных с ПМЦО РГТ. Суммарно у данной группы пациентов диагностировано 111 опухолей, среди которых преобладали менингиомы (45,9%) и шванномы (26,1%); реже встречались глиомы (8,1%), аденомы гипофиза (7,2%) и эпендимомы (7,2%). Прочие гистологические типы — медуллобластома, лимфома, ганглиоглиома, тератобластома, злокачественная опухоль оболочек периферических нервов (ЗООПН), гемангиобластома — были представлены единичными наблюдениями.

Наиболее распространённым оказалось сочетание менингиомы со шванномой — 17 наблюдений (42,5%). Реже отмечались сочетания менингиомы с АГ и менингиомы с глиомой — по 4 случая (по 10%); шванномы с АГ, шванномы с эпендимомой, глиомы с АГ и шванномы с глиомой — по 2 случая (по 5%). По

одному наблюдению (2,5%) пришлось на каждое из следующих сочетаний: менингиома и эпендимомы; медуллобластома, менингиома и эпендимомы; лимфома и менингиома; глиома и ганглиоглиома; тератобластома и ЗООПН; менингиома, шваннома и эпендимомы; гемангиобластома и эпендимомы. Сочетание трёх различных гистологических типов опухолей наблюдалось в двух случаях.

Все глиальные опухоли в выборке были злокачественными и представлены редким вариантом – глиобластомой с примитивным нейрональным компонентом, характеризующимся высокой пролиферативной активностью и особым иммуногистохимическим профилем.

Клинико-демографический анализ показал преобладание в выборке женщин (60%), при этом у мужчин заболевание дебютировало в более раннем возрасте. У большинства пациентов (65%) в начале выявлялось две синхронные опухоли, а у 35% хотя бы одно новообразование имело злокачественный характер. Наследственный опухолевый синдром (нейрофиброматоз 2 типа) диагностирован у 17,5%.

Достоверное влияние на показатели выживаемости и функционального статуса оказали такие факторы, как проведение лучевой терапии (эффект был положительным), наличие злокачественных новообразований, феномен опухолевой коллизии, а также возраст пациента на момент первичного выявления заболевания (эффект отрицательный). В то же время пол больного, синхронность выявления опухолей, их количество и число эпизодов заболевания статистически значимого влияния на исходы не продемонстрировали.

Сравнение синхронных и метасинхронных форм показало, что метасинхронное течение развивалось у 30% пациентов, причем такие больные были значимо моложе на момент дебюта заболевания (медиана 39 лет против 56,5 лет) и имели худший функциональный статус в анамнезе. В структуре метасинхронных опухолей увеличивалась доля АГ, тогда как частота глиом снижалась. При разделении пациентов на группы в зависимости от степени злокачественности опухолей установлено, что в группе со злокачественными опухолями чаще встречались

глиомы, соответственно смертность была выше. В группе доброкачественных опухолей преобладали менингиомы и шванномы.

С помощью обобщенных линейных смешанных моделей проанализирована симптомогенность опухолей. Установлено, что все глиомы симптомогенны, АГ симптомогенны в подавляющем большинстве случаев, тогда как шанс симптомогенности менингиомы в 33 раза ниже. Среди доброкачественных новообразований наиболее симптомогенными оказались шванномы, а локализация опухоли по средней линии увеличивала риск клинических проявлений в 20 раз. Метакхронное течение заболевания достоверно снижало функциональный статус пациентов.

Анализ клинических особенностей в зависимости от гистологического типа показал, что для пациентов с менингиомами характерны тошнота, рвота и глазодвигательные нарушения; для больных с вестибулярными шванномами — нарушение слуха и судорожный синдром (что можно связать с их частыми ассоциациями с менингиомами), при этом прогноз в этой группе был наилучшим; для глиом — речевые нарушения и наихудший прогноз; для АГ — нистагм и вестибулярные расстройства (связанные, по большей части с клиническими проявлениями синхронной опухоли); для эпендимом — симптомы внутричерепной гипертензии.

Опираясь на полученные результаты, была предложена клинικο-морфологическая классификация множественных церебральных опухолей, включающая три основных типа. К первому типу отнесены первично-множественные опухоли различных гистологических типов, среди которых, в свою очередь, выделены ассоциированные с наследственными опухолевыми синдромами, не связанные с каким-либо установленным синдромом, а также радиоиндуцированные — с отдельным выделением случаев опухолевой коллизии. Второй тип объединяет множественные новообразования одного гистологического типа, третий — множественные метастазы. Классификация дополнительно учитывает локализацию опухолей, их симптомогенность, синхронность выявления и способ верификации диагноза.

Разработан алгоритм этапного хирургического лечения, основанный на концепции симптомогенности опухолей. Алгоритм предусматривает оценку вклада каждого новообразования в неврологический дефицит с учетом степени злокачественности, локализации, влияния на ликвороциркуляцию и развитие внутричерепной гипертензии. Так, при отсутствии симптомогенных опухолей рекомендуется динамическое наблюдение; при наличии нескольких симптомогенных опухолей предпочтительным является их одномоментное удаление. Если одномоментная операция невозможна, приоритет отдается устранению ликворной окклюзии, затем удалению опухоли, обеспечивающей наилучший функциональный исход. Такой подход позволяет оптимизировать последовательность лечебных мероприятий, снизить риск осложнений и своевременно провести адъювантную терапию. Предложенные классификация и алгоритм позволяют систематизировать подходы к диагностике и лечению данной категории пациентов.

Представленные клинические наблюдения иллюстрируют применение классификации и алгоритма в реальной практике, включая случаи синхронных коллизионных опухолей, метакронного течения заболевания и сочетания злокачественных и доброкачественных новообразований.

ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

В научной литературе можно найти как отдельные случаи наблюдения (Amirjamshidi A. et al., 2017; Alshalawi A. et al., 2019; Kumaria A. et al., 2019; Gosal J. S. et al., 2020; Lin M. S. et al., 2022; Ren Y. et al., 2022; Zhang H. et al., 2025), так и целые серии (Воинов Н. Е. и соавт., 2020; Spallone A. et al., 1991; Jaiswal S. et al., 2012; Liu G. et al., 2020; Nizolin D. V. et al., 2021) выявления ПМЦО РГТ, скорее демонстрирующие их как интересные наблюдения, чем анализирующие причины их возникновения. Серьезных исследований в данной области не проводилось.

В литературе описаны и другие варианты сочетания ПМЦО РГТ: менингиома и глиома (Zacharewski N. et al., 2022); менингиома и невринома (Rodriguez F. J., 2020); менингиома и АГ (Wu R. et al., 2020); АГ и глиома (Alshalawi A. et al., 2019); АГ и краниофарингиома (Jin G. et al., 2013); менингиома и солитарная фиброзная опухоль, менингиома и краниофарингиома (Liu G. et al., 2020); ЗООПН тройничного нерва и глиобластома (Kurdi M. et al., 2014); эпидермоидная опухоль и невринома тройничного нерва (Kitaoka K. et al., 1986); эпидермоидная опухоль и глиома (Muzumdar D. P. et al., 2001); первичная В-клеточная лимфома ЦНС и анапластическая астроцитома (Basil I. et al., 2011); центральная нейроцитома и эпидермоидная опухоль (Woo Y. M. P. et al., 2014); АГ и шваннома (Koutourousiou M., Seretis A., Kontogeorgos G., 2009); АГ и ганглиоцитомы (Koutourousiou M. et al., 2010); АГ и питуицитомы (Neidert M. C. et al., 2016); АГ и эпендимомы (Yu J. et al., 2015); АГ и медуллобластома (Samaras V. et al., 2008); менингиома и субэпендимома (Hu T.-H. et al., 2022); а также атипическая тератоидно-рабдоидная опухоль и ганглиоглиома, хориоидпапиллома и анапластическая астроцитома, хориоидкарцинома и пилоцитарная астроцитома (Nizolin D. V. et al., 2021).

Дополнительно к уже описанным в литературе вариантам, в настоящей работе представлено 14 различных сочетаний церебральных опухолей, включая уникальные наблюдения: шваннома и эпендимомы; шваннома и глиома; медуллобластома, менингиома и эпендимомы; лимфома и менингиома; глиома и

ганглиogliома; тератобластома и ЗООПН; менингиома, шваннома и эпендимома; гемангиобластома и эпендимома. К сожалению, единичный характер подобных наблюдений не позволяет ни детально проанализировать особенности их клинического течения, ни сделать обоснованные выводы об их причинах и истинной распространённости.

Истинная распространённость ПМЦО РГТ по-прежнему остаётся неустановленной. Согласно полученным нами данным, доля таких пациентов составляет 0,58% от общего числа больных с опухолями головного мозга, потребовавшими хирургического лечения.

Помимо этого, у части больных с ПМЦО РГТ отмечалось повторное развитие новообразований одной и той же морфологической структуры: множественные менингиомы выявлены у 9 пациентов (22,5%), множественные шванномы — у 5 (12,5%), множественные эпендимомы — у 1 (2,5%).

В большинстве случаев (26 пациентов, 65%) заболевание манифестировало с одновременного выявления двух синхронных церебральных опухолей различных гистологических типов. Подавляющее большинство больных с ПМЦО РГТ (95%) не имели онкологического анамнеза. В 35% наблюдений хотя бы одна из выявленных опухолей носила злокачественный характер. У 22,5% пациентов в первом эпизоде заболевания было выявлено лишь одно церебральное новообразование, то есть клиническая картина на данном этапе не отличалась от таковой при спорадической опухоли.

На показатели выживаемости и функционального статуса больных достоверно влияли проведение лучевой терапии ($p=0,017$ и $p=0,012$ соответственно), злокачественный характер новообразований ($p<0,001$ в обоих случаях) и наличие феномена опухолевой коллизии ($p=0,004$ и $p=0,001$ соответственно); возраст на момент первичного выявления заболевания был связан только с выживаемостью пациентов ($p=0,021$).

Установлено также, что метакронные опухоли статистически значимо чаще возникают в более молодом возрасте по сравнению с прочими вариантами ПМЦО РГТ (39,0 года против 56,5 года; $p=0,042$), а исход заболевания у таких больных

достоверно хуже — функциональный статус по шкале Karnofsky на момент сбора катамнеза составил 70% против 85% ($p=0,023$), что согласуется с данными мировой литературы (Braganza M. Z. et al., 2012). В группе больных, имеющих злокачественные ПМЦО РГТ, статистически значимо большими оказались общий одномоментный интракраниальный опухолевый объём при первичном обнаружении ($34,15 \text{ см}^3$ против $10,58 \text{ см}^3$; $p=0,026$) и интегральный интракраниальный опухолевый объём на момент наблюдения ($25,31 \text{ см}^3$ против $9,67 \text{ см}^3$; $p=0,044$).

Обнаружены статистически значимые корреляции числа опухолей с возрастом на момент первого выявления ($p=0.011$), наличием нейрофиброматоза ($p<0.001$) и спинальных опухолей ($p<0.001$). При сопоставлении числа выявленных у одного больного опухолей и их гистологических типов, уровень статистической значимости в 95% хоть и не был достигнут, но был к нему крайне близок, при наличии у пациентов менингиом ($p=0.059$) и эпендимом ($p=0.056$).

Клиническая картина заболевания у пациентов с различными гистологическими типами опухолей имела определённые особенности, хотя и не являлась строго специфичной.

Так, у больных с менингиомой достоверно чаще, чем в остальных группах, в неврологическом статусе отмечались тошнота и рвота ($p=0,037$), а также глазодвигательные нарушения ($p=0,044$).

Пациенты со шванномами чаще страдают НФ2 ($p=0.029$), имеют больший общий интракраниальный опухолевый объём ($p=0.02$), чаще имеют поражения глазодвигательных нервов ($p=0.042$) и нарушения слуха ($p=0$). Установлено, что пациенты, имеющие шванному, обладали статистически подтверждённым риском развития судорожного синдрома в клиническом течении болезни ($p=0.027$). Это можно объяснить их частыми ассоциациями, в первую очередь, с глиомами (5%) и менингиомами (42,5%). Последние сами по себе не достигли доверительного интервала в 95% по данному параметру, что может свидетельствовать о их особенном, «эпилептогенном» подтипе в сочетании со шванномами.

У пациентов с глиомами достоверно чаще отмечались судорожный синдром

($p=0,049$) и речевые нарушения ($p=0,03$), а также более высокая частота летальных исходов ($p=0,009$); у больных с эпендимомой, в свою очередь, статистически значимо чаще регистрировались головокружение ($p=0,043$), тошнота и рвота ($p<0,001$) — то есть признаки, характерные для внутричерепной гипертензии.

В группе пациентов со злокачественными новообразованиями (ЗНО) статистически значимо выше оказались как частота когнитивных нарушений ($p=0,046$), так и показатель смертности ($p=0,005$).

Было показано, что наличие шванномы в составе ПМЦО РГТ ассоциировано с более благоприятным клиническим прогнозом ($p=0,040$ и $p=0,043$), тогда как наличие глиальной опухоли, напротив, сопряжено с худшим прогнозом ($p<0,001$ и $p=0,006$). Кроме того, в группах больных с менингиомой и шванномой достоверно чаще выявлялись доброкачественные новообразования (ДНО) ($p=0,014$ и $p<0,001$ соответственно), тогда как глиальные опухоли в структуре ПМЦО РГТ, как правило, представлены злокачественными вариантами ($p=0,001$).

Согласно данным В. Schoenberg (1977 г.), при множественном поражении головного мозга опухолями различного гистологического генеза наиболее часто встречается менингиома. Результаты настоящего исследования полностью согласуются с этим наблюдением. В исследуемой нами выборке менингиома была обнаружена у 30 из 40 пациентов (36,6%), причем у некоторых из них менингиомы были множественными. Менингиомы, достоверно чаще встречались в группе пациентов, имеющих ДНО ($p=0,014$). В исследуемой выборке были обнаружены и проанализированы сочетания менингиомы и шванномы; менингиомы и АГ; менингиомы и глиомы; менингиомы и эпендимомы; менингиомы, эпендимомы и медуллобластомы.

Сочетания менингом с шванномами и невриномами часто связывают с развитием факоматозов или НФ2. Однако в нашей работе не получено статистически значимых данных, говорящих в пользу того, что такое сочетание всегда является признаком генетического заболевания. Часть пациентов хоть и имеет подозрительное на факоматоз сочетание новообразований, тем не менее не укладывается в его диагностические критерии. Но если мы рассматриваем всех

пациентов хотя бы с одной имеющейся шванномой (не только в сочетании с менингиомой), то они чаще страдают НФ2 ($p=0.029$) и имеют больший общий интракраниальный опухолевый объем ($p=0.02$).

По имеющимся литературным данным, АГ, обнаруженные в сочетании с другими опухолями ЦНС иных гистологически типов, отличаются наличием гормональной активности, а остальные новообразования имеют параселлярную локализацию (Furtado S. V. et al., 2009; Furtado S. V. et al., 2010; Alshalawi A. et al., 2019). В нашем исследовании АГ встречалась с менингиомами, шванномами и глиомами, но статистически достоверного подтверждения их облигатного гормонально-активного статуса и влияния на параселлярное окружение не получено. Все аденомы в нашей выборке оказались симптомогенными ($p=0,034$).

Во всех встреченных в исследовании глиомах имелся примитивный нейрональный компонент, что не было описано ранее.

Несмотря на многолетнюю историю изучения данной проблемы и существование ряда теорий, призванных объяснить механизмы, лежащие в основе множественного первичного опухолевого роста в ЦНС при различных гистологических типах новообразований, этиология и патогенез этого явления до конца не раскрыты.

Развитие метакронных опухолей после прохождения пациентом ЛТ часто связывают с последней. Чаще это менингиомы (70%), глиомы (20%) и внутричерепные саркомы (10 %) (Улитин А. Ю. и соавт., 2007). В нашем исследовании не получено статистически значимого результата, подтвердившего что образование метакронных опухолей в исследуемой группе больных было бы связано с облучением.

Концепция опухолевой коллизии (взаимного влияния различных новообразований друг на друга) имеет под собой теоретическое обоснование и требует дальнейшего изучения (Lin M. S., et al., 2022; Ren Y., et al., 2022). Хотя в нашей работе влияние коллизионного процесса на онкогенез статистически не подтверждено, однако, больные, имеющие вероятную опухолевую коллизию, отличались меньшим возрастом на момент первого выявления ($p=0.040$),

количеству опухолей ($p=0.046$), наличию нейрофиброматоза ($p<0.001$) и спинальных опухолей ($p=0.004$). Поэтому мы считаем возможным рекомендовать данный термин для практического использования и включили его в предлагаемую нами классификацию множественных церебральных опухолей, так как накопление диагностических данных в будущем, может позволить подтвердить или опровергнуть одну или несколько теорий возникновения опухолевой коллизии.

Имеющиеся в доступной научной литературе классификации ПМО предусматривают особенности локализации опухолей, их функциональных связей, последовательности развития новообразований, иногда – характер тканевой природы и степени злокачественности. Однако все они основываются на представлениях об онкогенезе еще прошлого века и не отвечают современным клиническим и научным стандартам; ни одна из них не отражает особенности течения внутричерепного неопластического процесса (Петров Н. Н., 1974; Степанова Ю. А. и соавт., 2015; Moertel C. G., 1964).

Предложенная нами клинко-морфологическая классификация множественных опухолей ЦНС учитывает ключевые характеристики процесса, значимые для клинического течения заболевания: морфологический тип очагов, синхронность их возникновения, количество опухолей, связь с наследственными опухолевыми синдромами (НОС), связь с ранее проводившейся терапией, вероятные механизмы патогенеза (в том числе феномен опухолевой коллизии), способ верификации диагноза, а также симптомогенность новообразований. При анализе симптомогенности отдельных гистологических типов опухолей получены следующие результаты: вероятность клинической манифестации для менингиомы оказалась более чем в 33 раза ниже, чем для аденомы гипофиза, — различие статистически значимо ($p=0,034$); для шванномы и эпендимомы соответствующие показатели также были ниже, чем для аденомы гипофиза (в 1,8 и 3 раза соответственно), однако без статистической значимости ($p=0,699$ и $p=0,597$). В то же время шваннома продемонстрировала более чем 20-кратное превышение шанса симптомогенности по сравнению с менингиомой ($p=0,003$), а эпендимома — в 1,4 раза более высокий шанс по срав-

нению с менингиомой, что, впрочем, не достигло уровня статистической значимости ($p=0,863$). Локализация опухоли по средней линии оказалась связана с 20-кратным увеличением шанса симптомогенности по сравнению с более латеральным расположением новообразования ($p=0,006$). Прочие изученные параметры статистически значимого влияния не показали.

Таким образом, проведённый анализ данных научной литературы в сопоставлении с результатами собственного клинического исследования показал, что ПМЦО РГТ представляют собой гетерогенную и мало изученную группу новообразований, характеризующуюся значительным морфологическим разнообразием, вариабельностью клинического течения и отсутствием единых подходов к диагностике и лечению. В этой связи полученные в настоящем исследовании данные позволили сформулировать основные принципы лечебной тактики у больных с ПМЦО РГТ. Совокупность выявленных закономерностей послужила основанием для разработки алгоритма тактики лечения пациентов данной группы. Предложенный алгоритм направлен на стандартизацию клинического мышления, оптимизацию последовательности хирургических мероприятий и повышение воспроизводимости результатов лечения, а также может рассматриваться как практический инструмент, способствующий улучшению функциональных исходов и качества оказания специализированной нейрохирургической помощи данной категории пациентов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведённое исследование, посвящённое проблеме первично-множественных церебральных опухолей различного гистологического типа, позволило обобщить и проанализировать уникальный клинический материал, включающий 40 наблюдений пациентов с различными сочетаниями опухолей ЦНС, и установить ряд значимых клинико-морфологических, патогенетических и прогностических закономерностей, характеризующих данную патологию.

Несмотря на значительное развитие нейроонкологии в последние десятилетия, первично-множественные опухоли различного гистологического типа остаются слабоизученной и во многом недооценённой группой опухолевых заболеваний. В большинстве случаев сообщения о таких сочетаниях представлены в виде клинических наблюдений, не предполагающих систематического анализа причин их возникновения, клинических проявлений и прогноза. В ходе нашего исследования было установлено, что порядка 0,58% пациентов подвергающихся хирургическому лечению церебральных опухолей имеют синхронные или метасинхронные новообразования ЦНС иных гистологических типов, что подчёркивает их редкость и одновременно высокую клиническую значимость.

Проведённый анализ морфологических сочетаний позволил выявить как хорошо известные по литературным данным комбинации — менингиома и глиома, менингиома и неврино́ма, аденома гипофиза и глиома, — так и крайне редкие, возможно, ранее не описанные варианты: шваннома и эпендимомы; медуллобластома, менингиома и эпендимомы; глиома и ганглиоглиома; тератобластома и злокачественная опухоль оболочек периферических нервов; гемангиобластома и эпендимомы. Подобное разнообразие выявленных сочетаний свидетельствует в пользу полиэтиологичности и потенциальной гетерогенности механизмов, лежащих в основе формирования первично-множественных церебральных опухолей различных гистологических типов.

По результатам клинического анализа установлено, что синхронные опухоли имелись у большинства пациентов — 27 человек (67,5%), тогда как у оставшихся 13 (32,5%) течение заболевания носило метакронный характер, включая случаи синхронно-метакронного, метакронно-синхронного и метакронно-метакронного развития новообразований. При этом метакронные опухоли чаще выявлялись у более молодых пациентов (в среднем 39 лет против 56,5 года в остальных группах), а течение заболевания в данной подгруппе сопровождалось более низким функциональным статусом — 70% против 85% по шкале Karnofsky, — что может быть связано как с большей биологической агрессивностью опухолей, так и с возможным наличием наследственных форм заболевания. Подавляющее большинство больных (95%) не имели онкологического анамнеза, тогда как в 35% наблюдений по меньшей мере одно из выявленных новообразований носило злокачественный характер.

Достоверными факторами, оказывающими влияние на выживаемость и функциональный исход, оказались прохождение лучевой терапии, злокачественность новообразований, наличие опухолевой коллизии, а также возраст на момент первичного выявления опухоли. Кроме того, при злокачественных первично-множественных церебральных опухолях различного гистологического типа был значительно выше общий одномоментный опухолевый объём ($34,15 \text{ см}^3$ против $10,58 \text{ см}^3$; $p=0,026$), что ухудшает течение заболевания.

Отдельное внимание в работе уделено взаимосвязи клинических симптомов с гистологическим типом новообразований. У пациентов с менингиомами чаще отмечались тошнота, рвота ($p=0.037$) и глазодвигательные нарушения ($p=0.044$). Для шванном характерны поражения слуха ($p=0$), глазодвигательных нервов ($p=0.042$), а также ассоциация с нейрофиброматозом 2 типа ($p=0.029$) и судорожным синдромом ($p=0.027$). Глиомы чаще сопровождалась судорогами ($p=0.049$), речевыми нарушениями ($p=0.03$), а исход заболевания чаще был летальным ($p=0.009$). Эпендимомы чаще характеризовались наличием признаками внутричерепной гипертензии ($p<0.001$). Таким образом, клиническая манифестация первично-множественных опухолей различных гистологических

типов может варьировать в зависимости от морфологического варианта опухолей, однако специфичных патогномоничных признаков для отдельных сочетаний не выявлено.

Наиболее часто встречающимся новообразованием в составе первично-множественных опухолей различных гистологических типов оказалась менингиома (у 30 пациентов (36,6%)), что подтверждает данные предыдущих исследований. У части пациентов менингиомы встречались в множественном варианте (у 9 пациентов (22,5%)), а их сочетания с другими опухолями, в том числе шванномами (17 случаев (42,5%)), аденомами гипофиза 4 случая (10%) и глиомами (4 случая (10%)), были наиболее распространены. Несмотря на известную ассоциацию менингиом и шванном с нейрофиброматозом 2 типа, не во всех случаях сочетания этих опухолей удавалось подтвердить наличие факоматоза, что требует осторожности при диагностической интерпретации.

Впервые в рамках настоящего исследования были систематически проанализированы аденомы гипофиза в структуре первично-множественных опухолей различных гистологических типов. Хотя литературные данные указывают на гормональную активность аденом гипофиза в подобных случаях (Alshalawi A. et al., 2019), в нашем исследовании это достоверно не подтверждено ($p < 0.001$), однако все они вызывали неврологический дефицит, что само по себе имеет значение для прогностической оценки.

Особое внимание заслуживает выявление примитивного нейронального компонента во всех обнаруженных глиомах ($p < 0.001$), что ранее не описывалось в литературе и может свидетельствовать об особенностях нейронального происхождения опухолевого процесса при первично-множественных опухолях различных гистологических типов.

Исследование не подтвердило значимость понятия опухолевой коллизии, под которой подразумевается возможное взаимное влияние опухолей в патогенезе друг на друга в силу небольшого количества пациентов – 2 (5%) с подобным состоянием. Однако, несмотря на отсутствие статистически подтверждённой связи между

коллизией и онкогенезом, мы склонны считать что данный феномен нуждается в дальнейшем исследовании.

Разработанная в рамках данного исследования клинико-морфологическая классификация первично-множественных опухолей различных гистологических типов даёт возможность систематизировать эту патологию с учётом ряда клинически и прогностически значимых параметров: морфологического типа опухолей, синхронного либо метакронного характера их возникновения, количества новообразований, связи с наследственными опухолевыми синдромами и с ранее проводившейся терапией, вероятности опухолевой коллизии, симптомогенности, а также способа верификации диагноза. Именно эта классификация послужила основой для формализации алгоритма клинической тактики и маршрутизации пациентов с первично-множественными опухолями различных гистологических типов.

Симптомогенность — это способность патологического процесса, например опухоли, вызывать клинические симптомы. Одним из практических результатов работы стало установление зависимости симптомогенности от гистологического типа опухолей. В контексте церебральных опухолей, симптомогенность зависит от нескольких факторов: локализация опухоли (в функционально значимых зонах мозга или за их пределами), её размер, темп и тип роста (инфильтративный, внемозговой, внутримозговой), наличие отёка, кровоизлияний, гидроцефалии и других осложнений. Так, вероятность клинической симптоматики при менингиоме оказалась в 33 раза ниже, чем при аденоме гипофиза. При шванномах этот показатель выше, чем при менингиомах (в 20 раз), но ниже, чем при аденомах гипофиза. При этом локализация опухоли по средней линии значительно повышала вероятность симптомогенности по сравнению с латеральной (в 20 раз), что подчеркивает важность анатомо-топографического фактора в оценке клинического прогноза.

Таким образом, в рамках настоящего исследования получены новые клинико-эпидемиологические, морфологические и прогностические данные, позволяющие по-новому взглянуть на проблему первично-множественных

опухолей различных гистологических типов. Несмотря на ограниченность выборки, выявленные закономерности могут стать основой для дальнейшего многоцентрового анализа, совершенствования классификаций и алгоритмов лечения данной категории пациентов.

Полученные данные обосновывают необходимость междисциплинарного подхода в диагностике, лечении и наблюдении за пациентами с первично-множественных опухолей различных гистологических типов, а также включения данной патологии в спектр активного научного и клинического внимания нейроонкологов, патоморфологов, генетиков и специалистов лучевой диагностики.

ВЫВОДЫ

1. Наиболее распространенными сочетаниями среди синхронных церебральных новообразований являются следующие: менингиомы и шванномы (57%), глиомы и менингиомы (10%); а среди метасинхронных: менингиомы и шванномы (23%), менингиомы и аденомы гипофиза (23%), менингиомы и эпендимомы (14%).

2. В большинстве случаев дебют патологии связан с выявлением двух первично-множественных церебральных опухолей различных гистологических типов (65%). С более ранним началом и агрессивным течением коррелируют мужской пол ($p=0.025$), наличие нейрофиброматоза ($p<0.001$) и ассоциированных с ним спинальных новообразований ($p<0.001$). Метасинхронные опухоли возникают в среднем раньше синхронных (39 лет и 56,5 лет; $p=0.042$) и связаны с худшими исходами (Karnofsky 70% и 85%; $p=0.023$).

3. Характерным патоморфологическим признаком первично-множественных церебральных опухолей является возникновение глиобластом с наличием примитивного нейронального компонента ($p<0.001$).

4. Предложен и внедрен в клиническую практику научно-обоснованный диагностически-лечебный алгоритм, на основе разработанной клинικο-морфологической классификации и установления связи исходов заболевания со степенью злокачественности опухолей ($p<0,001$) и их локализацией по средней линии ($p=0,006$), позволяющий определить оптимальную тактику хирургического лечения данной группы пациентов.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Персонализированный подход к лечению пациентов с множественными церебральными опухолями предполагает учет предполагаемого гистологического типа, возраста пациента и ранее проведенной терапии.
2. Планирование лечения у пациентов с первично-множественными церебральными опухолями различных гистологических типов должно осуществляться мультидисциплинарной командой, включающей нейрохирургов, радиологов, онкологов, патоморфологов и генетиков.
3. Решение о проведении одномоментного удаления всех имеющихся новообразований принимается на основании анатомической доступности каждого очага и оценки физиологических возможностей пациента перенести оперативное вмешательство в полном объеме.
4. При выявлении множественного неопластического процесса с различной гистологической структурой приоритет хирургической резекции отдается трем категориям новообразований: опухолям с потенциальной злокачественностью, образованиям, вызывающим окклюзию ликворных путей, а также очагам, расположенным в срединных структурах головного мозга.

ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ

Полученные в настоящем исследовании данные подчёркивают необходимость дальнейшего углублённого изучения ПМЦО РГТ. Одним из перспективных направлений является расширение выборки пациентов за счёт многоцентровых исследований, что позволит более точно оценить распространённость ПМЦО РГТ, уточнить их эпидемиологические характеристики и повысить статистическую мощность анализа редких вариантов сочетаний опухолей.

Перспективным представляется дальнейшее изучение молекулярно-генетических и эпигенетических особенностей и молекулярных профилей опухолей при ПМЦО РГТ, включая анализ общих и отличающихся онкогенных сигнальных путей, что может способствовать уточнению механизмов их синхронного или метакронного возникновения, а также роли феномена опухолевой коллизии. Особый интерес представляет сопоставление молекулярных профилей опухолей различного гистогенеза у одного пациента с целью выявления потенциальных общих факторов онкогенеза.

Отдельного внимания требует оценка влияния наследственных опухолевых синдромов и субклинических форм факоматозов на формирование ПМЦО РГТ, включая использование современных методов молекулярной диагностики и секвенирования нового поколения. Это позволит более точно стратифицировать пациентов по группам риска и оптимизировать подходы к динамическому наблюдению.

Важным направлением дальнейших исследований является проспективная оценка эффективности предложенного алгоритма выбора тактики лечения, в том числе с анализом его влияния на функциональные исходы, качество жизни и выживаемость пациентов. Полученные данные могут стать основой для разработки клинических рекомендаций и внедрения стандартизированных подходов к ведению больных с ПМЦО РГТ в нейрохирургической практике.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АГ – аденома гипофиза

АКТГ - адренокортикотропный гормон

ВШ – вестибулярная шваннома

ДНК – дезоксирибонуклеиновая кислота

ДНО – доброкачественные новообразования

ЗНО – злокачественные новообразования

ЗООПН - злокачественная опухоль оболочек периферического нерва

ЛТ – лучевая терапия

НОС – наследственный опухолевый синдром

НФ1 – нейрофиброматоз 1 типа

НФ2 – нейрофиброматоз 2 типа

ПМЗО – первично-множественные злокачественные опухоли

ПМО – первично-множественные опухоли

ПМЦО – первично-множественные церебральные опухоли

ПМЦО РГТ – первично-множественные церебральные опухоли различного гистологического типа

СТГ – соматотропный гормон

ТТГ – тиреотропный гормон

ЦНС – центральная нервная система

CBTRUS – Central Brain Tumor Registry of the United States

OMIM – Online Mendelian Inheritance in Man

SIR – стандартный коэффициент заболеваемости

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Гигантские первично-множественные внутричерепные опухоли (менингиома и параганглиома) / В. С. Панунцев, Л. В. Рожченко, Ю. М. Забродская // Нейрохирургия. – 2005. – № 3. – С. 53-56.
2. Гореликова, О. Н. Первично-множественные злокачественные опухоли / О. Н. Гореликова // Вестник РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН. – 1992. – Т. 3, № 4. – С. 53-62.
3. Гуляев, Д. А. Множественные интракраниальные менингиомы : автореф. дис. ... канд. мед. наук / Гуляев Д. А. – СПб., 1999. – 24 с.
4. Каприн, А. Д. Злокачественные новообразования в России в 2020 году (заболеваемость и смертность) / А. Д. Каприн, В. В. Старинский, А. О. Шахзадова. – М., 2021. – 250 с.
5. Каприн, А. Д. Злокачественные новообразования в России в 2021 году (заболеваемость и смертность) / А. Д. Каприн, В. В. Старинский, А. О. Шахзадова. – М. : МНИОИ им. П. А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2022. – 268 с.
6. Ким, С. А. Множественные глиомы низкой степени злокачественности у детей: обзор литературы / С. А. Ким, Г. Б. Летягин // Нейрохирургия и неврология детского возраста. – 2016. – Т. 49, № 3. – С. 68-74.
7. Нейрофиброматоз у детей / А. Ш. Саханова, К. А. Кенжебаева, Д. В. Бабий [и др.] // Медицина и экология. – 2017. – № 1 (82). – С. 47-55.
8. Непряхин, Г. Г. К вопросу о множественных злокачественных опухолях и их сочетаниях / Г. Г. Непряхин // Казанский медицинский журнал. – 1926. – Т. 22, № 5. – С. 516-523.
9. Нисиченко, О. А. Диагностика синдрома Неймигена у пациента с рабдомиосаркомой на этапе реабилитации / О. А. Нисиченко, И. Р. Минулин, В. В. Семенова // Педиатрический вестник Южного Урала. – 2021. – № 2. – С. 144-150.

10. Ноздрин, В. М. Диагностика и тактика лечения при множественном опухолевом поражении головного мозга / В. М. Ноздрин, И. Г. Измайлова // Астраханский медицинский журнал. – 2011. – Т. 6, № 4. – С. 134-137.
11. Одномоментные операции при синхронном первично-множественном и метастатическом раке лёгкого и других органов / Л. Н. Бисенков, Г. Б. В. Батаев, Ш. Ю. Нуриев [и др.] // Вестник хирургии им. И. И. Грекова. – 2006. – Т. 165, № 6. – С. 9-14.
12. Первично-множественные церебральные опухоли различной гистологической структуры (описание клинических случаев) / Н. Е. Воинов, А. Ю. Улитин, П. В. Лавровский [и др.] // Российский нейрохирургический журнал им. профессора А. Л. Поленова. – 2020. – Т. 12, № 1. – С. 55-63. –
13. Первично-множественный плоскоклеточный рак слизистых оболочек органов головы и шеи (обзор литературы) / Г. О. Агабекян, М. А. Кропотов, О. А. Саприна [и др.] // Современная онкология. – 2014. – Т. 16, № 2. – С. 82-86.
14. Петров, Н. Н. Первичная одиночность и множественность злокачественных опухолей / Н. Н. Петров. – 1947. – С. 260-263.
15. Проблемы лечения новообразований головного мозга у больных с первично множественными опухолями / А. Б. Дмитриев, Г. И. Мойсак, С. В. Чернов [и др.] // Российский онкологический журнал. – 2015. – Т. 20, № 6. – С. 4-9.
16. Радиоиндуцированная глиобластома у больной с аденомой гипофиза / А. Ю. Улитин, В. Е. Олюшин, О. Ю. Размологова [и др.] // Нейрохирургия. – 2007. – № 2. – С. 54-56.
17. Радиоиндуцированная менингиома после облучения по поводу опухоли мозжечка: обзор литературы и случай из практики / О. М. Павлова, В. Е. Олюшин, В. С. Сидорин [и др.] // Российский нейрохирургический журнал им. профессора А. Л. Поленова. – 2014. – Т. 6, № 2. – С. 91-98.
18. Роль хирургического лечения рецидивных глиобластом / Р. С. Мартынов, Б. В. Мартынов, К. Н. Бабищев [и др.] // Вестник неврологии, психиатрии и нейрохирургии. – 2024. – Т. 17, № 4 (171). – С. 391-402.

19. Сельчук, В. Ю. Первично-множественные злокачественные опухоли (клиника, лечение и закономерности развития) : автореф. дис. ... канд. мед. наук / Сельчук В. Ю. – М., 1994. – 66 с.
20. Синдром Тюрко. Редкое наблюдение и обзор литературы / С. С. Озеров, И. В. Захаров, С. Р. Талыпов [и др.] // Вопросы нейрохирургии им. Н. Н. Бурденко. – 2013. – Т. 77, № 3. – С. 49-53.
21. Степанова, Ю. А. Первично-множественные опухоли (обзор литературы) / Ю. А. Степанова, Д. В. Калинин, В. А. Вишневский // Медицинская визуализация. – 2015. – № 6. – С. 93-102.
22. A case of anaplastic astrocytoma associated with pituitary adenoma / M. Ezura, T. Kayama, Y. Sakurai [et al.] // No Shinkei Geka. – 1988. – Vol. 16, No. 13. – P. 1505-1509.
23. A case of multicentric glioma of cerebellum and brain / D. Jaskólski, M. Zawirski, G. Wiśniewska [et al.] // Zentralblatt für Neurochirurgie. – 1988. – Vol. 49, No. 2. – P. 124-127.
24. A Collision Tumor: Primary Central Nervous System B-Cell Lymphoma and Anaplastic Astrocytoma / B. Indu, R. Kun, P. Cunfeng [et al.] // Laboratory Medicine. – 2011. – Vol. 42, No. 6. – P. 324-328.
25. A familial syndrome with cutaneous malignant melanoma and cerebral astrocytoma / D. K. Kaufman, D. W. Kimmel, J. E. Parisi [et al.] // Neurology. – 1993. – Vol. 43, No. 9. – P. 1728-1731.
26. A functional genome-wide RNAi screen identifies TAF1 as a regulator for apoptosis in response to genotoxic stress / J. Kimura, S. T. Nguyen, H. Liu [et al.] // Nucleic Acids Research. – 2008. – Vol. 36, No. 16. – P. 5250-5259.
27. A meningioma and breast carcinoma metastasis collision tumor / Y. Ren, Y. Cheng, J. Fan [et al.] // British Journal of Neurosurgery. – 2022. – Vol. 36, No. 2. – P. 272-273.

28. A novel giant gene CSMD3 encoding a protein with CUB and sushi multiple domains: a candidate gene for benign adult familial myoclonic epilepsy on human chromosome 8q23.3-q24.1 / A. Shimizu, S. Asakawa, T. Sasaki [et al.] // *Biochemical and Biophysical Research Communications*. – 2003. – Vol. 309, No. 1. – P. 143-154.
29. A rare case of schwannomatosis with meningioma: a case report / S. Neupane, A. Kashyap, S. Paudel [et al.] // *Annals of Medicine and Surgery*. – 2024. – Vol. 86, No. 3. – P. 1724-1728.
30. A supratentorial primitive neuroectodermal tumor presenting with intracranial hemorrhage in a 42-year-old man: a case report and review of the literature / E. K. Papadopoulos, K. N. Fountas, A. G. Brotis, K. N. Paterakis // *Journal of Medical Case Reports*. – 2013. – Vol. 7. – P. 1-6.
31. An intracranial collision tumor composed of intrasellar gangliocytoma and pituitary adenoma / Y. Tajika, O. Kubo, M. Takeshita [et al.] // *No Shinkei Geka*. – 1989. – Vol. 17, No. 12. – P. 1181-1186.
32. An update on the central nervous system manifestations of DICER1 syndrome / L. de Kock, J. R. Priest, W. D. Foulkes [et al.] // *Acta Neuropathologica*. – 2020. – Vol. 139, No. 4. – P. 689-701.
33. Analysis of a synchronous gliosarcoma and meningioma with long survival: A case report and review of the literature / P. Linhares, O. Martinho, B. Carvalho [et al.] // *Surgical Neurology International*. – 2013. – Vol. 4. – Art. 151.
34. Association of craniopharyngioma and pituitary adenoma / F. Guaraldi, N. Prencipe, V. di Giacomo [et al.] // *Endocrine*. – 2013. – Vol. 44, No. 1. – P. 59-65.
35. Ataxia telangiectasia: a review / C. Rothblum-Oviatt, J. Wright, M. A. Lefton-Greif [et al.] // *Orphanet Journal of Rare Diseases*. – 2016. – Vol. 11, No. 1. – Art. 159.
36. Bannayan-Riley-Ruvalcaba syndrome / R. J. Gorlin, M. M. Jr. Cohen, L. M. Condon [et al.] // *American Journal of Medical Genetics*. – 1992. – Vol. 44, No. 3. – P. 307-314.
37. Baysal, B. E. Hereditary paraganglioma targets diverse paraganglia / B. E. Baysal // *Journal of Medical Genetics*. – 2002. – Vol. 39, No. 9. – P. 617-622.

38. Bhangui, G. R. Multiple primary tumors of the brain including a medulloblastoma in the cerebellum / G. R. Bhangui, S. Roy, P. N. Tandon // *Cancer*. – 1977. – Vol. 39, No. 1. – P. 293-297.
39. Billroth, T. Die allgemeine Chirurgie / T. Billroth // *Pathologie und Therapie*. – 1889. – P. 908.
40. BMultiple primary intracranial tumors of different cell types: association of anaplastic astrocytoma and acoustic neurinoma--with review of the literature / G. Butti, M. T. Giordana, P. Paoletti [et al.] // *Surgical Neurology*. – 1982. – Vol. 18, No. 5. – P. 336-342.
41. Bogacheva, O. Y. Ataxia-telangiectasia (louis-bar syndrome): report of a case / O. Y. Bogacheva, V. I. Fomichev // *Juvenis Scientia*. – 2019. – No. 11-12. – P. 7-10.
42. Borhan, M. K. Collision of Two Tumors: A Case Report of a Lung Adenocarcinoma With Metastasis to a Pituitary Adenoma / M. K. Borhan, F. H. S. Tan, N. S. A. Basry // *Journal of the ASEAN Federation of Endocrine Societies*. – 2022. – Vol. 37, No. 2. – P. 89-94.
43. Bossis, I. Minireview: PRKAR1A: normal and abnormal functions / I. Bossis, C. A. Stratakis // *Endocrinology*. – 2004. – Vol. 145, No. 12. – P. 5452-5458.
44. Brain with coexistent acoustic schwannoma and ependymoma / H. Zhang, P. Zou, W. Lin [et al.] // *BMC Geriatrics*. – 2025. – Vol. 25, No. 1. – Art. 24.
45. Breast cancer phenotype in women with TP53 germline mutations: a Li-Fraumeni syndrome consortium effort / S. Masciari, D. A. Dillon, M. Rath [et al.] // *Breast Cancer Research and Treatment*. – 2012. – Vol. 133, No. 3. – P. 1125-1130.
46. Brems, H. Legius Syndrome, an Update. Molecular Pathology of Mutations in SPRED1 / H. Brems, E. Legius // *The Keio Journal of Medicine*. – 2013. – Vol. 62, No. 4. – P. 107-112.
47. Brownstein, S. Trilateral retinoblastoma. Report of two cases / S. Brownstein, J. P. Chadarévian, J. M. Little // *Archives of Ophthalmology*. – 1984. – Vol. 102, No. 2. – P. 257-262.

48. Bulte, C. A. Collision tumors: A review of their types, pathogenesis, and diagnostic challenges / C. A. Bulte, K. M. Hoegler, A. Khachemoune // *Dermatologic Therapy*. – 2020. – Vol. 33, No. 6. – Art. e14236.
49. Cancers Related to Immunodeficiencies: Update and Perspectives / E. Mortaz, P. Tabarsi, D. Mansouri [et al.] // *Frontiers in Immunology*. – 2016. – Vol. 7. – Art. 365.
50. Case of metastatic glioblastoma with primitive neuronal component to the lung / S. Tamai, M. Kinoshita, H. Sabit [et al.] // *Neuropathology*. – 2019. – Vol. 39, No. 3. – P. 218-223.
51. CBTRUS Statistical Report: Primary Brain and Other Central Nervous System Tumors Diagnosed in the United States in 2012-2016 / Q. T. Ostrom, G. Cioffi, H. Gittleman [et al.] // *Neuro-Oncology*. – 2019. – Vol. 21, Suppl. 5. – P. 1-100.
52. CBTRUS Statistical Report: Primary Brain and Other Central Nervous System Tumors Diagnosed in the United States in 2014-2018 / Q. T. Ostrom, G. Cioffi, K. Waite [et al.] // *Neuro-Oncology*. – 2021. – Vol. 23, No. 12, Suppl. 2. – P. 1-105.
53. Central Neurocytoma and Epidermoid Tumor Occurring as Collision Tumors: A Rare Association / P. Y. M. Woo, H. Cheung, C. H. K. Mak [et al.] // *Open Journal of Modern Neurosurgery*. – 2014. – Vol. 4, No. 1. – P. 31-35.
54. Chen, J. Glioblastoma: Changing concepts in the WHO CNS5 classification / J. Chen, P. Han, S. Dahiya // *Indian Journal of Pathology and Microbiology*. – 2022. – Vol. 65, Suppl. 1. – P. 24-32.
55. Coexistence of craniopharyngioma and meningioma: Two rare cases and literature review / G. Liu, L. Su, Y. Xiang [et al.] // *Medicine*. – 2020. – Vol. 99, No. 50. – Art. e23183.
56. Coexistence of growth hormone-secreting pituitary adenoma and intracranial meningioma: a case report and review of the literature / S. Cannavò, L. Curtò, R. Fazio [et al.] // *Journal of Endocrinological Investigation*. – 1993. – Vol. 16, No. 9. – P. 703-708.
57. Coexistence of meningioma and other intracranial benign tumors in non-neurofibromatosis type 2 patients: A case report and review of literature / T. H. Hu, R. Wang,

H. Y. Wang [et al.] // World Journal of Clinical Cases. – 2022. – Vol. 10, No. 13. – P. 4249-4263.

58. Coexistent pituitary adenoma and frontal convexity meningioma with frontal sinus invasion: A rare association / J. S. Gosal, K. Shukla, K. Praneeth [et al.] // Surgical Neurology International. – 2020. – Vol. 11. – Art. 270.

59. Coexisting intracranial tumors with pituitary adenomas: genetic association or coincidence? / S. V. Furtado, P. K. Venkatesh, N. Ghosal [et al.] // Journal of Cancer Research and Therapeutics. – 2010. – Vol. 6, No. 2. – P. 221-223.

60. Coexisting Pilocytic Astrocytoma and a Prolactinoma: A Case Report of Collision Tumors and Literature Review / A. Malli, S. Melissaris, A. Dimitriadi [et al.] // Cureus. – 2019. – Vol. 11, No. 6. – Art. e4911.

61. 'Coexisting pituitary adenoma and suprasellar meningioma-a coincidence or causation effect: report of two cases and review of the literature' / A. Amirjamshidi, S. A. Mortazavi, M. Shirani [et al.] // Journal of Surgical Case Reports. – 2017. – Vol. 2017, No. 5. – Art. rjx039.

62. Co-existing thyrotropin secreting pituitary adenoma and low grade glioma: clinical considerations and literature review / S. V. Furtado, R. Dadlani, N. Ghosal [et al.] // Journal of Neurosurgical Sciences. – 2009. – Vol. 53, No. 2. – P. 71-75.

63. Coincidental meningioma and glioma. Report of two cases / A. J. Strong, L. Symon, B. J. MacGregor [et al.] // Journal of Neurosurgery. – 1976. – Vol. 45, No. 4. – P. 455-458.

64. Collins, V. P. Brain tumours: classification and genes / V. P. Collins // Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry. – 2004. – Vol. 75, Suppl. 2. – P. 2-11.

65. Collision brain tumor with atypical meningioma and glioblastoma: Case report / M. S. Lin, C. H. Lee, S. Y. Chen, C. C. Shen // International Journal of Surgery Case Reports. – 2022. – Vol. 94. – Art. 107137.

66. Collision sellar lesions: experience with eight cases and review of the literature / M. Koutourousiou, G. Kontogeorgos, P. Wesseling [et al.] // Pituitary. – 2010. – Vol. 13, No. 1. – P. 8-17.

67. Collision tumors of the sella: coexistence of pituitary adenoma and cranio-pharyngioma in the sellar region / G. Jin, S. Hao, J. Xie [et al.] // *World Journal of Surgical Oncology*. – 2013. – Vol. 11. – Art. 178.
68. Combination of tumors of different histogenesis in pediatric neurosurgery / D. V. Nizolin, E. V. Fedorov, A. V. Kim [et al.] // *Zhurnal Voprosy Neurokhirurgii Imeni N.N. Burdenko*. – 2021. – Vol. 85, No. 2. – P. 80-90.
69. Combined hereditary and somatic mutations of replication error repair genes result in rapid onset of ultra-hypermuted cancers / A. Shlien, B. B. Campbell, R. de Borja [et al.] // *Nature Genetics*. – 2015. – Vol. 47, No. 3. – P. 257-262.
70. Comparative genomic and functional analyses reveal a novel cis-acting PTEN regulatory element as a highly conserved functional E-box motif deleted in Cowden syndrome / M. G. Pezzolesi, K. M. Zbuk, K. A. Waite [et al.] // *Human Molecular Genetics*. – 2007. – Vol. 16, No. 9. – P. 1058-1071.
71. Cornejo, K. M. Malignant melanoma within squamous cell carcinoma and basal cell carcinoma: is it a combined or collision tumor? a case report and review of the literature / K. M. Cornejo, A. C. Deng // *The American Journal of Dermatopathology*. – 2013. – Vol. 35, No. 2. – P. 226-234.
72. Cunniff, C. Bloom's Syndrome: Clinical Spectrum, Molecular Pathogenesis, and Cancer Predisposition / C. Cunniff, J. A. Bassetti, N. A. Ellis // *Molecular Syndromology*. – 2017. – Vol. 8, No. 1. – P. 4-23.
73. Current Understanding and Future Research Priorities in Malignancy Associated With Inborn Errors of Immunity and DNA Repair Disorders: The Perspective of an Interdisciplinary Working Group / S. Bomken, T. B. J. van der Werff, A. Attarbaschi [et al.] // *Frontiers in Immunology*. – 2018. – Vol. 9. – Art. 2912.
74. De Novo Glioblastoma Masqueraded within a Hemispheric Dural Meningioma: Rare Imaging Findings and Rationale for Two-Staged Resection / N. Zacharewski, M. Movahed-Ezazi, X. Song [et al.] // *Journal of Neurological Surgery Reports*. – 2022. – Vol. 83, No. 2. – P. 44-49.
75. Deakne, J. S. Fanconi anemia: at the Crossroads of DNA repair / J. S. Deakne, A. V. Mazin // *Biochemistry (Moscow)*. – 2011. – Vol. 76, No. 1. – P. 36-48.

76. DICER1 syndrome and pleuropulmonary blastoma: a report from the International Pleuropulmonary Blastoma Registry / P. K. A. Schultz, G. M. Williams, D. Yu. Kachanov [et al.] // Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology. – 2017. – Vol. 4, No. 4. – P. 9-19.
77. Distinct Clinical Features of Paraganglioma Syndromes Associated With SDHB and SDHD Gene Mutations / H. P. H. Neumann, C. Bausch, C. B. Müller [et al.] // JAMA. – 2004. – Vol. 292, No. 8. – P. 943-951.
78. Exome sequencing of pleuropulmonary blastoma reveals frequent biallelic loss of TP53 and two hits in DICER1 resulting in retention of 5p-derived miRNA hairpin loop sequences / T. J. Pugh, W. Yu, J. Yang [et al.] // Oncogene. – 2014. – Vol. 33, No. 45. – P. 5295-5302.
79. Expression of hypoxia-inducible factor 1alpha in brain tumors: association with angiogenesis, invasion, and progression / D. Zagzag, H. Zhong, J. M. Scalzitti [et al.] // Cancer. – 2000. – Vol. 88, No. 11. – P. 2606-2618.
80. Faassen, M. V. RAS-pathies: Noonan syndrome and other related diseases. The literature review / M. V. Faassen // Problems of Endocrinology. – 2014. – Vol. 60, No. 6. – P. 45-52.
81. Familial melanoma-astrocytoma syndrome: synchronous diffuse astrocytoma and pleomorphic xanthoastrocytoma in a patient with germline CDKN2A/B deletion and a significant family history / A. K. Chan, S. J. Han, W. Choy [et al.] // Clinical Neuropathology. – 2017. – Vol. 36, No. 5. – P. 213-221.
82. Familial schwannomatosis: exclusion of the NF2 locus as the germline event / M. MacCollin, C. Willett, B. Heinrich [et al.] // Neurology. – 2003. – Vol. 60, No. 12. – P. 1968-1974.
83. Friedman, J. M. Epidemiology of neurofibromatosis type 1 / J. M. Friedman // American Journal of Medical Genetics. – 1999. – Vol. 89, No. 1. – P. 1-6.
84. Friend, K. E. Growth hormone receptor expression and function in meningiomas: effect of a specific receptor antagonist / K. E. Friend, R. Radinsky, I. E. McCutcheon // Journal of Neurosurgery. – 1999. – Vol. 91, No. 1. – P. 93-99.

85. Genetic aspects of tuberous sclerosis in the west of Scotland [/ J. R. Sampson, S. J. Scahill, J. B. Stephenson [et al.] // *Journal of Medical Genetics*. – 1989. – Vol. 26, No. 1. – P. 28-31.
86. Genetic classification of combined hepatocellular-cholangiocarcinoma / H. Fujii, X. G. Zhu, T. Matsumoto [et al.] // *Human Pathology*. – 2000. – Vol. 31, No. 9. – P. 1011-1017.
87. Genome-wide analysis of differentially expressed lncRNAs and mRNAs in primary gonadotrophin adenomas by RNA-seq / J. Li, C. Li, J. Wang [et al.] // *Oncotarget*. – 2017. – Vol. 8, No. 3. – P. 4585-4606.
88. Genomic instability in pituitary adenomas / J. Szymas, K. Schluens, W. Liebert [et al.] // *Pituitary*. – 2002. – Vol. 5, No. 4. – P. 211-219.
89. Germinoma with synchronous lesions in the pineal and suprasellar regions / L. Lee, F. Saran, D. Hargrave [et al.] // *Child's Nervous System*. – 2006. – Vol. 22, No. 12. – P. 1513-1518.
90. Germline Elongator mutations in Sonic Hedgehog medulloblastoma / S. M. Waszak, G. W. Robinson, B. L. Gudenas [et al.] // *Nature*. – 2020. – Vol. 580, No. 7803. – P. 396-401.
91. Glioblastoma and prolactinoma: a rare simultaneous occurrence / A. Alshalawi, A. Alkhaibary, A. Basalamah [et al.] // *Journal of Surgical Case Reports*. – 2019. – Vol. 2019, No. 2. – Art. rjz030.
92. Glioblastoma simultaneously present with adjacent meningioma: case report and review of the literature / K. Suzuki, H. Momota, A. Tonooka [et al.] // *Journal of Neuro-Oncology*. – 2010. – Vol. 99, No. 1. – P. 147-153.
93. Glioblastoma with primitive neuronal component: An immunohistochemical study and review of literature / R. Poyuran, K. Chandrasekharan, H. V. Easwer, D. Narasimhaiah // *Journal of Clinical Neuroscience*. – 2021. – Vol. 93. – P. 130-136.
94. Goncharenko, G. V. Primary multiple malignant tumors most common localizations cancer - cancer study clinics / G. V. Goncharenko // *Research'n Practical Medicine Journal*. – 2016. – Vol. 2, No. 4. – P. 59-65.

95. Gorlin-Goltz Syndrome: A Case Report and Literature Review / M. N. Al-Jarboua, A. H. Al-Husayni, M. Al-Mgran [et al.] // *Cureus*. – 2019. – Vol. 11, No. 1. – Art. e3849.
96. Hanahan, D. The hallmarks of cancer / D. Hanahan, R. A. Weinberg // *Cell*. – 2000. – Vol. 100, No. 1. – P. 57-70.
97. Hennekam, R. C. M. Rubinstein-Taybi syndrome / R. C. M. Hennekam // *European Journal of Human Genetics*. – 2006. – Vol. 14, No. 9. – P. 981-985.
98. HRAS mutation analysis in Costello syndrome: genotype and phenotype correlation / K. W. Gripp, A. E. Lin, D. L. Stabley [et al.] // *American Journal of Medical Genetics Part A*. – 2006. – Vol. 140, No. 1. – P. 1-7.
99. Incidence of metachronous second primary cancers in Osaka, Japan: update of analyses using population-based cancer registry data / T. Tabuchi, Y. Ito, A. Ioka [et al.] // *Cancer Science*. – 2012. – Vol. 103, No. 6. – P. 1111-1120.
100. Inheritance and variable expression in Rubinstein-Taybi syndrome / O. Bartsch, W. Kress, O. Kempf [et al.] // *American Journal of Medical Genetics Part A*. – 2010. – Vol. 152A, No. 9. – P. 2254-2261.
101. Integrative genomic analysis identifies NDRG2 as a candidate tumor suppressor gene frequently inactivated in clinically aggressive meningioma / E. A. Lusi, M. A. Watson, M. R. Chicoine [et al.] // *Cancer Research*. – 2005. – Vol. 65, No. 16. – P. 7121-7126.
102. Intracranial meningiomas associated with glial tumours: a review based on 54 selected literature cases from the literature and 3 additional personal cases / A. Spallone, A. Santoro, E. Palatinsky [et al.] // *Acta Neurochirurgica*. – 1991. – Vol. 110, No. 3-4. – P. 133-139.
103. Intracranial meningiomas: clinical, intrascopic and pathomorphological causes of recurrence (literature review) / K. K. Kukanov, O. M. Vorobyova, Yu. M. Zabrodsckaya // *Siberian Journal of Oncology*. – 2022. – Vol. 21, No. 4. – P. 110-123.
104. Intracranial neuroendocrine tumour simulating meningioma for several years: an overview of diagnosis and treatment / M. Badawy, G. Johnson, M. Jain [et al.] // *BJR Case Reports*. – 2022. – Vol. 8, No. 3. – Art. 20210222.

105. Ionizing radiation and the risk of brain and central nervous system tumors: a systematic review [Текст] / M. Z. Braganza, C. M. Kitahara, A. G. Berrington de [et al.] // *Neuro-Oncology*. – 2012. – Vol. 14, No. 11. – P. 1316-1324.
106. Jordan, J. T. Imaging of Brain Tumors / J. T. Jordan, E. R. Gerstner // *Continuum (Minneapolis, Minn.)*. – 2023. – Vol. 29, No. 1. – P. 171-193.
107. Kivelä, T. Trilateral retinoblastoma: a meta-analysis of hereditary retinoblastoma associated with primary ectopic intracranial retinoblastoma / T. Kivelä // *Journal of Clinical Oncology*. – 1999. – Vol. 17, No. 6. – P. 1829-1837.
108. Koutourousiou, M. Intra-sellar schwannoma co-existing with GH-secreting pituitary adenoma / M. Koutourousiou, A. Seretis, G. Kontogeorgos // *Acta Neurochirurgica*. – 2009. – Vol. 151, No. 12. – P. 1693-1697.
109. Kumaria, A. An unusual pituitary adenoma coexistent with bilateral meningiomas: case report / A. Kumaria, I. S. Scott, I. J. Robertson // *British Journal of Neurosurgery*. – 2019. – Vol. 33, No. 5. – P. 579-580.
110. Kurdi, M. Malignant trigeminal nerve sheath tumor and anaplastic astrocytoma collision tumor with high proliferative activity and tumor suppressor p53 expression / M. Kurdi, H. Al-Ardati, S. S. Baesa // *Case Reports in Pathology*. – 2014. – Vol. 2014. – Art. 153197.
111. Lacassagne, A. Condition dans lesquelles ont été obtenus, chez le lapin, des cancers par actions des rayons X sur des foyers inflammatoires / A. Lacassagne // *Comptes Rendus des Séances de la Société de Biologie et de ses Filiales*. – 1933. – Vol. 112. – P. 562-564.
112. Lamarche, B. J. The MRN complex in double-strand break repair and telomere maintenance / B. J. Lamarche, N. I. Orazio, M. D. Weitzman // *FEBS Letters*. – 2010. – Vol. 584, No. 17. – P. 3682-3695.
113. Liang, A. Integrated genomic characterization of cancer genes in glioma / A. Liang, B. Zhou, W. Sun // *Cancer Cell International*. – 2017. – Vol. 17, No. 1. – Art. 90.
114. Liang, J. Multiple roles of the PI3K/PKB (Akt) pathway in cell cycle progression / J. Liang, J. M. Slingerland // *Cell Cycle*. – 2003. – Vol. 2, No. 4. – P. 339-345.

115. Mafficini, A. Genomic landscape of pancreatic neuroendocrine tumours: the International Cancer Genome Consortium / A. Mafficini, A. Scarpa // *The Journal of Endocrinology*. – 2018. – Vol. 236, No. 3. – P. 161-167.

116. Malignant tumors of the central nervous system associated with familial polyposis of the colon / J. Turcot, J.-P. Després, F. St. Pierre // *Diseases of the Colon & Rectum*. – 1959. – Vol. 2, No. 5. – P. 465-468.

117. Meningioma following high-dose radiation therapy. Case report and review of the literature / M. Domenicucci, M. Artico, F. Nucci [et al.] // *Clinical Neurology and Neurosurgery*. – 1990. – Vol. 92, No. 4. – P. 349-352.

118. Merlin/NF2 loss-driven tumorigenesis linked to CRL4(DCAF1)-mediated inhibition of the hippo pathway kinases Lats1 and 2 in the nucleus / W. Li, J. Cooper, L. Zhou [et al.] // *Cancer Cell*. – 2014. – Vol. 26, No. 1. – P. 48-60.

119. Moertel, C. G. Incidence and significance of multiple primary malignant neoplasms / C. G. Moertel // *Annals of the New York Academy of Sciences*. – 1964. – Vol. 114, No. 2. – P. 886-895.

120. Moertel, C. G. Multiple primary malignant neoplasms. I. Introduction and presentation of data / C. G. Moertel, M. B. Dockerty, A. H. Baggenstoss // *Cancer*. – 1961. – Vol. 14, No. 2. – P. 221-230.

121. mTORC1 inhibitors suppress meningioma growth in mouse models / D. Pachow, N. Andrae, N. Kliese [et al.] // *Clinical Cancer Research*. – 2013. – Vol. 19, No. 5. – P. 1180-1189.

122. Multifocal glioma of the brain. Case report / B. Borovich, M. Mayer, B. Gellei [et al.] // *Journal of Neurosurgery*. – 1976. – Vol. 45, No. 2. – P. 229-232.

123. Multiplatform molecular analyses refine classification of gliomas arising in patients with neurofibromatosis type 1 / C. G. Lucas, E. A. Sloan, R. Gupta [et al.] // *Acta Neuropathologica*. – 2022. – Vol. 144, No. 4. – P. 747-765.

124. Multiple craniotomies in the management of multifocal and multicentric glioblastoma. Clinical article / W. Hassaneen, N. B. Levine, D. Suki [et al.] // *Journal of Neurosurgery*. – 2011. – Vol. 114, No. 3. – P. 576-584.

125. Multiple malignant cerebral gliomas. Clinical-pathomorphological features and results of complex treatment / V. E. Trofimov, A. Yu. Ulitin, M. V. Matsko [et al.] // Rossiiskii neirokhirurgicheskii zhurnal imeni professora A.L. Polenova. – 2022. – Vol. 14, No. 4. – P. 89-97.
126. Multiple synchronous sites of origin of vestibular schwannomas in neurofibromatosis Type 2 / S. M. Stivaros, A. O. Stemmer-Rachamimov, R. Alston [et al.] // Journal of Medical Genetics. – 2015. – Vol. 52, No. 8. – P. 557-562.
127. Mutations in PTPN11, encoding the protein tyrosine phosphatase SHP-2, cause Noonan syndrome / M. Tartaglia, E. L. Mehler, R. Goldberg [et al.] // Nature Genetics. – 2001. – Vol. 29, No. 4. – P. 465-468.
128. Mutations of the SMARCB1 gene in human cancers / D. S. Mikhaylenko, M. V. Teleshova, G. D. Efremov [et al.] // Almanac of Clinical Medicine. – 2016. – Vol. 44, No. 5. – P. 558-567.
129. Muzumdar, D. P. Pontine glioma and cerebellopontine angle epidermoid tumour occurring as collision tumours / D. P. Muzumdar, A. Goel, K. I. Desai // British Journal of Neurosurgery. – 2001. – Vol. 15, No. 1. – P. 68-71.
130. Naik, H. Anaplastic astrocytoma and pituitary macroadenoma within the same patient: A rare case of intracranial collision tumor / H. Naik // Neurology India. – 1988. – Vol. 66, No. 3. – P. 857-860.
131. Naydenov, E. Two different primary brain tumors, glioblastoma multiforme and pituitary adenoma, in association with colorectal carcinoma: an unusual case of non-familial Turcot's syndrome? / E. Naydenov, M. Marinov, S. Nachev // Journal of Neurological Surgery Part A. – 2012. – Vol. 73, No. 6. – P. 410-412.
132. Neurofibromatosis 2: loss of merlin's protective spell / J. F. Gusella, V. Ramesh, M. MacCollin [et al.] // Current Opinion in Genetics & Development. – 1996. – Vol. 6, No. 1. – P. 87-92.
133. Neurofibromatosis type 1 revisited / V. C. Williams, J. Lucas, M. A. Babcock [et al.] // Pediatrics. – 2009. – Vol. 123, No. 1. – P. 124-133.
134. Neurofibromatosis type 2 / A. R. Asthagiri, D. M. Parry, J. A. Butman [et al.] // The Lancet. – 2009. – Vol. 373, No. 9679. – P. 1974-1986.

135. Next-generation sequencing reveals novel mutations in a collision tumor of glioblastoma and meningioma / K. Chamberlin, G. Chamberlin, K. Saunders [et al.] // *CNS Oncology*. – 2021. – Vol. 10, No. 2. – Art. CNS70.

136. NF2/merlin is a novel negative regulator of mTOR complex 1, and activation of mTORC1 is associated with meningioma and schwannoma growth / M. F. James, S. Han, C. Polizzano [et al.] // *Molecular and Cellular Biology*. – 2009. – Vol. 29, No. 15. – P. 4250-4261.

137. Nix, J. S. An update on the central nervous system manifestations of neurofibromatosis type 1 / J. S. Nix, J. Blakeley, F. J. Rodriguez // *Acta Neuropathologica*. – 2020. – Vol. 139, No. 4. – P. 625-641.

138. Nomura, K. Analysis of therapeutic factors related to survival rate for malignant glioma patients--report from Brain Tumor Registry in Japan / K. Nomura // *Gan No Rinsho*. – 1989. – Vol. 35, No. 11. – P. 1219-1225.

139. Noonan syndrome: clinical features, diagnosis, and management guidelines / A. A. Romano, J. E. Allanson, J. Dahlgren [et al.] // *Pediatrics*. – 2010. – Vol. 126, No. 4. – P. 746-759.

140. Northrup, H. Tuberous sclerosis complex diagnostic criteria update: recommendations of the 2012 International Tuberous Sclerosis Complex Consensus Conference / H. Northrup, D. A. Krueger // *Pediatric Neurology*. – 2013. – Vol. 49, No. 4. – P. 243-254.

141. Nsir, A. B. Simultaneous Occurrence of a Pituitary Adenoma and a Foramen Magnum Meningioma: Case Report / A. B. Nsir, S. Khalfaoui, N. Hattab // *World Neurosurgery*. – 2017. – Vol. 97. – P. 748.

142. Ossifying pituitary adenoma co-existing with astrocytoma and pituitary adenoma associated with gangliocytoma: two unusual conditions / S. Jaiswal, M. Vij, A. K. Jaiswal [et al.] // *Turkish Neurosurgery*. – 2012. – Vol. 22, No. 1. – P. 127-133.

143. Patibandla, M. R. Dual gliomas with syringomyelia in a child: case report and literature review / M. R. Patibandla // *Pediatric Neurosurgery*. – 2012. – Vol. 48, No. 3. – P. 168-173.

144. Pineda, A. Multicentric Gliomas / A. Pineda // *Journal of Neurosurgery*. – 1964. – Vol. 21, No. 9. – P. 805-811.
145. Pituitary adenoma and parasagittal meningioma: an unusual association / S. N. Mathuriya, R. K. Vasishta, R. J. Dash [et al.] // *Neurology India*. – 2000. – Vol. 48, No. 1. – P. 72-74.
146. Pituitary adenoma associated with intraventricular meningioma: case report / L. B. da Costa, J. Riva-Cambrin, A. Tandon [et al.] // *Skull Base*. – 2007. – Vol. 17, No. 5. – P. 347-351.
147. Postnatal cytomegalovirus infection in an infant with congenital thrombocytopenia: how it can support or mislead the diagnosis of Wiskott-Aldrich syndrome / D. Poddighe, E. Virginia, M. Nedbal [et al.] // *Infezioni in Medicina*. – 2016. – Vol. 24, No. 3. – P. 237-240.
148. Primary collision neoplasm of malignant melanoma and adenocarcinoma in the lung. A case report / T. Ueyama, T. Tsuru, M. Tsuneyoshi [et al.] // *Pathology Research and Practice*. – 1993. – Vol. 189, No. 2. – P. 178-183.
149. Prolactinoma associated with an ependymoma in the fourth ventricle: A case report and review of the literature / J. Yu, H. Yang, L. Qu [et al.] // *Oncology Letters*. – 2015. – Vol. 10, No. 1. – P. 228-232.
150. Radiation-induced gliosarcoma. Case report and review of the literature / B. Kaschten, P. Flandroy, M. Reznik [et al.] // *Journal of Neurosurgery*. – 1995. – Vol. 83, No. 1. – P. 154-162.
151. Radiation-induced meningiomas: clinical, pathological, cytokinetic, and cytogenetic characteristics / O. Al-Mefty, C. Topsakal, S. Pravdenkova [et al.] // *Journal of Neurosurgery*. – 2004. – Vol. 100, No. 6. – P. 1002-1013.
152. Radiotherapy for nonfunctional pituitary adenoma: analysis of long-term tumor control / P. Breen, J. C. Flickinger, D. Kondziolka [et al.] // *Journal of Neurosurgery*. – 1998. – Vol. 89, No. 6. – P. 933-938.
153. Rasopathies - dysmorphic syndromes with short stature and risk of malignancy / M. Cizmarova, L. Kostalova, Z. Pribilincova [et al.] // *Endocrine Regulations*. – 2013. – Vol. 47, No. 4. – P. 217-222.

154. Rauen, K. A. The RASopathies / K. A. Rauen // *Annual Review of Genomics and Human Genetics*. – 2013. – Vol. 14, No. 1. – P. 355-369.
155. Review of the Neurological Implications of von Hippel-Lindau Disease / D. 3rd Dornbos, H. J. Kim, J. A. Butman [et al.] // *JAMA Neurology*. – 2018. – Vol. 75, No. 5. – P. 620-627.
156. Risk of second brain tumour after conservative surgery and radiotherapy for pituitary adenoma / M. Brada, D. Ford, S. Ashley [et al.] // *BMJ*. – 1992. – Vol. 304, No. 6838. – P. 1343-1346.
157. Sansal, I. The Biology and Clinical Relevance of the PTEN Tumor Suppressor Pathway / I. Sansal, W. R. Sellers // *Journal of Clinical Oncology*. – 2004. – Vol. 22, No. 14. – P. 2954-2963.
158. Sarcoma arising in irradiated bone: report of eleven cases. 1948 / W. G. Cahan, H. Q. Woodard, N. L. Higinbotham [et al.] // *Cancer*. – 1998. – Vol. 82, No. 1. – P. 8-34.
159. Sasahara, Y. WASP-WIP complex in the molecular pathogenesis of Wiskott-Aldrich syndrome / Y. Sasahara // *Pediatrics International*. – 2016. – Vol. 58, No. 1. – P. 4-7.
160. Schoenberg, B. S. Multiple primary neoplasms and the nervous system / B. S. Schoenberg // *Cancer*. – 1977. – Vol. 40, No. 4, Suppl. – P. 1961-1967.
161. Schrantz, J. L. Radiation induced meningeal fibrosarcoma / J. L. Schrantz, C. A. Araoz // *Archives of Pathology*. – 1972. – Vol. 93, No. 1. – P. 26-31.
162. Secretory meningioma with KLF4 K409Q mutation in collision with glioma / J. Ruiz, E. Capilla, J. F. Díaz [et al.] // *Clinical Neuropathology*. – 2015. – Vol. 34, No. 6. – P. 322-329.
163. Simultaneous multiple craniotomies in the management of multifocal malignant brain lesions: case reports / T. Tanei, M. Fujii, S. Takebayashi [et al.] // *Fuku-shima Journal of Medical Science*. – 2019. – Vol. 65, No. 2. – P. 43-49.
164. Simultaneous occurrence of cerebellar medulloblastoma and pituitary adenoma: A case report / V. Samaras, E. Samaras, I. Stergiou [et al.] // *Cases Journal*. – 2008. – Vol. 1, No. 1. – Art. 175.

165. Simultaneous surgical resections of two distant metastatic malignant melanoma lesions--case report / T. Tanei, N. Nakahara, S. Takebayashi [et al.] // Nagoya Journal of Medical Science. – 2012. – Vol. 74, No. 1-2. – P. 173-179.
166. Solomon, A. Multicentric Gliomas of the Cerebral and Cerebellar Hemispheres / A. Solomon, G. E. Perret, W. F. McCormick // Journal of Neurosurgery. – 1969. – Vol. 31, No. 1. – P. 87-93.
167. Suprasellar craniopharyngioma associated with hyperprolactinemia, pituitary lactotroph hyperplasia, and microprolactinoma. Case report / M. D. Cusimano, K. Kovacs, J. M. Bilbao [et al.] // Journal of Neurosurgery. – 1988. – Vol. 69, No. 4. – P. 620-623.
168. Suspitsin, E. N. Hereditary Conditions Associated with Elevated Cancer Risk in Childhood / E. N. Suspitsin, E. N. Imyanitov // Biochemistry (Moscow). – 2023. – Vol. 88, No. 7. – P. 880-891.
169. Synchronous multicentric pleomorphic xanthoastrocytoma: case report / S. A. McNatt, I. Gonzalez-Gomez, M. D. Nelson [et al.] // Neurosurgery. – 2005. – Vol. 57, No. 1. – Art. E191.
170. Synchronous optic and pineal pilocytic astrocytomas in a paediatric patient with neurofibromatosis type 1 / T. Ogura, J. Adachi, R. Nishikawa [et al.] // Pediatric Neurosurgery. – 2004. – Vol. 40, No. 6. – P. 301-305.
171. Synchronous pituitary adenoma and pituicytoma / M. C. Neidert, H. Leske, J. K. Burkhardt [et al.] // Human Pathology. – 2016. – Vol. 47, No. 1. – P. 138-143.
172. Synchronous Tumors of the Cerebellopontine Angle / C. S. Graffeo, A. Perry, W. R. 3rd Copeland [et al.] // World Neurosurgery. – 2017. – Vol. 98. – P. 632-643.
173. Teppo, L. Multiple cancer--an epidemiologic exercise in Finland / L. Teppo, E. Pukkala, E. Saxén // Journal of the National Cancer Institute. – 1985. – Vol. 75, No. 2. – P. 207-217.
174. The clinical characteristics and molecular mechanism of pituitary adenoma associated with meningioma / H. Zhu, Y. Miao, Y. Shen [et al.] // Journal of Translational Medicine. – 2019. – Vol. 17, No. 1. – Art. 354.

175. The coexistence of basal epidermoid tumor and trigeminal neurinoma within the posterior fossa / K. Kitaoka, H. Abe, K. Tashiro [et al.] // *No Shinkei Geka*. – 1986. – Vol. 14, No. 10. – P. 1243-1248.

176. The coexistence of recurrent pituitary adenoma and meningioma: case report / R. Wu, T. Ma, G. Jia [et al.] // *Translational Cancer Research*. – 2020. – Vol. 9, No. 5. – P. 3766-3770.

177. The genetic basis of familial adenomatous polyposis and its implications for clinical practice and risk management / M. L. Leoz, S. Carballal, L. Moreira [et al.] // *The Application of Clinical Genetics*. – 2015. – Vol. 8. – P. 95-107.

178. The mTOR signaling pathway as a treatment target for intracranial neoplasms / D. Pachow, W. Wick, D. H. Gutmann [et al.] // *Neuro-Oncology*. – 2015. – Vol. 17, No. 2. – P. 189-199.

179. The phenomenon of long-term survival in glioblastoma patients. Part I: the role of clinical and demographic factors and an IDH1 mutation (R 132 H) / S. A. Goryaynov, M. F. Gol'dberg, A. V. Golanov [et al.] // *Zhurnal Voprosy Neurokhirurgii Imeni N.N. Burdenko*. – 2017. – Vol. 81, No. 3. – P. 5-16.

180. The role of phosphoinositide 3-kinase and phosphatidic acid in the regulation of mammalian target of rapamycin following eccentric contractions / T. K. O'Neil, L. R. Duffy, J. W. Frey [et al.] // *The Journal of Physiology*. – 2009. – Vol. 587, Pt. 14. – P. 3691-3701.

181. The somatic genomic landscape of glioblastoma [Текст] / C. W. Brennan, R. G. Verhaak, A. McKenna [et al.] // *Cell*. – 2013. – Vol. 155, No. 2. – P. 462-477.

182. The somatostatin analogue octreotide confers sensitivity to rapamycin treatment on pituitary tumor cells / V. Cerovac, J. Monteserin-Garcia, H. Rubinfeld [et al.] // *Cancer Research*. – 2010. – Vol. 70, No. 2. – P. 666-674.

183. The transcriptome and miRNome profiling of glioblastoma tissues and peritumoral regions highlights molecular pathways shared by tumors and surrounding areas and reveals differences between short-term and long-term survivors / B. Fazi, A. Felsani, L. Grassi [et al.] // *Oncotarget*. – 2015. – Vol. 6, No. 26. – P. 22526-22552.

184. Themel, K. G. Carcinoma and sarcoma as collision tumors in a tuberculous scar of the lungs / K. G. Themel // Zentralblatt für Allgemeine Pathologie und Pathologische Anatomie. – 1955. – Vol. 93, No. 3-5. – P. 155-160.
185. Transcription impairment and cell migration defects in elongator-depleted cells: implication for familial dysautonomia / P. Close, N. Hawkes, I. Cornez [et al.] // Molecular Cell. – 2006. – Vol. 22, No. 4. – P. 521-531.
186. Triple primary intracranial tumors of different cell types: a case report / A. Miyagi, K. Maeda, T. Sugawara [et al.] // No Shinkei Geka. – 1995. – Vol. 23, No. 6. – P. 531-536.
187. Truong, V. Collision occurrence of meningioma and astrocytoma: A case report and literature review / V. Truong, D. Tran, C. Dang // Asian Journal of Neurosurgery. – 2019. – Vol. 14, No. 3. – P. 938-942.
188. Tsc tumour suppressor proteins antagonize amino-acid-TOR signalling / X. Gao, Y. Zhang, P. Arrazola [et al.] // Nature Cell Biology. – 2002. – Vol. 4, No. 9. – P. 699-704.
189. Tumours in children with Gorlin-Golts syndrome: rare case report / M. A. Bolokhonova, V. Yu. Panarina, E. V. Sharapova [et al.] // Medical alphabet. – 2021. – No. 37. – P. 16-19.
190. Turcot syndrome and Gardner's syndrome in a female patient with familial colon adenomatosis. A case report and literature review / A. M. Kuz'minov, D. V. Vyshegorodtsev, M. K. Toboeva [et al.] // Zhurnal Voprosy Neurokhirurgii Imeni N.N. Burdenko. – 2019. – Vol. 83, No. 6. – P. 72-77.
191. Two primary brain tumors, meningioma and glioblastoma multiforme, in opposite hemispheres of the same patient / E. J. Lee, C. H. Chang, L. C. Wang [et al.] // Journal of Clinical Neuroscience. – 2002. – Vol. 9, No. 5. – P. 589-591.
192. Unexpected concomitant pituitary adenoma and suprasellar meningioma: a case report and review of the literature / F. de Vries, D. J. Lobatto, A. H. Zamanipoor N. [et al.] // British Journal of Neurosurgery. – 2023. – Vol. 37, No. 4. – P. 677-681.

193. Update from the 2011 International Schwannomatosis Workshop: From genetics to diagnostic criteria / S. R. Plotkin, J. O. Blakeley, D. G. Evans [et al.] // *American Journal of Medical Genetics Part A*. – 2013. – Vol. 161A, No. 3. – P. 405-416.
194. Velho, V. Collision tumors: A rare case report / V. Velho, N. Sadhwani, A. Bhide // *Asian Journal of Neurosurgery*. – 2020. – Vol. 15, No. 3. – P. 741-744.
195. Voinov, N. E. Personalized approach in the treatment of patients with multiple CNS tumors. A case of combination of glioblastoma and malignant meningioma / N. E. Voinov // *Russian Journal for Personalized Medicine*. – 2022. – Vol. 2, No. 4. – P. 91-96.
196. Wick, M. R. Primary lesions that may imitate metastatic tumors histologically: A selective review / M. R. Wick // *Seminars in Diagnostic Pathology*. – 2018. – Vol. 35, No. 2. – P. 123-142.
197. Yuan, J. MRE11-RAD50-NBS1 Complex Dictates DNA Repair Independent of H2AX / J. Yuan, J. Chen // *Journal of Biological Chemistry*. – 2010. – Vol. 285, No. 2. – P. 1097-1104.
198. Zuccarello, M. Glioblastoma occurring after radiation therapy for meningioma: case report and review of literature / M. Zuccarello, R. Sawaya, G. DeCourten-Meyers // *Neurosurgery*. – 1986. – Vol. 19, No. 1. – P. 114-119.

Приложение А

Таблица А.1 – Причинные гены НОС и их возможные опухолевые проявления со стороны ЦНС

НОС	Код ОМIM	Опухолевые проявления ЦНС	Литературный источник
1	2	3	4
НФ 1	162200	- нейрофибромы - глиома зрительного нерва - пилоцитарные и диффузные астроцитомы - ганглиоглиома - менингиома - ЗООПН	Friedman J. M., 1999; Williams V. C. et al., 2009; Nix J. S., Blakeley J., Rodriguez F. J., 2020; Lucas C.-H. G. et al, 2022
Нунан	163950	- нейробластома - low-grade глиома - ЗООПН	Tartaglia M. et al., 2001; Romano A. A. et al., 2010; Faassen M. V., 2014
LEOPARD	151100	- нейробластома	Cizmarova M. et al., 2013; Faassen M. V., 2014
Костелло	218040	- нейробластома - шваннома	Gripp K. W. et al., 2006; Rauen K. A., 2013
Легиуса	611431	- шваннома - нейрофибромы	Brems H., Legius E., 2013; Faassen M. V., 2014
НФ 2	101000	- шваннома - менингиома - эпендимомы - глиома - нейрофибромы	Gusella J. F. et al. 1996; Asthagiri A. R. et al., 2009; Stivaros S. M. et al, 2015; Саханова А. III. и соавт., 2017
Шванноматоз	162091	- шваннома - менингиома - ЗООПН	MacCollin M. et al., 2003; Plotkin S. R. et al., 2013; Li W. et al., 2014
Туберозный склероз	191100 613254	- эпендимомы - гигантоклеточная астроцитома - глиома зрительного нерва - гамартоматозные поражения головного мозга	Sampson J. R. et al., 1989; Gao X. et al., 2002; Northrup H. et al., 2013
Тюрко I типа и II типов	276300 175100	- глиобластома - медуллобластома - нейрофибромы	Turcot J., Després J.-P., Pierre F., 1959; Озеров С. С. и соавт., 2013; Leoz M. L et al., 2015; Kuz'minov A. M. et al., 2019; Shlien A. et al., 2015
Ли-Фраумени	151623	- медуллобластома - глиобластома - карцинома сосудистого сплетения	Masciari S. et al., 2012

Продолжение таблицы А. 1

1	2	3	4
DICER1	606241	- пинеобластома - бластома гипофиза - эмбриональная опухоль с многослойными розетками - <i>DICER1</i> -мутантная первичная внутричерепная саркома	Pugh T. J. et al., 2014; Schultz K. A. P. et al., 2017; de Kock L. et al, 2020
фон Гиппеля-Линдау	193300	- гемангиобластома - параганглиома	Zagzag D. et al., 2000; Dornbos D. et al., 2018
Каудена	158350	- ганглиоцитомы - мозжечка - менингиома	Gorlin R. J. et al., 1992; Sansal I., Sellers W. R., 2014; Pezzolesi M. G. et al., 2007
Горлина	109400	- медуллобластома - менингиома	Al-Jarboua M. N. et al., 2019; Bolokhonova M. A. et al., 2022
предрасположенности к рабдоидным опухолям	609322 613325	- атипичные тератоидные/рабдоидные опухоли - медуллобластома - карцинома сосудистого сплетения	Mikhaylenko D. S. et al., 2016
семейной параганглиомы	602690 613019 602413 185470 600857 126063	- параганглиома	Baysal B. E., 2002; Neidert M. C. et al., 2016
меланомы-астроцитомы	155755	- глиобластома - менингиома - шваннома	Kaufman D. K. et al., 1993; Chan A. K. et al., 2017
предрасположенности к опухолям VAP1	614327	- менингиома	Deakyne J. S., Mazin A., 2011
Анемия Фанкони	605724 610832	- медуллобластома - нейробластома	Deakyne J. S., Mazin A. V., 2011
ELP1-медуллобластомы	603722	- медуллобластома	Close P. et al., 2006; Waszak S. M. et al., 2020
Комплексы Карни	160980	- аденома гипофиза - псаммоматозная меланотическая шваннома	Bossis I., Stratakis C. A., 2004
Луи-Бар	208900	- лимфома ЦНС - глиома	Rothblum-Oviatt C. et al., 2014; Bogacheva O. Y., Fomichev V. I., 2019
Ниймеген	251260	- глиома - медуллобластома	Lamarche B. J., Orazio N. I., Weitzman M. D. , 2010; Yuan J., Chen J., 2010; Нисиченко О. А., Минулин И. Р., Семенова В. В., 2021

Продолжение таблицы А. 1

1	2	3	4
Вискотта-Олдрича	301000	- лимфома ЦНС	Sasahara Y., 2016; Poddighe D. et al., 2016
Блума	210900	- лимфома ЦНС	Cunniff C., Bassetti J. A., Ellis N. A., 2017
Рубинштейна-Тайби	180849	- олигодендроглиома - медуллобластома - нейробластома - менингиома	Hennekam R. C. M., 2006; Bartsch O. et al., 2011
Ретинобластома	180200	- пинеоцитомы (трехсторонняя ретинобластома)	Brownstein S., de Chadarévian J. P., Little J. M., 1984; Hanahan D., Kivelä T., 1999; Weinberg R. A., 2000

Таблица А. 2 – Шкала Karnofsky

	Активность	%
Сохранена нормальная ежедневная активность; медицинская помощь не требуется	Практически здоров: жалоб нет; признаков заболевания нет	100
	Сохранена нормальная ежедневная активность; незначительная степень выраженности проявлений заболевания	90
	Нормальная ежедневная активность поддерживается с усилием; умеренная степень выраженности проявлений заболевания	80
Утрата трудоспособности, возможно проживание в домашних условиях; большей частью способен себя обслужить; требуется уход в различном объеме	Способен себя обслужить; не способен поддерживать нормальную ежедневную активность или выполнять активную работу	70
	Большей частью способен себя обслужить, однако в отдельных случаях нуждается в уходе	60
	Частично способен себя обслужить, частично нуждается в уходе, часто требуется медицинская помощь	50
Не способен себя обслужить, требуется госпитальная помощь; возможна быстрая прогрессия заболевания	Не способен себя обслуживать, требуются специальный уход и медицинская помощь	40
	Не способен себя обслуживать, показана госпитализация, хотя непосредственная угроза для жизни отсутствует	30
	Тяжелое заболевание: необходима госпитализация, необходима активная поддерживающая терапия	20
	Терминальный период: быстро прогрессирующий фатальный процесс	10
	Смерть	0

Таблица А. 3 – Сравнение клинического течения заболевания в группах пациентов с синхронными и метасинхронными ПМЦО РГТ

Параметр	Статистика	Синхронные	Метасинхронные	p-значение
1	2	3	4	5
Пол:				
м	n (%)	11 (39,3%)	5 (41,7%)	1
ж	n (%)	17 (60,7%)	7 (58,3%)	
ДНО	n (%)	19 (67,9%)	7 (58,3%)	0.666
ДНО+ЗНО	n (%)	7 (25,0%)	3 (25,0%)	
ЗНО	n (%)	2 (7,1%)	2 (16,7%)	
Возраст на момент первичного выявления (лет)	n Me SD Min Q1 Me Q3 Max	28 55.21 16.83 20 48 56.5 66.5 82	12 38.83 22.51 5 20.5 39 56.75 69	0.042
Число церебральных опухолей, выявленных одномоментно:	n (%)	0	8 (66,7%)	
1	n (%)	25 (89,3%)	1 (8,3%)	
2	n (%)	0	1 (8,3%)	
3	n (%)	0	1 (8,3%)	
4	n (%)	0	1 (8,3%)	
5	n (%)	3 (10,7%)	0	
6				
Наличие НФ2:				0.168
нет	n (%)	25 (89,3%)	8 (66,7%)	
да	n (%)	3 (10,7%)	4 (33,3%)	
Наличие спинальных опухолей:				0.209
нет	n (%)	27 (96,4%)	10 (83,3%)	
да	n (%)	1 (3,6%)	2 (16,7%)	
Общий одномоментный интракраниальный опухолевый объем (см ³)	n Me SD Min Q1 Me Q3 Max	28 27.6 28.87 1.57 6.04 15.97 35.38 109.2	9 25.17 37.16 2.73 3.33 12.81 23.02 118.94	0.658
Сознание:				
ясное	n (%)	26 (92,9%)	12 (100%)	
сопор	n (%)	2 (7,1%)	0	
Головная боль:				0.652
нет	n (%)	6 (21,4%)	1 (8,3%)	
да	n (%)	22 (78,6%)	11 (91,7%)	

Продолжение таблицы А.3

1	2	3	4	5
Головокружение:				
нет	n (%)	9 (32,1%)	5 (41,7%)	0.72
да	n (%)	19 (67,9%)	7 (58,3%)	
Тошнота, рвота:				
нет	n (%)	27 (96,4%)	11 (91,7%)	0.515
да	n (%)	1 (3,6%)	1 (8,3%)	
Снижение зрения:				
нет	n (%)	25 (89,3%)	8 (66,7%)	0.716
да	n (%)	3 (10,7%)	4 (33,3%)	
Глазодвигательные нарушения:				
нет	n (%)	21 (75,0%)	11 (91,7%)	0.396
да	n (%)	7 (25,0%)	1 (8,3%)	
Нарушения слуха:				
нет	n (%)	8 (28,6%)	7 (58,3%)	0.091
да	n (%)	20 (71,4%)	5 (41,7%)	
Бульбарные симптомы:				
нет	n (%)	26 (92,9%)	12 (100%)	1
да	n (%)	2 (7,1%)	0	
Нарушения речи:				
нет	n (%)	26 (92,9%)	11 (100%)	1
моторные	n (%)	1 (3,6%)	0	
сенсорные	n (%)	1 (3,6%)	0	
Когнитивные нарушения:				
нет	n (%)	16 (57,1%)	5 (41,7%)	0.494
да	n (%)	12 (42,9%)	7 (58,3%)	
Судорожный синдром:				
нет	n (%)	25 (89,3%)	11 (91,7%)	1
да	n (%)	3 (10,7%)	1 (8,3%)	
Нарушение функции тазовых органов:				
нет	n (%)	26 (92,9%)	12 (100%)	1
да	n (%)	2 (7,1%)	0	
Нарушения чувствительности:				
нет	n (%)	19 (67,9%)	9 (75,0%)	0.725
да	n (%)	9 (32,1%)	3 (25,0%)	
Парезы и параличи:				
нет	n (%)	20 (71,4%)	6 (50,0%)	0.281
да	n (%)	8 (28,6%)	6 (50,0%)	
Застойные диски зрительных нервов:				
нет	n (%)	25 (89,3%)	11 (91,7%)	1
да	n (%)	3 (10,7%)	1 (8,3%)	

Продолжение таблицы А.3

1	2	3	4	5
Нистагм:				
Нет	n (%)	17 (60,7%)	9 (75,0%)	0.484
да	n (%)	11 (39,3%)	3 (25,0%)	
Вестибулярные нарушения:				
нет	n (%)	7 (25,0%)	6 (50,0%)	0.154
да	n (%)	21 (75,0%)	6 (50,0%)	
Гемианопсия:				
нет	n (%)	26 (92,9%)	10 (83,3%)	0.57
да	n (%)	2 (7,1%)	2 (16,7%)	
Неврологическая динамика после лечения:				
без динамики	n (%)	10 (35,7%)	1 (8,3%)	0.058
положительная	n (%)	15 (53,6%)	11 (91,7%)	
отрицательная	n (%)	3 (10,7%)	0	
Статус по шкале Karnofsky при выписке (%)	n	28	11	0.445
	Me	79.64	77.27	
	SD	12.32	9.05	
	Min	50	60	
	Q1	70	70	
	Me	80	80	
	Q3	90	80	
	Max	100	90	
Статус по шкале Karnofsky на момент наблюдения (%)	n	16	6	0.023
	Me	83.75	70	
	SD	13.1	10.95	
	Min	50	50	
	Q1	80	70	
	Me	85	70	
	Q3	90	77.5	
	Max	100	80	

Таблица А.4 – Сравнение клинического течения заболевания в группах пациентов с доброкачественными и злокачественными ПМЦО РГТ

Параметр	Статистика	ДНО	ЗНО	р-значение
1	2	3	4	5
Пол:				
м	n (%)	9 (34,6%)	7 (50,0%)	0.5
ж	n (%)	17 (65,4%)	7 (50,0%)	
Синхронность:				
да	n (%)	19 (73,1%)	9 (64,3%)	0.72
нет	n (%)	7 (26,9%)	5 (35,7%)	

Продолжение таблицы А.4

1	2	3	4	5
Возраст на момент первичного выявления (лет)	n Me SD Min Q1 Me Q3 Max	26 50.27 18.47 13 36.5 53 66 77	14 50.36 23.12 5 39.75 51 64.75 82	0.955
Число церебральных опухолей, выявленных одномоментно:	n (%)	5 (19,2%)	3 (21,4%)	0.597
1	n (%)	18 (69,2%)	8 (57,1%)	
2	n (%)	1 (3,8%)	0	
3	n (%)	0	1 (7,1%)	
4	n (%)	0	1 (7,1%)	
5	n (%)	2 (7,7%)	1 (7,1%)	
6	n (%)			
Наличие НФ2:				
нет	n (%)	22 (84,6%)	11 (78,6%)	0.679
да	n (%)	4 (15,4%)	3 (21,4%)	
Наличие спинальных опухолей:				
нет	n (%)	25 (96,2%)	12 (85,7%)	0.276
да	n (%)	1 (3,8%)	2 (14,3%)	
Общий одномоментный интракраниальный опухолевый объем (см ³)	n Me SD Min Q1 Me Q3 Max	25 19.3 23.29 1.57 3.33 10.58 23.02 88.84	12 43.08 38.12 4.07 11.42 34.15 59.46 118.94	0.026
Общий одномоментный интракраниальный опухолевый объем на момент наблюдения (см ³)	n Me SD Min Q1 Me Q3 Max	26 18.3 23.33 0.58 2.34 9.67 22.67 88.84	13 34.62 32.06 4.07 10.25 25.31 58.75 109.2	0.044
Статус по шкале Karnofsky при первичном поступлении	n Me SD Min Q1 Me Q3 Max	26 80 9.8 60 70 80 87.5 100	14 75 9.41 60 70 70 80 90	0.111

Продолжение таблицы А.4

1	2	3	4	5
Сознание: ясное сопор	n (%) n (%)	25 (96,2%) 1 (3,8%)	13 (92,9%) 1 (7,1%)	1
Головная боль: нет да	n (%) n (%)	3 (11,5%) 23 (88,5%)	4 (28,6%) 10 (71,4%)	0.214
Головокружение: нет да	n (%) n (%)	8 (30,8%) 18 (69,2%)	6 (42,9%) 8 (57,1%)	0.501
Тошнота, рвота: нет да	n (%) n (%)	24 (92,3%) 2 (7,7%)	14 (100%) 0	0.533
Снижение зрения: нет да	n (%) n (%)	18 (69,2%) 8 (30,8%)	9 (64,3%) 5 (35,7%)	1
Глазодвигательные нарушения: нет да	n (%) n (%)	23 (88,5%) 3 (11,5%)	9 (64,3%) 5 (35,7%)	0.102
Нарушения слуха: нет да	n (%) n (%)	9 (34,6%) 17 (65,4%)	6 (42,9%) 8 (57,1%)	0.736
Бульбарные симптомы: нет да	n (%) n (%)	24 (92,3%) 2 (7,7%)	14 (100%) 0	0.533
Нарушения речи: нет моторные сенсорные	n (%) n (%) n (%)	26 (100%) 0 0	11 (84,6%) 1 (7,7%) 1 (7,7%)	0.105
Когнитивные нарушения: нет да	n (%) n (%)	17 (65,4%) 9 (34,6%)	4 (28,6%) 10 (71,4%)	0.046
Судорожный синдром: нет да	n (%) n (%)	25 (96,2%) 1 (3,8%)	11 (78,6%) 3 (21,4%)	0.115
Нарушение функции тазовых органов: нет да	n (%) n (%)	25 (96,2%) 1 (3,8%)	13 (92,9%) 1 (7,1%)	1
Нарушения чувствительности: нет да	n (%) n (%)	17 (65,4%) 9 (34,6%)	11 (78,6%) 3 (21,4%)	0.484
Парезы и параличи: нет да	n (%) n (%)	18 (69,2%) 8 (30,8%)	8 (57,1%) 6 (42,9%)	0.501

Продолжение таблицы А.4

1	2	3	4	5
Застойные диски зрительных нервов:				
нет	n (%)	23 (88,5%)	13 (92,9%)	1
да	n (%)	3 (11,5%)	1 (7,1%)	
Нистагм:				
нет	n (%)	16 (61,5%)	10 (71,4%)	0.73
да	n (%)	10 (38,5%)	4 (28,6%)	
Вестибулярные нарушения:				
нет	n (%)	9 (34,6%)	4 (28,6%)	1
да	n (%)	17 (65,4%)	10 (71,4%)	
Гемианопсия:				
нет	n (%)	23 (88,5%)	13 (92,9%)	1
да	n (%)	3 (11,5%)	1 (7,1%)	
Неврологическая динамика после лечения:				
без динамики	n (%)	7 (26,9%)	4 (28,6%)	0.585
положительная	n (%)	18 (69,2%)	8 (57,1%)	
отрицательная	n (%)	1 (3,8%)	2 (14,3%)	
Статус по шкале Karnofsky при последней выписке (%)	n Me SD Min Q1 Me Q3 Max	25 81.2 10.92 50 80 80 90 100	14 75 11.6 50 70 75 80 90	0.106
Статус по шкале Karnofsky на момент наблюдения (%)	n Me SD Min Q1 Me Q3 Max	17 81.76 13.34 50 70 80 90 100	5 74 15.17 50 70 80 80 90	0.353
Летальный исход на момент наблюдения:				
да	n (%)	0	5 (35,7%)	0.005
нет	n (%)	17 (65,4%)	5 (35,7%)	
не известно	n (%)	9 (34,6%)	4 (28,6%)	

Приложение Б

Обобщенная линейная модель

Классический дисперсионный анализ (ANOVA) используется для моделей с $i=1,2,\dots,n_j$ наблюдениями признака Y в $j=1,2,\dots,k$ группах (например, рост пациентов в 2-х группах: мужчины и женщины) в предположении, что для каждой группы j каждое наблюдение Y_{ij} имеет вид:

$$Y_{ij} = \mu_j + \varepsilon_{ij}, \varepsilon_{ij} \sim N(0, \sigma_j^2)$$

и для проверки гипотезы:

$$H_0: \mu_1 = \mu_2 = \dots = \mu_k$$

Обобщенная линейная модель предполагает, что каждое наблюдение Y_{ij} (*зависимая переменная*) линейно зависит от значений переменных X_{ip} , $p = 1, 2, \dots, m$:

$$Y_{ij} = b_{i0} + b_{i1}X_{i1} + b_{i2}X_{i2} + \dots + b_{im}X_{im} + \varepsilon_{ij}$$

где переменные X (*независимые переменные, факторы параметры и т.п.*) могут быть как категориальными, учитывающими группы, классы, категории, так и непрерывными. Это позволяет учитывать неоднородность групп по тем или иным параметрам в дисперсионном анализе (ANCOVA – ковариационный анализ). Кроме того распределения ε_{ij} могут отличаться от нормального распределения.

Кроме сравнения групп, в обобщенной линейной модели могут оцениваться коэффициенты $\{b_j, j = 0, 1, 2, \dots, m\}$ для модели зависимости параметра Y от факторов $\{X_j, j = 1, 2, \dots, m\}$. Для этих коэффициентов определяется их статистическая значимость (вычисление р-значений для проверки гипотез $H_{j0}: b_j = 0, j = 0, 1, 2, \dots, m$), которая показывает значимость влияния соответствующих факторов на целевой параметр. Знаки при коэффициентах показывают прямую (+) или обратную (-) связь зависимой переменной и параметра.

Приложение В

Логистическая регрессия

Предположим, что у нас имеется бинарное (имеющее два исхода) событие (например, наличие или отсутствие осложнения/рецидива, подбрасывание монетки, успешность/неуспешность терапии и т.п.). В серии из некоторого количества наблюдений/экспериментов мы наблюдали определенное количество одного из двух возможных исходов. Тогда точечная оценка вероятности этого исхода получается как доля этого исхода (отношение количества этого исхода к общему количеству наблюдений/экспериментов). Для такой вероятности можно построить 95% доверительный интервал.

Однако подобный подход не дает представления о том, какие факторы могут влиять на эту вероятность. Для подобной задачи используется модель многофакторной логистической регрессии (МЛР)

В основе МЛР лежит оценивание коэффициентов $b_0, b_1, b_2, \dots, b_m$ линейной формы:

$$Y = b_0 + b_1X_1 + b_2X_2 + \dots + b_mX_m$$

в логит-функции:

$$f(Y) = 1/(1-\exp(-Y))$$

которая моделирует вероятность наступления некоторого события при наборе факторов $X_1, X_2, \dots, X_m$. При этом, $\exp(b_i)$ определяет отношение шансов (odds ratio) наступления события при различных значениях фактора X_i : для бинарных факторов – одного значения по отношению к другому, для категориальных факторов – всех значений по отношению к значению реферативной (обычно первой) категории и для непрерывных факторов – отношений шансов на единицу роста фактора.

Для понимания, насколько хорошо выбранный набор факторов соответствует внутренней структуре события, используется ROC (кривая, которая отражает чувствительность и специфичность модели). Для оценки качества модели используется значение AUC для ROC (величина площади под кривой).

СПИСОК ПАЦИЕНТОВ

№ п\п	ФИО	№ и\б	№ п\п	ФИО	№ и\б
1	К-ер С. В.	4184/С2024	21	Ш-ва З. А.	4942/С2020
2	Я-ва Л. Д.	2326/С2024	22	С-ва Л. В.	12281/С2019
3	Т-ва Л. С.	22221/С2023	23	Д-ва А. О.	30498/С2019
4	С-на Е. А.	21299/С2023	24	С-ро А. Э.	31359/С2019
5	П-их М. Ю.	13823/С2023	25	В-ва Е. Н.	28394/С2019
6	Е-ва К. А.	34435/А23	26	Д-ва З. В.	28549/С2019
7	Ж-ий А. Д.	13003/А21	27	Х-ва Р. Д.	24475/С2019
8	Х-ая В. П.	13006/С2022	28	Б-ян Л.	25122/С2019
9	М-ва А. М.	22703/С2021	29	А-ов В. А.	31281/С2019
10	С-ва С. Э.	10047/С2021	30	Д-ов В. А.	12528/С2018
11	С-ко Н. И.	18207/С2021	31	Ф-ва О. И.	1007/С2018
12	Т-ов А. А.	28756/С2021	32	Б-ов Е. М.	8593/17
13	П-ка В. Е.	23448/С2021	33	Т-ин В. В.	29509/С2017
14	А-ва Н. В.	23439/С2021	34	Ф-ва Т. Н.	11312/С2016
15	Ш-ер В. Б.	20102/С2021	35	Д-ва Х. Ю.	19136/А15
16	Б-ва О. В.	18218/С2021	36	Т-ев А. А.	2179 (2011)
17	Б-ва С. Л.	26935/21	37	М-ин В. А.	1355 (2011)
18	П-ин Ю. Г.	15519/С2021	38	П-ва Э. В.	2412 (2011)
19	Е-ко А. П.	17484/С2020	39	Н-ва К. Р.	1113 (2011)
20	Т-ва Г. Е.	26269/С2020	40	М-яш Д. А.	28052/С2020

РОССИЙСКАЯ ФЕДЕРАЦИЯ



СВИДЕТЕЛЬСТВО

о государственной регистрации базы данных

№ 2025620033

**Реестр пациентов с первично-множественными
церебральными опухолями различной гистологической
структуры**

Правообладатель: *Федеральное государственное бюджетное
учреждение «Национальный медицинский
исследовательский центр имени В.А. Алмазова»
Министерства здравоохранения Российской Федерации (RU)*

Авторы: *Воинов Никита Евгеньевич (RU), Улитин Алексей
Юрьевич (RU)*

Заявка № 2024626224

Дата поступления 10 декабря 2024 г.

Дата государственной регистрации

в Реестре баз данных 09 января 2025 г.



*Руководитель Федеральной службы
по интеллектуальной собственности*

документ подписан электронной подписью
Сертификат: 0692676166700056124067010002006
Владелец: **Зубов Юрий Сергеевич**
Действителен с 01.01.2024 по 03.10.2025

Ю.С. Зубов

РОССИЙСКАЯ ФЕДЕРАЦИЯ

**RU2023621571**

**ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ
ГОСУДАРСТВЕННАЯ РЕГИСТРАЦИЯ БАЗЫ ДАННЫХ, ОХРАНЯЕМОЙ
АВТОРСКИМИ ПРАВАМИ**

Номер регистрации (свидетельства):
2023621571

Дата регистрации: 18.05.2023

Номер и дата поступления заявки:
2023621201 02.05.2023

Дата публикации и номер бюллетеня:
18.05.2023 Бюл. № 5

Контактные реквизиты:
нет

Автор(ы):

Куканов Константин Константинович (RU),
Ушанов Всеслав Всеволодович (RU),
Воинов Никита Евгеньевич (RU)

Правообладатель(и):

Федеральное государственное бюджетное
учреждение «Национальный медицинский
исследовательский центр имени В.А. Алмазова»
Министерства здравоохранения Российской
Федерации (RU)

Название базы данных:

Регистр пациентов с рецидивом и продолженным ростом интракраниальных менингиом

Реферат:

База данных предназначена для сбора, хранения и анализа информации о пациентах с рецидивом, продолженным ростом интракраниальных менингиом. База данных содержит следующую информацию: половозрастная характеристика, жалобы, анамнез, данные неврологического осмотра, особенности течения заболевания, результаты инструментального обследования, адьювантного и хирургического лечения. БД обеспечивает наблюдение пациентов с рецидивом и продолженным ростом менингиом, содержит данные о ближайшей и отдаленной эффективности и осложнениях различных методов лечения. Может использоваться с исследовательской целью для выявления факторов неблагоприятного течения заболевания, модификации подхода к тактике лечения. База данных содержит закодированные данные о пациентах. Пополнение базы данных происходит еженедельно. В базе данных осуществляется поиск, просмотр, добавление, обновление материалов. Тип ЭВМ: IBM PC-совмест. ПК. ОС: Windows.

Вид и версия системы управления базой данных: Excel 2016

Объем базы данных: 319 КБ

РОССИЙСКАЯ ФЕДЕРАЦИЯ

**RU2022622249**

**ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ
ГОСУДАРСТВЕННАЯ РЕГИСТРАЦИЯ БАЗЫ ДАННЫХ, ОХРАНЯЕМОЙ
АВТОРСКИМИ ПРАВАМИ**

Номер регистрации (свидетельства):
2022622249
Дата регистрации: 14.09.2022
Номер и дата поступления заявки:
2022622152 07.09.2022
Дата публикации и номер бюллетеня:
14.09.2022 Бюл. № 9

Автор(ы):
Пищулов Константин Анатольевич (RU),
Симакова Мария Александровна (RU),
Мельничникова Ольга Сергеевна (RU),
Воинов Никита Евгеньевич (RU),
Скляр Софья Сергеевна (RU),
Пархоменко Софья Иосифовна (RU),
Моисеева Ольга Михайловна (RU)
Правообладатель(и):
федеральное государственное бюджетное
учреждение «Национальный медицинский
исследовательский центр имени В.А. Алмазова»
Министерства здравоохранения Российской
Федерации (RU)

Название базы данных:

Регистр пациентов с глиальными опухолями центральной нервной системы

Реферат:

База данных предназначена для сбора, хранения и анализа различных факторов риска развития венозных тромбоэмболических осложнений у пациентов с глиальными опухолями центральной нервной системы, а также сведений о проводимом нейрохирургическом и медикаментозном лечении. Структура базы позволяет выделить основные факторы развития тромбоэмболических осложнений. База содержит также ряд дополнительных показателей лабораторной диагностики состояния системы гемостаза и профиля циркулирующих микровезикул у пациентов. Анализ этих данных позволит создать калькулятор риска развития венозных тромбоэмболических осложнений у данной категории пациентов. БД может использоваться врачами кардиологами, нейрохирургами, и специалистами других областей. Объем базы данных может непрерывно пополняться за счет увеличения числа больных и длительности их наблюдения. Тип ЭВМ: IBM PC-совмест. ПК; ОС: Windows.

Вид и версия системы управления базой данных: Excel 2010

Объем базы данных: 1,2 МБ

РОССИЙСКАЯ ФЕДЕРАЦИЯ

**RU2025695062**

**ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ
ГОСУДАРСТВЕННАЯ РЕГИСТРАЦИЯ ПРОГРАММЫ ДЛЯ ЭВМ**

Номер регистрации (свидетельства):
2025695062
Дата регистрации: 10.12.2025
Номер и дата поступления заявки:
2025693999 25.11.2025
Дата публикации и номер бюллетеня:
10.12.2025 Бюл. № 12

Автор(ы):
Куканов Константин Константинович (RU),
Воинов Никита Евгеньевич (RU),
Самочерных Константин Александрович (RU),
Калиниченко Александр Николаевич (RU),
Болозя Мария Александровна (RU),
Садекова Алина Тимуровна (RU),
Агапова Ксения Игоревна (KZ)

Правообладатель(и):
Федеральное государственное бюджетное
учреждение «Национальный медицинский
исследовательский центр имени В.А. Алмазова»
Министерства здравоохранения Российской
Федерации (RU)

Название программы для ЭВМ:

Программа прогнозирования рецидивирования интракраниальных менингиом

Реферат:

Программа предназначена для помощи медицинским специалистам в прогнозировании рецидивирования интракраниальных менингиом. Область применения - нейрохирургия. Основные возможности программы включают: создание и ведение профилей пациентов в базе данных, ввод данных о анамнезе, клинической картине, радикальности операции и показателях гистологического, иммуногистохимического профиля менингиом, оценку риска рецидива заболевания, отображение статистических данных в табличном и графическом виде, отправку уведомлений о результатах оценки для врачей, сохранение полученной информации в базе данных на сервере. Тип ЭВМ: IBM PC-совмест. ПК; ОС: Windows 10 и выше.

Язык программирования: Python

Объем программы для ЭВМ: 7,6 Кб



АКТ ВНЕДРЕНИЯ результатов научно-исследовательской работы

Название предложения для внедрения: Улучшение результатов нейрохирургического лечения пациентов с первично-множественными церебральными опухолями различного гистологического типа.

Автор предложения: Воинов Никита Евгеньевич, врач-нейрохирург

Название темы исследования, при выполнении которого выполнено предложение: «Особенности диагностики и тактика хирургического лечения пациентов с первично-множественными церебральными опухолями различного гистологического типа».

Предложение усовершенствует: Алгоритм лечения пациентов с первично-множественными церебральными опухолями различного гистологического типа.

Форма внедрения: Предложение реализовано в сфере практического здравоохранения, медицинской науки в виде докладов и обучения специалистов.

Уровень внедрения: Местный

Наименование учреждения и его подразделения, где данное предложение используется: СПб ГБУЗ «Елизаветинская больница», нейрохирургические отделения №1 и №2.

Краткое заключение об эффективности, пользе предложения: Разработанный способ тактики лечения пациентов с первично-множественными церебральными опухолями различных гистологических типов отражает в себе комплексный и последовательный подход в принятии терапевтического решения на основе принципа «симптомогенности» и позволяет стратифицировать приоритет хирургического вмешательства каждой из опухолей.

Заместитель главного врача по хирургии
СПб ГБУЗ «Елизаветинская больница»

к.м.н. Д.А. Чернышев

Заведующий нейрохирургическим отделением №1
СПб ГБУЗ «Елизаветинская больница»

В.В. Хубеев

Заведующий нейрохирургическим отделением №2
СПб ГБУЗ «Елизаветинская больница»

к.м.н. А.В. Щербинин

«УТВЕРЖДАЮ»
 Главный врач СПб ГБУЗ
 «Городская Мариинская больница»
 к.м.н. Реутский И.А.
 04.06.2025г

АКТ ВНЕДРЕНИЯ

Результатов научно-исследовательской работы

Название предложения для внедрения: Улучшение результатов нейрохирургического лечения пациентов с первично-множественными церебральными опухолями различного гистологического типа.

Автор предложения: Воинов Никита Евгеньевич, врач-нейрохирург

Название темы исследования, при выполнении которого выполнено предложение: «Особенности диагностики и тактика хирургического лечения пациентов с первично-множественными церебральными опухолями различного гистологического типа».

Предложение усовершенствует: Алгоритм лечения пациентов с первично-множественными церебральными опухолями различного гистологического типа.

Форма внедрения: Предложение реализовано в сфере практического здравоохранения, медицинской науки в виде докладов и обучения специалистов.

Уровень внедрения: Местный

Наименование учреждения и его подразделения, где данное предложение используется: СПб ГБУЗ «Городская Мариинская больница», нейрохирургическое отделение

Краткое заключение об эффективности, пользе предложения: Разработанный способ тактики лечения пациентов с первично-множественными церебральными опухолями различных гистологических типов отражает в себе комплексный и последовательный подход в принятии терапевтического решения на основе принципа «симптомогенности» и позволяет стратифицировать приоритет хирургического вмешательства каждой из опухолей.

Заведующий нейрохирургическим отделением
 СПб ГБУЗ «Городская Мариинская больница»



к.м.н., Павлов О.А.

«УТВЕРЖДАЮ»

Заместитель федерального директора по научной работе ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России, член-корреспондент РАН, профессор, д.м.н.,
Конради А.О. «15» 05 2023 г.

АКТ О ВНЕДРЕНИИ РЕЗУЛЬТАТОВ В ПРАКТИКУ НАУЧНОЙ РАБОТЫ

1. Название предложения для внедрения: улучшение результатов лечения пациентов с первично-множественными церебральными опухолями различного гистологического типа на основе анализа особенностей диагностики и клинической картины заболевания.
2. Краткая аннотация: Первично-множественные церебральные опухоли различных гистологических типов представляют собой плохо изученную группу нейроонкологических заболеваний. Развитие у одного пациента нескольких патологических образований становится клинической проблемой, т.к. подобные ситуации не регламентируются рекомендациями, и врачу приходится принимать решение, опираясь лишь на свой собственный опыт и здравый смысл. Произведена оценка клиническая оценка пациентов данной когорты. Применение результатов проведенного исследования, позволяет улучшить диагностику и лечение пациентов с первично-множественными церебральными опухолями различных гистологических типов.
3. Эффект от внедрения: предложение усовершенствует существующий диагностический комплекс, алгоритм лечебной тактики пациентов с первично-множественными церебральными опухолями различного гистологического типа.
4. Место и время использования предложения: Результаты научно-исследовательской работы доложены на заседаниях НКО Нейроонкологии «РНХИ им. проф. А. Л. Поленова» филиал ФГБУ «НМИЦ» имени В. А. Алмазова.
5. Форма внедрения: предложение реализовано в сфере практического здравоохранения в виде докладов, лекций, обучения специалистов.
6. Название темы исследования, при выполнении которого сделано предложение: «Особенности диагностики и тактики нейрохирургического лечения пациентов с первично-множественными церебральными опухолями различного гистологического типа».

Директор «РНХИ им. проф. А. Л. Поленова»
(филиал ФГБУ «НМИЦ» имени В. А. Алмазова)

Главный научный сотрудник НКО Нейроонкологии
«РНХИ им. проф. А. Л. Поленова»
(филиал ФГБУ «НМИЦ» имени В. А. Алмазова)

д.м.н. К. А. Самочерных

д.м.н., проф. В. Е. Олюшин

«15» 05 2023 г.

«УТВЕРЖДАЮ»

Первый заместитель генерального директора ФГБУ
«НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России.

Карпенко М.А. «15» 05 2022 7 г.



АКТ О ВНЕДРЕНИИ РЕЗУЛЬТАТОВ В ПРАКТИКУ ЛЕЧЕБНОЙ РАБОТЫ

1. Название предложения для внедрения: улучшение результатов лечения пациентов с первично-множественными церебральными опухолями различного гистологического типа на основе анализа особенностей диагностики и клинической картины заболевания.
2. Краткая аннотация: Первично-множественные церебральные опухоли различных гистологических типов представляют собой плохо изученную группу нейроонкологических заболеваний. Развитие у одного пациента нескольких патологических образований становится клинической проблемой, т.к. подобные ситуации не регламентируются рекомендациями, и врачам приходится принимать решение, опираясь лишь на свой собственный опыт и здравый смысл. Произведена оценка клиническая оценка пациентов данной когорты. Применение результатов проведенного исследования, позволяет улучшить диагностику и лечение пациентов с первично-множественными церебральными опухолями различных гистологических типов.
3. Эффект от внедрения: предложение усовершенствует существующий диагностический комплекс, алгоритм лечебной тактики пациентов с первично-множественными церебральными опухолями различного гистологического типа.
4. Место и время использования предложения: Результаты научно-исследовательской работы внедрены в практическую деятельность нейрохирургического отделения №4 филиала РНХИ им. проф. А. Л. Поленова ФГБУ «НМИЦ им В.А. Алмазова» МЗ РФ с 2022/2023 учебного года.
5. Форма внедрения: предложение реализовано в сфере практического здравоохранения в виде докладов, лекций, обучения специалистов.
6. Название темы исследования, при выполнении которого сделано предложение: «Особенности диагностики и тактики нейрохирургического лечения пациентов с первично-множественными церебральными опухолями различного гистологического типа».

Директор «РНХИ им. проф. А. Л. Поленова»
(филиал ФГБУ «НМИЦ» имени В. А. Алмазова)

д.м.н. К. А. Самочерных

Заведующий нейрохирургическим отделением №4
«РНХИ им. проф. А. Л. Поленова»
(филиал ФГБУ «НМИЦ» имени В. А. Алмазова)

к.м.н. Б. И. Сафаров

«15» 05 2022 7