

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

На правах рукописи

САМОЧЕРНЫХ
НИКИТА КОНСТАНТИНОВИЧ

АГРЕССИВНЫЕ МЕНИНГИОМЫ: КЛИНИКО-МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ
КОРРЕЛЯЦИИ И СТРАТЕГИЯ ЛЕЧЕНИЯ

3.1.10. Нейрохирургия

ДИССЕРТАЦИЯ
на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
доктор медицинских наук, доцент
Гуляев Дмитрий Александрович

Санкт-Петербург

2026

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	4
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	15
1.1 Менингиомы: общая характеристика и классификация	15
1.2 Современное представление об агрессивных менингиомах	20
1.3 Особенности нейровизуализации агрессивных менингиом	26
1.4 Опции в лечении агрессивных менингиом.....	31
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	36
2.1 Общая характеристика клинического материала	36
2.2 Клиническое обследование и оценка неврологического статуса.....	45
2.3 Технические средства	46
2.4 Нейровизуализационные методы	46
2.5 Гистологические, иммуногистохимические и молекулярно-генетические методы исследования.....	51
2.6 Аспекты хирургического лечения и интраоперационных характеристик опухолей	53
2.7 Статистическая обработка данных	56
ГЛАВА 3. МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ АГРЕССИВНЫХ МЕНИНГИОМ	58
3.1 Значение делеции гена CDKN2A для стратификации интракраниальных менингиом	59
3.2 Сравнительная оценка Ki-67 и FOXM1 при агрессивных менингиомах	73
3.3 Результат количественной оценки экспрессии SSTR2 методом иммуногистохимии	82
3.4 Резюме	85
ГЛАВА 4. ДИАГНОСТИКА И ОСОБЕННОСТИ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ АГРЕССИВНЫХ МЕНИНГИОМ.....	89
4.1 Сравнительный анализ нейрохирургического лечения пациентов с агрессивными и с “классическими” доброкачественными формами	89

4.2 Визуализация экспрессии <i>SSTR2</i> с использованием ПЭТ-КТ с ^{68}Ga -DOTA-TATE/DOTA-NOC.....	99
4.3 Хирургическая резекции и реконструкция.....	101
4.4 Роль ПЭТ-КТ с ^{68}Ga -DOTA-TATE/DOTA-NOC в хирургическом лечении агрессивных менингиом	106
4.5 Использование ПЭТ-КТ с ^{68}Ga -DOTA-TATE/DOTA-NOC для локального контроля агрессивных менингиом и выполнения стереотаксической радиохирургии	112
4.6 Резюме	114
ГЛАВА 5. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ.....	116
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	126
ВЫВОДЫ	129
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	130
ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ	132
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....	133
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	134
ПРИЛОЖЕНИЕ	149

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

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

В связи с вышеприведенным, в нейроонкологии на текущий момент фактически сформировались ряд неклассификационных подгрупп менингиом, которые сформированы по особенностям их происхождения, клинического течения или биологического поведения. К ним можно отнести радиоиндуцированные менингиомы, множественные менингиомы, детские менингиомы, менингиомы в структуре факоматозов, прежде всего NF2-ассоциированные опухоли. Появление таких подгрупп свидетельствует о стремлении клиницистов и исследователей выйти за рамки исключительно морфологического описания и выделить клинически значимые варианты заболевания (Ruttledge M. H. et al., 1994; Sheikh B. Y. et al., 1996; Goutagny S. et al., 2012; Agnihotri S. et al., 2017; Lee S. et al., 2019;

Wagener K. et al., 2023).

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

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

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

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

Степень разработанности темы исследования

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

Хирургические аспекты лечения менингиом были описаны в клинических исследованиях, которые продемонстрировали важность радикальной первичной резекции и эффективность комбинированных методов лечения (Simpson D., 1957; Oya S. et al., 2012; Komotar R. J. et al., 2012; Yamamoto J. et al., 2017; Коновалов А. Н. и др., 2013). В то же время отмечалось отсутствие исследований, посвященных долгосрочным результатам применения современных методик, а также не рассматривались молекулярные и нейровизуализационные характеристики опухоли (Rogers L. et al., 2015; Hwang W. L. et al., 2016; Goldbrunner R. et al., 2021).

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

Цель исследования

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

Задачи исследования

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

Научная новизна

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

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

увеличить объем резекции и добиться «чистого края».

На основании проведенного нами генетического анализа впервые было показано ограничение традиционного маркера *Ki-67* в иммуногистохимической оценке пролиферативной активности этой группы больных. В группах агрессивных и классических менингиом Grade 1 - медианные значения *Ki-67* были сопоставимы (7,5% и 7,0% соответственно; $p=0,112$), без значимых различий по гистологическим подтипам. Впервые было выявлено, что в отличие от *Ki-67*, в группе клинически агрессивных менингиом медиана *FOXМ1* достигла 90%, независимо от гистологического подтипа ($p=0,191$), в то время как в классических доброкачественных опухолях она была минимальной (медиана 0%). Межгрупповые различия оказались статистически значимыми ($p<0,001$), подчеркивая роль *FOXМ1* как маркера активации программ инвазивного роста, репарации ДНК и эпителиально-мезенхимального перехода.

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

Теоретическая и практическая значимость работы

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

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

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

Исследование менингиом, отличающихся прежде всего агрессивным

поведением, показали свою важность, поскольку именно в них обнаруживают себя основные закономерности опухолевой прогрессии (молекулярные, генетические и клеточные процессы, лежащие в основе перехода от сравнительно индолентного течения к клинически злокачественному фенотипу). В анализируемых случаях отчетливо показаны механизмы, связанные с утратой контроля над пролиферацией, нарастанием инвазивных свойств и развитием устойчивости к лучевой терапии. В этом отношении агрессивные менингиомы должны рассматриваться как своеобразная естественная модель, позволяющая приблизиться к пониманию ключевых звеньев и внутренних закономерностей онкогенеза всей группы этих опухолей, приближая тем самым решение фундаментальных вопросов.

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

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

Методология и методы исследования

Проведен анализ результатов хирургического лечения 89 пациентов с менингиомами в возрасте от 22 лет до 80 лет, находившихся в ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России с 2015 по 2024гг. и проходивших контрольные обследования в последующие месяцы до 31 декабря 2025г.

Методы исследования были направлены на изучение клинических и нейровизуализационных проявлений при менингиомах с агрессивным ростом, определение допустимой степени радикальности удаления опухоли при различных ее локализациях, определение агрессивного течения опухоли, влияние ее на прогноз, определение эффективности применяемого хирургического лечения и его оптимизация.

Объекты исследования: пациенты с менингиомами Grade 1, Grade 2 и Grade 3, компьютерные и магнитно-резонансные томограммы, данные позитронно-

эмиссионной томографии, данные патоморфологических исследований.

Предмет исследования: результаты хирургического лечения пациентов с агрессивными менингиомами, данные патоморфологических исследований и катамнеза. Проводилось изучение доступной отечественной и иностранной литературы, посвященной данной проблеме и составлялся дизайн исследования. Производился отбор и включение в исследование пациентов, их нейрохирургическое лечение, по ходу которого оценивались и изучались результаты применяемых методов лечения. Выполнялся анализ полученных данных при выявлении статистически значимой зависимости о достоверности прогностических факторов эффективности хирургического лечения пациентов с агрессивными менингиомами.

Положения, выносимые на защиту

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

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

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

Степень достоверности и апробация результатов

Достоверность полученных результатов основана на большом клиническом материале (89 больных). Для решения поставленных задач сформулированы адекватные критерии отбора больных. Результаты клинического и

инструментального обследования, а также исходы хирургического лечения оценивались, исходя из общепринятых шкал и классификаций, стандартизированных методик. Достоверность полученных результатов подтверждена соответствующими методами статистического анализа, который проводился на основе имеющихся таблиц - значений в генеральной совокупности путем построения таблиц сопряженности и построения выборочных графиков для первоначальной оценки распределения признаков. Диссертация хорошо иллюстрирована, рисунки и таблицы наглядны. Заключение и практические рекомендации отражают результаты проведенного исследования, позволяют считать поставленные в работе задачи решенными, являются научно обоснованными. Выводы логично вытекают из поставленных задач и являются убедительными. Степень достоверности результатов исследования высока и подтверждена актом проверки первичной документации.

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

Личный вклад автора

Тема и план диссертации, ее содержание и дизайн исследования разработаны лично автором. Автор самостоятельно обосновал актуальность темы диссертации, определил цель, задачи научного исследования. Автор проанализировал результаты неврологического осмотра, лучевых методов обследования,

проведенного хирургического лечения и результаты патоморфологических исследований. Диссертантом лично проведен поиск и анализ 145 литературного источника, посвященных диагностике и лечению агрессивных менингиом. Им разработана формализованная карта анализа клинических сведений, сформулированы критерии отбора больных, самостоятельно отобраны 89 историй болезни пациентов. Результаты исследования тщательно проанализированы, творчески обобщены, критически обсуждены и сопоставлены с литературными данными, также написан текст диссертации и автореферат. Сформулированы важные для нейрохирургии выводы и практические рекомендации. Личное участие автора в выполнении исследования подтверждено актом проверки первичной документации и актами внедрения.

Внедрение результатов работы в практику

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

Научные публикации

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

Объем и структура диссертации

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

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1 Менингиомы: общая характеристика и классификация

Менингиомы представляют собой группу преимущественно доброкачественных, медленно растущих опухолей, развивающихся из оболочек головного мозга. Термин «менингиома», а также анатомическая классификация данных опухолей, применяемая в современной нейроонкологии, были введены американским нейрохирургом Г. Кушингом в 1922 году (Cushing H., 1922).

Первичные опухоли центральной нервной системы составляют около 2 % всех опухолей человека. По данным CBTRUS (Central Brain Tumor Register of the United States), их заболеваемость достигает 21,4 случая на 100 000 населения (Ostrom Q.T. et al., 2021).

В структуре интракраниальных новообразований у взрослого населения менингиомы составляют от 18 до 34 % и занимают первое место среди всех внутричерепных опухолей. Частота их выявления в популяции варьирует от 2,3 до 7,8 случая, в среднем около 5 случаев на 100 000 человек в год (Тиглиев Г. С. и соавт., 2001; Коновалов А. Н. и соавт., 2013; Bondy M., Ligon B. L., 1996; Wiemels J. et al., 2010; Louis D. N. et al., 2016; Ostrom Q. T. et al., 2021; Fan Y. et al., 2022). В США менингиомы составляют приблизительно 35 % всех первичных интракраниальных опухолей (Ostrom Q. T. et al., 2021). По данным эпидемиологических исследований в Санкт-Петербурге, менингиомы являются наиболее часто диагностируемыми гистологическими вариантами опухолей ЦНС с частотой 1,75 на 100 000 населения, тогда как для злокачественных (анапластических) менингиом данный показатель составляет 0,1 на 100 000 (Улитин А. Ю. и соавт., 2005).

Максимальная частота выявления менингиом приходится на пятое-шестое десятилетия жизни. У женщин данные опухоли диагностируются значительно чаще, чем у мужчин, при среднем соотношении от 1,5:1 до 3:1 (Тиглиев Г. С. и

соавт., 2001; Улитин А. Ю. и соавт., 2005; Korhonen K. et al., 2006; Shu X. et al., 2019; Ostrom Q. T. et al., 2021; Louis D. N. et al., 2021).

В детском возрасте менингиомы встречаются значительно реже, чем у взрослых, и составляют небольшую долю среди первичных новообразований центральной нервной системы. Существенной особенностью данной возрастной группы является частая ассоциация менингиом с нейрофиброматозом II типа, а также более сложное клиническое течение по сравнению со взрослыми пациентами. Ряд авторов отмечает, что менингиомы у детей нередко характеризуются более агрессивным ростом и склонностью к рецидивированию, что обуславливает менее благоприятный прогноз и повышенные требования к тактике лечения (Sheikh B. Y. et al., 1996).

Несмотря на большое количество исследований, вопросы эпидемиологии рецидивов и продолженного роста менингиом до настоящего времени остаются дискуссионными. В частности, центральный реестр опухолей головного мозга США (CTBRUS) учитывает количество пациентов, а не число опухолей, что ограничивает возможность точной оценки частоты рецидивов и продолженного роста новообразований (Ostrom Q. T. et al., 2021).

В ряде публикаций анализируются как первичные случаи менингиом, так и эпизоды рецидива или продолженного роста опухоли, их суммарная частота колеблется в пределах 14–33 % (Violaris K. et al., 2012; Goldbrunner R. et al., 2016; Ostrom Q. T. et al., 2021).

Формируется особая когорта опухолей, которая не может быть в полной мере отнесена к злокачественным, но и не соответствует классическим представлениям о доброкачественных образованиях с предсказуемым течением и стабильным прогнозом (Rogers L. et al., 2015; Hortobágyi T. et al., 2016; Young I. M. et al., 2021). Эти новообразования характеризуются быстрым деструктивным ростом, широким распространением в пределах и за пределами мозговых оболочек, а также склонностью к частым рецидивам с короткими периодами ремиссии. В литературе для обозначения данной группы все чаще используется термин «агрессивные менингиомы», подчеркивающий ключевую особенность этих опухолей -

клиническую непредсказуемость, не коррелирующую с морфологическими характеристиками по данным стандартного гистологического исследования (Oya S. et al., 2012; Marciscano A. E. et al., 2016; Young I. M. et al., 2021).

Особого внимания заслуживают менингиомы основания черепа, для которых характерен инвазивный рост с вовлечением вещества мозга, твердой мозговой оболочки и прилежащих костных структур с формированием гиперостозов и экстракраниальных узлов. Наиболее выраженные инфильтративные изменения отмечаются при локализации опухолей в области ольфакторной ямки, крыльев основной кости и основания средней черепной ямки. Частое вовлечение кавернозного синуса и магистральных мозговых сосудов существенно ограничивает возможности радикального хирургического лечения, вследствие чего частота продолженного роста менингиом данной локализации достигает около 45 % (Тиглиев Г. С. и соавт., 2001; Бекашев А. Х. и соавт., 2011).

Высокая частота рецидивов и продолженного роста интракраниальных менингиом, а также невозможность тотального удаления опухоли при инфильтративном характере роста и выраженной спаянности с сосудисто-невральными структурами нередко значительно снижает эффективность хирургического лечения (Коновалов А. Н. и соавт., 2013; Черехаев В. А. и соавт., 2013; Rogers L. et al., 2015; Hortobagyi T. et al., 2016). В связи с этим актуальной представляется разработка и внедрение адьювантных методов лечения, направленных на профилактику рецидивирования, включая современные подходы к таргетной терапии (Rogers L. et al., 2015; Goldbrunner R. et al., 2021).

В настоящее время менингиомы преимущественно рассматриваются как доброкачественные опухоли центральной нервной системы. Вместе с тем уже давно признается выраженная биологическая гетерогенность данной группы опухолей, в связи с чем клиническое течение и прогноз заболевания в ряде случаев остаются трудно предсказуемыми. Хотя значительная часть менингиом характеризуется медленным ростом и поддается радикальному хирургическому лечению, соответствуя гистологически 1 степени злокачественности по классификации Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), определяется

существенная доля опухолей, ассоциированных с повышенной заболеваемостью и смертностью (Тиглиев Г. С. и соавт., 2001; Бекашев А. Х. и соавт., 2011; Young I. M. et al., 2021).

Согласно классификации Всемирной организации здравоохранения, выделяют 15 гистологических подтипов менингиом и три степени анаплазии (Grade 1, 2 и 3), основанные на совокупности гистологических критериев. По степени дифференцировки менингиомы подразделяются на доброкачественные (типические) Grade 1, атипические Grade 2, обладающие промежуточными признаками между доброкачественными и злокачественными формами, и анапластические (злокачественные) Grade 3 (Louis D. N. et al., 2016; Louis D. N. et al., 2021).

В пятой редакции классификации ВОЗ (2021) менингиома рассматривается как единый тип опухоли с широким морфологическим спектром, представленным 15 подтипами. При этом подчеркивается, что критерии отнесения опухоли к атипической или анапластической форме (2 или 3 степень) должны применяться независимо от морфологического подтипа. Как и в предыдущих версиях классификации, хордоидная и светлоклеточная менингиомы характеризуются более высоким риском рецидива по сравнению с типичными менингиомами 1 степени и в связи с этим отнесены ко 2 степени злокачественности. В то же время авторы подчеркивают необходимость проведения более масштабных и проспективных исследований для подтверждения обоснованности данного подхода и выявления дополнительных прогностических биомаркеров (Louis D. N. et al., 2021).

В последние годы все большее значение в классификации и градации менингиом придается молекулярным биомаркерам, включая мутации SMARCE1 (характерные для светлоклеточного подтипа), VAP1 (рабдоидный и папиллярный подтипы), мутации KLF4/TRAF7 (секреторный подтип), мутации промотора TERT и/или гомозиготные делеции CDKN2A/B (менингиомы 3 степени по ВОЗ), потерю ядерной экспрессии H3K27me3, ассоциированную с неблагоприятным прогнозом, а также данные профилирования метилома, позволяющие выделять

прогностически значимые подтипы опухолей (Viaene A. N. et al., 2019; Sievers P. et al., 2020; Brastianos P. K. et al., 2013; Maas S. L. N. et al., 2021; Louis D. N. et al., 2021).

Достижения последних лет в области молекулярной биологии, геномики и эпигенетики позволили существенно углубить понимание онкогенеза менингиом (Mawrin C., Perry A., 2010; Olar A. et al., 2017; Suppiah S. et al., 2019; Maas S. L. N. et al., 2021). Идентифицирован ряд повторяющихся драйверных мутаций и хромосомных перестроек, ассоциированных с определенными клинико-патологическими фенотипами, локализацией опухоли и особенностями течения заболевания. Выделены молекулярные подтипы менингиом, различающиеся по профилю экспрессии транскрипционных и рецепторных факторов, уровню пролиферации и степени злокачественности, что открывает новые возможности для персонализированного подхода к терапии (Тиглиев Г. С. и соавт., 2004; Kajimoto Y. et al, 2007; Lou E. et al., 2012; Shaikh N. et al., 2018; Severi S. et al., 2024; Shahdeo D. et al., 2025).

Таким образом, гистологическая классификация менингиом в совокупности с молекулярными характеристиками позволяет в определенной степени прогнозировать клиническое течение заболевания и выбирать тактику лечения. В частности, менингиомы 1 степени, как правило, рецидивируют локально в области первичного опухолевого очага, тогда как опухоли более высокой степени анаплазии способны к агрессивному росту и диссеминации по краниоспинальной системе. Данная система лежит в основе клинических рекомендаций, предполагая преимущественно хирургическое лечение при 3 степени анаплазии и комбинированный подход при 3 степени.

В то же время оценка степени анаплазии основывается главным образом на патоморфологических критериях, отражающих выраженность процессов дедифференцировки опухоли. Даже при наличии значительного опыта патоморфологической диагностики менингиом нередко возникают трудности в интерпретации морфологических признаков и расхождения в заключениях между

специалистами, что обусловлено субъективностью оценки и недостаточной четкостью критериев, особенно в пограничных случаях.

1.2 Современное представление об агрессивных менингиомах

Несмотря на то, что менингиомы WHO Grade 1 традиционно рассматриваются как доброкачественные опухоли, в современной литературе показано, что значительная часть таких новообразований характеризуется клинически агрессивным течением и склонностью к рецидивированию, что обусловлено совокупностью клинических, морфологических и молекулярных факторов риска (Рудько А. С. и соавт., 2017; Rogers L. et al., 2015; Olar A. et al., 2017; Barresi V. et al., 2018; Youngblood M. W. et al., 2021; Maas S. L. N. et al., 2021). Отмечено, что даже при радикальном хирургическом удалении часть менингиом Grade 1 демонстрирует высокий риск рецидива, особенно при наличии повышенной пролиферативной активности и отдельных морфологических признаков, не достигающих формальных критериев атипии (Barresi V. et al., 2018; Olar A. et al., 2017; Rogers L. et al., 2015).

К числу клинических факторов, ассоциированных с агрессивным течением менингиом Grade 1-2, относятся объем хирургической резекции при первичной операции, анатомическая локализация опухоли и показатели клеточной пролиферации (Тиглиев Г. С. и соавт., 2001; Бекашев А. Х. и соавт., 2011; Simpson D., 1957; Violaris K. et al., 2012; Rogers L. et al., 2015). В частности, неполная резекция, локализация в области основания черепа и задней черепной ямки, а также повышенные значения индекса Ki-67 рассматриваются как независимые предикторы рецидивирования даже при формально низкой степени злокачественности опухоли (Бекашев А. Х. и соавт., 2011; Simpson D., 1957; Oya S. et al., 2012; Barresi V. et al., 2018; Mizrachi M. et al., 2024).

Ряд исследований подчеркивает, что отдельные гистологические особенности, не приводящие к повышению степени WHO, могут коррелировать с

неблагоприятным клиническим течением. К таким признакам относят повышенную клеточность, очаговое нарушение архитектуры опухоли, локальные зоны некроза и неравномерное распределение митотической активности, что отражает внутриопухолевую гетерогенность и может приводить к недооценке биологического потенциала опухоли при стандартном патоморфологическом исследовании (Бывальцев В. А. и соавт., 2016; Olar A. et al., 2017; Góes P. et al., 2018; Thirimanne H. N. et al., 2024).

В последние годы существенное внимание уделяется молекулярно-генетическим факторам как детерминантам агрессивного поведения менингиом Grade 1-2. Показано, что мутации гена NF2 ассоциированы с более высокой частотой рецидивов и неблагоприятным прогнозом, что связывают с выраженной хромосомной нестабильностью и активацией пролиферативных сигнальных путей. Указанные изменения могут определять агрессивное течение заболевания даже при отсутствии морфологических признаков высокой степени анаплазии (Yang H. W. et al., 2017; Youngblood M. W. et al., 2021; Maas S. L. N. et al., 2021).

Дополнительное прогностическое значение приобретают современные молекулярные классификации менингиом, основанные на профилировании метилирования ДНК и комплексной оценке геномных нарушений. Согласно данным недавних исследований, такие молекулярные подходы позволяют выделять подгруппы опухолей с высоким риском рецидива независимо от формальной степени WHO, что существенно расширяет возможности прогностической стратификации пациентов (Brastianos P. K. et al., 2013; Vasudevan H. N. et al., 2020; Sievers P. et al., 2020; Youngblood M. W. et al., 2021; Maas S. L. N. et al., 2021).

Современные взгляды на агрессивное клиническое течение менингиом WHO Grade 1–2 основываются на понимании того, что формальная морфологическая классификация не всегда отражает истинный биологический потенциал опухоли (Бекашев А. Х. и соавт., 2011; Marciscano A. E. et al., 2016; Olar A. et al., 2017; Young I. M. et al., 2021). Комплексная оценка клинических факторов, морфологических особенностей и молекулярно-генетических изменений рассматривается как

наиболее перспективный подход к прогнозированию течения заболевания и обоснованию индивидуализированной стратегии лечения данной категории пациентов (Oya S. et al., 2012; Olar A. et al., 2017; Goldbrunner R. et al., 2021; Mirian C. et al., 2020).

Ген нейрофиброматоза II типа (NF2) стал первым геном, с которым была установлена взаимосвязь с развитием менингиом (Rutledge M. H. et al., 1994; Mawrin C., Perry A., 2010; Lee S. et al., 2019). Он остается наиболее часто выявляемым генетическим нарушением при спорадических менингиомах, включая короткие структурные варианты и изменения числа копий, и обнаруживается приблизительно у 60 % всех случаев менингиом. Ген NF2, расположенный на хромосоме 22q12.2, кодирует белок мерлин, который в неменингиомных клетках участвует в ингибировании сигнальных путей PI3K/Akt, Raf/MEK/ERK и mTOR (Mawrin C., Perry A., 2010; Lee S. et al., 2019). В клетках менингиом утрата функции мерлина может быть ассоциирована с гиперэкспрессией yes-associated protein1 (YAP1) и дерегуляцией сигнального пути Hippo, что приводит к усиленной клеточной пролиферации и росту, независимому от адгезии. Потеря NF2/мерлина также может повышать порог апоптоза в клетках менингиомы и снижать их чувствительность к цитотоксической терапии за счет регуляторных путей экспрессии генов, опосредованных интерферон-регулирующими факторами (Mawrin C., Perry A., 2010; Yang H. W. et al., 2012). Вследствие этого менингиомы с нарушениями NF2 характеризуются более высоким риском принадлежности к опухолям высокой степени злокачественности и более агрессивным биологическим поведением, хотя доброкачественные варианты с мутациями NF2 также встречаются (Goutagny S. et al., 2010; Olar A. et al., 2017; Maas S. L. N. et al., 2021).

В последние годы были выявлены рецидивирующие мутации в генах TRAF7, KLF4, AKT1, SMO, SUFU, PRKAR1A, PBAF и POLR2A у менингиом без нарушений NF2 (Brastianos P. K. et al., 2013; Reuss D. E. et al., 2013; Clark V. E. et al., 2013; Clark V. E. et al., 2016; Abedalthagafi M. et al., 2016; Strickland M. R. et al., 2017; Williams S. R. et al., 2019; Williams E. A. et al., 2020). По сравнению с NF2-

ассоциированными менингиомами, опухоли с так называемыми «non-NF2» мутациями, как правило, имеют более низкую степень злокачественности по ВОЗ, меньшее число хромосомных aberrаций и в целом более благоприятные клинические исходы при стандартных методах лечения (Clark V. E. et al., 2013; Mirian C. et al., 2020; Maas S. L. N. et al., 2021).

В последнюю редакцию классификации ВОЗ включены мутации промотора гена TERT (TERTp) как независимый критерий отнесения менингиом к CNS WHO Grade 3 (Louis D. N. et al., 2021). Несмотря на редкую встречаемость, данное нарушение ассоциировано с существенно худшей безрецидивной выживаемостью и общей выживаемостью пациентов (Abedalthagafi M. S. et al., 2015; Mirian C. et al., 2020). Ген TERT обеспечивает поддержание теломерных концов ДНК, способствуя иммортализации опухолевых клеток (Abedalthagafi M. S. et al., 2015; Mirian C. et al., 2020). Потенциальной терапевтической стратегией для таких опухолей рассматривается блокирование активности промотора TERT через ингибирование транскрипционных факторов семейства ETS (Abedalthagafi M. S. et al., 2015; Mirian C. et al., 2020).

Нарушение регуляции клеточного цикла рассматривается как один из ключевых молекулярных механизмов, лежащих в основе агрессивного биологического поведения опухолей (Mawrin C., Perry A., 2010; Brastianos P. K. et al., 2013). В контексте менингиом особый интерес представляет ген CDKN2A, локализованный на хромосоме 9p21, который кодирует ингибиторы циклин-зависимых киназ p16INK4a и p14ARF и играет центральную роль в контроле перехода клеток из фазы G1 в фазу S (Guyot A. et al., 2019; Sievers P. et al., 2020).

Гомозиготные делеции CDKN2A и/или CDKN2B приводят к утрате контроля над клеточным циклом, активации пролиферативных сигнальных каскадов и формированию выраженного злокачественного фенотипа опухолевых клеток (Sievers P. et al., 2020; Maas S. L. N. et al., 2021). В связи с этим в пятой редакции классификации ВОЗ наличие гомозиготной делеции CDKN2A/B было включено в число независимых молекулярных критериев отнесения менингиом к CNS WHO Grade 3, независимо от их гистологического подтипа (Louis D. N. et al., 2021).

Клинические исследования показывают, что менингиомы с нарушениями CDKN2A/B характеризуются крайне неблагоприятным прогнозом, высокой частотой рецидивов и сниженной общей выживаемостью, в том числе в случаях, когда опухоль морфологически соответствует низкой степени анаплазии (Sievers P. et al., 2020; Sahm F. et al., 2025).

Forkhead box M1 (FOXM1), фактор промитотической транскрипции, был идентифицирован в образцах менингиомы с помощью секвенирования РНК, секвенирования всего экзона и иммуногистохимии (Vasudevan H. N. et al., 2018; Kim H. et al., 2020; Wu Q. et al., 2020; Takei J. et al., 2021). FOXM1 высоко экспрессируется в опухолях, особенно с инвазивным ростом. FOXM1 регулирует ангиогенез посредством экспрессии сосудистого эндотелиального фактора роста, инвазии через матриксную металлопротеиназу, клеточного цикла, миграции опухолевых клеток и реакции на повреждение ДНК во многих типах опухолевых клеток (Vasudevan H. N. et al., 2018; Kim H. et al., 2020; Takei J. et al., 2021).

Благодаря работе Takei J. et al. было выявлено, что экспрессия белка FOXM1 при менингиоме была связана с повышенной пролиферацией клеток и плохими клиническими результатами. Кроме того, менингиомы у пациентов с неблагоприятными исходами характеризовались высокой нагрузкой соматических мутаций и полногеномным гиперметилованием генов, которые в противном случае ингибируют активность FOXM1. Ось передачи сигналов FOXM1/Wnt в менингиоме, которая была связана с программой митотической экспрессии генов, плохими клиническими исходами и пролиферацией клеток первичной менингиомы. Данные мировой литературы подтверждают парадигму, в которой повышенная активность FOXM1 взаимодействует с нарушением регуляции передачи сигналов Wnt, стимулируя пролиферацию менингиомы и рост опухоли (Takei, J. et al., 2021).

По мнению H. N. Vasudevan с соавт. идентификация FOXM1 как основного фактора транскрипции для пролиферации менингиомы обеспечивает потенциальную молекулярную мишень с прогностическим и терапевтическим значением. Тем более, что надежные биомаркеры для прогнозирования рецидива

менингиомы отсутствуют, особенно для менингиом 1 степени по ВОЗ, которые имеют доброкачественное течение с низким риском рецидива (Vasudevan, H. N. et al., 2018).

Соматостатиновые рецепторы, в частности подтип SSTR2, играют важную роль в патогенезе этих опухолей. Экспрессия SSTR2 наблюдается в 79–100% менингиом, что делает его надежным биомаркером для диагностики и потенциальной терапевтической мишенью (Menke J. R. et al., 2015; Silva C. B. et al., 2015; Barresi V. et al., 2018; Wu W. et al., 2020; Tollefsen T. et al., 2021). Радиоизотопные методы, включая ПЭТ-КТ с ^{68}Ga -DOTATATE, позволяют визуализировать экспрессию рецептора, а терапия, направленная на SSTR2, включая пептид-рецепторную радионуклидную терапию (ПРРТ), демонстрирует обнадеживающие результаты у пациентов с рецидивирующими и резистентными формами заболевания (Ikeda H. et al., 2013; Salgues B. et al., 2022; Kurz S. C. et al., 2024).

Значение SSTR2 в патогенезе менингиом подчеркивается его потенциальной ролью в биологии опухоли и терапевтической эффективности. В частности, экспрессия SSTR2 коррелирует с плотностью микрососудистой сети опухоли, указывая на вовлеченность рецептора в процессы ангиогенеза и динамику роста новообразования (Silva C. B. et al., 2015; Barresi V. et al., 2018). Кроме того, менингиомы с повышенными уровнями экспрессии SSTR2 демонстрируют по их мнению повышенный риск рецидива после хирургического лечения, позиционируя SSTR2 в качестве ценного прогностического маркера (Barresi V. et al., 2018; Tollefsen T. et al., 2021; Mirian C. et al., 2020).

Несмотря на потенциальные преимущества, взаимосвязь между экспрессией SSTR2 и исходами лечения остается предметом активных исследований, особенно в контексте менингиом 1 и 2 степени, для которых характерны благоприятные показатели выживаемости (Rogers L. et al., 2015; Barresi V. et al., 2018; Tollefsen T. et al., 2021). Существуют разногласия относительно клинической значимости уровней экспрессии SSTR2, в частности, в отношении их способности надежно предсказывать ответ на такие виды лечения, как лучевая терапия и химиотерапия

(Menke J. R. et al., 2015; Silva C. B. et al., 2015; Barresi V. et al., 2018; Wu W. et al., 2020; Tollefsen T. et al., 2021). По мере накопления данных всестороннее понимание роли SSTR2 в менингиомах может способствовать разработке более эффективных протоколов терапии и оптимизации прогностических инструментов для пациентов.

Повышенная экспрессия открывает цели для таргетной терапии с использованием аналогов соматостатина, особенно для атипичных и анапластических форм (Kurz S. C. et al., 2024). Уровни экспрессии могут информировать о прогнозе, влияя на ответ от лучевой и химиотерапии (Wu W. et al., 2020; Tollefsen T. et al., 2021).

1.3 Особенности нейровизуализации агрессивных менингиом

Современные методы нейровизуализации играют ключевую роль не только в диагностике и предоперационном планировании лечения менингиом, но и в оценке биологического потенциала опухоли, включая риск агрессивного роста и рецидивирования (Shah A. et al., 2016; Morin O. et al., 2020). В последние годы нейровизуализация все чаще рассматривается как инструмент неинвазивной оценки морфологических и молекулярных особенностей опухоли *in vivo*, особенно у пациентов с менингиомами Grade 1-2 (Плоткин М. Р. и соавт., 2016; Shah A. et al., 2016; Morin O. et al., 2020).

Компьютерная томография остается важным методом визуализации при менингиомах головного мозга, прежде всего благодаря высокой чувствительности к изменениям костных структур черепа и возможности оценки характера взаимодействия опухоли с прилежащими костями основания и свода черепа (Труфанов Г. Е. и соавт., 2007; Ырысов Б. К. и соавт., 2021; Flannery T. et al., 2020; Deguchi S. et al., 2024). Несмотря на доминирующую роль МРТ в оценке интракраниального компонента опухоли, КТ предоставляет уникальную информацию о признаках инвазивного и деструктивного роста, которые имеют

существенное прогностическое значение (Flannery T. et al., 2020; Deguchi S. et al., 2024).

Одним из наиболее характерных КТ-признаков менингиом является гиперостоз прилежащих костных структур, который традиционно рассматривался как реактивное изменение, однако в ряде работ показано, что он часто отражает истинную опухолевую инвазию кости (Flannery T. et al., 2020; Deguchi S. et al., 2024). Морфологические исследования с сопоставлением КТ-данных и гистологии подтвердили наличие опухолевых клеток в зоне гиперостоза, что имеет прямое значение для оценки радикальности хирургического лечения (Flannery T. et al., 2020; Deguchi S. et al., 2024).

При клинически агрессивных менингиомах Grade 1-2 гиперостоз нередко носит выраженный и распространенный характер, выходящий за пределы зоны основного опухолевого узла, что затрудняет выполнение тотальной резекции и повышает риск продолженного роста опухоли (Черкаев В. А. и соавт., 2013; Agrawal V. et al., 2007; Flannery T. et al., 2020; Deguchi S. et al., 2024). В таких случаях неполное удаление инфильтрированной кости рассматривается как один из факторов рецидивирования даже при формально низкой степени злокачественности опухоли (Тиглиев Г. С. и соавт., 2001; Бекашев А. Х. и соавт., 2011).

Помимо гиперостоза, при агрессивных менингиомах по данным КТ могут выявляться признаки костной деструкции, эрозии и остеолиза, особенно характерные для опухолей основания черепа и рецидивных форм заболевания (Agrawal V. et al., 2007; Flannery T. et al., 2020; Deguchi S. et al., 2024). Наличие остеолитических изменений чаще ассоциируется с инфильтративным характером роста и может свидетельствовать о повышенной биологической активности опухоли (Flannery T. et al., 2020; Deguchi S. et al., 2024).

Экстракраниальное распространение опухоли через костные дефекты или естественные отверстия основания черепа также рассматривается как признак агрессивного роста, который нередко выявляется при повторных КТ-исследованиях у пациентов с рецидивирующими менингиомами (Тиглиев Г. С. и

соавт., 2001; Agrawal V. et al., 2007; Flannery T. et al., 2020; Deguchi S. et al., 2024). Подобные изменения существенно ограничивают возможности радикального хирургического вмешательства и требуют комплексного подхода с привлечением адъювантных методов лечения.

Дополнительное значение КТ имеет в выявлении кальцинатов в структуре опухоли, которые традиционно ассоциируются с более медленным ростом, однако их отсутствие или неоднородный характер кальцификации может наблюдаться при клинически агрессивных формах менингиом WHO Grade 1-2. В динамическом наблюдении изменение характера костных изменений по данным КТ может служить косвенным маркером биологической прогрессии опухоли (Труфанов Г. Е. и соавт., 2007; Agrawal V. et al., 2007; Flannery T. et al., 2020; Deguchi S. et al., 2024).

Следовательно, КТ-признаки, включая выраженный гиперостоз, костную деструкцию, экстракраниальное распространение и инфильтративные изменения костных структур, следует рассматривать не только как анатомические особенности роста менингиом, но и как потенциальные маркеры агрессивного клинического поведения опухоли, в том числе при WHO Grade 1–2. Учет данных признаков имеет важное значение при планировании объема хирургического вмешательства, оценке радикальности резекции и формировании последующей стратегии лечения и наблюдения (Труфанов Г. Е. и соавт., 2007; Flannery T. et al., 2020; Deguchi S. et al., 2024).

МРТ является основным методом оценки менингиом и обеспечивает детальную характеристику опухоли, ее взаимоотношений с веществом мозга и признаков инвазивного роста, что имеет значение для прогнозирования клинического течения. Систематические обзоры указывают, что ряд «семантических» МР-признаков (неоднородность, некроз/кистозные компоненты, нерегулярные контуры, выраженный перифокальный отек, особенности интерфейса опухоль-мозг) статистически чаще встречаются при более агрессивных формах и могут быть полезны для предоперационной стратификации риска (Бывальцев В. А. и соавт., 2017; Hwang W. L. et al., 2016; Zhang T. et al., 2018; Li

X. et al., 2019; Song D. et al., 2025; Broomand Lomer N. et al., 2025; Huang X. et al., 2025).

Выраженный перифокальный отек по T2/FLAIR рассматривается как один из наиболее воспроизводимых маркеров неблагоприятного течения и чаще встречается при опухолях с тенденцией к инвазивному росту и рецидивированию, включая часть случаев Grade 1–2 (Zhang T. et al., 2018; Li X. et al., 2019; Xiao S. et al., 2025).

Клинически значимо, что отек нередко ассоциирован с эпилептическим синдромом и ухудшением неврологического статуса, что важно для интерпретации «агрессивной» клиники еще до морфологической верификации (Rogers L. et al., 2015).

Признаки на МРТ, отражающие нарушение четкой границы между опухолью и корой, рассматриваются как ключевой блок предикторов мозговой инвазии, которая сама по себе связана с более высоким риском рецидива и входит в критерии ВОЗ (Hwang W. L. et al., 2016; Huang X. et al., 2025).

Неоднородное контрастирование, участки некроза/кистозной дегенерации и нерегулярность контуров чаще описываются при биологически более активных менингиомах и включаются в предикторные модели степени/агрессивности на основе «семантических» признаков (Hwang W. L. et al., 2016; Song D. et al., 2025; Broomand Lomer N. et al., 2025; Huang X. et al., 2025).

Сравнительные клинико-радиологические исследования также указывают, что комбинации обычных МР-признаков достоверно различаются между низкими и высокими степенями, поддерживая идею о том, что часть этих признаков отражает биологию опухоли, а не только анатомию (Hwang W. L. et al., 2016; Zhang T. et al., 2018; Li X. et al., 2019; Song D. et al., 2025; Broomand Lomer N. et al., 2025; Huang X. et al., 2025).

Современные клинические рекомендации акцентируют, что данные визуализации должны использоваться для планирования объема резекции, оценки остаточной опухоли и решения вопроса о лучевом лечении, особенно при высоком риске прогрессирования (Sahm F. et al., 2025).

В рамках концепции агрессивных Grade 1-2 сочетание неблагоприятных МР-признаков (выраженный отек, подозрение на мозговую инвазию, выраженная неоднородность) рассматривается как аргумент в пользу более детального наблюдения и обсуждения адъювантных подходов при наличии остатка опухоли (Young M. W. et al., 2021).

ПЭТ-визуализация при менингиомах в последние годы рассматривается как метод, дополняющий структуру МРТ/КТ-диагностики за счет анализа биологического состава опухоли *in vivo* и выявления опухолевой ткани за пределами «видимых» по МРТ границ (Бродская З. Л. и соавт., 2012; Плоткин М. Р. и соавт., 2016; Шмырев В. и соавт., 2017; Wurm R. et al., 2008; Ikeda H. et al., 2013; Norbert G. et al., 2017; Kurz S. C. et al., 2024).

Следует отметить, что SSTR2-направленная ПЭТ (например, с ^{68}Ga -DOTATATE/ ^{68}Ga -DOTATOC) особенно ценна при менингиомах основания черепа, фалкса и парасагиттальной локализации, а также при подозрении на интраоссальное распространение, когда границы опухоли по МРТ/КТ могут быть недооценены (Stade F. et al., 2018; Roytman M. et al., 2022; Albert N. L. et al., 2025). Отдельно подчеркивается ее роль в выявлении внутрикостного компонента, «сателлитных» очагов и уточнении истинной протяженности поражения твердой мозговой оболочки, что напрямую влияет на оценку радикальности лечения и риск продолженного роста (Stade F. et al., 2018; Roytman M. et al., 2022).

В проспективной пилотной серии у пациентов с рецидивирующими Grade 1 и преимущественно Grade 2 менингиомами показано, что DOTATATE-ПЭТ/МР-ассистированное контурирование уменьшает PTV и снижает дозу на органы риска по сравнению с планированием только по МРТ (Stade F. et al., 2018; Roytman M. et al., 2022; Albert N. L. et al., 2025).

Отдельная задача ПЭТ - дифференциальная диагностика между послеоперационными/постлучевыми изменениями и истинным рецидивом, что критично для пациентов с многократными рецидивами и «агрессивным» течением (Stade F. et al., 2018; Roytman M. et al., 2022; Albert N. L. et al., 2025).

ПЭТ-визуализация при менингиомах WHO Grade 1–2 является не только диагностическим инструментом, но и компонентом стратегии ведения пациентов с высоким риском рецидива за счет уточнения распространенности, выявления остатка, поддержки планирования ЛТ/радиохирургии и потенциальной связи с оценкой ответа (Плоткин М. Р. и соавт., 2016; Kurz S. C. et al., 2024).

1.4 Опции в лечении агрессивных менингиом

Современные подходы к лечению менингиом основываются на принципе достижения максимального локального контроля при сохранении неврологических функций и качества жизни пациента, что особенно актуально при клинически агрессивных формах менингиом. В последние годы подчеркивается, что формальная степень злокачественности не всегда достаточна для выбора оптимальной тактики, и решение о лечении должно приниматься с учетом совокупности клинических, морфологических, радиологических и молекулярных факторов риска (Youngblood M. W. et al., 2021).

Для агрессивных менингиом WHO Grade 1–2 ключевым является ранняя идентификация пациентов группы высокого риска рецидива, поскольку именно в этой подгруппе оправдан более активный и комбинированный лечебный подход (Заболотный Р. А. и соавт., 2019; Condra K. S. et al., 1997; Gatterbauer B. et al., 2017; Youngblood M. W. et al., 2021). К таким пациентам относят больных с неполной резекцией, ранним и повторными рецидивами, признаками инвазивного роста и неблагоприятными визуализационными или молекулярными характеристиками (Sitthinamsuwan B. et al., 2012; Tang H. et al., 2023).

Хирургическое удаление остается основным методом лечения менингиом, а степень резекции является одним из наиболее значимых прогностических факторов локального контроля заболевания (Тиглиев Г. С. и соавт., 2001; Simpson D., 1957; Stafford S. L. et al., 1998; Sindou M. P. et al., 2006; Black P. M. et al., 2008; Sughrue M. E. et al., 2011; Oya S. et al., 2012). При этом в современных рекомендациях

подчеркивается, что при сложных локализациях допустима стратегия «максимально безопасной резекции» с осознанным оставлением остаточной опухоли для предотвращения тяжелого неврологического дефицита (Яковленко Ю. Г. и соавт., 2019; Sahm F. et al., 2025).

Для агрессивных менингиом неполная резекция рассматривается не как неудача лечения, а как часть комбинированной стратегии, предполагающей последующее наблюдение или адъювантную лучевую терапию (Oya S. et al., 2012; Youngblood M. W. et al., 2021; Sahm F. et al., 2025). Повторные хирургические вмешательства при рецидиве могут улучшать локальный контроль, однако с каждой последующей операцией возрастает риск осложнений и снижается вероятность достижения тотальной резекции (Violaris K. et al., 2012).

Особое значение имеет оценка инвазивного роста в кость, венозные синусы и прилежащую паренхиму мозга, поскольку такие формы часто ограничивают возможности радикального удаления и ассоциируются с более высоким риском продолженного роста (Тиглиев Г. С. и соавт., 2001; Рудько А. С. и соавт., 2017; Яковленко Ю. Г. и соавт., 2019; Simpson D., 1957). В этих ситуациях хирургия должна рассматриваться как компонент мультимодального лечения, а не как изолированный метод.

Лучевая терапия занимает центральное место в лечении менингиом WHO Grade 1-2 после субтотальной резекции и рассматривается как стандарт лечения в данной клинической ситуации (Vermeulen S. et al., 1999; Soyuer S. et al., 2004; Kondziolka D. et al., 2008; Komotar R. J. et al., 2012; Walcott B. P. et al., 2013; Chung L. K. et al., 2016). Для пациентов с WHO Grade 1-2 после тотальной резекции вопрос рутинного применения адъювантной лучевой терапии остается предметом дискуссии, что отражает биологическую гетерогенность этой группы опухолей (Komotar R. J. et al., 2012; Walcott B. P. et al., 2013; Chung L. K. et al., 2016).

При агрессивных менингиомах лучевая терапия рассматривается в случаях рецидива, невозможности радикального удаления или наличии факторов высокого риска, что отражает отход от исключительно «наблюдательной» тактики при

формально доброкачественных опухолях (Komotar R. J. et al., 2012; Walcott B. P. et al., 2013; Chung L. K. et al., 2016).

Стереотаксическая радиохирургия и гипофракционированная стереотаксическая лучевая терапия широко применяются при небольших остатках или рецидивах менингиом, особенно при локализациях основания черепа и вблизи критически важных структур. Эти методы обеспечивают высокий уровень локального контроля при низкой частоте осложнений и часто используются как альтернатива повторной операции (Komotar R. J. et al., 2012; Walcott B. P. et al., 2013; Chung L. K. et al., 2016).

Для агрессивных менингиом радиохирургия рассматривается как эффективный инструмент контроля остаточной опухоли после субтотальной резекции и как метод лечения рецидивов, особенно при ограниченных хирургических возможностях (Chung L. K. et al., 2016).

Современная стратегия лечения агрессивных менингиом предполагает активное использование продвинутых методов визуализации для уточнения объема остаточной опухоли и планирования лучевой терапии (Stade F. et al., 2018; Roytman M. et al., 2022; Albert N. L. et al., 2025). SSTR2-направленная ПЭТ (например, ^{68}Ga -DOTATATE) позволяет выявлять опухолевую ткань за пределами МРТ-видимых границ и изменять объем мишени облучения (Stade F. et al., 2018; Roytman M. et al., 2022; Albert N. L. et al., 2025).

Использование ПЭТ-ассистированного контурирования особенно актуально при агрессивных формах заболевания, где даже небольшие участки остаточной опухоли могут стать источником раннего рецидива (Stade F. et al., 2018; Roytman M. et al., 2022; Albert N. L. et al., 2025). Таким образом, интеграция визуализационных данных становится инструментом усиления локального контроля, а не только диагностики.

Эффективность системной лекарственной терапии при менингиомах в настоящее время остается недоказанной, ее применение, как правило, рассматривается у пациентов с многократными рецидивами после исчерпания хирургических и лучевых возможностей. Поэтому в рамках эксперимента

подчеркивается целесообразность включения таких пациентов в клинические исследования, направленные на изучение таргетных и молекулярно ориентированных подходов (Grunberg S. M. et al., 1991; Chamberlain, M. C., 1996; Chamberlain, M. C. et al., 2004; Goutagny S. et al., 2011; Kim L., 2020; Champeaux-Depond C. et al., 2021).

С этой точки зрения особый интерес представляют стратегии, основанные на экспрессии соматостатиновых рецепторов и концепции тераностики, включая пептид-рецепторную радионуклидную терапию, однако данные подходы в настоящее время остаются экспериментальными (Chamberlain M. C. et al., 2007).

Проведенный анализ литературы показывает, что современные представления о менингиомах выходят за рамки традиционного морфологического подхода, основанного исключительно на классификации Всемирной организации здравоохранения. Накопленные данные свидетельствуют о выраженной клинко-биологической гетерогенности менингиом WHO Grade 1-2 и существовании подгруппы опухолей, характеризующихся агрессивным клиническим течением, высоким риском рецидива и ограниченной предсказуемостью исходов при стандартной тактике лечения.

Показано, что клинические проявления, особенности течения заболевания и характер рецидивирования могут отражать биологический потенциал опухоли не менее значимо, чем формальная степень злокачественности. Существенную роль в формировании агрессивного фенотипа играют морфологические признаки инвазии, молекулярно-генетические и эпигенетические изменения, а также данные нейровизуализации, позволяющие оценивать инвазивность и распространенность опухолевого процесса *in vivo*.

Таким образом, под агрессивными менингиомами в настоящее время подразумеваются опухоли с клинически и биологически неблагоприятным течением, характеризующиеся распространенным интра- и экстракраниальным ростом, высокой частотой рецидивирования, а также устойчивостью к стандартному комбинированному лечению, включая хирургическое вмешательство и лучевую терапию. Важной особенностью данной группы являлась

также тенденция к радиорезистентности, существенно ограничивающая эффективность локального контроля опухоли.

Современные исследования существенно расширили представления о молекулярно-генетических особенностях и биологической гетерогенности внутричерепных менингиом. Однако ряд наиболее клинически сложных форм заболевания остается недостаточно изученным. Прежде всего это относится к агрессивно протекающим, рецидивирующим и терапевтически резистентным менингиомам, в том числе демонстрирующим сниженную чувствительность к лучевой терапии. Недостаточная представленность этих опухолей в современных молекулярных исследованиях ограничивает понимание механизмов опухолевой прогрессии, затрудняет совершенствование прогностической стратификации и сдерживает разработку эффективных персонализированных подходов к лечению. В связи с этим дальнейшее изучение клинико-биологических и молекулярно-генетических особенностей агрессивных менингиом представляется необходимым условием для оптимизации диагностических критериев, уточнения их места в существующих классификационных системах и повышения эффективности терапии у данной категории пациентов.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1 Общая характеристика клинического материала

Настоящее исследование выполнено в отделении нейрохирургии № 5 Национального медицинского исследовательского центра имени В. А. Алмазова и представляет собой одноцентровое когортное наблюдательное исследование. В рамках исследования проанализированы результаты хирургического лечения пациентов с менингиомами WHO Grade 1 и Grade 2 с признаками агрессивного течения, проходивших лечение в период с 1 января 2015 года по 29 декабря 2024 года. Первый этап исследования включал анализ клинических, радиологических и морфологических данных пациентов, прооперированных в период с 2015 по 2022 годы. Второй этап охватывал пациентов, проходивших лечение в 2023–2024 годах, с применением обновленных диагностических и хирургических подходов и стандартизированного протокола наблюдения. Исследование, основанное на принципах доказательной медицины, использовало единые диагностические и хирургические стандарты, а также тщательное наблюдение за всеми включенными пациентами.

Проведен предварительный скрининг 959 пациентов с гистологически подтвержденными менингиомами Grade 1 и Grade 2, однако после применения строгих критериев включения и исключения в окончательный анализ вошло 89 пациентов, соответствующих требованиям по наличию полных клинических, радиологических и данных последующего наблюдения. Научное исследование сосредоточилось на клинически однородной группе пациентов, проходивших лечение в одном высокоспециализированном нейрохирургическом центре, что обеспечило согласованность и сопоставимость результатов лечения.

Критерии включения и исключения были разработаны на основе рекомендаций международных руководств по клиническим исследованиям менингиом, таких как те, что используются в международных протоколах оценки

опухолей центральной нервной системы RANO (Response Assessment in Neuro-Oncology). В частности, для включения требовалось наличие полной документации, чтобы обеспечить надежность данных, а исключение пациентов с Grade 3 менингиомами было обусловлено их принципиально иной биологией и прогнозом.

Таким образом, критериями включения основной исследуемой группы являлись:

- Наличие доброкачественных (WHO Grade 1) или атипичных (WHO Grade 2) менингиом, согласно классификации Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) 2021 года.
- Возраст пациентов от 18 лет.
- Наличие полной клинической, радиологической и гистологической документации.
- Проведение хирургического лечения в период с 2015 по 2024 годы.
- Подписанное информированное согласие на участие в исследовании.
- Прослеженный катамнез продолжительностью не менее 6 месяцев после хирургического лечения.

Критериями исключения основной исследуемой группы являлись:

- Пациенты с анапластическими менингиомами (WHO Grade 3).
- Неполные данные диагностических исследований (отсутствие МРТ, КТ или гистологического заключения).
- Пациенты с множественными менингиомами.
- Пациенты с мутацией гена NF2 и прямыми и/или косвенными признаками нейрофиброматоза.
- Наличие тяжелых сопутствующих заболеваний, препятствующих хирургическому лечению (например, декомпенсированные сердечно-сосудистые или респираторные заболевания).
- Отказ пациента от хирургического лечения или участия в исследовании.

Обследуемые нами пациенты были сопоставимы по возрасту, полу, степени злокачественности и локализации опухолей.

Распределение пациентов по возрасту и полу отражено в таблице 1. В исследование было включено 89 пациентов, из которых 28 (31,4%) составили мужчины и 61 (68,6%) - женщины, что отражает характерное для менингиом гендерное различие. Эпидемиологические данные подтверждают, что пик инцидентности приходится на возрастные группы 45-74 года, с соотношением женщины\мужчины как 3:1 в этом возрастном периоде.

Таблица 1 – Распределение пациентов по возрастным группам и полу

Возраст	Мужчины		Женщины		Всего	
	Абс. ч.	%	Абс. ч.	%	Абс. ч.	%
18–44	3	3,4	15	16,9	18	20,3
45–59	10	11,2	16	18,0	26	29,2
60–74	13	14,6	27	30,3	40	44,9
75–90	2	2,2	3	3,4	5	5,6
Итого	28	31,4	61	68,6	89	100

Наибольшая доля пациентов приходилась на возрастную группу 60-74 лет - 40 человек (45,0% от общей выборки), среди которых также отмечалось преобладание женщин (27 случаев; 30,3%). В возрастной группе 45-59 лет находились 26 пациентов (29,2%), включая 16 женщин (18,0%) и 10 мужчин (11,2%). Пациенты в возрасте 18-44 лет составили 18 человек (20,3% выборки), при этом женщины также преобладали (15 случаев; 16,9%) по сравнению с мужчинами (3 случая; 3,4%). Возрастная группа 75-90 лет была представлена 5 пациентами (5,6%), включая 3 женщин (3,4%) и 2 мужчины (2,2%).

Возрастное распределение пациентов характеризовалось смещением в сторону средних и пожилых возрастных групп, с максимальной представленностью пациентов старше 60 лет, а также устойчивым преобладанием женщин во всех возрастных категориях, что соответствует эпидемиологическим особенностям менингиом ($p < 0,03$).

В таблице 2 представлено распределение пациентов в зависимости от пола и длительности наблюдения. Общая продолжительность наблюдения оценивалась у всех 89 пациентов.

Таблица 2 – Длительность наблюдения

Длительность	Мужчины		Женщины		Всего	
	Абс. ч.	%	Абс. ч.	%	Абс. ч.	%
< 1 года	2	2,2	3	3,4	5	5,6
1–5 лет	7	7,9	9	10,1	16	18,0
> 5 лет	19	21,3	49	55,1	68	76,4
Итого	28	31,4	61	68,6	89	100

Наибольшая доля пациентов находилась под наблюдением более 5 лет - 68 человек (76,4% от общей выборки), включая 49 женщин (55,1%) и 19 мужчин (21,3%). Длительность менее 5 лет была в 21 наблюдении (23,6%), при этом женщины также преобладали (12 случаев; 13,5%) по сравнению с мужчинами (9 случаев; 10,1%).

Важно отметить, что большинство пациентов имели среднесрочный и длительный период наблюдения, что обеспечивало возможность оценки как ближайших, так и отдаленных результатов хирургического лечения, включая анализ рецидивирования и динамики заболевания.

В таблице 3 представлено распределение пациентов по степени тяжести состояния при поступлении в стационар в каждой возрастной группе. Оценка состояния проводилась с учетом выраженности неврологического дефицита и общего соматического статуса (коморбидного фона).

Таблица 3 – Состояние пациентов при поступлении

Возраст	Тяжелое	Средней тяжести	Удовлетворительное	Всего
18–44	-	3	15	18
45–59	4	8	14	26
60–74	5	16	19	40
75–90	-	2	3	5
Итого	9	29	51	89

У большинства пациентов состояние при поступлении расценивалось как удовлетворительное или средней тяжести 51 (57,3%) и 29 (32,6%) случаев соответственно. Тяжелое состояние отмечено лишь в 9 наблюдениях (10,1%).

В возрастной группе 18-44 года преобладали пациенты, поступившие в удовлетворительном состоянии (15 из 18), тогда как тяжелое состояние не наблюдалось вообще. В группе 45-59 лет большинство пациентов также находились в состоянии средней тяжести или удовлетворительном состоянии (57 наблюдений). Наиболее выраженная тяжесть состояния у пациентов отмечена в возрастной группе 45-74 лет, где сопутствующий коморбидный фон, значительно снижал их функциональное состояние (9 наблюдений), что подтверждает влияние возраста и сопутствующей патологии на клиническое состояние при поступлении ($p < 0,05$). Вероятно, данный феномен обусловлен сохранными компенсаторными возможностями краниоспинальной системы в более ранних возрастных группах. Таким образом, общее состояние пациентов при поступлении варьировало в широких пределах и зависело от возрастных особенностей, что учитывалось при планировании хирургического лечения и оценке операционного риска.

В таблице 4 представлено распределение форм течения заболевания (первичное, рецидивирующее и продолженный рост) в зависимости от возрастной группы пациентов.

Таблица 4 – Течение заболевания по возрасту

Возраст	Первичное	Рецидивирующее	Продолженный рост	Всего
18–44	12	3	3	18
45–59	12	5	9	26
60–74	18	5	17	40
75–90	2	-	3	5
Итого	44	13	32	89

Первичное обращение по основному заболеванию отмечено в 44 наблюдениях (49,44% от общей выборки), в дальнейшем данная группа пациентов нами рассматривалась условно как группа контроля. Рецидивирующее течение выявлено

у 13 пациентов (14,61%), тогда как продолженный рост опухоли наблюдался у 32 пациентов (35,95%).

В таблице 5 представлено распределение пациентов по формам течения заболевания и гендерным группам.

Таблица 5 – Форма клинического течения заболевания

Пол	Первичное	Рецидивирующее	Продолженный рост	Всего
Мужской	17	1	10	28
Женский	27	12	22	61
Итого	44	13	32	89

В группах с первичным обращением и продолженным ростом менингиомы достоверно чаще были выявлены у женщин, чем у мужчин приблизительно в 2 раза. В то время как среди рецидивирующих форм бластоматозный процесс был реже у лиц мужского пола в 10 раз ($p < 0,01$). В целом выявлено значительное численное преобладание женщин в исследуемой выборке, при этом относительная доля агрессивных форм течения заболевания у женщин также была выше, что учитывалось при дальнейшем анализе клинико-морфологических и прогностических факторов.

Все включенные в наше исследование 89 пациентов были распределены на две группы в зависимости от клинического исхода заболевания. В первую группу (группа 1) вошли пациенты без признаков рецидива или продолженного роста опухоли в течение периода наблюдения (44 наблюдения). Во вторую группу (группа 2) включены пациенты с агрессивным клиническим течением, подтвержденным клинически и по данным нейровизуализации (45 наблюдений).

Такое распределение пациентов позволило нам провести анализ клинико-морфологических, нейровизуализационных и молекулярно-биологических факторов, ассоциированных с агрессивным течением и неблагоприятным прогнозом заболевания.

Дополнительно в рамках исследования учитывались периоды проведения хирургического лечения (2015-2022 и 2023-2024 годы), что позволило оценить влияние внедрения обновленных диагностических и нейрохирургических

подходов на результаты лечения, однако данный анализ носил вспомогательный характер и не являлся основным критерием формирования групп.

При этом группы пациентов были однородны по выборке - 36 и 37 пациентов соответственно с менингиомами Grade 1, по 8 пациентов с менингиомами Grade 2 (Таблица 6).

Таблица 6 – Распределение пациентов по группам и степени злокачественности

Критерий	Число пациентов группа 1 (n)	Число пациентов группа 2 (n)	% от выборки	Всего
Гистологически подтвержденные менингиомы Grade 1	36	37	82.03%	73
Гистологически подтвержденные менингиомы Grade 2	8	8	17.97%	16
Всего	44	45	100%	89

Исследование было сосредоточено на комплексном изучении состояния пациентов, анализе гистологических и патоморфологических характеристик опухолей, а также на определении показаний и подборе наиболее эффективных стратегий хирургического вмешательства.

Ввиду того, что на одном из этапов исследования нами изучались аспекты инактивации гена CDKN2A, с целью проведения корреляционного анализа была введена группа сравнения, состоящая из пациентов с верифицированными менингиомами Grade 3, максимально сопоставимая по клиническим характеристикам с выборкой больных из группы 2 (агрессивные менингиомы Grade 1-2). При этом группа пациентов с менингиомами Grade 3 не включалась в основной анализ клинических исходов.

Методы, применяемые в работе, были направлены на подтверждение данных клинических и инструментальных обследований, касающихся степени агрессивности опухолевого процесса и признаков его деструктирующего роста. Кроме того, проводилась оценка показателей, которые демонстрируют функциональное состояние пациента на всех этапах течения заболевания.

В таблице 7 представлено распределение менингиом по анатомической локализации в исследуемых группах пациентов. Анализ локализации менингиом в нашей выборке, отраженной в таблице, показал преобладание базальных форм, которые требуют более сложных хирургических доступов и реконструктивных этапов.

Таблица 7 – Локализация менингиомы

Локализация	1 группа		2 группа		Итого		p
	Абс.ч.	%	Абс.ч.	%	Абс.ч.	%	
Переднее основание черепа	13	29,5%	9	20,0%	22	24,7%	0,334
Передне-латеральное основание черепа	12	27,3%	17	37,8%	29	32,6%	0,367
Конвекситальная	3	6,8%	4	8,9%	7	7,9%	1
Парасагиттальная/фалькс	12	27,3%	10	22,2%	22	24,7%	0,629
Задняя черепная ямка/прочие	4	9,1%	5	11,1%	9	10,1%	1
Итого	44	100	45	100	89	100	-

В исследуемом материале наиболее часто встречались наблюдения с менингиомами переднелатерального локализации по основанию черепа - 29 (32,6%). Парасагиттальные и фалькс-менингиомы, а также менингиомы переднего основания черепа составили по 22 наблюдения в каждой группе (49,4%). Конвекситальные менингиомы выявлены, а также опухоли задней черепной ямки и других редких локализаций, встречались значительно реже на нашем материале - в 7 (7,9%) и в 9 наблюдениях (10,1%) соответственно.

При сравнительном анализе распределения менингиом по локализации между группами исследования статистически значимых различий не выявлено ($p=0,73$), что свидетельствует о сопоставимости групп и репрезентативности исследуемой выборки.

Особое значение придавалось клиническим симптомам и их изменениям во времени, результатам лабораторных, инструментальных и клинических исследований, которые рассматривались как отдельно, так и в совокупности в зависимости от целей исследования.

При этом учитывались качественные характеристики, (например, тип

опухоли), количественные параметры (например, ее размеры или степень распространения), связанные с патологическим процессом, подходами к лечению и его исходами. Важность тех или иных аспектов могла варьироваться в зависимости от конкретных условий и задач исследования.

Оценка результатов хирургического лечения пациентов с агрессивными формами менингиом проводилась на основании интраоперационных данных, а также результатов раннего и отдаленного послеоперационного клинического и нейровизуализационного наблюдения.

Степень радикальности удаления опухоли определялась интраоперационно и уточнялась по данным контрольной магнитно-резонансной томографии головного мозга с контрастным усилением с использованием объемного анализа для количественной оценки остаточного опухолевого объема. Дополнительно анализировались резекция гиперостоза и экстракраниальных компонентов опухоли, варианты пластики твердой мозговой оболочки (с применением аутологических и синтетических материалов), методы закрытия «мертвого пространства» с целью профилактики ликвореи, а также способы реконструкции костных дефектов (титановыми сетками и/или аутотрансплантатами).

В раннем послеоперационном периоде оценивались частота и характер осложнений, включая инфекционно-воспалительные осложнения, формирование внутричерепных гематом, ликворею, а также нарастание или появление нового неврологического дефицита. Динамика неврологического статуса анализировалась при выписке из стационара и в ходе последующего катамнестического наблюдения.

Отдаленные результаты лечения оценивались в сроки от 6 месяцев до 5 лет на основании данных клинического обследования и нейровизуализации. Мониторинг и анализ частоты и сроков рецидивирования осуществлялись с использованием магнитно-резонансной томографии с контрастным усилением, выполняемой через 6 и 12 месяцев после хирургического лечения, а затем ежегодно либо при появлении клинических признаков прогрессирования заболевания. Рецидив или продолженный рост опухоли определялись как появление нового

опухолевого очага либо увеличение объема остаточной опухоли более чем на 20% по данным МРТ с контрастным усилением.

2.2 Клиническое обследование и оценка неврологического статуса

Клиническое обследование пациентов проводилось на этапах первичного поступления в стационар, в раннем послеоперационном периоде, при выписке, а также в ходе последующего катamnестического наблюдения. Оценка клинического состояния включала сбор жалоб, анализ анамнестических данных, а также стандартный неврологический осмотр с целью выявления очаговой и общемозговой симптоматики.

При поступлении особое внимание уделялось наличию и выраженности симптомов внутричерепной гипертензии, судорожного синдрома, очагового неврологического дефицита (двигательные, чувствительные, речевые, зрительные нарушения), а также когнитивных и психоэмоциональных расстройств. Фиксировались длительность симптомов, характер их прогрессирования и связь с ранее проводимым лечением, включая хирургические вмешательства.

Неврологический статус оценивался с использованием общепринятых клинических методов. Степень функциональных нарушений определялась на основании выраженности очагового дефицита и общего состояния пациента. Тяжесть состояния при поступлении классифицировалась как удовлетворительная, средней тяжести или тяжелая, что учитывалось при планировании объема и тактики хирургического лечения.

В послеоперационном периоде проводилась динамическая оценка неврологического статуса с целью выявления регресса или прогрессирования неврологических симптомов, а также развития новых нарушений, связанных с хирургическим вмешательством.

В ходе катamnестического наблюдения клиническое обследование пациентов выполнялось в сочетании с данными нейровизуализации и использовалось для

оценки отдаленных результатов лечения, выявления признаков рецидива или продолженного роста опухоли, а также для анализа взаимосвязи клинического течения заболевания с морфологическими и нейровизуализационными характеристиками менингиом.

2.3 Технические средства

Технические средства, использованные при проведении хирургических вмешательств:

1. Операционный микроскоп: «Leica M530 OHX»;
2. Аппарат с функциями монополярной и биполярной резки и коагуляции MBC 601 «Soring»;
3. Высокооборотная хирургическая дрель «Aescular»;
4. Ультразвуковой дезинтегратор «CUSA EXel»;
5. Система для интраоперационного нейромониторинга Inomed ISIS с набором электродов – поверхностные, игольчатые, штопоровидные;
6. УЗ-сканер Flex Focus 800 фирмы BK Medical с датчиком BK Medical 8862;
7. Нейронавигация Medtronic StealthStation S7.

2.4 Нейровизуализационные методы

Для визуализации опухолевого процесса, оценки факторов агрессивности и предоперационного планирования применялся комплекс лучевых методов: компьютерная томография (КТ, n=64), магнитно-резонансная томография (МРТ, n=89) и позитронно-эмиссионная томография с компьютерной томографией (ПЭТ-КТ) с использованием ^{68}Ga -DOTA-TATE/DOTA-NOC (n=26).

Одним из наиболее значимых рентгенологических признаков агрессивного течения менингиом являлся инвазивный характер роста, который анализировался по данным как КТ, так и МРТ. В отличие от типичных доброкачественных

менингиом с четкими контурами и выраженным экстра-аксиальным расположением, агрессивные опухоли нередко демонстрировали признаки инфильтрации окружающих структур.

По данным компьютерной томографии в ряде случаев отмечались признаки инвазии в костные структуры, включая гиперостоз, очаговую деструкцию костей основания черепа. Подобные изменения особенно часто выявлялись при локализации опухолей в области переднего и переднелатерального основания черепа и коррелировали с интраоперационными находками и гистологическими признаками инвазивного роста.

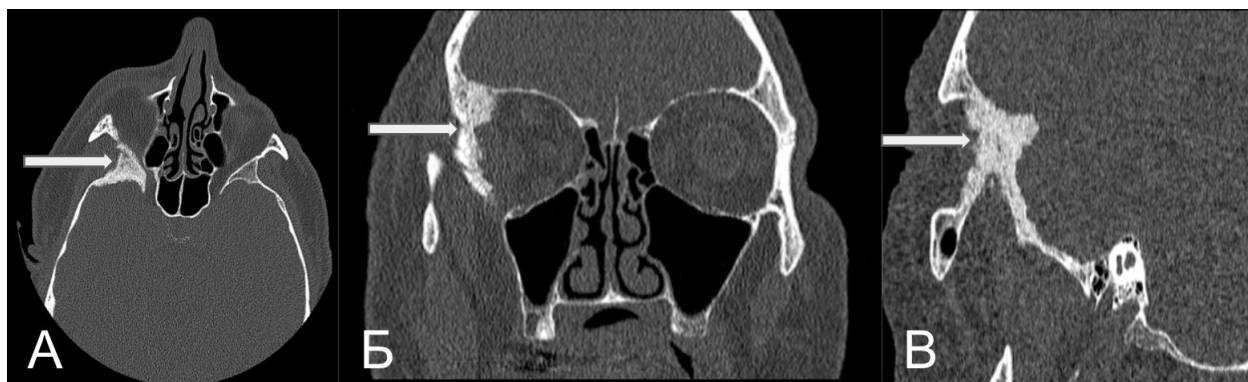


Рисунок 1 – Пациент Ф., 59 лет (ИБ №26525/С2022) КТ-признаки инвазии агрессивной менингиомы в орбиту в аксиальной (А), коронарной (Б) и сагиттальной (В) плоскостях с формированием гиперостоза (указано стрелками)

КТ-исследование позволяло оценить костные структуры черепа, кальцификации опухоли и перифокальный отек, что критично для выявления инвазивного роста в кость. В нашей практике КТ использовалась для планирования доступа, особенно при гиперостозе (Рисунок 1).

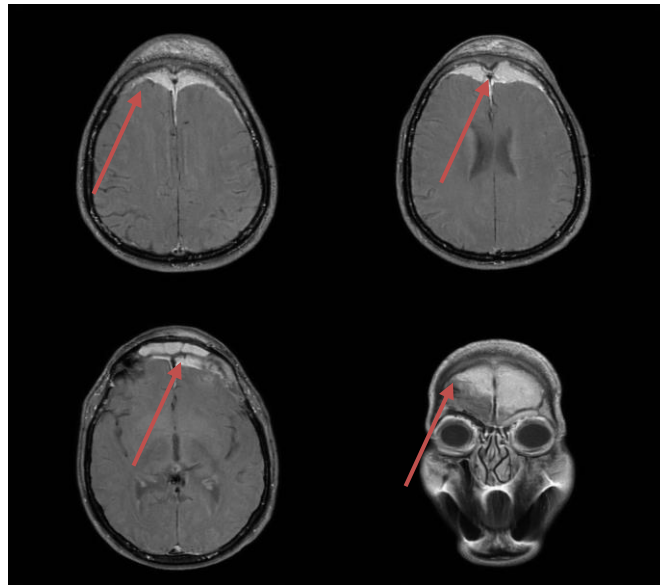


Рисунок 2 – Пациентка Я., 73 года (ИБ №30839/С2021) МРТ при агрессивной менингиоме с поражением костных структур. Стрелками указан гиперостоз в области лобных костей

На полученных изображениях МРТ головы (Рисунок 2) у пациентки визуализируется экстра-аксиальное объемное образование, в частности лобной области, ассоциированное с выраженными изменениями костных структур свода черепа. В зоне проекции опухоли определяется утолщение и неоднородность костной ткани с признаками интраоссального роста, а также участки нарушения нормальной архитектоники кости. Контуры внутренней и наружной костных пластинок неровные, с признаками локальной деструкции и перестройки костной ткани.

Отмечается вовлечение прилежащих мягких тканей скальпа с формированием экстракраниального компонента, что свидетельствует о распространении опухолевого процесса за пределы полости черепа. Внутричерепной компонент образования оказывает умеренный масс-эффект на прилежащие отделы лобных долей.

Магнитно-резонансная томография позволяла более детально оценить распространенность опухолевого процесса и вовлечение мягкотканых и сосудистых структур. Признаками инвазивного роста служили нечеткость границ опухоли, отсутствие выраженной капсулы, инфильтрация твердой мозговой

оболочки, а также вовлечение венозных синусов и прилежащей мозговой ткани. В отдельных случаях выявлялись признаки компрессии и частичной облитерации венозных синусов, что имело важное значение для выбора хирургической тактики.

Характерной особенностью агрессивных менингиом являлась выраженная гетерогенность структуры опухоли, выявляемая при комплексном нейровизуализационном обследовании. По данным КТ и МРТ в пределах одного опухолевого узла нередко определялись участки с различной плотностью и интенсивностью сигнала, что отражало неоднородность клеточного состава, степени васкуляризации и наличия вторичных изменений (Рисунок 3).

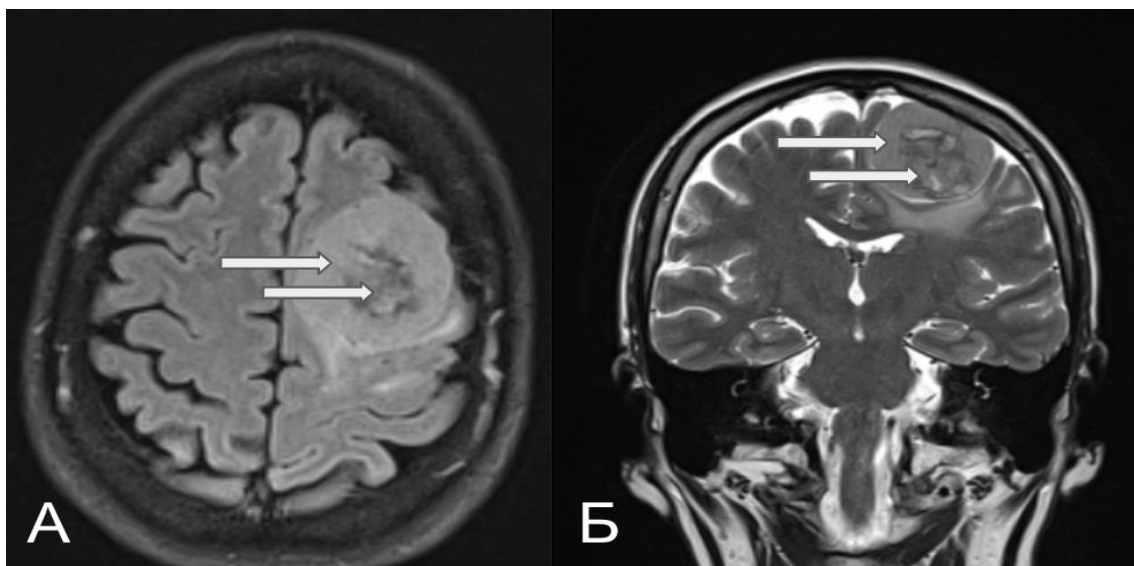


Рисунок 3 – Пациентка Т., 55 лет (ИБ №25311/С2020) Гетерогенность структуры агрессивной менингиомы по данным МРТ в режиме T2 в аксиальной (А) и коронарной (Б) плоскостях (зоны различного сигнала указаны стрелками)

На МРТ с контрастным усилением агрессивные менингиомы часто демонстрировали неоднородное накопление контрастного вещества с чередованием зон интенсивного и умеренного усиления. Подобная картина может быть связана с морфологической гетерогенностью, описанной в разделе 3.1, включая различия в пролиферативной активности (Рисунок 4).

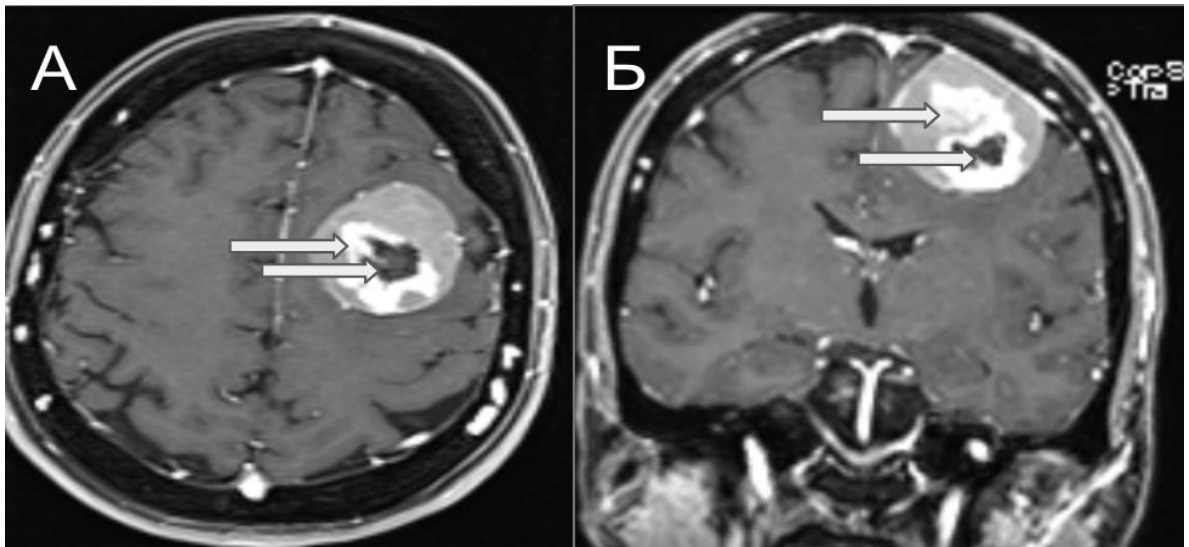


Рисунок 4 – Пациентка Т., 55 лет (ИБ №25311/C2020) Гетерогенность структуры агрессивной менингиомы по данным МРТ в режиме T1 + контраст в аксиальной (А) и коронарной (Б) плоскостях (неоднородное усиление – указано стрелкой)

Следует отметить, что выраженность инвазивных изменений по данным нейровизуализации не всегда коррелировала с формальной степенью злокачественности по классификации ВОЗ. Это подтверждает тезис о существовании агрессивного фенотипа менингиом Grade 1-2, клиническое поведение которых определяется не только гистологическими критериями, но и особенностями роста, выявленными *in vivo*. МРТ с протоколами T1, T2, FLAIR, DWI и T1 с контрастированием выявляла данные о размерах, локализации, инвазии в окружающие ткани и сосуды, помогая в оценке операбельности (Рисунок 5).



Рисунок 5 – Пациент Г., 59 лет (ИБ №12087/C2019) Магнитно-резонансная томография с контрастным усилением при агрессивной менингиоме лобной области с интраоссальным ростом и распространением в мягкие ткани в аксиальной (А), коронарной (Б) и сагиттальной (В) плоскостях. Стрелками отмечен экстракраниальный компонент опухоли

Чаще всего на нашем материале в изучаемых МР-изображениях головного мозга в аксиальной и сагиттальной проекциях с контрастным усилением мы определили наличие экстрааксиального объемного образования с неровными, дольчатыми контурами и неоднородным накоплением контрастного препарата. Как правило, опухоль плотно прилежала к твердой мозговой оболочке с признаками ее утолщения и интенсивного контрастирования, что соответствовало симптому «дурального хвоста». Отмечалось выраженное распространение опухолевого процесса на костные структуры черепа с формированием интраоссального компонента, а также вовлечение прилежащих мягких тканей. Размеры образования чаще были значительны, с масс-эффектом на прилежащие отделы долей мозга.

Полученные МР-данные свидетельствовали об агрессивном характере роста менингиомы, выходящем за пределы типичного доброкачественного течения, и указывали на высокий риск инвазивного роста и неполной резекции при стандартных хирургических подходах.

2.5 Гистологические, иммуногистохимические и молекулярно-генетические методы исследования

Гистологическое исследование включало фиксацию в 10% формалине, парафиновую заливку и окраску гематоксилином-эозином для подтверждения диагноза и градации по ВОЗ. Это стандартный подход, позволяющий выявить морфологические признаки атипии, такие как митотическая активность и некрозы.

Иммуногистохимическое исследование определяло маркеры: *Ki-67* (индекс пролиферации, отражающий скорость клеточного деления), *CDKN2A* (ген-супрессор опухолей, кодирующий белки p16INK4a и p14ARF, которые регулируют клеточный цикл и контролируют рост клеток, предотвращая неконтролируемое деление), *SSTR2* и *FOXM1* (транскрипционный фактор, связанный с агрессивностью и резистентностью к терапии).

Молекулярно-генетические методы дополняли анализ, выявляя ассоциации между генетическими изменениями (например, мутациями в генах, регулирующих клеточный цикл) и метаболической активностью.

С целью определения *CDKN2A* на гистологическом препарате, окрашенном гематоксилином и эозином выделялась зона для дальнейшего исследования. В соответствии с этой меткой из парафинового блока вырезался фрагмент опухоли, с которого выполнялись срезы толщиной 2мкм. Далее препараты подвергались обработке для последующей FISH (флюоресцентная *in situ* гибридизация). Проводилась депарафинизация в термостате, а затем демаскировка в Thermo Fisher Scientific PT MODULE (США). FISH проводилась с использованием коммерчески доступного двухцветного ДНК-зонда p16/cerg (Wuhan HealthCare, Китай) - локус-специфичного и центромер-специфичного. Локус-специфичный зонд имел метку Spectrum Orange, центромерный зонд имел метку Spectrum Green p16(9p21). После нанесения зонда на предварительно подготовленное стекло с опухолью препарат накрывался покровным стеклом с фиксацией специальным резиновым клеем для обеспечения герметичности, а затем помещался в гибридайзер DAKO (США). После процесса гибридизации стекла помещали во «влажную камеру» (заранее подготовленную в термостате 37°C) до следующего утра, затем промывали буферами, обезвоживали спиртами восходящей концентрации, а затем наносили DAPI для окрашивания ядер. Препараты анализировались с помощью микроскопа Leica 6000B (Германия). В каждом препарате было оценено не менее 200 неперекрывающихся интерфазных ядер последовательных клеток в разных областях среза.

С целью выявления *FOXM1* выполнялось традиционное гистологическое исследование с окраской гематоксилином и эозином и иммуногистохимический анализ с антителами к Ki-67 (разведение 1:200 (clone MIB-1, DAKOCytomation, Denmark), *FOXM1* (mouse monoclonal antibody, G-5:sc-376471, SANTA CRUZ biotechnology, USA), морфометрический анализ с подсчетом среднего соотношения числа клеток с экспрессией антигенов к числу всех опухолевых клеток в поле

зрения при увеличении 200 (суммарно в 10 полях зрения в каждом препарате) (Рисунок 6).

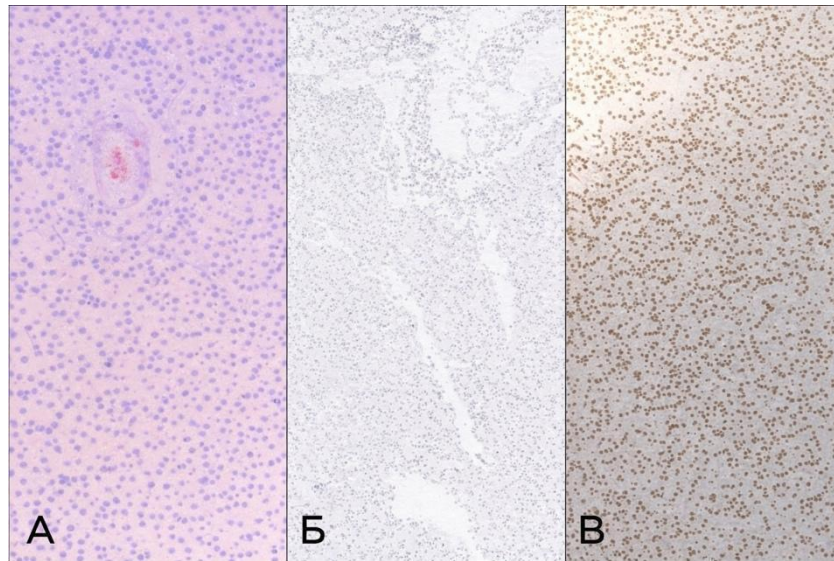


Рисунок 6 – Больной С., 55 лет (ИБ № 32903/C2022) Менинготелиоматозная менингиома, Grade 1. А. Окраска гематоксилином и эозином; x200. Б. Экспрессия *Ki-67* (коричневое окрашивание); В. *FOXM1* в ядрах менингиомы Grade 1 (коричневое окрашивание); x200

При этом экспрессия *SSTR2* оценивалась методом иммуногистохимии с количественной оценкой коэффициента заполнения клеток (доля положительно окрашенных клеток) в пяти случайно выбранных полях зрения под микроскопом. Среднее значение по полям зрения рассчитывалось для каждого образца и выражалось в процентах ($\text{Percent} = \text{среднее} \times 100$).

Оценка иммуногистохимических препаратов проводилась одним врачом-патоморфологом с использованием стандартизированного протокола анализа.

2.6 Аспекты хирургического лечения и интраоперационных характеристик опухолей

Хирургическое лечение агрессивных менингиом было направлено на их максимальную резекцию, но с сохранением неврологических функций. Основной метод - микрохирургическая резекция, этот подход предпочтителен из-за

возможности работать в ограниченном пространстве, снижая риск повреждения критически жизненно важных структур, таких как нервы или сосуды.

Анализ получаемых при удалении менингиом гистологических препаратов показал, что у значительной части пациентов с клинически агрессивным течением заболевания выявлялись морфологические особенности, выходящие за рамки типичного доброкачественного роста. К числу таких признаков относились инвазивный характер роста, нарушение архитектоники опухолевой ткани, очаги повышенной клеточной плотности, а также признаки деструкции прилежащих тканей.

В исследуемой выборке преобладали менингиомы WHO Grade 1 (73 случая, 82,03%), в то время как менингиомы WHO Grade 2 составили 16 случаев (17,97%). Среди опухолей Grade 1 наиболее часто встречались менинготелиальные и фиброзные варианты, однако даже в рамках этих гистологических подтипов отмечались признаки, ассоциированные с агрессивным клиническим течением.

Одним из ключевых морфологических признаков агрессивности являлся инвазивный рост опухоли. Инвазия в костные структуры свода и основания черепа выявлялась у значительной доли пациентов и проявлялась как очагами гиперостоза, так и зонами деструкции костной ткани с нарушением ее нормальной архитектоники. В ряде наблюдений интраоссальный рост сочетался с формированием экстракраниального компонента опухоли, что свидетельствовало о способности менингиомы к распространению за пределы полости черепа. Следует отметить, что выявленные гиперостотические и деструктивные изменения костных структур не во всех случаях сопровождались гистологически подтвержденной инвазией опухолевых клеток в костную ткань. Тем не менее данные изменения рассматривались как косвенные признаки агрессивного взаимодействия опухоли с окружающими структурами и отражали нарушение нормальной архитектоники кости, ассоциированное с инвазивным характером роста менингиомы.

Инвазия в мягкие ткани и твердую мозговую оболочку также являлась характерной находкой у пациентов с агрессивными формами течения заболевания.

Морфологически это проявлялось утолщением и инфильтрацией твердой мозговой оболочки опухолевыми клетками, а в отдельных случаях - распространением опухоли в прилежащие мягкие ткани скальпа. Наличие подобных изменений существенно осложняло достижение радикальной резекции и оказывало влияние на выбор хирургической тактики.

Особое внимание было уделено оценке инвазии в вещество головного мозга. Несмотря на то, что инвазия в мозг формально является одним из критериев атипии, в исследуемой группе данный признак выявлялся и у части менингиом Grade 1. Морфологически это проявлялось отсутствием четкой границы между опухолевой тканью и корой головного мозга, а также проникновением опухолевых клеток в прилежащую паренхиму. Наличие инвазии в мозг ассоциировалось с более выраженным перифокальным отеком и неблагоприятным клиническим течением.

Следует подчеркнуть, что перечисленные морфологические особенности нередко выявлялись в различных комбинациях. Наиболее агрессивное клиническое течение наблюдалось у пациентов, у которых инвазивный рост сочетался с высокой клеточной плотностью, инвазией в кость и мозг, а также выраженным перифокальным отеком по данным нейровизуализации. Эти наблюдения послужили основанием для более детального анализа молекулярных и нейровизуализационных факторов агрессивности, представленных в последующих разделах настоящей главы.

Таблица 8 – Структурные признаки агрессивного роста менингиом Grade 1-2 в основной группе

Морфологический признак	Абс. число (n)	%
Инвазия в кость	26	57,8%
Инвазия в мягкие ткани	24	53,3%
Инвазия в вещество мозга	11	24,4%
Гиперостоз с деструкцией	22	48,9%

Анализ распределения структурных признаков показал, что агрессивное течение заболевания в большинстве случаев сопровождалось вовлечением костных структур черепа. Инвазивный рост в кость (57,8%), в сочетании с гиперостозом (48,9%) и признаками деструкции, являлся наиболее частой находкой и, как

правило, хорошо коррелировал с данными компьютерной и магнитно-резонансной томографии (Таблица 8).

Инвазия в мягкие ткани, включая твердую мозговую оболочку и экстракраниальные структуры, выявлялась в 53,3% случаев, и ее наличие свидетельствовало о выходе опухолевого процесса за пределы типичного экстрааксиального роста. Формирование экстракраниального компонента опухоли сопровождалось более сложной анатомической конфигурацией поражения, что имело значение для планирования объема хирургического вмешательства.

Инвазия в вещество головного мозга встречалась у ограниченного числа пациентов ($n=11$, 24,4%), однако данный признак рассматривался как один из наиболее значимых маркеров агрессивного биологического поведения опухоли. Его наличие отражало нарушение естественных анатомических границ и, как правило, сочеталось с выраженными изменениями по данным нейровизуализации.

Интегральная оценка этих признаков позволяет более точно характеризовать биологическое поведение опухоли и служит основой для дальнейшего анализа молекулярных и функциональных факторов агрессивности, представленных в последующих разделах главы.

2.7 Статистическая обработка данных

Первичный сбор данных осуществлялся в программе Microsoft Office Excel 2016. Статистическая обработка полученных данных осуществлялась с использованием программы StatTech, v.4.8.1 (разработчик - ООО "Статтех", Россия).

Перед проведением статистического анализа количественные данные проверялись на соответствие нормальному распределению с использованием критерия Шапиро-Уилка. При нормальном распределении данных результаты представлялись в виде среднего значения и стандартного отклонения ($M \pm SD$), при ненормальном - в виде медианы и межквартильного интервала ($Me [Q1-Q3]$).

Качественные показатели представлены в виде абсолютных и относительных значений (n, %).

Сравнение количественных показателей между группами проводилось с использованием t-критерия Стьюдента при нормальном распределении данных либо критерия Манна-Уитни при ненормальном распределении. Для сравнения качественных признаков применялись критерий χ^2 Пирсона или точный критерий Фишера (при ожидаемых значениях менее 5).

Для анализа безрецидивной выживаемости использовался метод Каплана-Мейера с последующим сравнением кривых выживаемости между группами с помощью лог-рангового критерия.

Корреляционный анализ между клинико-морфологическими и молекулярно-биологическими показателями (*FOX M1*, *Ki-67*, *CDKN2A*, *SSTR2*), степенью радикальности резекции и риском рецидивирования проводился с применением коэффициентов Пирсона и Спирмена в зависимости от характера распределения данных.

Различия считались статистически значимыми при уровне значимости $p < 0,05$.

ГЛАВА 3. МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ АГРЕССИВНЫХ МЕНИНГИОМ

Быстрый инвазивный рост, раннее рецидивирование и прогрессирование заболевания у пациентов с менингиомами Grade 1–2 требуют поиска дополнительных прогностических критериев. В рамках проведенного нами исследования, агрессивность менингиом рассматривалась как мультифакторное явление, формирующееся на стыке морфологических, молекулярно-биологических и нейровизуализационных характеристик опухоли. Такой подход позволил перейти от изолированной оценки отдельных параметров к их интегральному анализу, имеющему непосредственное клиническое значение для выбора тактики лечения.

На первом этапе исследования нами была поставлена задача установить, представляют ли собой клинически «агрессивные» менингиомы Grade 1-2 особую подгруппу новообразований или же это результат недостаточной стратификации опухолей, относящихся к Grade 3, вследствие отсутствия их полноценного молекулярно-генетического тестирования. Ключевым параметром для установления различий являлся ген *CDKN2A*.

На втором этапе исследования мы приняли решение установить, почему идентичные гистологически, доброкачественные менингиомы имеют разный потенциал биологического роста, и возможно ли на основании уровня экспрессии такого транскрипционного фактора как *FOXM1*, подразделить менингиомы на «агрессивные» и «классические».

Данный последовательный подход позволил обосновать выделение агрессивных менингиом в отдельную, обоснованную цитогенетически и иммуногистохимически группу.

3.1 Значение делеции гена *CDKN2A* для стратификации интракраниальных менингиом

Инактивация гена *CDKN2A* приводит к утрате контроля над клеточной пролиферацией и может способствовать формированию инвазивного и рецидивирующего фенотипа опухоли.

В нашем исследовании мы использовали 20 парафиновых блоков, полученных от пациентов с менингиомами: 8 клинически агрессивных/рецидивирующих опухолей с гистологическим Grade 1, а также 2 атипичные менингиомы Grade 2 и 10 менингиом Grade 3.

При оценке статуса *CDKN2A* методом FISH анализировалась доля опухолевых клеток с делецией локуса 9p21.3. Результат выражался в виде относительного показателя, отражающего процент ядер с утратой сигнала локус-специфического зонда при сохраненном центромерном контроле. Таким образом, показатель *CDKN2A* (FISH) рассматривался не как бинарный признак («наличие/отсутствие» делеции), а как количественная характеристика внутриопухолевой гетерогенности. Данный подход позволяет учитывать вариабельность молекулярных нарушений внутри опухоли и оценивать степень вовлеченности популяции опухолевых клеток в процесс инактивации *CDKN2A*.

В таблице 9 представлена клинко-морфологическая характеристика и результаты FISH-оценки статуса *CDKN2A* у пациентов с агрессивными менингиомами. Примечательно, что максимальные значения доли клеток с инактивацией *CDKN2A* в группе клинически агрессивных менингиом были зарегистрированы не только в обеих атипичных менингиомах Grade 2, но и у части клинически агрессивных менингиом Grade 1. В то же время в ряде наблюдений Grade 1 отмечались низкие или умеренные значения *CDKN2A*, включая один случай с отсутствием признаков делеции локуса.

Таблица 9 – Клинико-морфологическая характеристика наблюдений и результаты FISH-оценки статуса *CDKN2A* группы 1

Пол/ возраст	Локализация	Степень резекции по Simpson	ВОЗ Grade	Гистологический вариант	<i>CDKN2A</i> (FISH)
Ж/71	левая височная доля	I	1	фиброзная	0,00
Ж/62	ольфакторная ямка	II	1	менингиотелиоматозная	0,66
М/64	ольфакторная ямка	II	1	менингиотелиоматозная	0,68
Ж/73	левая лобная доля	I	1	фиброзная	0,22
Ж/67	парасагиттально (центр. извилины слева)	II	1	микрокистозная	0,40
Ж/69	парасагиттально (центр. извилины слева)	II	1	микрокистозная	0,25
Ж/43	клиновидная кость слева + орбита	II	1	менингиотелиоматозная	0,35
М/52	передняя черепная ямка	II	1	менингиотелиоматозная	0,47
Ж/71	левая лобная доля	I	2	атипичная	0,67
М/54	крылья клиновидной кости слева	II	2	атипичная	0,57

Морфологическая картина опухолей в ряде наблюдений соответствовала критериям WHO Grade 1, что иллюстрировано на рисунке 7.

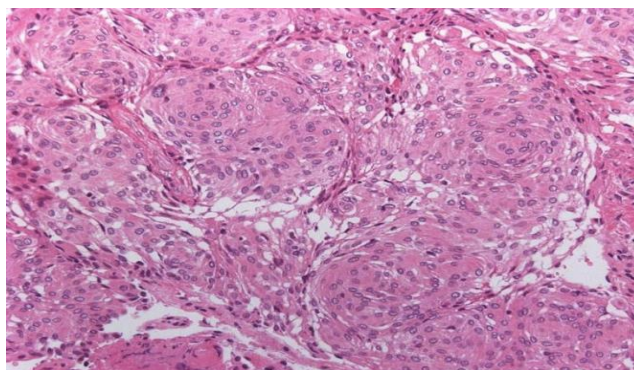


Рисунок 7 – Больной С., 64 года (ИБ №15064/С2021) Менингиотелиоматозная, Grade 1. Опухоль представлена однотипными клетками с эозинофильной цитоплазмой и пузырьковидными ядрами, формирует микроконцентрические структуры. Окраска гематоксилином и эозином, x200

Вместе с тем молекулярно-генетическое исследование выявило, что данная менингиома характеризуется выраженными нарушениями в системе регуляции клеточного цикла. Была выявлена высокая доля опухолевых клеток с делецией гена *CDKN2A* (Рисунок 8), достигающая значений, сопоставимых с таковыми при менингиомах высокой степени злокачественности. Данный факт свидетельствует в пользу наличия биологических признаков неблагоприятного течения, не отражаемых стандартной морфологической классификацией.

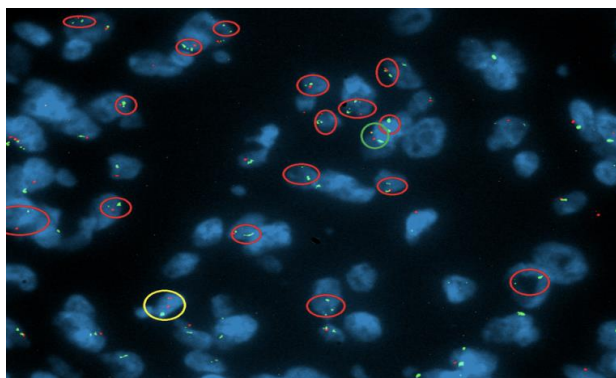


Рисунок 8 – Больной С., 64 года (ИБ №15064/C2021) Менинготелиоматозная менингиома, Grade 1. Флуоресцентная микроскопия, х630. 68% ядер клеток имеют делецию гена *CDKN2A* (9p21.3). Красными кружками обведены ядра опухолевых клеток с мутациями, зеленым - ядра без мутаций, желтым - ядра, не полностью попавшие в срез. Зеленая флуоресценция - CEP9, красная - p16

Представленный пример подчеркивает, что даже при морфологической картине, полностью соответствующей критериям WHO Grade 1, опухоль может демонстрировать клинически агрессивное поведение, что обосновывает необходимость поиска дополнительных молекулярных маркеров неблагоприятного прогноза.

Для сопоставления молекулярных изменений с морфологическими признаками также показаны особенности у пациента с менингиомой Grade 2. На рисунке 9 иллюстрирована инвазия опухоли в вещество головного мозга, а на рисунке 10 - соответствующие изменения локуса *CDKN2A* по данным FISH.

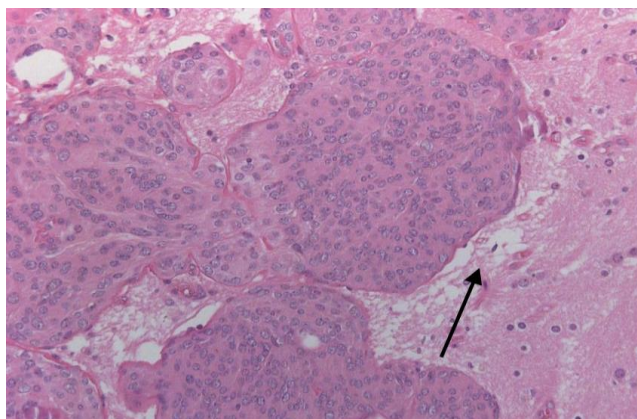


Рисунок 9 – Больная К., 71 год (ИБ №5107/С2023) Атипичная менингиома, Grade 2. Инвазия опухоли из клеток без четких границ и пузырьковидными ядрами в ткань головного мозга (указана стрелкой); окраска гематоксилином и эозином, х200

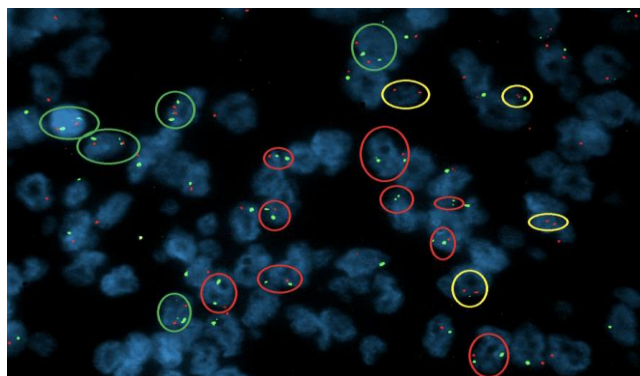


Рисунок 10 – Больная К., 71 год (ИБ №5107/С2023) Атипичная менингиома, Grade 2. Флуоресцентная микроскопия, х630. 67% ядер клеток имеют делецию гена *CDKN2A* (9p21.3). Красными кружками обведены ядра опухолевых клеток с мутациями, зеленым - ядра без мутаций, желтым - ядра, не полностью попавшие в срез. Зеленая флуоресценция - CEP9, красная - p16

С целью проведения корреляционного анализа и сопоставления молекулярно-генетических характеристик клинически агрессивных менингиом WHO Grade 1-2 с опухолями высокой степени злокачественности была сформирована группа сравнения, состоящая из 10 пациентов с верифицированными менингиомами WHO Grade 3, максимально сопоставимая по клиническим характеристикам с выборкой пациентов из группы клинически агрессивных менингиом Grade 1-2. При этом пациенты с менингиомами WHO Grade 3 использовались исключительно в качестве группы молекулярно-генетического сравнения и не включались в основной анализ клинических исходов (оценку эффективности хирургического лечения, анализ показателей

выживаемости и факторов прогноза), проводившийся для основной когорты пациентов с менингиомами WHO Grade 1-2. В таблице 10 представлена клинико-морфологическая характеристика и результаты FISH-оценки статуса *CDKN2A* у пациентов с менингиомами Grade 3.

Таблица 10 - Клинико-морфологическая характеристика наблюдений и результаты FISH-оценки статуса *CDKN2A* группы 2

Пол/ возраст	Локализация	Степень резекции по Simpson	ВОЗ Grade	Гистологический вариант	<i>CDKN2A</i> (FISH)
М/58	теменная область	I	3	анапластическая	0,62
Ж/66	парасагиттально (фалькс)	II	3	анапластическая	0,90
М/61	лобная область	I	3	анапластическая	0,55
М/47	петрокливаяная	III	3	папиллярная	0,48
Ж/72	височная область	I	3	анапластическая	0,88
М/63	парасагиттально (центр. извилины)	II	3	анапластическая	0,70
Ж/54	основание черепа (крыло)	II	3	рабдоидная	0,40
М/69	лобно-теменная область	I	3	анапластическая	0,33
М/60	парасагиттально (фалькс)	II	3	анапластическая	0,85
Ж/37	лобная область	I	3	рабдоидная	0,57

Значения *CDKN2A* (FISH) в группе клинически агрессивных менингиом варьировали от 0 до 0,68 (Me 0,435; IQR 0,275-0,6375), в группе WHO Grade 3 - от 0,33 до 0,90 (Me 0,595; IQR 0,4975-0,8125). Межгрупповое различие демонстрировало тенденцию к более высоким значениям в группе WHO Grade 3, однако не достигло статистической значимости ($p=0,089$), что при небольшом объеме выборки указывает на частичное перекрытие диапазонов показателя и наличие биологически неоднородных фенотипов среди клинически агрессивных опухолей (Рисунок 11).

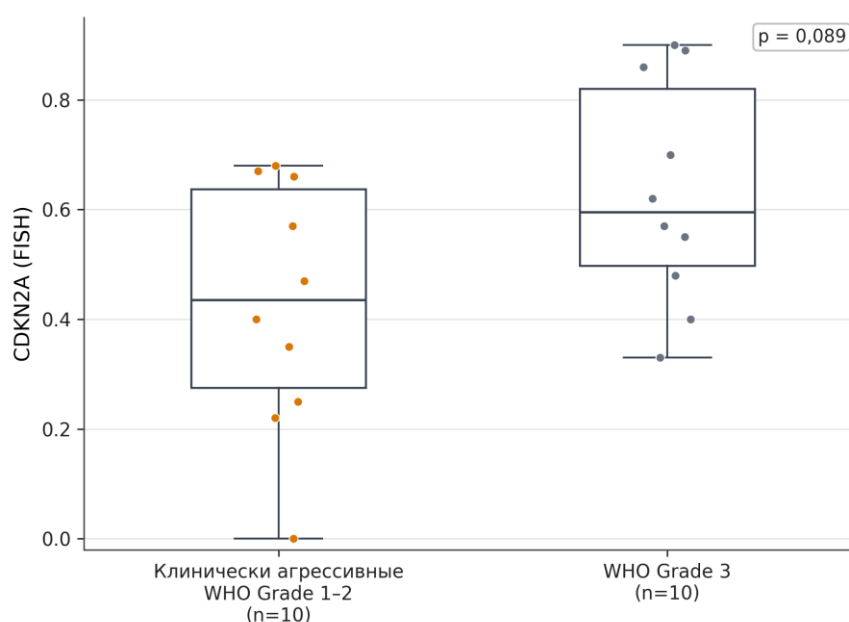


Рисунок 11 – Диаграммы размаха распределения значений *CDKN2A* (FISH) у пациентов с клинически агрессивными менингиомами WHO Grade 1–2 (n=10) и менингиомами WHO Grade 3 (n=10)

При сопоставлении сроков рецидивирования выявлены выраженные различия между группами (Рисунок 12). В группе клинически агрессивных менингиом медиана безрецидивной выживаемости составила 38,25 мес (IQR 32,0-72,2; диапазон 21,8-144 месяца), что отражает существенную клиническую гетерогенность течения. В группе менингиом WHO Grade 3 медиана безрецидивной выживаемости была значимо ниже и составила 16,0 мес (IQR 13,0-20,0; диапазон 3-70; лог-ранг-тест $p=0,0047$), что соответствует преимущественно раннему рецидивированию. Выявленные различия в сроках рецидивирования подтверждают принципиальные различия в характере клинического течения между исследуемыми группами и создают основу для интерпретации молекулярных различий в контексте опухолевой биологии.

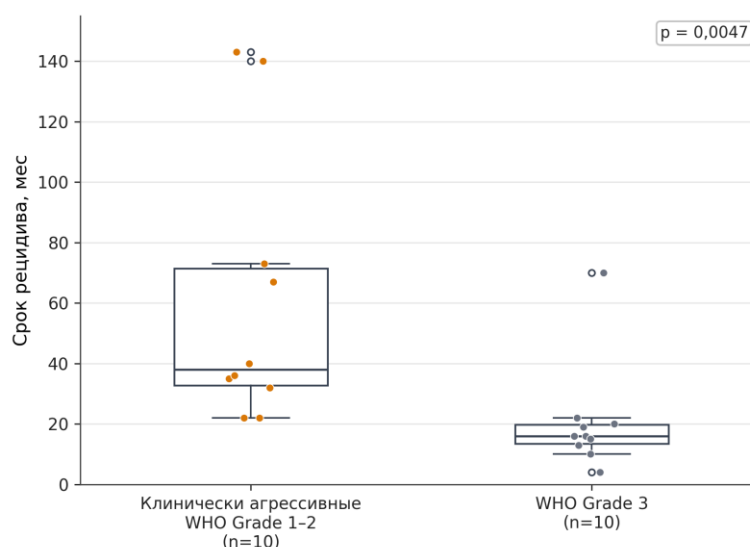


Рисунок 12 – Диаграммы размаха распределения срока рецидива (между операциями, мес) у пациентов с клинически агрессивными менингиомами WHO Grade 1-2 (n=10) и менингиомами WHO Grade 3 (n=10)

Корреляционный анализ связи между уровнем инактивации локуса *CDKN2A* и сроком рецидива в группе клинически агрессивных менингиом не выявил статистически значимой связи между исследуемыми показателями ($\rho = -0,29$; $p = 0,424$). Диаграмма рассеяния демонстрирует отсутствие направленного тренда между значениями *CDKN2A* и продолжительностью безрецидивного интервала, что указывает на многофакторный характер агрессивного течения менингиом данной группы и невозможность использования изолированного показателя *CDKN2A* в качестве самостоятельного прогностического маркера в рамках данной когорты (Рисунок 13).

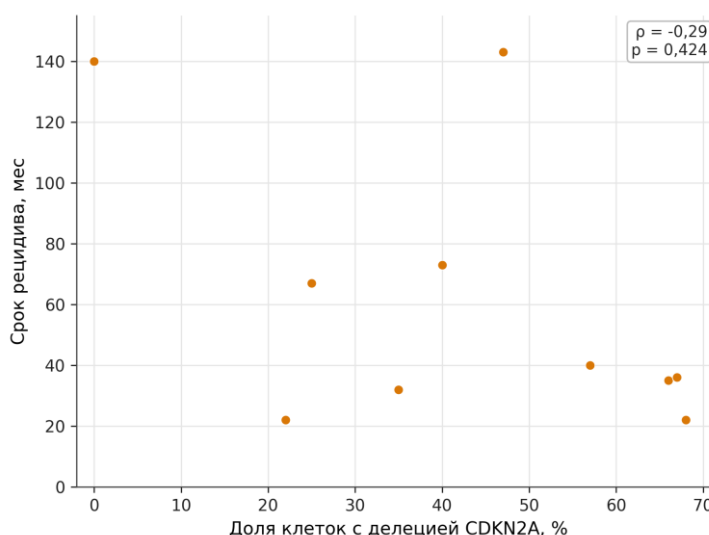


Рисунок 13 – График рассеяния, отражающий взаимосвязь между значениями *CDKN2A* (FISH) и сроком рецидива (между операциями, мес) у пациентов с клинически агрессивными менингиомами WHO Grade 1-2 (n = 10). На графике приведены коэффициент корреляции Спирмена и уровень статистической значимости

В группе пациентов с менингиомами WHO Grade 3 выявлена выраженная обратная корреляционная зависимость между уровнем делеции локуса *CDKN2A* и сроком рецидива ($\rho = -0,83$; $p = 0,003$). Диаграмма рассеяния демонстрирует четко выраженный нисходящий тренд, отражающий сокращение безрецидивного интервала по мере увеличения доли опухолевых клеток с делецией *CDKN2A*. Полученные данные свидетельствуют о высокой прогностической значимости данного молекулярно-генетического маркера в группе опухолей высокой степени злокачественности и подтверждают его роль в формировании агрессивного биологического фенотипа (Рисунок 14).

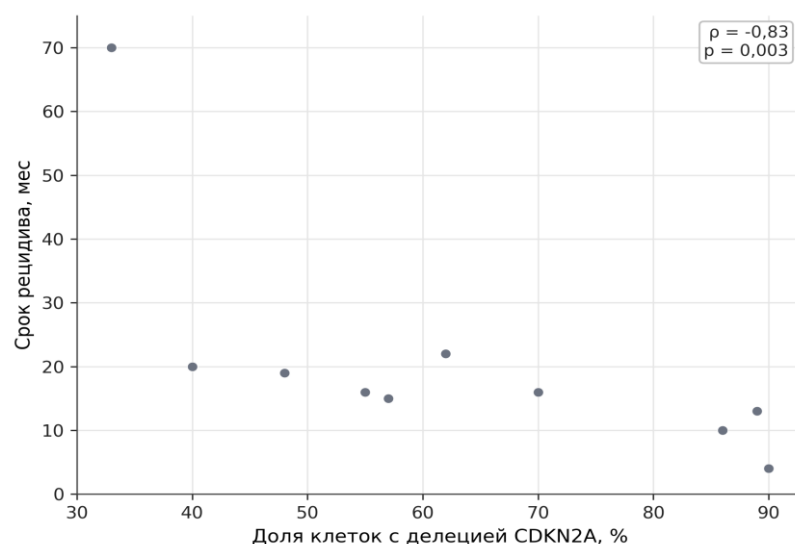


Рисунок 14 – График рассеяния, отражающий взаимосвязь между значениями *CDKN2A* (FISH) и сроком рецидива (между операциями, мес) у пациентов с менингиомами WHO Grade 3 (n=10). На графике приведены коэффициент корреляции Спирмена и уровень статистической значимости

Анализ безрецидивной выживаемости методом Каплана-Майера продемонстрировал более раннее рецидивирование у пациентов с менингиомами WHO Grade 3 по сравнению с клинически агрессивными менингиомами WHO Grade 1-2, которые характеризовались выраженной гетерогенностью сроков рецидивирования и наличием наблюдений с длительным безрецидивным интервалом (Рисунок 15).

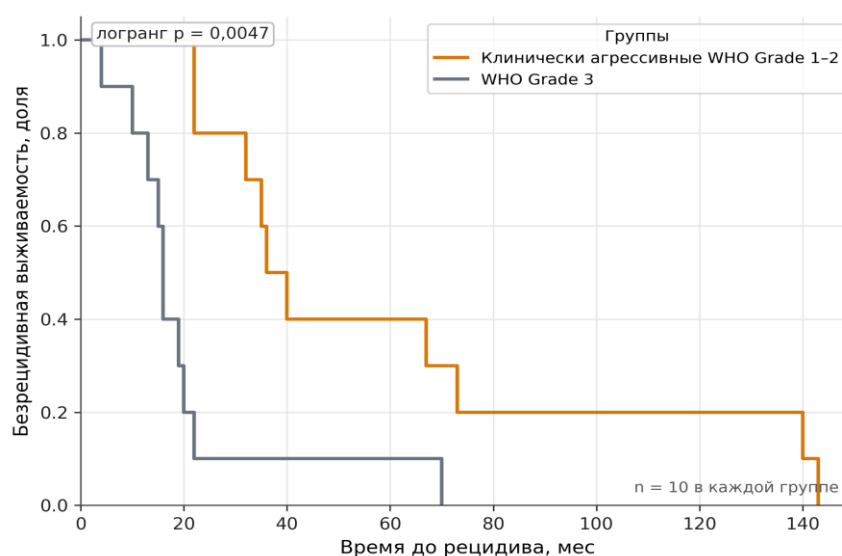


Рисунок 15 – Кривые безрецидивной выживаемости (Каплан-Майер) у пациентов с клинически агрессивными менингиомами WHO Grade 1-2 (n=10) и менингиомами WHO Grade 3 (n=10) по сроку рецидива (между операциями)

Результаты FISH-оценки статуса *CDKN2A* показали, что нарушения регуляции клеточного цикла могут выявляться как при клинически агрессивных менингиомах Grade 1-2, так и при менингиомах Grade 3. Полученные данные подчеркивают ограниченность оценки агрессивности опухоли исключительно на основании морфологического Grade и обосновывают необходимость интеграции молекулярных маркеров в комплексную характеристику биологического поведения менингиом.

Для иллюстрации выявленных клинико-морфологических и молекулярно-генетических закономерностей были проанализированы клинические примеры пациентов из каждой из исследуемых групп. Представленные наблюдения отобраны как типичные с точки зрения сочетания морфологического варианта, молекулярного профиля (статуса *CDKN2A*) и клинического течения заболевания. Целью включения клинических примеров является демонстрация практической значимости молекулярных маркеров агрессивности и их роли в интерпретации биологического поведения менингиом, не полностью отражаемого классификацией ВОЗ, основанной исключительно на морфологических критериях.

Клинический пример №1:

Пациентка В. (И/б №20227/С2021), возраст 67 лет, в декабре 2017 года впервые стала обращать внимание на преходящую слабость и неловкость в правой руке. В августе 2018 года впервые возник генерализованный судорожный припадок. Получала противоэпилептическую терапию (таб. Карбамезипин в дозе 800 мг в сутки). в дальнейшем стали беспокоить фокальные моторные припадки в правой руке, длящиеся около 1 минуты, с различной частотой. При проведении МРТ головного мозга от 11.05.2019г. выявлена парасагиттальная менингиома серпа слева в области лобной и теменной долей, размерами 39х32х20мм, с четкими бугристыми контурами, сопровождающуюся выраженным перифокальным отеком прилежащей мозговой ткани (Рисунок 16).

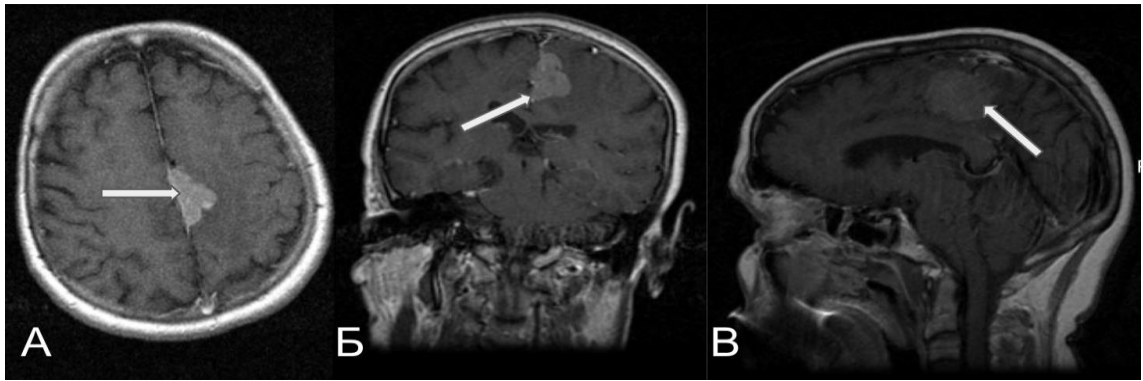


Рисунок 16 – Пациентка В., 67 лет (ИБ №20227/С2021). Представлены результаты МРТ головного мозга с внутривенным контрастированием от 11.05.2019 года (перед первой операцией) в аксиальной (А), коронарной (Б) и сагиттальной (В) плоскостях в режиме T1. Стрелками указана менингиома серпа с левосторонним распространением

23.09.2019 года в НМИЦ им. В. А. Алмазова проведена операция: Костно-пластическая трепанация черепа, микрохирургическое удаление парасагиттальной менингиомы фалькса в области центральных извилин с применением интраоперационного нейрофизиологического мониторинга (Simpson II). Гистологическое заключение: микрокистозная менингиома, Grade 1. После операции развился глубокий монопарез в правой ноге в дистальных отделах. Постоянно принимала таб. Карбамазепин 400 мг. В мае 2021 года препарат был отменен. 12.06.2021 года развился вторично-генерализованный судорожный припадок с фокальным моторным началом в правой руке и ноге. По данным МРТ головного мозга от 02.06.2021 года отмечен продолженный рост опухоли в области серпа слева и кпереди от пострезекционной полости справа с четкими бугристыми контурами, сопровождающуюся выраженным перифокальным отеком прилежащей мозговой ткани (Рисунок 17).

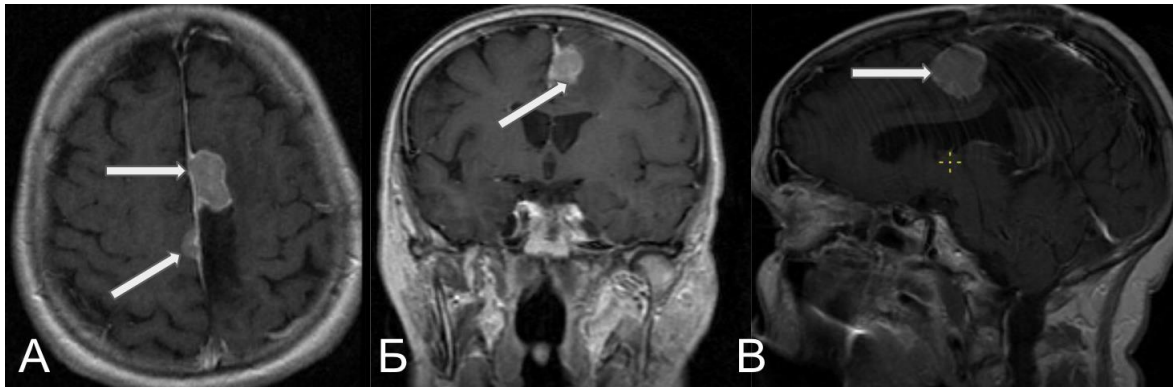


Рисунок 17 – Пациентка В., 67 лет (ИБ №20227/С2021). Представлены результаты МРТ головного мозга с внутривенным контрастированием от 02.06.2021 года (перед второй операцией) в аксиальной, коронарной и сагиттальной плоскостях в режиме T1. Стрелками указан продолженный рост менингиомы серпа

09.07.2021 года пациентка поступила с целью проведения хирургического лечения. На момент поступления в неврологическом статусе у пациентки был выявлен правосторонний гемипарез, особенно отмечалась его выраженность в дистальных отделах правой нижней конечности, а также псевдомозжечковая симптоматика. 16.07.2021 года пациентке была выполнена операция: костно-пластическая трепанация черепа в левой теменной области, микрохирургическое тотальное удаление опухоли с использованием нейрофизиологического мониторинга (Simpson II). По результатам гистологического исследования у пациентки повторно подтвердилась микрокистозная менингиома Grade 1.

Во втором клиническом случае приводится анализ наблюдения с менингиомой Grade 3:

Пациентка Н. (10959/С2024), 37 лет, 27.01.2019г. ударилась головой теменной областью во время прыжков на батуте. После этого развилась интенсивная головная боль, сопровождающаяся тошнотой. Обратилась к неврологу. Получала НПВП, метаболическую терапию. 09.02.2019 года в ночное время суток развился генерализованный судорожный припадок, длился около 1 минуты. При проведении МРТ головного мозга была выявлена: Парасагиттальная менингиома левой лобной области. 19.03.2019 года в НМИЦ им. В. А. Алмазова проведена операция: Микрохирургическое удаление опухоли левой лобной доли под нейрофизиологическим контролем. Гистологически: анапластическая,

рабдоидная менингиома, Grade 3. Послеоперационный период протекал без осложнений. В июле 2020 года проведен курс СЛТ на аппарате Cyber-Knife СОД 24 Гр. С 05.08.2022г. начались эпилептические приступы начинающиеся с поворота головы вправо, локализацией с дальнейшим с переходом в генерализованный судорожный припадок. Длится до 1 минуты, приступы возникали раз в 2 недели. В связи с продолженным ростом опухоли с 10.08 по 19.08.2022г. проведено 8 фракций стереотаксической лучевой терапии СОД 36 Гр. По данным МРТ головного мозга с внутривенным контрастированием от 02.07.2022г.: опухоль в области лобной доли слева, широким основанием прилегающая к ТМО, с четкими ровными контурами, размерами 3х2,2х2,6см, окруженная перифокальным отеком (Рисунок 18).

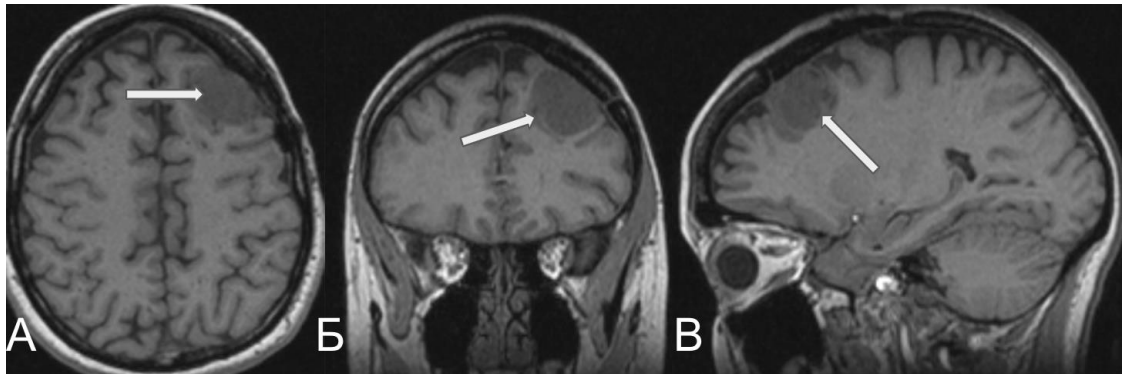


Рисунок 18 – Пациентка Н., 37 лет (ИБ №10959/С2024). Представлены результаты МРТ головного мозга с внутривенным контрастированием от 02.07.2022 года (перед операцией 03.11.2022г.) в аксиальной (А), коронарной (Б) и сагиттальной (В) плоскостях в режиме T1. Стрелками указан продолженный рост менингиомы

03.11.2022г. проведена операция: Краниотомия в левой лобной области. Микрохирургическое удаление менингиомы с использованием интраоперационного нейрофизиологического мониторинга. Гистологически: рабдоидная менингиома Grade 3 с некрозами. Послеоперационный период протекал без осложнений. В декабре 2022 года на фоне уменьшения депакина возобновились полиморфные эпилептические приступы (фокальные моторные, афатические, вегетативно-висцеральные, вторично-генерализованные) с различной частотой. По данным МРТ и ПЭТ КТ головного мозга от 01.12.2023г. выявлен продолженный рост опухоли. С 15.01. по 24.01.2024г. проведено 8 сеансов

стереотаксической лучевой терапии в режиме гипофракционирования на аппарате TrueBeam STx СОД 40 Гр (Рисунок 19).

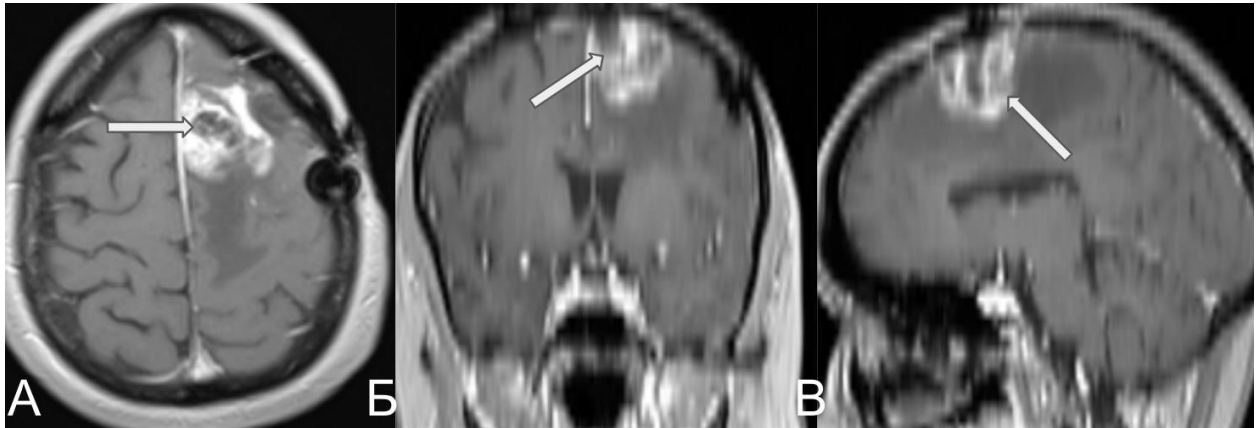


Рисунок 19 – Пациентка Н., 37 лет (ИБ №10959/С2024). Представлены результаты МРТ головного мозга с внутривенным контрастированием от 25.02.2024 года (перед операцией 11.04.2024г.) в аксиальной (А), коронарной (Б) и сагиттальной (В) плоскостях в режиме T1. Стрелками указан продолженный рост менингиомы

По данным МРТ головного мозга от 25.02.2024г. признаки увеличения размеров опухоли. 11.04.2024г. проведена операция: Краниотомия в лобно-теменной области слева. Микрохирургическое удаление парасагиттальной менингиомы с одномоментным закрытием дефекта с использованием сложносоставного трансплантата. Гистологически: рабдоидная менингиома Grade 3, с постлучевым патоморфозом.

В данном наблюдении, представленном последовательными хирургическими материалами у пациентки Н. с рабдоидной анапластической менингиомой Grade 3 отмечены сопоставимы результаты материалов исследования на наличие делеции *CDKN2A*, по последним данным - 0,57.

Представленные клинические наблюдения демонстрируют различия в биологическом поведении менингиом при разных морфологических вариантах и сопоставимом или изменяющемся молекулярном профиле.

В первом клиническом примере у пациентки В. с микрокистозной менингиомой WHO Grade 1, несмотря на морфологически доброкачественный вариант опухоли, отмечалось клинически агрессивное течение с продолженным ростом. При повторной операции выявлено снижение показателя делеции гена *CDKN2A* по сравнению с первичным вмешательством (0,45 и 0,20), что может

отражать как внутриопухолевую гетерогенность, так и динамическую молекулярную эволюцию опухоли во времени.

Во втором клиническом примере у пациентки Н. с рабдоидной анапластической менингиомой WHO Grade 3 заболевание изначально характеризовалось агрессивным течением и множественными рецидивами. При этом показатели делеции гена *CDKN2A* в различных хирургических материалах оказались сопоставимыми и составили 0,57, что свидетельствует об относительной стабильности данного молекулярного признака при высокзлокачественном варианте опухоли.

Таким образом, сопоставление клинических примеров показал, что изменение уровня делеции *CDKN2A* может ассоциироваться с прогрессированием заболевания при морфологически доброкачественных менингиомах, тогда как при анапластических вариантах опухоли стабильность данного показателя отражает уже сформированный агрессивный биологический фенотип.

3.2 Сравнительная оценка Ki-67 и FOXM1 при агрессивных менингиомах

Традиционно для оценки биологических механизмов роста менингиом используется индекс Ki-67, однако данные литературы демонстрируют, что его изолированное применение не позволяет достоверно прогнозировать клиническое поведение менингиом низкой и промежуточной степени злокачественности. В этой связи особый интерес представляет транскрипционный фактор *FOXM1*, играющий ключевую роль в регуляции клеточного цикла, митоза, репарации ДНК и эпителиально-мезенхимального перехода.

Иммуногистохимическая оценка индекса *Ki-67* проводилась во всех наблюдениях, включенных в исследование. Подсчет осуществлялся методом морфометрического анализа с определением доли позитивно окрашенных ядер опухолевых клеток в 10 полях зрения при увеличении x200. Полученные значения

демонстрировали значительную межиндивидуальную вариабельность, даже в пределах одной гистологической группы.

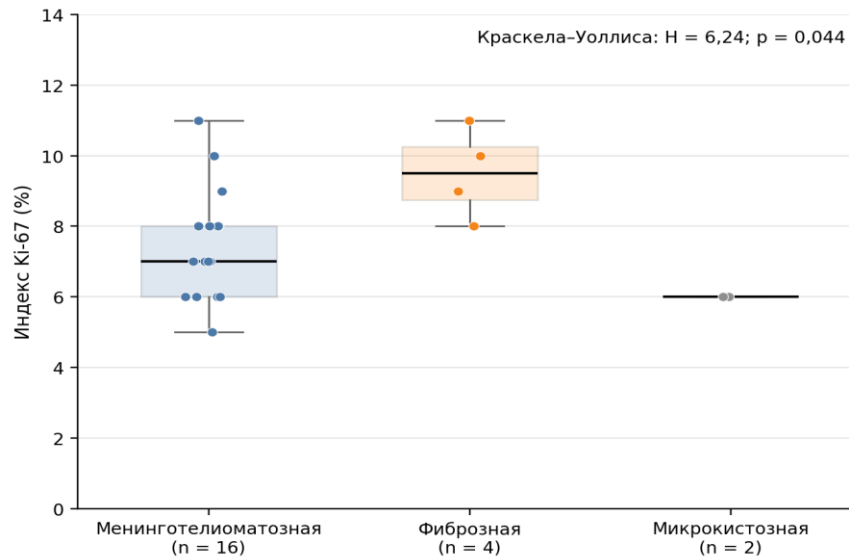


Рисунок 20 – Диаграммы размаха распределения значений индекса Ki-67 (%) в зависимости от гистологического подтипа клинически агрессивных менингиом Grade 1

В исследуемой когорте пациентов с клинически агрессивным течением менингиом медиана индекса Ki-67 составила 7,5% (IQR 6,0-9,0), что соответствует диапазону значений, характерных для классических доброкачественных менингиом (Рисунок 20). При анализе зависимости уровня Ki-67 от гистологического подтипа клинически агрессивных менингиом были выявлены статистически значимые различия (критерий Краскела-Уоллиса, $H=6,24$; $p=0,044$), однако их интерпретация ограничена малочисленностью отдельных подгрупп и не меняет основного вывода об отсутствии различий между группами.

В группе “классических” доброкачественных менингиом WHO Grade 1 медиана индекса Ki-67 составила 7,0% (IQR 6,0-8,0), что соответствует значениям, характерным для опухолей данной степени злокачественности (Рисунок 21). При анализе пролиферативной активности в зависимости от гистологического подтипа (менинготелиоматозный, фиброзный и микрокистозный) статистически значимых различий по уровню индекса Ki-67 выявлено не было (критерий Краскела-Уоллиса, $H=4,54$; $p=0,103$).

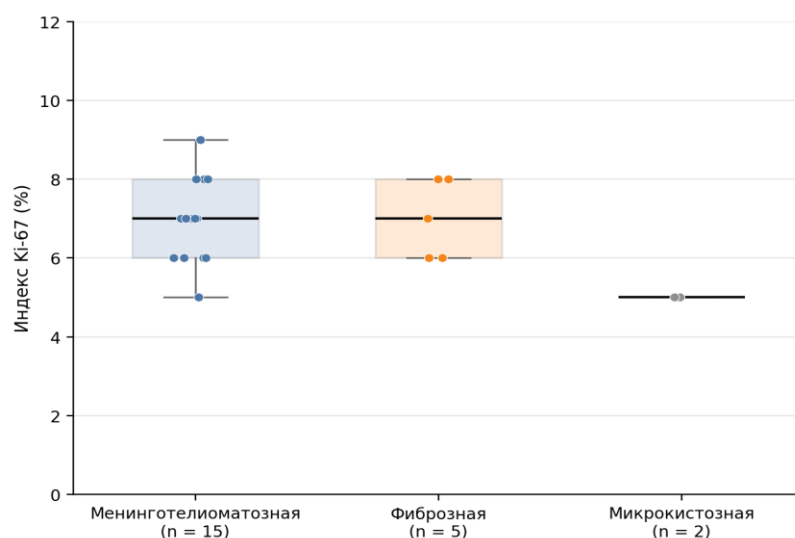


Рисунок 21 – Диаграммы размаха распределения значений индекса *Ki-67* (%) в зависимости от гистологического подтипа “классических” доброкачественных менингиом Grade 1

Для оценки различий индекса *Ki-67* между классическими доброкачественными и клинически агрессивными менингиомами WHO Grade 1 был использован непараметрический критерий Манна–Уитни. Как показано на рисунке 22, медианные значения индекса *Ki-67* в сравниваемых группах составили 7,0% и 7,5% соответственно; статистически значимых различий между группами выявлено не было ($U=175$; $p=0,112$).

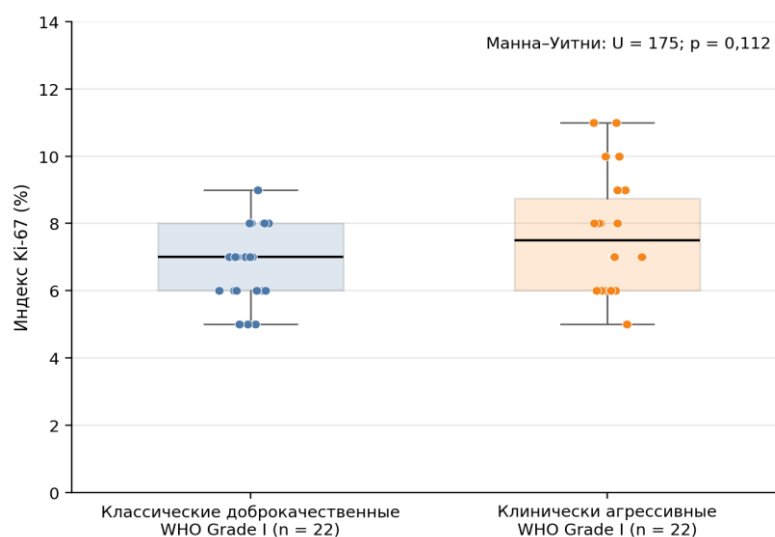


Рисунок 22 – Сравнительное распределение значений индекса *Ki-67* (%) у пациентов с классическими доброкачественными и клинически агрессивными менингиомами WHO Grade 1

На рисунке 23 представлена клинически агрессивная менинготелиоматозная менигиома WHO Grade 1. Несмотря на формальное соответствие морфологическим критериям доброкачественной опухоли, при гистологическом исследовании отмечается высокая клеточная плотность с формированием микроконцентрических структур и умеренной ядерной атипией без признаков некроза и выраженной митотической активности (Рисунок 23А).

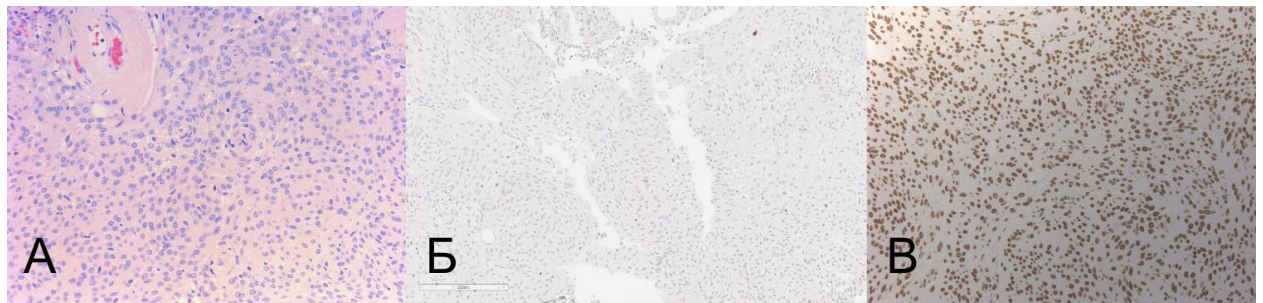


Рисунок 23 – Менинготелиоматозная менигиома WHO Grade 1 с рецидивирующим течением. А - окраска гематоксилином и эозином; Б - экспрессия Ki-67; В - ядерная экспрессия FOXM1. x200

Иммуногистохимическое исследование выявило умеренный уровень пролиферативной активности по индексу *Ki-67* (рис. 23Б), который не превышал значений, традиционно ассоциируемых с доброкачественными менигиомами. В то же время в опухолевых клетках отмечалась выраженная ядерная экспрессия транскрипционного фактора *FOXM1* (рис. 23В), характеризующаяся интенсивным и диффузным окрашиванием ядер значительной части опухолевых клеток.

Указанные ограничения послужили основанием для анализа молекулярных маркеров более высокого регуляторного уровня, способных отражать не только текущую пролиферативную активность, но и комплекс биологических процессов, определяющих агрессивное поведение опухоли.

Анализ экспрессии *FOXM1* проводился на подвыборке тех же пациентов, сформированной из основной и контрольной когорты исследования, что обусловлено ограничениями, связанными с доступностью и качеством операционного материала. В настоящем исследовании экспрессия *FOXM1* оценивалась методом иммуногистохимии с количественным морфометрическим анализом у 22 пациентов основной группы и у 22 пациентов из группы контроля с

«классическим» течение менингиом Grade 1. Подсчет осуществлялся путем определения доли клеток с ядерной экспрессией *FOXM1* в 10 полях зрения при увеличении $\times 200$.

У пациентов с агрессивным и рецидивирующим течением менингиом Grade 1 медиана экспрессии *FOXM1* достигала 90% (межквартильный размах 50–100%), что существенно превышает ожидаемые значения для доброкачественных форм опухолей.

Таблица 11 – Анализ степени экспрессии *FOXM1* в зависимости от гистологического заключения у клинически агрессивных менингиом Grade 1

Показатель	Категории	Степень экспрессии <i>FOXM1</i> (%)		
		Me	$Q_1 - Q_3$	n
Гистологическое заключение	Менинготелиоматозная	92	65 – 100	16
	Фиброзная	95	80 – 100	4
	Микрокистозная	50	50 – 50	2

При анализе степени экспрессии *FOXM1* в зависимости от гистологического заключения, нам не удалось установить статистически значимых различий ($p=0,191$) (Рисунок 24).

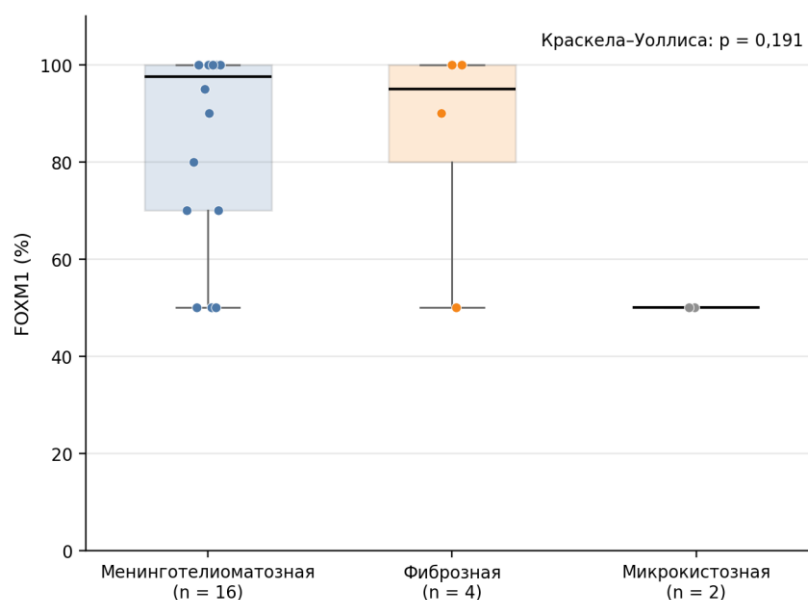


Рисунок 24 – Распределение степени экспрессии *FOXM1* в зависимости от гистологического подтипа у пациентов с менингиомами Grade 1

Для оценки клинической значимости выявленной высокой экспрессии *FOXM1* был выполнен корреляционный и регрессионный анализ взаимосвязи данного показателя с продолжительностью безрецидивного периода.

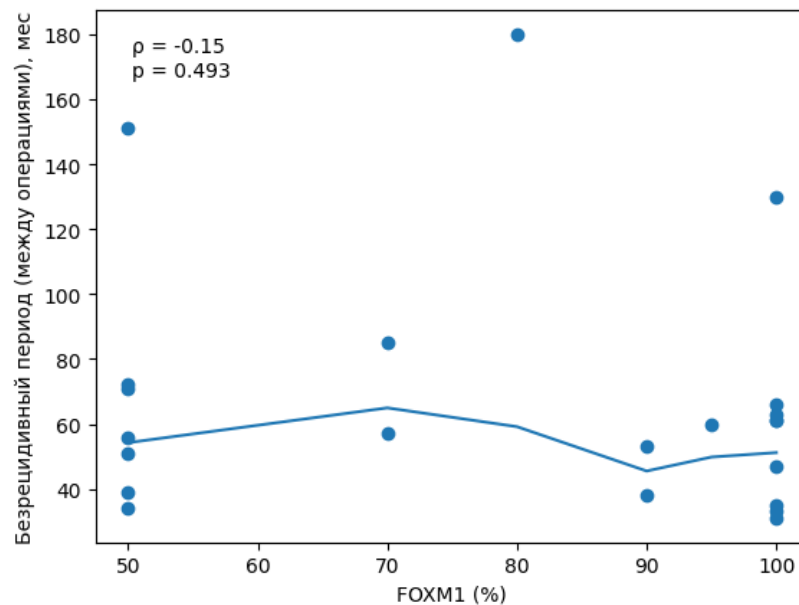


Рисунок 25 – *FOXМ1* и безрецидивный период (между операциями) в группе пациентов с агрессивными менингиомами Grade 1

При корреляционном анализе между уровнем *FOXМ1* и длительностью безрецидивного периода (временем между первичным и повторным хирургическими вмешательствами) статистически значимой взаимосвязи выявлено не было ($\rho = -0,154$; $p = 0,493$) (Рисунок 25). Несмотря на наличие слабой отрицательной направленности корреляции, полученные данные не позволяют утверждать о влиянии уровня экспрессии *FOXМ1* на сроки развития рецидива в пределах данной когорты. Отсутствие выраженной зависимости, вероятно, отражает многофакторный характер агрессивного роста менингиом и указывает на необходимость комплексной оценки биологических и клинических факторов.

При этом в отдельных клинических наблюдениях высокая экспрессия *FOXМ1* сочеталась с многократными рецидивами и короткими интервалами ремиссии, что указывает на возможную роль данного маркера в формировании агрессивного фенотипа опухоли и требует дальнейшего изучения на расширенных выборках.

Статистически значимой корреляции между экспрессией *FOXM1* и индексом *Ki-67* выявлено не было ($\rho = -0,12$; $p = 0,586$; Рисунок 26), что указывает на независимость данных маркеров.

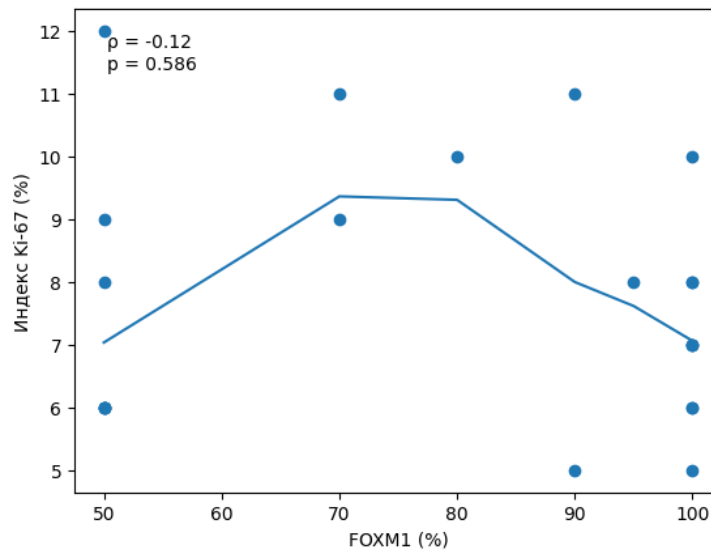


Рисунок 26 – Корреляция *FOXM1* и *Ki-67* у пациентов с агрессивными менингиомами Grade 1

Сравнительный анализ нашего материала показал, что *FOXM1* и *Ki-67* отражают различные уровни биологической активности опухоли. *Ki-67* характеризует текущую пролиферативную активность клеток, тогда как *FOXM1* отражает более широкий спектр процессов, включая регуляцию клеточного цикла, инвазию и ангиогенез. В ряде случаев высокая экспрессия *FOXM1* выявлялась при умеренных значениях *Ki-67*, что может объяснять феномен агрессивного течения при формально благоприятных морфологических характеристиках.

Экспрессия *FOXM1* у пациентов с классическими доброкачественными менингиомами характеризовалась преимущественно нулевыми или минимальными значениями: медиана *FOXM1* составила 0% (IQR 0-10), при этом во всех гистологических подтипах отмечалось сходное распределение данного показателя без выраженной внутригрупповой вариабельности (Рисунок 27).

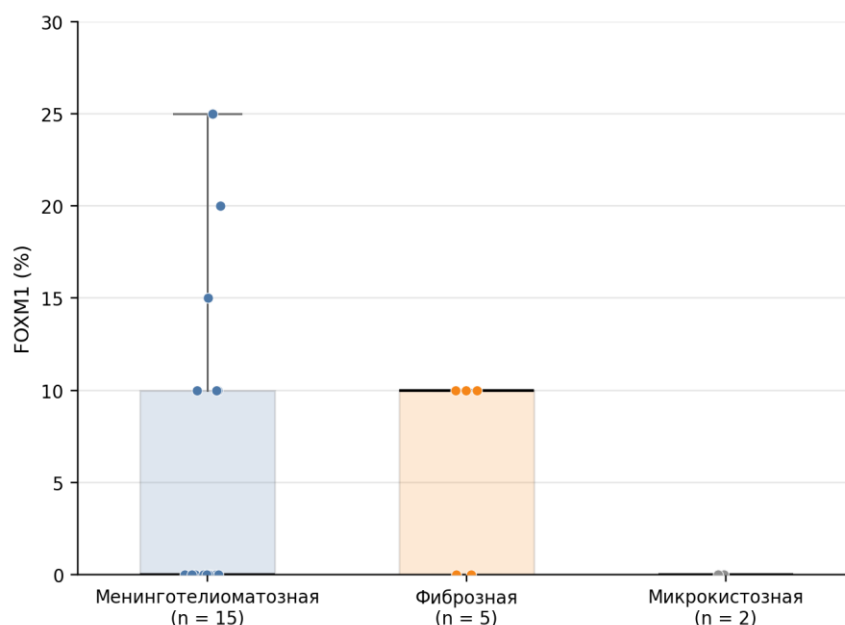


Рисунок 27 – Распределение *FOXM1* в группе пациентов с классическими доброкачественными менингиомами

При корреляционном анализе в данной группе выявлена статистически значимая прямая взаимосвязь между уровнями *FOXM1* и индексом *Ki-67* ($\rho=0,60$; $p=0,003$), что указывает на сопряженность экспрессии *FOXM1* с пролиферативной активностью в опухолях с доброкачественным биологическим поведением (Рисунок 28).

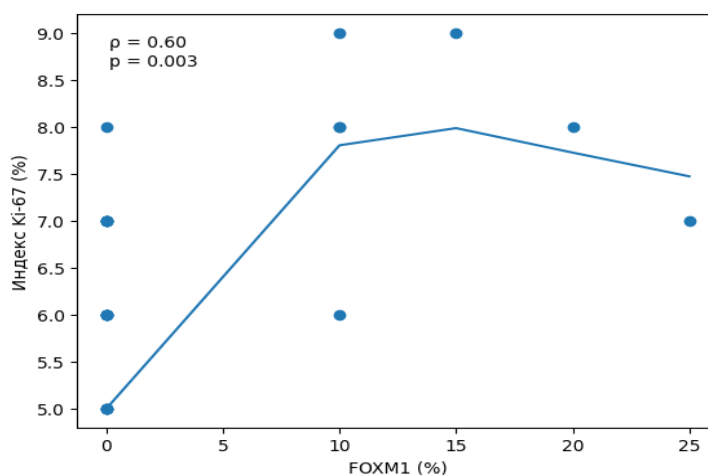


Рисунок 28 – Корреляция *FOXM1* и *Ki-67* у пациентов с классическими доброкачественными менингиомами

При межгрупповом сравнительном анализе установлено, что экспрессия *FOXM1* у пациентов с клинически агрессивными менингиомами WHO Grade 1 была статистически значимо выше по сравнению с классическими доброкачественными

менингиомами той же степени злокачественности. Медиана *FOXM1* в группе клинически агрессивных опухолей составила 90% (IQR 50-100), тогда как в группе классических доброкачественных менингиом - 0% (IQR 0-10) (критерий Манна-Уитни, $U=484$; $p < 0,001$) (Рисунок 29).

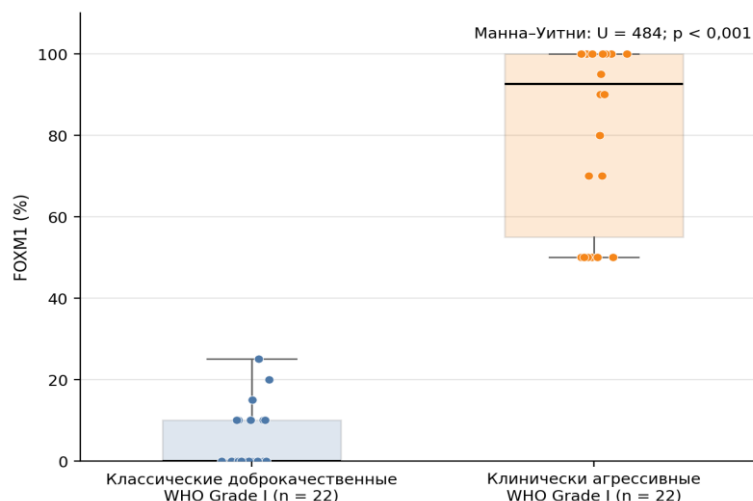


Рисунок 29 – Диаграммы размаха распределения значений *FOXM1* (%) у пациентов с классическими доброкачественными и клинически агрессивными менингиомами WHO Grade I. На графике представлены медиана, межквартильный размах и индивидуальные значения; различия между группами оценены с помощью критерия Манна-Уитни.

Результаты нашего исследования свидетельствуют о том, что традиционные маркеры пролиферации, такие как *Ki-67*, обладают ограниченной прогностической ценностью при оценке клинически агрессивного течения менингиом. Включение транскрипционного фактора *FOXM1* в панель иммуногистохимического анализа позволяет выявить опухоли с неблагоприятным биологическим поведением, не отраженным в стандартной морфологической классификации.

Полученные данные обосновывают целесообразность комплексной оценки пролиферативной активности с использованием как классических, так и молекулярных маркеров, что создает предпосылки для более точного прогнозирования течения заболевания и персонализации лечебной тактики у пациентов с агрессивными менингиомами.

Таким образом, результаты комплексного анализа экспрессии *Ki-67* и *FOXM1* показали, что индекс *Ki-67* отражает преимущественно количественную пролиферативную активность опухоли и обладает ограниченной прогностической

ценностью при менингиомах Grade 1-2. В то же время высокая экспрессия транскрипционного фактора *FOXM1* ассоциируется с группой пациентов с инвазивным ростом, ранним рецидивированием и неблагоприятными клиническими исходами, что позволяет рассматривать его как маркер активации программы агрессивного опухолевого роста. Полученные данные служат обоснованием для дальнейшего анализа нейровизуализационных и функциональных характеристик агрессивных менингиом, представленных далее.

3.3 Результат количественной оценки экспрессии *SSTR2* методом иммуногистохимии

Известно, что соматостатиновые рецепторы широко экспрессируются в внутричерепных менингиомах. Основное внимание клиницистов и ученых приковано к соматостатиновым рецепторам 2-го типа. В нашей работе мы пытались выявить наличие влияния *SSTR2* на агрессивное клиническое течение менингиом.

Экспрессию соматостатиновых рецепторов 2-го типа (*SSTR2*) оценивали методом иммуногистохимии. Для каждого случая проводили количественную морфометрическую оценку доли *SSTR2*-позитивных опухолевых клеток в пяти полях зрения при стандартном увеличении $\times 200$. Итоговый показатель для каждого образца рассчитывали как среднее арифметическое значение по пяти полям зрения и выражали в процентах (%).

Исследуемую группу составили пациенты с агрессивным клиническим течением менингиом Grade 1-2, в то время как в контрольную группу вошли пациенты с классическими менингиомами Grade 1-2 без признаков агрессивного роста.

В таблице 12 представлены индивидуальные значения экспрессии *SSTR2* по каждому полю зрения, а также среднее значение для каждого образца и соответствующая ему процентная величина.

Таблица 12 – Количественная оценка ИГХ-экспрессии *SSTR2* по пяти полям зрения в исследуемой и контрольной группах

№	Поле зрения 1	Поле зрения 2	Поле зрения 3	Поле зрения 4	Поле зрения 5	Среднее значение	%	Группа
1	0.677	0.607	0.722	0.786	0.573	0.673	67.3	Исследуемая
2	0.145	0.482	0.615	0.198	0.521	0.392	39.2	Исследуемая
3	0.205	0.285	0.215	0.167	0.269	0.229	22.9	Исследуемая
4	0.093	0.113	0.141	0.045	0.495	0.178	17.8	Исследуемая
5	0.029	0.21	0.41	0.034	0.19	0.175	17.5	Исследуемая
6	0.756	0.558	0.567	0.417	0.219	0.504	50.4	Исследуемая
7	0.267	0.193	0.15	0.184	0.194	0.198	19.8	Исследуемая
8	0.0416	0.0199	0.0334	0.053	0.0517	0.039	3.9	Исследуемая
9	0.377	0.665	0.473	0.298	0.331	0.427	42.7	Исследуемая
10	0.402	0.118	0.733	0.264	0.156	0.335	33.5	Исследуемая
11	0.512	0.245	0.456	0.378	0.350	0.388	38.8	Исследуемая
12	0.189	0.356	0.812	0.141	0.298	0.359	35.9	Исследуемая
13	0.504	0.212	0.612	0.647	0.205	0.436	43.6	Исследуемая
14	0.528	0.164	0.295	0.447	0.121	0.311	31.1	Исследуемая
15	0.155	0.122	0.301	0.258	0.115	0.191	19.1	Исследуемая
16	0.0742	0.129	0.124	0.2	0.0234	0.110	11.0	Контрольная
17	0.553	0.426	0.475	0.347	0.642	0.600	60.0	Контрольная
18	0.818	0.744	0.672	0.771	0.756	0.752	75.0	Контрольная
19	0.238	0.136	0.188	0.202	0.104	0.174	17.4	Контрольная
20	0.132	0.411	0.684	0.219	0.593	0.408	40.8	Контрольная
21	0.922	0.678	0.537	0.704	0.940	0.757	75.7	Контрольная
22	0.487	0.173	0.254	0.566	0.208	0.338	33.8	Контрольная
23	0.1	0.162	0.229	0.131	0.196	0.164	16.4	Контрольная
24	0.196	0.522	0.318	0.604	0.271	0.382	38.2	Контрольная
25	0.561	0.149	0.437	0.182	0.658	0.397	39.7	Контрольная
26	0.0524	0.101	0.125	0.0634	0.0911	0.087	8.7	Контрольная
27	0.214	0.368	0.745	0.291	0.174	0.358	35.8	Контрольная
28	0.815	0.890	0.680	0.527	0.685	0.719	71.9	Контрольная
29	0.098	0.459	0.329	0.512	0.601	0.400	40.0	Контрольная
30	0.248	0.218	0.337	0.312	0.392	0.301	30.1	Контрольная

Для количественного показателя ИГХ-экспрессии *SSTR2* (%) выполняли описательную статистику с определением числа наблюдений (*n*), среднего значения (*M*) и стандартного отклонения (*SD*), 95% доверительного интервала (95% ДИ), медианы (*Me*), межквартильного размаха (*Q1–Q3*), а также минимального и максимального значений.

В исследуемой группе (*n*=15) среднее значение ИГХ-экспрессии *SSTR2* составило $32,23 \pm 15,92\%$ (95% ДИ 23,42–41,05), медиана - 33,5% (*Q1–Q3*: 19,45–40,95), диапазон значений - от 3,9% до 67,3%. В контрольной группе (*n*=15) среднее значение составило $39,63 \pm 22,30\%$ (95% ДИ 27,28–51,98), медиана - 38,2% (*Q1–Q3*: 23,75–50,4), диапазон значений - от 8,7% до 75,7% (Рисунок 30).

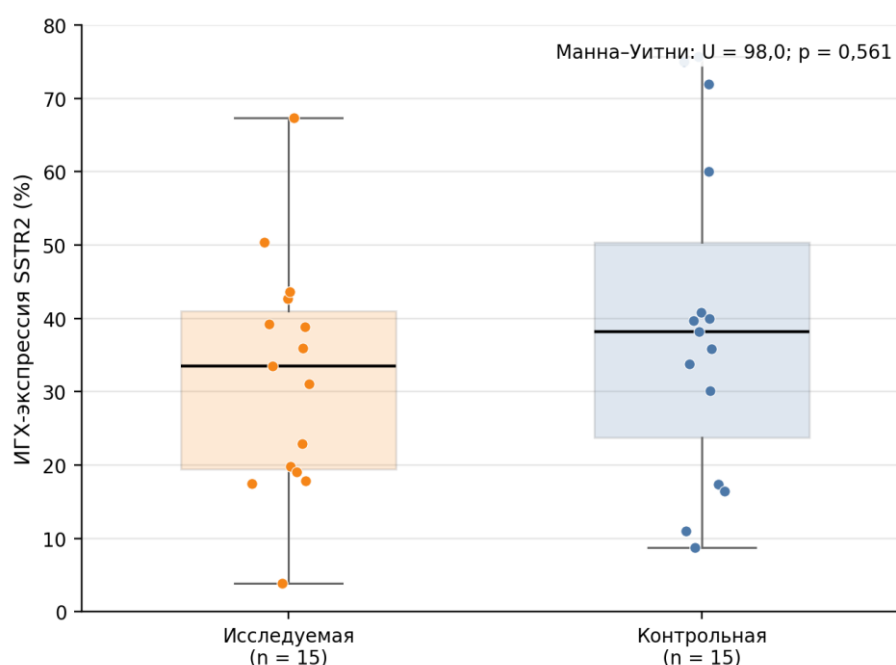


Рисунок 30 – Сравнение уровня ИГХ-экспрессии *SSTR2* в исследуемой и контрольной группах. Показаны медиана, межквартильный размах и индивидуальные значения пациентов

Распределение значений экспрессии *SSTR2*, определяемых методом ИГХ, не соответствовало нормальному распределению ни в исследуемой группе ($W=0,969$; $p=0,839$), ни в контрольной группе ($W=0,912$; $p=0,144$). Дисперсии были равны (тест Левена, $p=0,342$). Статистически значимой разницы в уровнях экспрессии *SSTR2*, определяемых методом ИГХ, между группами также не было ($t=-1,046$; $p=0,305$). Величина эффекта была небольшой (коэффициент Коэна $d=-0,382$). Кроме того, был проведен непараметрический U-тест Манна-Уитни, который не

выявил существенных различий между группами ($U=98,0$; $p=0,561$; $r=0,110$), что подтверждает достоверность результатов.

Следует подчеркнуть, что отсутствие значимой корреляции между уровнем экспрессии *SSTR2* и злокачественностью менингиом не снижает диагностическую ценность метода. Исследование показало, что в обеих группах степень экспрессии *SSTR2* была выше 30%, что может быть использовано в радионуклидной диагностике для уточнения границ резекции и определения наиболее биологически активных зон опухоли.

3.4 Резюме

В ходе проведенного нами исследования было продемонстрировано, что клинически агрессивные менингиомы представляют собой биологически гетерогенную группу новообразований, отличающуюся от классических доброкачественных менингиом и опухолей высокой степени злокачественности не только по клиническому течению, но и по молекулярно-генетическому профилю. Ключевым аспектом анализа явилось изучение нарушений регуляции клеточного цикла через оценку статуса гена *CDKN2A* методом FISH, а также экспрессии транскрипционного фактора *FOXM1*, что позволило выявить фундаментальные различия в механизмах опухолевого роста.

Анализ статуса *CDKN2A* выявил значительную внутриопухолевую гетерогенность: в группе клинически агрессивных менингиом Grade 1-2 доля клеток с делецией локуса 9p21.3 варьировала от 0 до 0,68 (медиана 0,435), с тенденцией к более высоким значениям в атипичных опухолях Grade 2. В контрольной группе менингиом Grade 3 этот показатель был выше (медиана 0,595), однако межгрупповые различия не достигли статистической значимости ($p=0,089$), указывая на частичное перекрытие молекулярных профилей. Корреляционный анализ показал отсутствие связи между уровнем инактивации *CDKN2A* и сроками рецидивирования в группе агрессивных менингиом Grade 1–2 ($p=-0,29$; $p=0,424$), в

то время как в группе Grade 3 наблюдалась сильная обратная зависимость ($\rho=-0,83$; $p=0,003$). Это подтверждает, что делеция *CDKN2A* играет ключевую роль в прогрессии злокачественных опухолей, но в агрессивных менингиомах низкой степени злокачественности ее вклад опосредован дополнительными факторами. Кривые безрецидивной выживаемости по Каплану–Майеру подчеркивают принципиальные различия в клиническом поведении: медиана безрецидивного периода в группе агрессивных менингиом составила 38,25 месяца против 16 месяцев в группе Grade 3 ($p=0,0047$), что исключает отнесение агрессивных форм к не диагностированным случаям Grade 3 и обосновывает их выделение как самостоятельной подгруппы.

Дополняя генетический анализ, иммуногистохимическая оценка пролиферативной активности выявила ограничения традиционного маркера *Ki-67*. В обеих группах - агрессивных и классических менингиомах Grade 1 - медианные значения *Ki-67* были сопоставимы (7,5% и 7,0% соответственно; $p=0,112$), без значимых различий по гистологическим подтипам. В отличие от *Ki-67*, в группе клинически агрессивных менингиом медиана *FOXМ1* достигла 90% (IQR 50–100%), независимо от гистологического подтипа ($p=0,191$), в то время как в классических доброкачественных опухолях она была минимальной (медиана 0%; IQR 0–10). Межгрупповые различия оказались статистически значимыми ($p<0,001$), подчеркивая роль *FOXМ1* как маркера активации программ инвазивного роста, репарации ДНК и эпителиально-мезенхимального перехода. Корреляция *FOXМ1* с безрецидивным периодом в агрессивной группе была слабой ($\rho=-0,154$; $p=0,493$), что отражает многофакторность рецидивирования, однако в отдельных случаях высокая экспрессия ассоциировалась с ранними рецидивами.

Агрессивные менингиомы не могут рассматриваться как сугубо гистологическая категория, поскольку в их основе лежит особый биологический фенотип, формирующийся в результате интеграции клинических, морфологических и молекулярно-генетических признаков. К числу последних относятся, в частности, делеция *CDKN2A*, ассоциированная с нарушением регуляции клеточного цикла, и гиперэкспрессия *FOXМ1*, отражающая активацию

программ пролиферации, инвазии, опухолевой прогрессии и терапевтической устойчивости. Именно сочетание этих нарушений во многом определяет склонность опухоли к деструирующему росту, рецидивированию, распространению за пределы типичных анатомических границ и снижению чувствительности к стандартным методам адъювантного воздействия.

В связи с этим радикальная хирургическая резекция при агрессивных менингиомах приобретает значение не просто одного из этапов лечения, а его ключевого и патогенетически обоснованного компонента. При опухолях, обладающих высоким инвазивным потенциалом и способностью к быстрому повторному росту, именно максимально полное удаление всех доступных опухолевых тканей, включая инфильтрированные участки твердой мозговой оболочки, пораженную кость и, при возможности, экстракраниальные компоненты, создает наилучшие предпосылки для локального контроля заболевания. Это особенно важно в условиях, когда молекулярный профиль опухоли изначально указывает на повышенную вероятность рецидива и ограниченную эффективность консервативных методов воздействия.

Следует учитывать, что ни лучевая терапия, ни системное лечение в настоящее время не способны в полной мере компенсировать недостаточный объем хирургического удаления при данной категории новообразований. Более того, для агрессивных менингиом нередко характерна относительная радиорезистентность, вследствие чего остаточная опухолевая ткань становится источником последующего прогрессирования даже после проведения адъювантного лечения. В этих условиях именно хирургия остается основным методом, позволяющим непосредственно уменьшить опухолевую массу, устранить компрессию критически значимых нейроваскулярных структур, снизить выраженность неврологического дефицита и отсрочить развитие рецидива.

Таким образом, обоснование радикальной хирургической тактики при агрессивных менингиомах определяется не только их клиническим течением, но и самой биологией этих опухолей. Если агрессивность является проявлением определенного молекулярно-генетического фенотипа, включающего нарушения

регуляции клеточного цикла и активацию транскрипционных программ опухолевой прогрессии, то максимально возможная циторедукция становится наиболее рациональным и во многом определяющим компонентом комплексного лечения. Именно радикальная резекция позволяет в наибольшей степени повлиять на естественное течение заболевания, тогда как адъювантные методы должны рассматриваться как важное, но в большинстве случаев дополняющее хирургический этап средство локального и биологического контроля.

ГЛАВА 4. ДИАГНОСТИКА И ОСОБЕННОСТИ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ АГРЕССИВНЫХ МЕНИНГИОМ

Экспрессия соматостатиновых рецепторов второго типа (*SSTR2*) является характерной для большинства менингиом, однако степень и однородность их экспрессии могут существенно варьировать. Особый интерес в оценке биологической активности менингиом представляет позитронно-эмиссионная томография с использованием радиофармпрепаратов, специфичных к соматостатиновым рецепторам, прежде всего ^{68}Ga -DOTA-TATE/DOTA-NOC. ПЭТ-КТ с ^{68}Ga -DOTA-TATE/DOTA-NOC позволяет выявлять экстракраниальный и интраоссальный рост менингиом с более высокой чувствительностью по сравнению с МРТ. Тактика хирургической резекции при использовании в предоперационном планировании данных, полученных в ходе ПЭТ-КТ с ^{68}Ga -DOTA-TATE/DOTA-NOC, может позволить достичь большей радикальности и достижения лучшего локального контроля.

4.1 Сравнительный анализ нейрохирургического лечения пациентов с агрессивными и с “классическими” доброкачественными формами

Все 89 пациентов, включенных в исследование, были оперированы с выполнением краниотомии и резекции менингиомы. Первичное хирургическое вмешательство выполнено у 44 пациентов, повторное - у 45 пациентов.

Распределение менингиом по локализации в группах контроля (без рецидивов, n=44) и основной группе (с агрессивным течением, n=45) представлено на рисунке 31.



Рисунок 31 – Распределение менингиом по локализации в общей выборке пациентов (n=89)

В целом, наиболее частыми локализациями были передне-латеральное основание черепа (32,6%, 29 пациентов), переднее основание черепа (24,7%, 22 пациента) и парасагиттальная/фалькс (24,7%, 22 пациента). Реже встречались конвексимальные менингиомы (7,9%, 7 пациентов) и опухоли задней черепной ямки или прочие локализации (10,1%, 9 пациентов).

В агрессивной группе наблюдалась тенденция к большему преобладанию опухолей передне-латерального основания черепа (37,8% против 27,3% в контрольной группе), отражен более инвазивный характер роста в этой зоне, требующий расширенного хирургического подхода из-за близости к крупным сосудам, нервам и орбите. Статистически значимых различий между группами по локализации не выявлено (критерий $\chi^2=2,01$; $p=0,73$), что указывает на отсутствие сильной ассоциации между локализацией и агрессивностью в данной выборке (Рисунок 32).

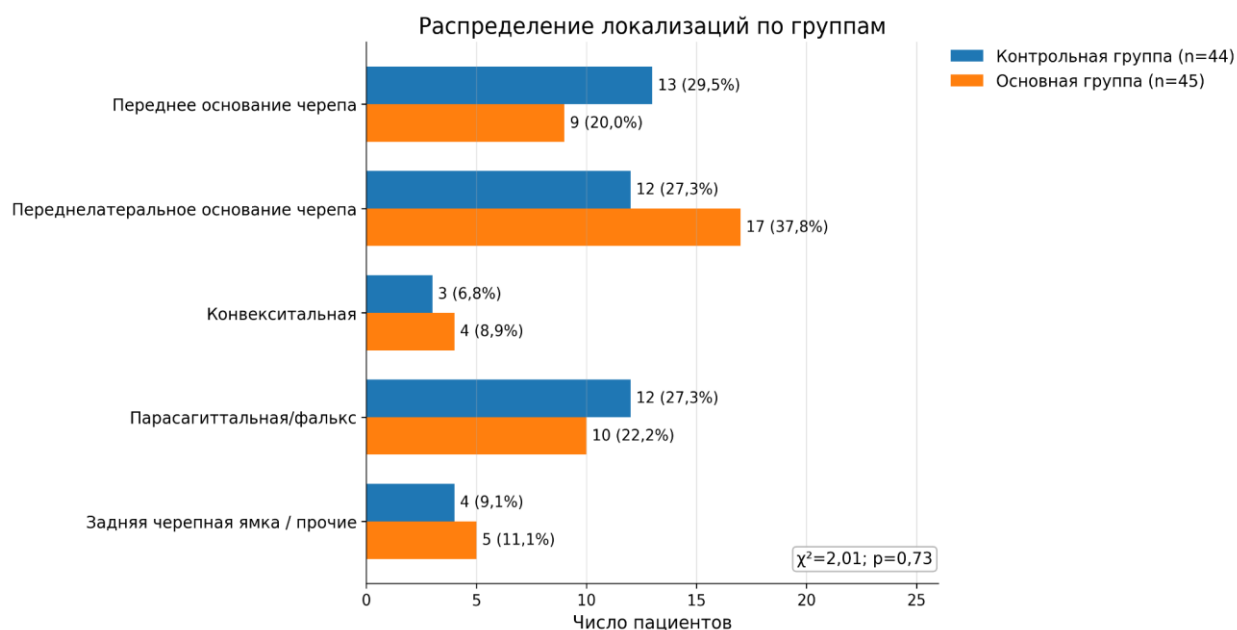


Рисунок 32 – Распределение менингиом по локализации в контрольной и основной группах

Контрольная группа включала 44 пациента с менингиомами головного мозга, у которых в ходе динамического наблюдения не зарегистрировано признаков рецидива заболевания. Медиана срока наблюдения составила 5-10 лет после оперативного вмешательства. Данные сформированы на основании базы пациентов, оперированных в период с 2015 по 2024 год. Анализ проведен с учетом клинико-anamнестических, морфологических и хирургических параметров. Средний возраст пациентов на момент операции составил $54,7 \pm 16,2$ года, медиана - 58 лет, диапазон - от 22 до 79 лет. Наиболее представленной оказалась возрастная категория 50-70 лет (68% случаев). Доля пациентов старше 60 лет составила 41%, что отражает преобладание лиц пожилого возраста в структуре группы (Рисунок 33).

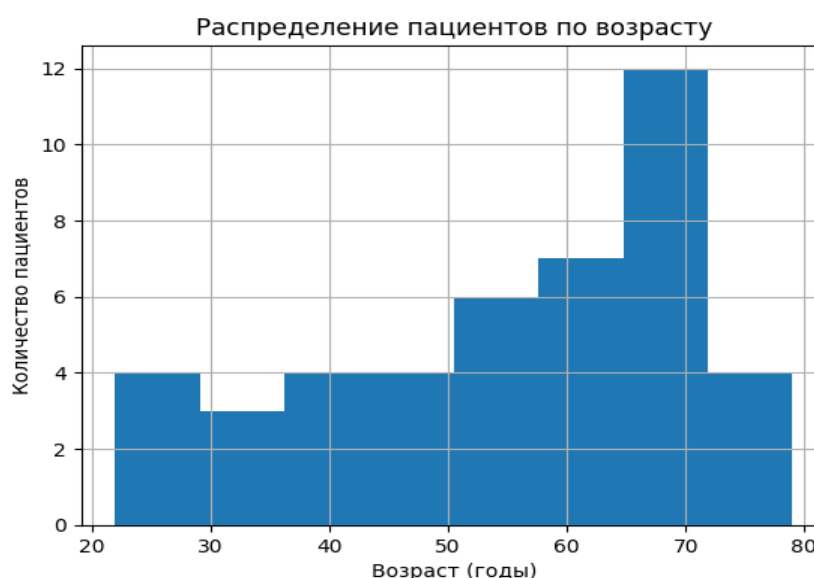


Рисунок 33 – Распределение пациентов по возрасту в группе контроля

Средний возраст манифестации заболевания составил $52,3 \pm 15,8$ года (диапазон - 20-72 года), что свидетельствует о преимущественно позднем начале клинической симптоматики.

Анализ морфологических и интраоперационных данных выявил следующие паттерны распространения опухоли:

- Инвазия костной ткани отсутствовала у 84,1 % больных (37 из 44). Оккупированная инвазия выявлена в 7 случаях (15,9%), преимущественно при гиперостотических формах орбитальной и височной локализации.
- Гиперостоз был диагностирован у 4 пациентов (9,1%), в основном при краниоорбитальных опухолях.
- Инвазия в мягкие ткани и экстракраниальный рост не наблюдались у 95,5% больных (42 из 44).
- Инвазия в мозговую ткань выявлена в 2 случаях (4,5%) и носила очаговый характер, без типичных характеристик злокачественного биологического поведения.

На момент госпитализации у пациентов в контрольной группе преобладали общемозговые и очаговые неврологические симптомы (Рисунок 34): цефалгический и гипертензионный синдром отмечен у 68% пациентов (30 из 44); эписиндром (структурная эпилепсия) зарегистрирован у 25% (11 из 44);

пирамидная симптоматика выявлена у 59% (26 из 44); зрительные нарушения (включая хиазмальный синдром и экзофтальм) наблюдались у 23% (10 из 44); когнитивно-мнестические расстройства отмечены у 41% пациентов (18 из 44).

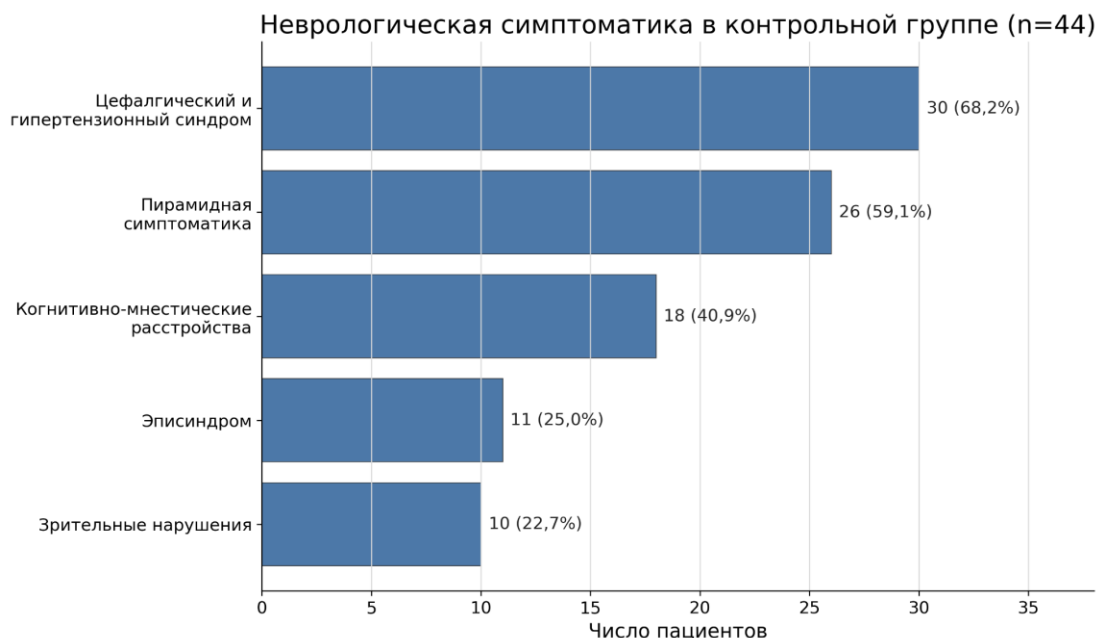


Рисунок 34 – Структура неврологической симптоматики в контрольной группе на момент госпитализации

Все пациенты в контрольной группе были прооперированы с применением краниотомии и микрохирургической резекции опухоли. В 86% случаев достигнута радикальность удаления, соответствующая I-II степени по Simpson. Используемые хирургические доступы распределились следующим образом:

- птериональный доступ - 45%;
- костно-пластическая трепанация черепа - 32%;
- остальные виды доступов - 23%.

Средняя продолжительность операции в контрольной группе составила $173,5 \pm 65,2$ минуты (медиана - 160 минут; диапазон - 85–450 минут). Удлинение времени вмешательства более 200 минут отмечено преимущественно при гигантских опухолях основания черепа (6 наблюдений).

Интраоперационные признаки агрессивного роста выявлены у 18% пациентов (8 из 44). К ним относились: спаянность опухоли с магистральными

сосудами и черепными нервами (в том числе зрительными нервами и средней мозговой артерией); ограниченная инвазия в мозговую ткань (2 случая).

В большинстве наблюдений признаки выраженной интраоперационной агрессии отсутствовали.

Реконструктивные мероприятия в контрольной группе выполнялись с применением различных методик:

- аутологичная костная и надкостничная пластика - у 68% пациентов (30 из 44);
- пластика различного вида имплантатами (титановая сетка, Neuro-Patch, Dura Matrix, Tachosil) - у 32% (14 из 44);

Выбор метода реконструкции определялся локализацией опухоли и объемом костного дефекта, ТМО и мягких тканей.

Рецидивы заболевания в контрольной группе не зарегистрированы (0%), что соответствует критериям её формирования. По данным контрольных МРТ и КТ признаков продолженного роста или прогрессии опухолевого процесса на нашем материале также не выявлено.

Основная группа включала 45 пациентов с менингиомами головного мозга, у которых в ходе динамического наблюдения зарегистрированы признаки агрессивного течения заболевания, включая рецидивы, продолженный рост опухоли или прогрессию. Данные сформированы на основании базы пациентов, оперированных в период с 2015 по 2024 год. Анализ проведен с учетом клинико-анамнестических, морфологических и хирургических параметров, включая всех пациентов без исключений.

Средний возраст пациентов на момент операции составил $59,2 \pm 13,1$ года, медиана - 60 лет, диапазон - от 38 до 80 лет. Наиболее представленной оказалась возрастная категория 50-70 лет (71% случаев). Доля пациентов старше 60 лет составила 47%, что отражает преобладание лиц пожилого возраста в структуре группы, аналогично контрольной, но с тенденцией к более позднему возрасту манифестации (Рисунок 35).

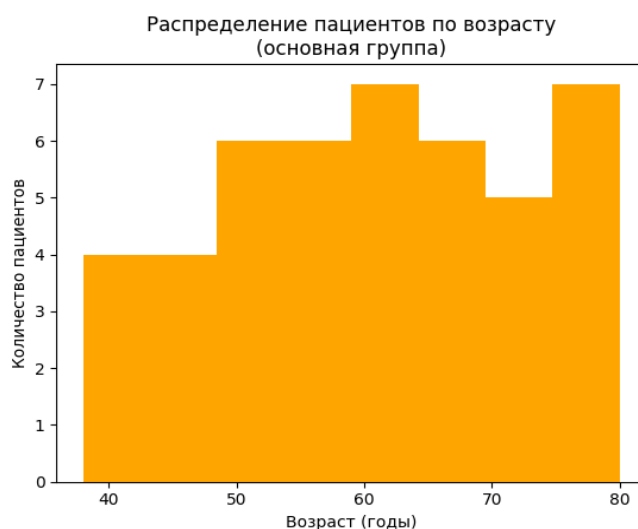


Рисунок 35 – Распределение пациентов по возрасту в основной группе

Средний возраст манифестации заболевания составил $54,8 \pm 12,9$ года (диапазон - 31-78 года), что свидетельствует о преимущественно позднем начале клинической симптоматики, с более выраженным разбросом по сравнению с контрольной группой.

Анализ морфологических и интраоперационных данных показал следующие особенности распространения опухоли:

- Инвазия в костные структуры отсутствовала у 42,2% пациентов (19 из 45). Подтверждённая инвазия выявлена в 26 случаях (57,8%), преимущественно при гиперостотических формах орбитальной, височной и передне-латеральной локализации.
- Гиперостоз диагностирован у 15 пациентов (33,3%), в основном при опухолях передне-латерального основания черепа и орбитальной области.
- Инвазия в мягкие ткани и экстракраниальный рост отсутствовали у 62,2% пациентов (28 из 45), но в 17 случаях (37,8%) отмечался выраженный экстракраниальный компонент, часто с вовлечением орбиты или носоглотки.
- Инвазия в мозговую ткань зарегистрирована в 13 случаях (28,9%), с признаками агрессивного биологического поведения, включая компрессию нервов и сосудов.

На момент госпитализации у пациентов преобладали общемозговые и очаговые неврологические симптомы (Рисунок 36): цефалгический и

гипертензионный синдром отмечен у 73% пациентов (33 из 45); эписиндром (структурная эпилепсия) зарегистрирован у 31% (14 из 45); пирамидная симптоматика выявлена у 67% (30 из 45); зрительные нарушения (включая хиазмальный синдром, экзофтальм и атрофию зрительных нервов) наблюдались у 42% (19 из 45); когнитивно-мнестические расстройства отмечены у 51% пациентов (23 из 45); дополнительно, у 22% (10 из 45) выявлена невралгия тройничного нерва или другие краниальные невропатии, связанные с интимным прилеганием опухоли.

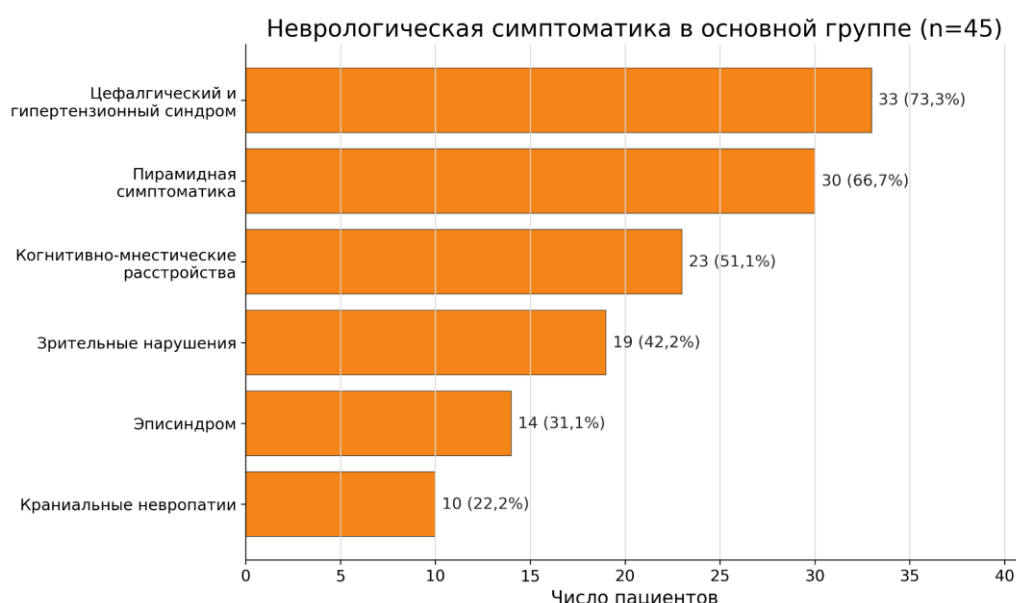


Рисунок 36 – Структура неврологической симптоматики в основной группе на момент госпитализации

Все пациенты основной группы были прооперированы с применением краниотомии и микрохирургической резекции опухоли. В 64% случаев достигнута радикальность удаления, соответствующая I–II степени по Simpson (29 из 45). Используемые хирургические доступы распределились следующим образом:

- птериональный доступ - 49%;
- костно-пластическая трепанация черепа - 36%;
- остальные виды доступов (ретросигмовидный, орбитотомия и др.) - 15%.

Средняя продолжительность операции составила $195,3 \pm 78,4$ минуты (медиана - 180 минут; диапазон - 120-505 минут). Удлинение времени

вмешательства более 200 минут отмечено преимущественно при гигантских опухолях основания черепа.

Интраоперационные признаки агрессивного роста в основной группе выявлены у 62% пациентов (28 из 45). К ним относились: спаянность опухоли с магистральными сосудами и черепными нервами (в том числе зрительными нервами, тройничным нервом и средней мозговой артерией) - в 51% случаев; ограниченная или выраженная инвазия в мозговую ткань (13 случаев); инфильтрация венозных синусов или экстракраниальный рост (9 случаев).

Реконструктивные мероприятия выполнялись с применением различных методик:

- аутологичная костная и надкостничная пластика - у 49% пациентов (22 из 45);
- пластика различного вида имплантатами (титановая сетка, Тахокомб, Evicel, Neuro-Patch) - у 36% (16 из 45);
- аутологичная сложносоставная мягкотканная пластика с использованием кожно-фасциальных, мышечных или жировых лоскутов - у 15% (7 из 45).

Выбор метода реконструкции определялся локализацией опухоли, объемом костного дефекта, ТМО и мягких тканей, а также объемом предыдущих операций.

Рецидивы заболевания в основной группе с ранним рецидивом (в течение 12 месяцев) отмечены в 20% случаев (9 из 45). Адьювантные методы лечения (лучевая терапия, включая Кибер-нож) применялись у 27% пациентов (12 из 45), преимущественно после субтотальной резекции.

Детализация по локализациям в контексте хирургической тактики показала, что радикальная резекция (Simpson I-II) чаще достигалась при конвекситальных (75%, 3/4) и парасагиттальных (60%, 6/10) менингиомах. В опухолях передне-латерального основания радикальность составила 47,1% (8/17), с субтотальной резекцией в 52,9% случаев из-за вовлечения сосудов и нервов. Рецидивы чаще отмечались в передне-латеральном основании (47,1%, 8/17) и задней черепной ямке (60%, 3/5), что подчеркивает агрессивность в этих зонах.

Сравнительный анализ двух групп (контрольной, $n=44$, без рецидивов; основной, $n=45$, с агрессивным течением) выявил ряд клинико-морфологических и хирургических различий, подчеркивающих факторы, ассоциированные с агрессивностью менингиом.

Средний возраст на момент операции в основной группе был выше ($59,2 \pm 13,1$ года vs $54,7 \pm 16,2$ года; $t=1,42$; $p=0,16$), но без статистической значимости. Медиана возраста манифестации также выше в основной группе ($54,8$ vs $52,3$ года; $p=0,28$). Доля женщин преобладала в обеих группах ($77,8\%$ в основной vs $61,4\%$ в контрольной; $\chi^2=2,84$; $p=0,092$), без различий.

Общемозговые симптомы (цефалгия, гипертензия) чаще в основной группе (73% vs 68% ; $\chi^2=0,2$; $p=0,59$), без значимости. Эписиндром - 31% vs 25% ($\chi^2=0,4$; $p=0,52$). Пирамидная симптоматика - 67% vs 59% ($\chi^2=0,6$; $p=0,46$). Зрительные нарушения - 42% vs 23% ($\chi^2=3,9$; $p=0,048$), с значимой разницей, отражающей частую локализацию в переднелатеральном основании черепа. Когнитивные расстройства - 51% vs 41% ($\chi^2=0,9$; $p=0,33$).

Значительные различия наблюдались в инвазии: инвазия в кость в основной группе - $57,8\%$ ($26/45$) vs $15,9\%$ ($7/44$) в контрольной ($\chi^2=16,72$; $p<0,001$). Гиперостоз - $33,3\%$ ($15/45$) vs $9,1\%$ ($4/44$) ($\chi^2=8,2$; $p=0,004$). Инвазия в мягкие ткани/экстракраниальный рост - $37,8\%$ ($17/45$) vs $4,5\%$ ($2/44$) ($\chi^2=14,63$; $p<0,001$). Инвазия в мозг - $28,9\%$ ($13/45$) vs $4,5\%$ ($2/44$) ($\chi^2=9,41$; $p=0,002$). Эти различия подтверждают более агрессивный фенотип в основной группе, с повышенным риском инфильтрации.

Радикальность резекции (Simpson I-II) ниже в основной группе (64% vs 86% ; $\chi^2=6,1$; $p=0,014$). Продолжительность операции выше ($195,3 \pm 78,4$ мин vs $173,5 \pm 65,2$ мин; $t=1,5$; $p=0,14$), без значимости, но с тенденцией к удлинению из-за инвазии. Интраоперационные признаки агрессии - 62% vs 18% ($\chi^2=17,2$; $p<0,001$). Реконструкции: аутологичная костная пластика реже в основной (49% vs 64% ; $\chi^2=2,1$; $p=0,15$); синтетические материалы чаще (36% vs 20% ; $\chi^2=3,2$; $p=0,07$).

В целом, агрессивная группа характеризуется более выраженной инвазией, сниженной радикальностью резекции и повышенным риском зрительных

нарушений, что подчеркивает необходимость расширенных диагностических (ПЭТ-КТ) и хирургических стратегий для улучшения локального контроля. Статистически значимые различия в инвазивных признаках подтверждают клинико-морфологические корреляции с агрессивностью.

4.2 Визуализация экспрессии *SSTR2* с использованием ПЭТ-КТ с ^{68}Ga -DOTA-TATE/DOTA-NOC

Позитронно-эмиссионная томография с ^{68}Ga -DOTA-TATE/DOTA-NOC была выполнена у 26 пациентов. Критериями отбора для проведения исследования являлись подозрение на интраоссальный или экстракраниальный рост опухоли, неясные границы поражения по данным стандартной МРТ, планирование расширенного объема резекции, а также подозрение на рецидив или продолженный рост опухоли при неоднозначных результатах других методов нейровизуализации. Ограниченное число выполненных исследований обусловлено поэтапным внедрением метода в клиническую практику и его применением преимущественно в диагностически сложных случаях.

В 16 случаях исследование проводилось в рамках предоперационной подготовки с целью уточнения распространенности опухолевого процесса и планирования объема хирургического вмешательства. В 10 случаях ПЭТ-КТ выполнялась в рамках контрольного обследования при подозрении на рецидив или продолженный рост опухоли.

При ПЭТ-КТ с ^{68}Ga -DOTA-TATE/DOTA-NOC в опухолевом образовании определялось интенсивное патологическое накопление радиофармпрепарата, отражающее гиперэкспрессию соматостатиновых рецепторов 2-го типа (*SSTR2*). Максимальная интенсивность накопления радиофармпрепарата определялась в области экстрааксиального образования с вовлечением прилежащих мягких тканей и костных структур свода черепа, что соответствовало зонам инвазивного роста по данным МРТ и КТ.

В предоперационной группе (n=16) признаки интраоссального распространения опухоли по данным ПЭТ-КТ с ^{68}Ga -DOTA-TATE/DOTA-NOC были выявлены у 12 пациентов (75%). При этом у 8 из 12 пациентов (66,7%) интраоссальный компонент был выявлен исключительно по данным ПЭТ-КТ и не был достоверно визуализирован при использовании стандартных методов нейровизуализации (МРТ и КТ). Данные ПЭТ-КТ учитывались при планировании объема хирургического вмешательства с целью более радикального удаления опухоли и повышения локального контроля заболевания (Рисунок 36).

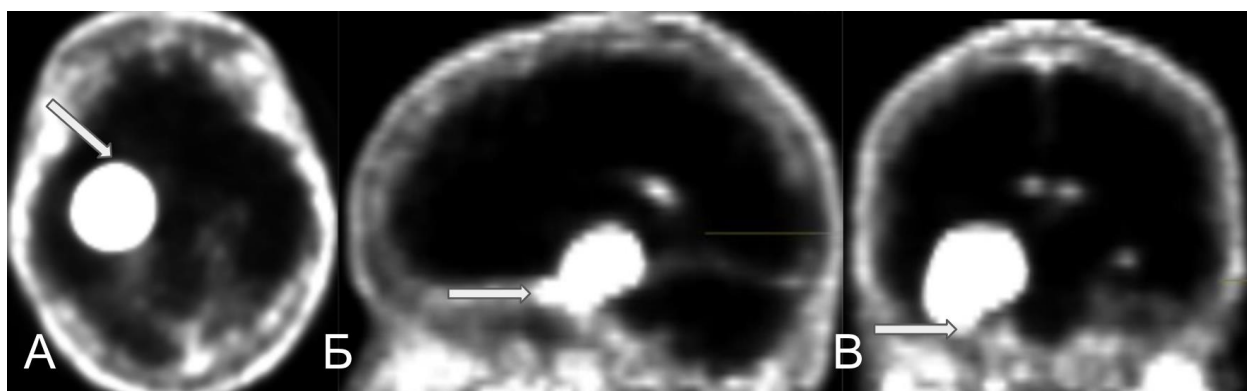


Рисунок 36 – Пациентка Л., 46 лет (ИБ №25937/С2024) Предоперационная ПЭТ-КТ головного мозга с ^{68}Ga -DOTA-TATE в аксиальной (А), сагиттальной (Б) и коронарной (В) плоскостях. Стрелками указано накопление радиофармпрепарата менингиомой и костями основания черепа.

В подгруппе пациентов, обследованных в рамках динамического наблюдения (n=10), признаки рецидива или продолженного роста опухоли по данным ПЭТ-КТ с ^{68}Ga -DOTA-TATE/DOTA-NOC были выявлены у 7 пациентов (70%). В то же время по данным стандартной МРТ признаки рецидива визуализировались лишь у 3 пациентов (30%).

Таким образом, ПЭТ-КТ позволяла выявлять опухолевую ткань с гиперэкспрессией соматостатиновых рецепторов на более раннем этапе, в том числе при отсутствии убедительных морфологических изменений по данным МРТ (Рисунок 37).

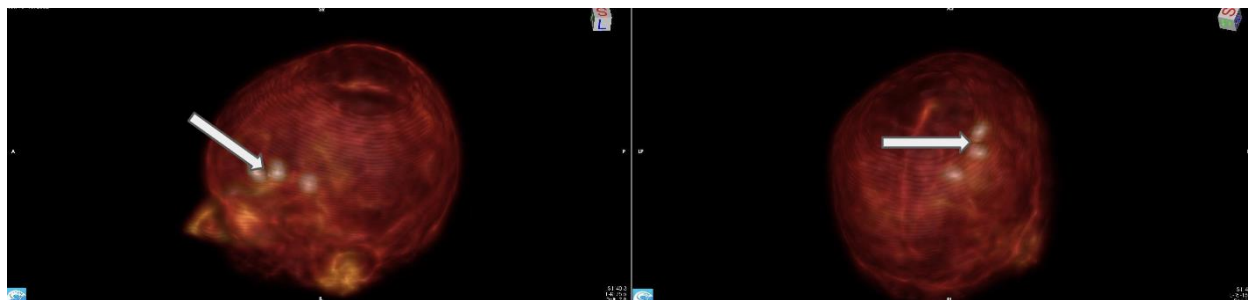


Рисунок 37 – Пациентка В., 62 года (ИБ №2422/С2023) 3D-реконструкция по результатам ПЭТ-КТ с ^{68}Ga -DOTA-TATE в рамках послеоперационного контроля. Стрелками указана накопление радиофармпрепарата менингиомой переднего отдела основания черепа.

Совмещение ПЭТ-данных с МР- и КТ-изображениями (fusion) позволяло более точно визуализировать границы опухоли, выявлять интраоссальный компонент и зоны потенциального инвазивного роста, которые были недостаточно четко дифференцируемы при использовании стандартных методов нейровизуализации.

ПЭТ-КТ с ^{68}Ga -DOTA-TATE/DOTA-NOC следует рассматривать не как метод дифференциации менингиом по степени злокачественности, а как инструмент предоперационного планирования и послеоперационного мониторинга, позволяющий более точно определять границы опухолевого роста и выявлять рецидив на доклинической стадии, в том числе при отсутствии убедительных изменений по данным МРТ и КТ.

С целью демонстрации возможностей применения ПЭТ-КТ с ^{68}Ga -DOTA-TATE/DOTA-NOC ниже приведен пример одного из пациентов с выполненным исследованием в рамках контрольного осмотра в послеоперационном периоде.

4.3 Хирургическая резекции и реконструкция

В случаях обширного интраоссального распространения опухоли, преимущественно при гиперостотических менингиомах лобной области, после радикальной резекции формировались значительные пострезекционные дефекты костей черепа, требующие реконструкции (Рисунок 38).

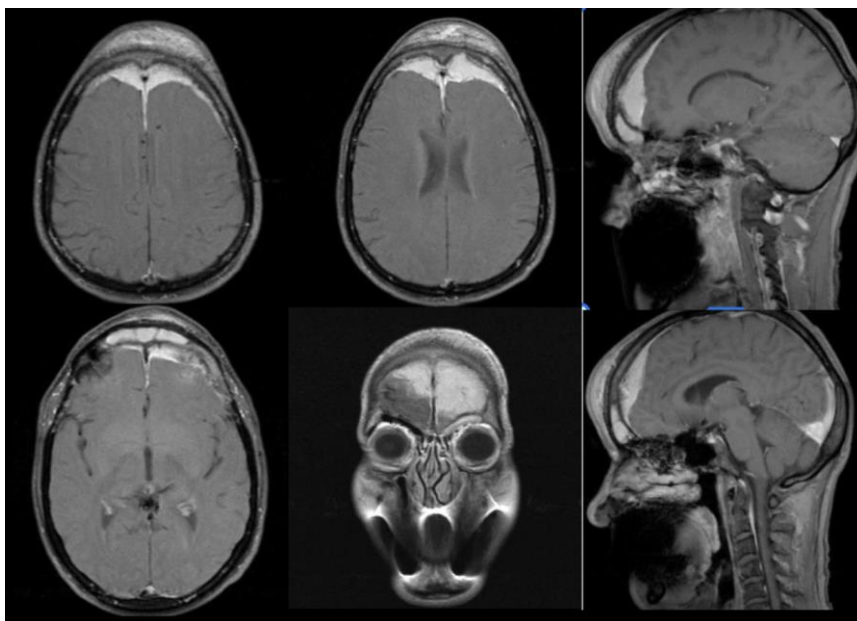


Рисунок 38 – Пациентка К., 58 лет (ИБ № 28843/С2023) МРТ с внутривенным контрастированием перед операцией в аксиальной, коронарной и сагиттальной плоскостях

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

Предложенный способ основан на использовании кровоснабжаемого сложносоставного костно-надкостнично-апоневротического аутотрансплантата на сосудистой ножке с дополнительным нивелированием мертвого пространства свободным жировым лоскутом и фиксацией титановой сеткой. Методика позволяет выполнить одномоментную многослойную реконструкцию пострезекционного дефекта, обеспечить надежную герметизацию и снизить частоту поздних местных послеоперационных осложнений (Рисунок 39).

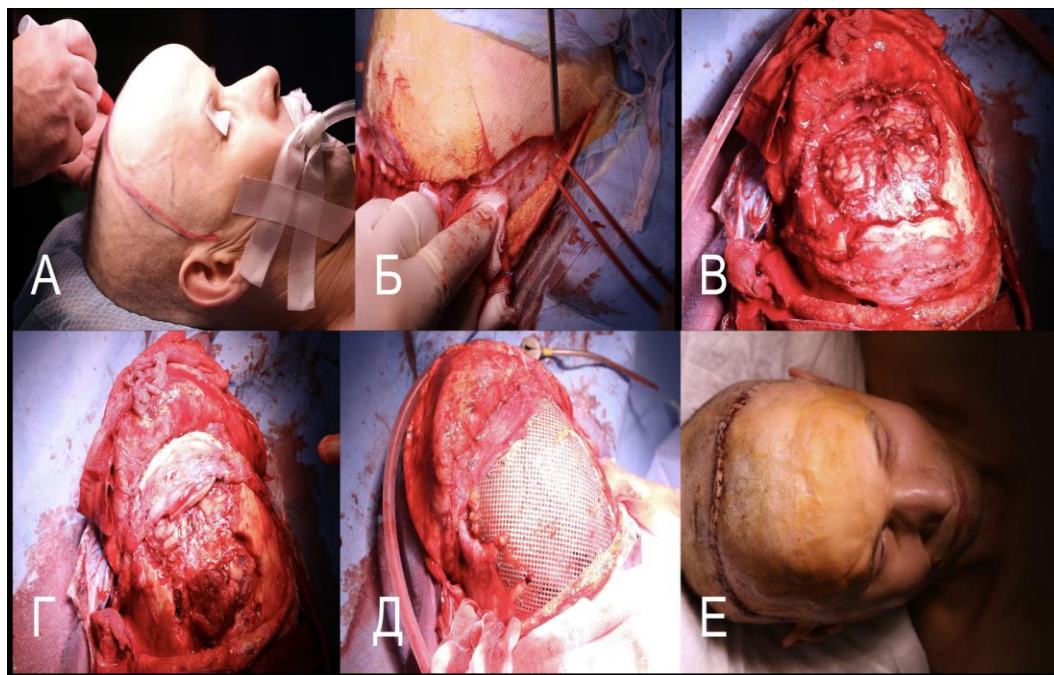


Рисунок 39 – Пациентка К., 58 лет (ИБ № 28843/С2023) Этапы хирургического лечения агрессивной менингиомы с интраоссальным ростом и реконструкцией дефекта черепа. А - предоперационная разметка кожного разреза; Б - формирование хирургического доступа; В - резекция интраоссального компонента опухоли, состояние после расширенной костной резекции; Г, Д - пластика дефекта черепа с использованием реконструктивного материала; Е - послеоперационный вид

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

Также наиболее частой локализацией клинически агрессивных менингиом в нашей выборке являлось переднелатеральное основание. Ниже представлен клинический пример:

Пациентка Г. (ИБ №32811/С2024), 50 лет, считает себя больной с 2021 года, когда впервые отметила наличие плотного безболезненного при пальпации образования в левой височной области, распространяющегося на периорбитальную область, левосторонний экзофтальм (нарастающие по выраженности с течением

времени). За медицинской помощью длительное время не обращалась. Самостоятельно выполнила МСКТ ГМ 04.10.2024г., МРТ ГМ от 09.10.2024г., по результатам которых визуализирована краниоорбитальная опухоль слева, левосторонний экзофтальм (Рисунок 40).

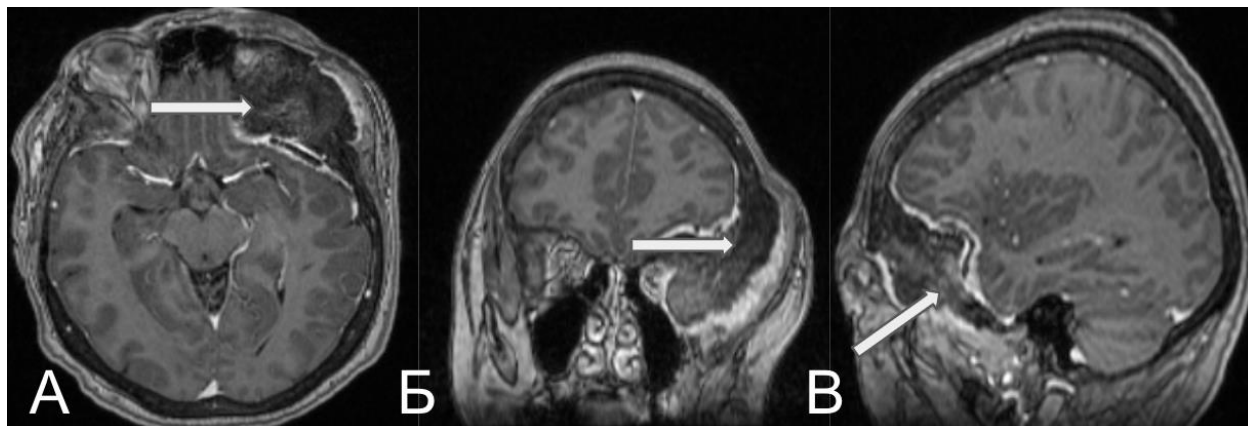


Рисунок 40 – Пациентка Г., 50 лет (ИБ №32811/С2024) предоперационная МРТ головного мозга с внутривенным контрастированием в аксиальной (А), коронарной (Б) и сагиттальной (В) плоскостях в режиме Т1. Стрелками указан рост краниоорбитальной менингиомы

На момент поступления в НМИЦ им. В. А. Алмазова неврологический статус был представлен левосторонним экзофтальмом, головными болями оболочечного характера. 06.11.2024г. была проведена операция: микрохирургическое удаление опухоли верхне-латеральной стенки орбиты с одномоментной пластикой дефекта сложносоставным аутооттрансплантатом. Гистологическое заключение: среди костных балок локусы менинготелиоматозной менингиомы, Grade 1. В материале также присутствуют отдельные мягкотканые фрагменты менингиомы (Рисунок 41).

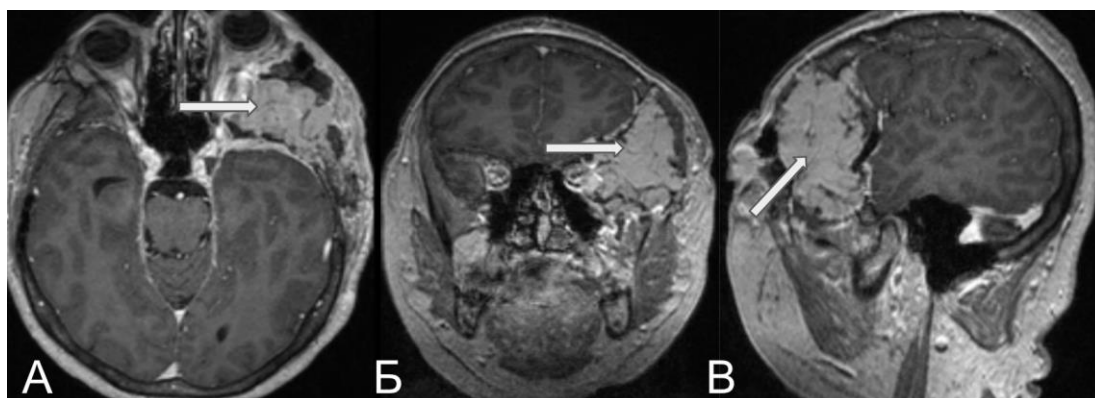


Рисунок 41 – Пациентка Г., 50 лет (ИБ №32811/С2024) послеоперационная МРТ головного мозга с внутривенным контрастированием в аксиальной (А), коронарной (Б) и сагиттальной (В) плоскостях в режиме Т1. Стрелками указан аутоотрансплантат. Признаков рецидива не выявлено

В дальнейшем пациентка прошла радиохирургическое лечение на аппарате Гамма-нож (СОД=15 Гр) 27.11.2024г. При выполнении контрольных МС КТ ГМ и МРТ ГМ с контрастным усилением у пациентки не было выявлено очагов накопления контрастного препарата и наличия признаков рецидива опухолевого роста.

В дальнейшем пациентка проходила динамическое наблюдение на амбулаторном этапе, выполнила ПЭТ-КТ с ^{68}Ga -DOTA-TATE головного мозга 13.08.2025г. (Рисунок 42).

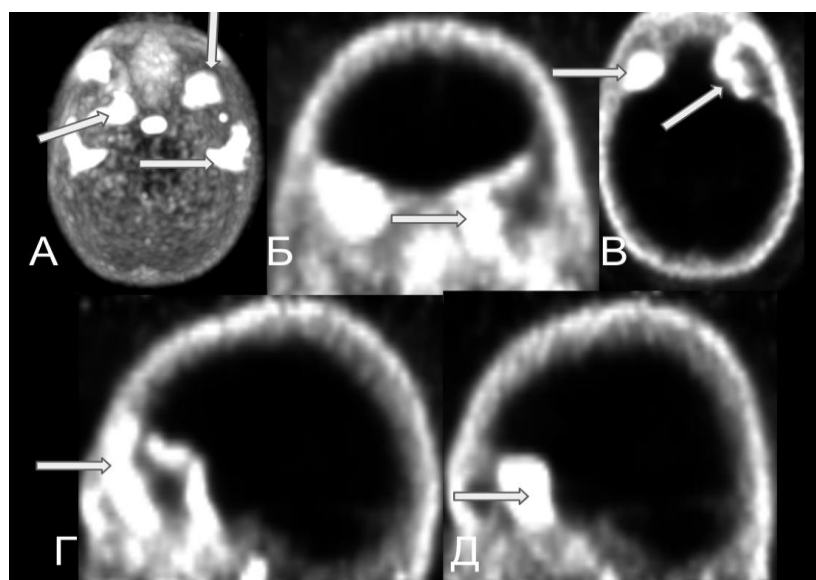


Рисунок 42 – Пациентка Г., 50 лет (ИБ №32811/С2024) ПЭТ-КТ головного мозга с ^{68}Ga -DOTA-TATE в аксиальной (А, В), коронарной (Б) и сагиттальной (Г, Д) плоскостях. Стрелками указаны зоны патологической гиперфиксации радиофармпрепарата, соответствующие участкам гиперостоза костей основания черепа

В области нейрохирургического вмешательства визуализируется открытый трепанационный дефект в чешуе левой височной кости. По краям резекции левых отделов клиновидной кости, прилежащих к ней левой височной кости и лобной кости, а также фрагментарно по медиальному краю аутотрансплантата отмечается гиперостоз, которому на ПЭТ изображениях соответствует патологическая гиперфиксация ^{68}Ga -DOTA-TATE, преимущественно в проекции левых отделов клиновидной кости ($\text{SUV max}=4,97$).

Дифференцируется аутотрансплантат жировой плотности с ячеистой структурой размерами 54x25x57 мм. Регистрируется участок гиперостоза правого большого крыла клиновидной кости с ровными четкими контурами, без признаков периостита, размерами 23x18x28 мм, деформирующий правую орбиту. На ПЭТ изображениях в области участка гиперостоза визуализируется равномерная патологическая гиперфиксация ^{68}Ga -DOTA-TATE ($\text{SUV max}=4,74$).

Представленный клинический пример демонстрирует возможности ПЭТ-КТ с ^{68}Ga -DOTA-TATE в выявлении функционально активных участков поражения костей основания черепа, ассоциированных с гиперостозом, в том числе за пределами зоны первичного хирургического вмешательства.

4.4 Роль ПЭТ-КТ с ^{68}Ga -DOTA-TATE/DOTA-NOC в хирургическом лечении агрессивных менингиом

Из 45 пациентов основной группы в 16 наблюдениях ПЭТ-КТ с ^{68}Ga -DOTA-TATE/DOTA-NOC использовалась на этапе предоперационного планирования. Указанная подгруппа включала пациентов с подозрением на интраоссальный или экстракраниальный рост, а также случаи с неясными границами опухоли по данным стандартной МРТ и КТ.

Во время предоперационного обследования в этой группе ($n=16$) признаки интраоссального распространения опухоли по данным ПЭТ-КТ были выявлены у 12 пациентов (75%). При этом у 8(66,7%) из 12 пациентов интраоссальный

компонент опухоли был выявлен исключительно по данным ПЭТ-КТ и не был достоверно визуализирован при использовании стандартных методов нейровизуализации. Указанные зоны накопления радиофармпрепарата соответствовали участкам костной ткани, визуально не измененной, однако впоследствии морфологически подтвержденной как инвазированная опухолью. Полученные данные непосредственно учитывались при планировании объема резекции и определении границ костного блока, что позволило повысить радикальность вмешательства.

В рамках предоперационного планирования применялись два методологических подхода. При первом подходе (n=9) данные ПЭТ-КТ с ^{68}Ga -DOTA-TATE/DOTA-NOC предварительно совмещались с МРТ и КТ (fusion), что позволяло визуализировать зоны метаболически активной опухолевой ткани в анатомическом контексте. Полученные изображения использовались для предоперационной разметки предполагаемых границ резекции и планирования резекций костных структур. Клинический пример данного подхода представлен на рисунке 43, где показано наличие интраоссального компонента опухоли, не выявленного по данным стандартной МРТ и КТ (Рисунок 43).

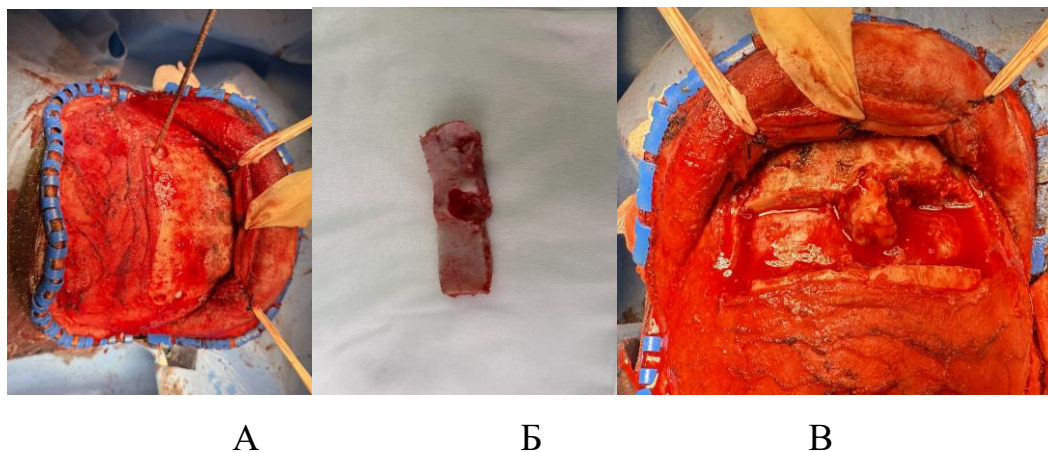


Рисунок 43 – Пациентка М., 33 года (ИБ №33926/С2023). Интраоперационная верификация данных ПЭТ-КТ с ^{68}Ga -DOTA-TATE при агрессивной менингиоме с интраоссальным ростом. А - интраоперационный вид, не визуализируется наличие инфильтрация кости опухолью; Б - макропрепарат резецированного фрагмента кости, соответствующий зоне патологического накопления радиофармпрепарата по данным ПЭТ-КТ; В - зона костной инфильтрации, макроскопически слабо выраженная, однако включенная в объем резекции на основании метаболической активности опухоли

Второй методологический подход (n=7) включал использование интраоперационной навигации с предварительной загрузкой данных ПЭТ-КТ с ^{68}Ga -DOTA-TATE/DOTA-NOC. Интеграция данных о плотности соматостатиновых рецепторов в опухолевой ткани в навигационную систему позволяла в режиме реального времени ориентироваться на предполагаемые границы опухолевого роста и корректировать объем резекции. Применение данного подхода способствовало более точному определению краев резекции во время оперативного вмешательства по сравнению со стандартной хирургической тактикой (Рисунок 44).

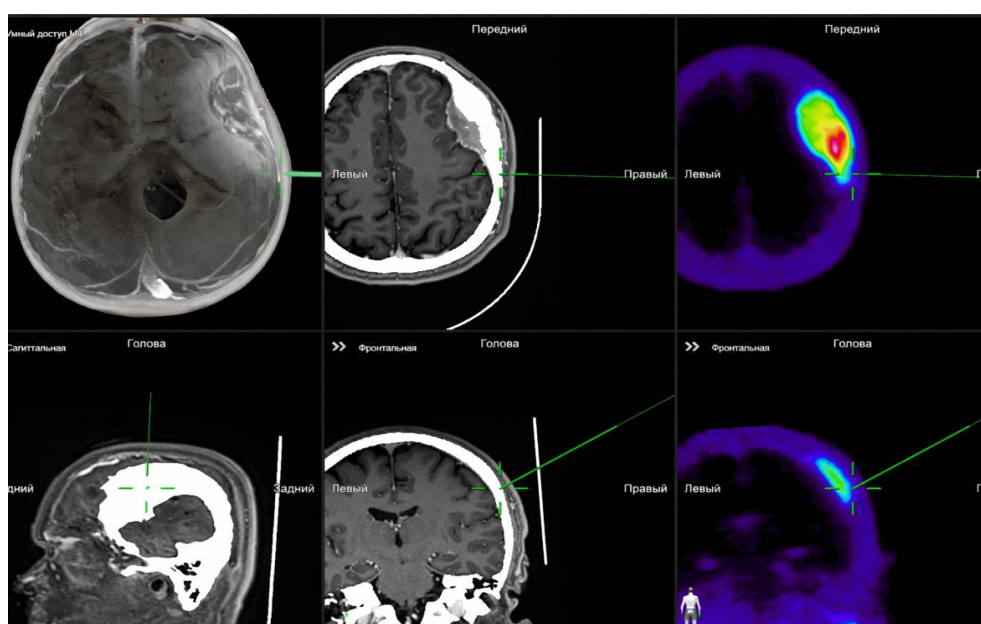


Рисунок 44 – Пациентка П., 38 лет (ИБ №10565/С2024) Позитронно-эмиссионная томография с ^{68}Ga -DOTA-TATE в диагностике агрессивной менингиомы лобной области с интракраниальным и интраоссальным компонентом, указан интраоссальный компонент опухоли, накапливающий радиофармакологический препарат

Таким образом, в 16 наблюдениях основной группы, оперированных в 2023-2024 гг., ПЭТ-КТ с ^{68}Ga -DOTA-TATE/DOTA-NOC использовалось как на этапе предоперационной подготовки для уточнения распространенности опухоли, так и интраоперационно для определения оптимального объема резекции.

В подгруппе предоперационного ПЭТ-КТ радикальная резекция была достигнута у 14/16 (87,5%), тогда как без предоперационного ПЭТ-КТ - у 15/29 (51,7%).

Статистическая проверка (2×2) при использовании χ^2 с поправкой Йейтса: $\chi^2=4,304$; $p=0,038$, что подтверждает статистически значимую ассоциацию между применением предоперационного ПЭТ-КТ и достижением радикальной резекции.

Оба метода продемонстрировали высокую клиническую эффективность, однако имели различную функциональную направленность:

- fusion-анализ преимущественно влиял на стратегическое планирование резекции;
- навигационный подход обеспечивал тактический контроль границ удаления в режиме реального времени.

Совокупное применение рецепторно-радионуклидной визуализации в предоперационном и интраоперационном форматах позволило:

1. повысить точность определения интраоперационного распространения опухоли;
2. увеличить частоту радикальных резекций;
3. минимизировать риск оставления метаболически активной опухолевой ткани.

Проведенные наблюдения позволили на основании комплексных клиническо-нейровизуализационных и морфологических данных сформировать алгоритм нейрохирургического вмешательства при агрессивных менингиомах (Рисунок 45).

Алгоритм нейрохирургического вмешательства при агрессивных менингиомах

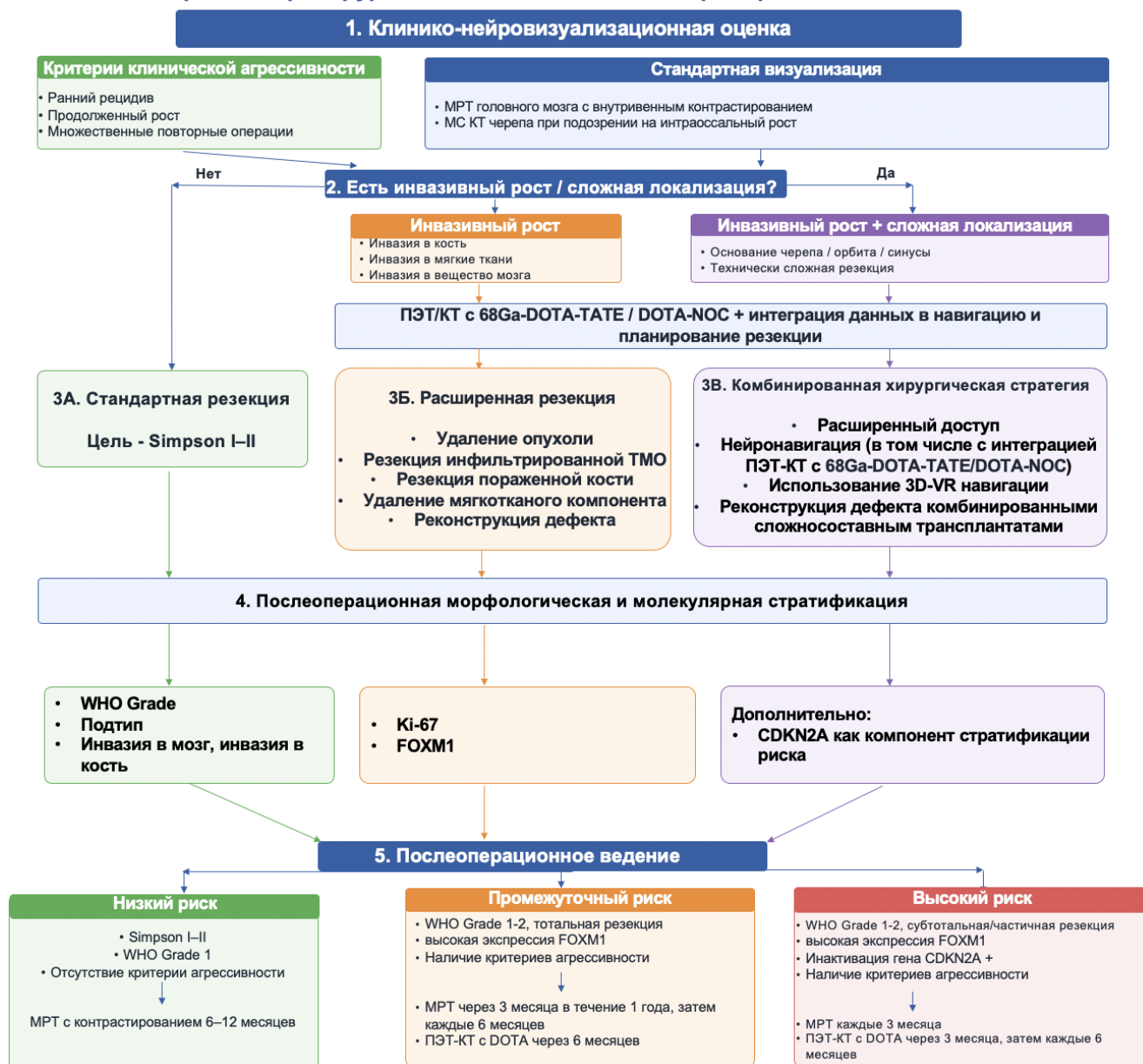


Рисунок 45 – Алгоритм нейрохирургического вмешательства при агрессивных менингиомах

Разработанный алгоритм основан на оценке клинических признаков агрессивности, данных нейровизуализации, характеристик опухолевого роста и результатов послеоперационной морфологической и молекулярной стратификации.

На первом этапе выполняется клиничко-нейровизуализационная оценка. К клиническим критериям агрессивности относятся ранний рецидив, продолженный рост и множественные повторные операции. Одновременно проводится

стандартная визуализация, включающая МРТ головного мозга с внутривенным контрастированием и МС КТ черепа при подозрении на интраоссальный рост. Этот этап позволяет выделить пациентов, у которых вероятно наличие агрессивного локального поведения опухоли и требуется расширение предоперационного планирования.

На втором этапе определяется наличие инвазивного роста и/или сложной анатомической локализации. Если нет признаков инвазивного роста и технически сложной локализации, пациент считается кандидатом для стандартной резекции с достижением объема удаления Simpson I–II. Если есть инвазия в кость, мягкие ткани или вещество мозга, или сочетание инвазивного роста со сложной локализацией, требуется расширение диагностического и навигационного этапа с использованием ПЭТ-КТ с ^{68}Ga -DOTA-TATE или ^{68}Ga -DOTA-NOC.

При подтвержденном инвазивном росте хирургическая тактика предполагает расширенную резекцию, включающую удаление опухоли, резекцию инфильтрированной твердой мозговой оболочки, пораженной кости и, при необходимости, мягкотканного компонента с последующей реконструкцией дефекта. Если есть сочетание инвазивного роста со сложной локализацией, применяется комбинированная хирургическая стратегия, включающая расширенный доступ, нейронавигацию с возможной интеграцией данных ПЭТ-КТ, использование 3D-VR-навигации и реконструктивный этап.

На четвертом этапе, после удаления опухоли, выполняется послеоперационная морфологическая и молекулярная стратификация. Морфологическая оценка включает определение WHO Grade, гистологического подтипа и признаков инвазии в мозг и кость. Дополнительная иммуногистохимическая и молекулярная оценка включает Ki-67, FOXM1 и нарушения локуса CDKN2A.

На пятом этапе осуществляется выбор тактики послеоперационного ведения в зависимости от уровня риска. Пациенты после резекции Simpson I–II, с менингиомами WHO Grade 1 и без признаков клинической агрессивности, относятся к группе низкого риска и им показано стандартное МРТ-наблюдение.

Пациенты с менингиомами WHO Grade 1–2 после тотальной резекции, при наличии высокой экспрессии FOXM1 и/или клинических критериев агрессивности, относятся к группе промежуточного риска и им рекомендуется МРТ через определенные периоды времени. Пациенты с менингиомами WHO Grade 1–2 после субтотальной или частичной резекции, с высокой экспрессией FOXM1, нарушениями локуса CDKN2A и наличием критериев агрессивности, относятся к группе высокого риска и им требуется более интенсивное наблюдение.

Таким образом, предложенный алгоритм позволяет объединить клинические, нейровизуализационные, морфологические и молекулярные признаки в систему принятия решений, ориентированную на персонализацию хирургической тактики и послеоперационного мониторинга у пациентов с агрессивными менингиомами.

4.5 Использование ПЭТ-КТ с ^{68}Ga -DOTA-TATE/DOTA-NOC для локального контроля агрессивных менингиом и выполнения стереотаксической радиохирургии

В подгруппе пациентов из основной группы, обследованных в рамках динамического наблюдения ($n=10$), выполнялась ПЭТ-КТ с ^{68}Ga -DOTA-TATE/DOTA-NOC при подозрении на рецидив или продолженный рост опухоли. Признаки рецидива или продолженного роста по данным ПЭТ-КТ были выявлены у 7 из 10 пациентов (70%), тогда как по данным стандартной МРТ у этих же 10 пациентов они визуализировались только в 3 наблюдениях (30%) (Рисунок 46).



Рисунок 46 – Сопоставление выявления рецидива/продолженного роста по данным ПЭТ-КТ и МРТ в подгруппе динамического наблюдения (n=10)

Использование ПЭТ-КТ с ^{68}Ga -DOTA-TATE/DOTA-NOC в данной клинической ситуации способствовало уточнению локализации и протяженности метаболически активных участков опухоли, что позволяло дифференцировать истинный опухолевый рост от послеоперационных изменений. Это особенно важно у пациентов с агрессивными менингиомами, для которых характерно раннее рецидивирование и инфильтративный характер роста, который не всегда четко визуализируется при стандартной нейровизуализации.

Данные, полученные посредством ПЭТ-КТ, у пациентов с продолженным ростом менингиомы использовались не только для диагностической оценки, но и для планирования последующего лечения. В частности, в одном из клинических наблюдений метаболически активный опухолевый очаг, выявленный при ПЭТ-КТ, был использован для выполнения прецизионной разметки целевого объема при планировании лучевой терапии с применением специализированной системы планирования (Movalis) (Рисунок 47 А, Б). Интеграция ПЭТ-данных с КТ- и МРТ-изображениями позволила более точно определить границы клинического и планируемого целевых объемов, что способствовало фиксированному воздействию на опухолевую ткань при максимально возможной безопасности для окружающих критически важных структур (Рисунок 47 В, Г, Д).

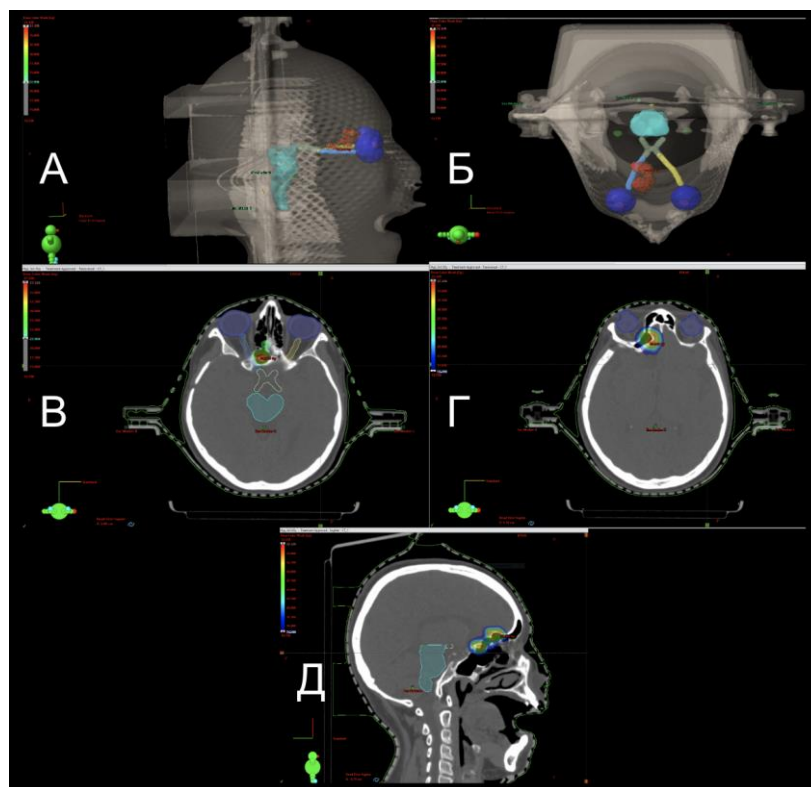


Рисунок 47 – Пациентка А., 43 года (ИБ № 32920/С2024) Прецизионное планирование лучевой терапии у пациента с продолженным ростом менингиомы с использованием ПЭТ-КТ с ^{68}Ga -DOTA-TATE и системы планирования лучевой терапии (Movalis). Показаны планировочные КТ-изображения с наложением данных радионуклидной визуализации, контуров целевого объема и распределения дозы: А, Б - трёхмерная реконструкция планировочной КТ с визуализацией целевого объема и изодоз; В, Г - аксиальная проекция планировочной КТ с разметкой планируемого целевого объема (PTV) и органов риска; Д - сагиттальная проекция с визуализацией распределения дозы в зоне опухолевого роста

Использование ПЭТ-КТ при планировании лучевой терапии позволило снизить риск промаха за счёт включения в целевой объем метаболически активных участков опухоли, не визуализируемых по данным стандартной МРТ.

4.6 Резюме

Применение ПЭТ-КТ с ^{68}Ga -DOTA-TATE/DOTA-NOC подтверждает свою эффективность на всех этапах: предоперационном планировании (для уточнения границ и повышения радикальности резекции), интраоперационной навигации (с

сокращением времени операции и точным определением краев) и послеоперационном контроле (для ранней верификации рецидивов и оптимизации лучевой терапии). Это приводит к улучшению локального контроля, снижению частоты рецидивов и повышению безрецидивной выживаемости у пациентов с агрессивными менингиомами.

ГЛАВА 5. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Несмотря на значительное число исследований, посвященных диагностике и лечению менингиом, до настоящего времени сохраняются пограничные взгляды исследователей в оценке прогностической значимости клинических, морфологических и радиологических факторов, а также в определении оптимальной лечебной тактики при опухолях с различным биологическим поведением. Наиболее остро эти проблемы проявляются в группе менингиом с неблагоприятным, так называемым агрессивным течением, для которых характерны ранние рецидивы, инвазивный рост и ограниченные возможности радикального хирургического вмешательства (Козлов А. В., 2001; Тиглиев Г. С., 2001; Коновалов А. Н. и др., 2013; Rogers L. et al., 2015; Buerki R. A. et al., 2018; Goldbrunner R. et al., 2021).

На современном этапе развития нейроонкологии становится совершенно очевидно, что существующая система классификации менингиом по степени анаплазии, основанная преимущественно на данных световой микроскопии, не обеспечивает достоверный прогноз клинического течения. Интерпретация морфологических критериев нередко субъективна и может варьировать между патоморфологами, особенно в пограничных случаях. Отсутствие четких и воспроизводимых патоморфологических и молекулярных критериев агрессивного роста затрудняет оценку риска рецидива и выбор оптимальной тактики (Козлов А. В., 2001; Perry A. et al., 1997; Mawrin C., Perry A., 2010; Rogers L. et al., 2015; Louis D. N. et al., 2016).

В данном исследовании под агрессивным течением менингиом понималась совокупность клинических, морфологических, радиологических и молекулярных признаков, ассоциированных с высоким риском рецидива или продолженного роста независимо от формальной степени злокачественности по классификации ВОЗ. К числу таких признаков относили инвазивный рост с вовлечением вещества мозга, твердой мозговой оболочки, костных структур и венозных синусов, раннее и многократное рецидивирование после хирургического лечения. Такой подход

позволяет рассматривать часть менингиом 1-2 степени по классификации ВОЗ как клинически агрессивные опухоли, требующие особых подходов к прогнозированию и лечению и, по сути, выходящие за рамки традиционного представления о «доброкачественных» менингиомах.

В настоящее время для стратификации риска рецидива интракраниальных менингиом описано до 20 молекулярно-генетических маркеров (Perry A., 2010; Olar A. et al., 2017; Maas S. L. N. et al., 2021). Однако ни один из них пока не обладает столь же четким и общепризнанным предиктивным значением, как, например, IDH-статус при глиобластомах (Louis D. N. et al., 2016; Louis D. N. et al., 2021).

В нашем исследовании, исходя из прикладных задач, были выбраны три маркера - CDKN2A, FOXM1 и SSTR2A, каждый из которых представлял интерес как с точки зрения биологии опухоли, так и с практических позиций. Выбор этих маркеров был обусловлен несколькими принципиальными соображениями.

Ключевой задачей нашего исследования было выяснить, являются ли клинически агрессивные менингиомы действительно биологически обособленной подгруппой или же представляют собой когорту опухолей, некорректно стадированных как Grade 1 вследствие отсутствия полноценного молекулярно-генетического тестирования, но по сути соответствующих критериям Grade 3 по классификации ВОЗ (Louis D. N. et al., 2021; Sahm F. et al., 2025).

Актуальность этого вопроса усиливается тем, что в пересмотре классификации опухолей ЦНС ВОЗ 2021 года для отнесения менингиомы к анапластическим формам (Grade 3) достаточно выявления мутации или гомозиготной делеции в гене CDKN2A/B (Louis D. N. et al., 2021; Sievers P. et al., 2020; Sahm F. et al., 2025).

В нашем исследовании был сформулирован принципиально важный прикладной вопрос: представляют ли собой клинически агрессивные менингиомы действительно иную, биологически обособленную группу опухолей, или же это преимущественно результат неполноты молекулярно-генетического обследования, и при его расширении значительная часть таких новообразований должна быть переклассифицирована в анапластические (Grade 3)?

Иными словами, достаточно ли одного молекулярного события - точечной мутации или делеции CDKN2A/B - для принятия фактически судьбоносного для пациента решения о степени анаплазии, тактике лечения и прогнозе, либо существующая классификационная схема нуждается в дополнении за счет выделения промежуточной категории клинически агрессивных, но не полностью анапластических менингиом?

С целью уточнения содержания термина «агрессивные менингиомы» нами был проведён сравнительный анализ онкологических, клинικο-неврологических и морфологических характеристик опухолей с одновременной оценкой статуса гена CDKN2A.

Исходя из этого, мы отобрали пациентов с интракраниальными и краниобазальными менингиомами, у которых при повторном оперативном вмешательстве по результатам стандартного патогистологического исследования был установлен диагноз менингиомы Grade 1-2, но клинικο-радиологическая картина и послеоперационное течение свидетельствовали о явно агрессивном характере опухолевого процесса. Архивный операционный материал этих пациентов был повторно исследован с использованием расширенного молекулярно-генетического протокола с фокусом на выявление мутаций и/или делеций CDKN2A/B.

Такой дизайн позволил перейти от субъективной клинικο-морфологической оценки агрессивности к объективной проверке гипотезы о том, скрывается ли за гистологически доброкачественными (Grade 1) менингиомами подгруппа опухолей с молекулярными признаками Grade 3. В более широком контексте работа была направлена на уточнение границ между гистологической и биологической классификацией менингиом, оценку роли молекулярных критериев ВОЗ 2021 в реальной клинической практике нейрохирурга и поиск оснований для пересмотра подходов к стадированию и выбору тактики лечения у пациентов с клинически агрессивными, но формально «доброкачественными» опухолями.

Проведенный анализ показал, что такие новообразования по совокупности признаков занимают промежуточное положение: с одной стороны, они отличаются

от типичных менингиом Grade 1-2: чаще рецидивируют, характеризуются более коротким безрецидивным периодом, склонностью к инвазивному росту и демонстрируют инактивацию гена CDKN2A, что сближает их с опухолями Grade 3 и формально укладывается в подход ВОЗ 2021 года. Межгрупповое различие инактивации гена CDKN2A демонстрировало тенденцию к более высоким значениям в группе WHO Grade 3 от 0,33 до 0,90 (Me 0,595; IQR 0,4975-0,8125), чем в группе WHO Grade 1 - от 0 до 0,68 (Me 0,435; IQR 0,275-0,6375), однако не достигло статистической значимости ($p=0,089$).

С другой стороны, по ряду общеонкологических и клинико-неврологических параметров (сроки общей и опухоль-ассоциированной выживаемости, выраженность системного прогрессирования), они не достигают уровня злокачественности, характерного для классических анапластических менингиом. Это особенно наглядно при сравнении кривых опухоль-ассоциированной выживаемости: клинически агрессивные менингиомы демонстрируют более неблагоприятное течение по сравнению с типичными Grade 1-2, но остаются менее злокачественными, чем полноценные анапластические формы. Полученные данные свидетельствуют о том, что наличие одних лишь нарушений CDKN2A/B не исчерпывает понятие «анапластическая менингиома» и обосновывают целесообразность выделения клинически агрессивных менингиом как самостоятельной прогностически неблагоприятной, но биологически промежуточной группы, требующей уточнения и возможного расширения существующей классификационной схемы.

Совокупность ряда наблюдений указывает на необходимость перехода от противопоставления «морфология - молекулярный профиль» к интегративной модели стратификации риска, включающей морфологические характеристики, молекулярно-генетические маркеры, радиологические и радиомические показатели, а также клинические факторы (локализация, объем резекции, возраст, сопутствующая патология и др.) (Куканов К. К. и др., 2022; Hwang W. L. et al., 2016; Morin O. et al., 2019; Maas S. L. N. et al., 2021; Goldbrunner R. et al., 2021). В этой системе особое место занимает концепция агрессивных менингиом - опухолей,

которые, несмотря на формально низкий гистологический тип (чаще Grade 1), демонстрируют неблагоприятное биологическое поведение: инвазивный рост в кость, орбиту, лицевой скелет, экстракраниальные мягкие ткани и мозговое вещество, а также раннее или многократное рецидивирование (Черекаев В. А. и др., 2013; Заболотный Р. А. и др., 2019; Simpson D., 1957; Oya S. et al., 2012; Ehresman J. S. et al., 2019).

Особое место имеет следующий использованный в нашем исследовании транскрипционный фактор FOXM1, который в последние годы рассматривается как один из ключевых регуляторов агрессивного поведения менингиом. Показано, что его экспрессия в опухолевых клетках закономерно возрастает от типичных менингиом Grade 1 к атипичным и анапластическим вариантам (Grade 2-3) и сопровождается увеличением индекса пролиферации Ki-67 (Kim H. et al., 2020; Marciscano A. E. et al., 2016), что отражает активацию общих пролиферативных программ и усиление митотической активности. Именно в менингиомах с повышенной экспрессией FOXM1 чаще выявляются признаки инвазивного роста в твердую мозговую оболочку, кость и прилежащие структуры, а также склонность к ранним и множественным рецидивам после хирургического лечения (Kim H. et al., 2020; Bertero L. et al., 2019; Ehresman J. S. et al., 2019).

С молекулярных позиций гиперэкспрессия FOXM1 ассоциирована не столько с усилением пролиферации, сколько в большей степени с нарушением баланса между делением, репарацией ДНК и апоптозом (Kim H. et al., 2020; Lee S. et al., 2019). Предполагается, что повышенная активность FOXM1 способствует формированию геномной нестабильности, облегчает накопление дополнительных генетических и эпигенетических изменений и тем самым создает условия для клональной селекции более злокачественных субпопуляций (Gao F. et al., 2013; Olar A. et al., 2017). Это, в свою очередь, может влиять на чувствительность менингиом к лучевой и лекарственной терапии, увеличивая риск рецидива даже после радикального вмешательства (Dziuk T. W. et al., 1998; Nayak L. et al., 2012; Rogers L. et al., 2015).

На нашем материале мы показали, что у пациентов с агрессивным и рецидивирующим течением менингиом Grade 1 медиана экспрессии *FOXM1* достигала 90%, что существенно превышает ожидаемые значения для доброкачественных форм опухолей. При этом в отдельных клинических наблюдениях высокая экспрессия *FOXM1* сочеталась с многократными рецидивами и короткими интервалами ремиссии.

Также было отмечено, что при корреляционном анализе между уровнем *FOXM1* и длительностью безрецидивного периода статистически значимой взаимосвязи выявлено не было ($\rho=-0,154$; $p=0,493$). Отсутствие выраженной зависимости, вероятно, отражает многофакторный характер агрессивного роста менингиом и указывает на необходимость комплексной оценки биологических и клинических факторов.

Таким образом, *FOXM1* можно рассматривать как один из ключевых биологических маркеров, отражающих не только степень злокачественности, но и «классически раковый» тип опухолевого роста. Выявление его гиперэкспрессии в клетках менингиом еще раз подчеркивает универсальность механизмов онкогенеза, распространяющихся и на формально «доброкачественные» опухоли, и акцентирует их арахноэндотелиальное, по сути, онкологическое, происхождение.

В то же время, поиск маркеров агрессивного течения менингиом не ограничивается исключительно факторами, связанными с клеточным циклом и пролиферацией. В последние годы все большее внимание привлекают соматостатиновые рецепторы, экспрессируемые в опухолевой ткани менингиом (Meewes C. et al., 2001; Menke J. R. et al., 2015). Долгое время SSTR в менингиомах рассматривались преимущественно как мишени для визуализации и терапии (Rünzi M. W. et al., 1989; Meewes C. et al., 2001; Menke J. R. et al., 2015). В последние годы появились работы, указывающие на связь между выраженностью экспрессии SSTR и злокачественным потенциалом менингиомы (Silva C. B. et al., 2015; Barresi V. et al., 2018; Agopiantz M. et al., 2023). В частности, рецептор SSTR2A привлекает внимание как возможный маркер агрессивного течения.

В нашем исследовании мы выявили, что в обеих группах степень экспрессии *SSTR2* была выше 30% ($p=0,305$). При этом также отмечалось, что в исследуемой группе медиана была - 33,5%, диапазон значений - от 3,9% до 67,3%, а в контрольной группе медиана - 38,2%, диапазон значений - от 8,7% до 75,7%. Это свидетельствовало о гетерогенности опухоли и о возможности применения радионуклидной диагностики в обеих группах менингиом.

Помимо патоморфологической диагностики, соматостатиновые рецепторы широко используются в лучевой визуализации менингиом (Meewes C. et al., 2001; Menke J. R. et al., 2015).

Стандартная МРТ может не выявлять мелкие узлы менингиомы, к примеру, по линии серпа (фалькса) или в толще кости, тогда как ПЭТ с соответствующим трейсером их обнаруживает (Arita H. et al., 2012; Ikeda H. et al., 2013; Kurz S. C. et al., 2024).

После хирургического удаления или лучевой терапии менингиомы на МРТ часто наблюдаются рубцовые или пострадиационные изменения, которые трудно отличить от продолжающегося роста опухоли (Chakraborty S. et al., 2017; Day S. E., Halasz L. M., 2017; Norbert G. et al., 2017). Отек, фиброз и некроз могут имитировать контрастное накопление, затрудняя интерпретацию результатов исследования (Chakraborty S. et al., 2017; Day S. E., Halasz L. M., 2017; Norbert G. et al., 2017). В таких случаях на помощь приходит ПЭТ: исследования показывают, что визуализация *SSTR* способна почти со 100% точностью отличить жизнеспособную опухолевую ткань от рубца или посттерапевтической реакции. Например, на ПЭТ с ^{68}Ga -DOTATATE менингиома интенсивно накапливает радиофармпрепарат, тогда как рубцово-измененная ткань нет — это позволяет своевременно выявить рецидив или, напротив, избежать ошибочного назначения лечения при отсутствии живой опухоли (Kurz S. C. et al., 2024).

На нашей выборке пациентов мы использовали ПЭТ-КТ с ^{68}Ga -DOTA-TATE/DOTA-NOC как при выявлении рецидивов/продолженного роста, так и с целью подготовки к нейрохирургическому вмешательству. Благодаря использованию данного метода исследования мы смогли выявить дополнительно 4

случая продолженного роста на раннем этапе, которые по данным стандартной МРТ головного мозга с внутривенным контрастированием не были верифицированы.

ПЭТ-КТ с лигандами к соматостатиновым рецепторам продемонстрировала превосходную чувствительность и точность в диагностике менингиом.

SSTR-мишенные радиотрейсеры обеспечивают превосходное соотношение «опухоль/фон» благодаря тому, что нормальная мозговая ткань и кость почти не накапливают препарат (Galldiks N. et al., 2017; Kurz S. C. et al., 2024). На ПЭТ изображениях с ^{68}Ga -DOTATATE менингиомы визуализируются как очаги интенсивной гипераккумуляции на фоне отсутствия физиологического накопления радиофармпрепарата в костях черепа и в веществе мозга. Даже небольшие узелки, пропущенные на МРТ, могут быть выявлены при таком исследовании (Roytman M. et al., 2022; Kurz S. C. et al., 2024).

Точное определение границ опухоли на SSTR-ПЭТ изображениях имеет практическое значение при планировании лечения (Galldiks N. et al., 2017; Goldbrunner R. et al., 2021). Перед оперативным вмешательством ПЭТ-картина помогает оценить, куда простирается опухоль (например, внутрикостное распространение или проникновение в кавернозный синус), что влияет на объем резекции. Благодаря выполненному в предоперационном периоде ПЭТ-КТ с ^{68}Ga -DOTA-TATE/DOTA-NOC мы увеличили радикальность резекции на 35,8% (87,5% против 51,7% в наблюдениях без применения данного метода).

Исследования показывают, что включение ПЭТ срезов в процесс контурирования мишени уменьшает разногласия между разными наблюдателями и позволяет захватить все активные участки опухоли (Stade F. et al., 2018; Galldiks N. et al., 2017). Это может повысить эффективность радиотерапии за счет полного покрытия менингиомы излучением и, как следствие, улучшить локальный контроль заболевания.

Для верификации чистоты края нами разработана оригинальная методика, основанная на экспрессии большинством типов менингиом рецепторов SSTR2A, характерных также для эндокринных новообразований. Применение лигандов

^{68}Ga -DOTA-TATE и ^{68}Ga -DOTA-NOC, тропных к этим рецепторам, позволяет при ПЭТ-КТ получить объективное представление о протяженности опухоли, включая интраоссальные компоненты, и, следовательно, более точно оценивать полноту резекции и степень локального контроля.

Неотъемлемой частью нейрохирургического лечения является реконструкция дефекта, особенно это актуально при расширенной резекции агрессивных менингиом. С целью избежания развития послеоперационных осложнений необходимо прибегать к различным методикам во время выполнения реконструктивного этапа. В нашем исследовании в зависимости от объема и локализации дефекта после резекции клинически агрессивной менингиомы применялись различные методики: в 49% - аутологичная костная и надкостничная пластика, в 36% - пластика различными имплантами, а у 15% - пластика сложносоставными мягкотканными аутотрансплантатами.

Разработанный нами способ пластического закрытия гигантского дефекта лобной области сложносоставным костным лоскутом на сосудистой ножке после резекции гигантской гиперостотической менингиомы области обеих лобных долей, включающий формирование с помощью высокооборотистого бора костного лоскута совместно с ранее выделенным надкостнично-апоневротическим лоскутом на сосудистой ножке по заднему краю пострезекционного дефекта нужных размеров с последующей укладкой сложносоставного костно-надкостнично-апоневротического аутотрансплантата на сосудистой ножке на послерезекционный дефект с фиксацией мини-пластинами и мини-винтами поверх свободного жирового лоскута с передней брюшной для нивелирования мертвого пространства и формированием титановой сетки и фиксацией на место дефекта от забранного костно-надкостнично-апоневротического аутотрансплантата, помогает достичь не только эстетической пластики дефекта лобной области кровоснабжаемым лоскутом, но и препятствует развитию тяжелых, потенциально летальных осложнений, как в раннем послеоперационном периоде, так и в отдаленном.

Тераностика и будущее применение. Комбинация возможностей молекулярной визуализации и терапии SSTR открывает перспективу тераностики менингиом. Один и тот же таргет (SSTR2) используется для доставки лечебного агента ($^{177}\text{Lu}/^{90}\text{Y}$) непосредственно в клетки опухоли. Такой персонализированный подход особенно привлекателен для агрессивных менингиом, которые плохо поддаются стандартному лечению. Уже сегодня рабочая группа RANO и эксперты NCCN включают ^{68}Ga -DOTATATE ПЭТ в алгоритм ведения менингиом – для мониторинга после лечения, планирования повторных операций и лучевой терапии (Galldiks N. et al., 2017; Goldbrunner R. et al., 2021). В ближайшем будущем ожидается накопление данных рандомизированных исследований по PRRT при менингиомах; если они подтвердят эффективность, данный метод может занять прочное место в лечении рецидивирующих менингиом, аналогично тому, как это произошло в нейроэндокринной онкологии.

Существующая система градации менингиом по степени анаплазии (Grade), основанная преимущественно на данных световой микроскопии, не всегда позволяет объективно прогнозировать клиническое течение заболевания. Интерпретация морфологических критериев нередко носит субъективный характер и может варьировать между специалистами, особенно в пограничных случаях. Отсутствие четких и воспроизводимых патоморфологических и молекулярных критериев агрессивного роста существенно затрудняет прогнозирование риска рецидива и выбор оптимальной тактики лечения.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проблема агрессивных менингиом остается одной из наиболее сложных и дискуссионных в современной нейрохирургии и нейроонкологии. Несмотря на существование общепринятой морфологической классификации Всемирной организации здравоохранения, клиническая практика демонстрирует выраженную гетерогенность биологического поведения менингиом, не всегда отражающую их формальным гистологическим типом.

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

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

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

в качестве элемента расширенной прогностической модели у пациентов с клинически неблагоприятным течением заболевания.

Важным вкладом работы является оценка прогностической роли транскрипционного фактора FOXM1. Установлено, что повышенная экспрессия FOXM1 коррелирует с агрессивным клиническим течением и повышенным риском рецидивирования независимо от гистологического типа опухоли. Данный факт свидетельствует о ключевой роли нарушений регуляции клеточного цикла в формировании агрессивного фенотипа менингиом и обосновывает использование FOXM1 в качестве дополнительного прогностического маркера, потенциально применимого для персонализации лечебной тактики.

Структурная визуализация не всегда позволяет достоверно определить истинные границы опухолевого роста, особенно при инфильтративных формах заболевания. В этом контексте применение ПЭТ-КТ с ^{68}Ga -DOTA-TATE продемонстрировало высокую диагностическую ценность при оценке распространенности агрессивных менингиом. Использование рецепторно-радионуклидной визуализации позволило выявлять опухолевую ткань за пределами МРТ-видимых границ, включая внутрикостной и дуральный компоненты, что имеет принципиальное значение для предоперационного планирования и оценки радикальности вмешательства. Интеграция данных ПЭТ-КТ в систему интраоперационной нейронавигации расширяет возможности хирургического контроля и способствует более точному выполнению резекции.

На основании анализа результатов хирургического лечения установлено, что у пациентов с агрессивными менингиомами расширенные онкологически ориентированные резекции, включающие удаление инфильтрированных костных и мягкотканых структур, ассоциированы с улучшением локального контроля и увеличением безрецидивной выживаемости по сравнению с субтотальным и частичным удалением опухоли. При этом показано, что увеличение объема резекции должно основываться на оценке биологической агрессивности опухоли и выполняться с учетом анатомической локализации и функциональной значимости вовлеченных структур.

Важно отметить, что ни лучевая терапия, ни системное лечение в настоящее время не способны в полной мере компенсировать недостаточный объем хирургического удаления при данной категории новообразований. Более того, для агрессивных менингиом нередко характерна относительная радиорезистентность, вследствие чего остаточная опухолевая ткань становится источником последующего прогрессирования даже после проведения адъювантного лечения. Следует отметить, что именно в этих условиях хирургия должна оставаться основным методом, позволяющим максимально уменьшить опухолевую массу, устранить деформацию и компрессию критически значимых нейроваскулярных структур, уменьшить проявления выраженности неврологического дефицита и максимально отсрочить появление рецидива.

Полученные результаты подтверждают целесообразность перехода от унифицированного подхода к персонализированной стратегии лечению менингиом, основанной на комплексной оценке клинических, молекулярных и нейровизуализационных факторов риска. Выделение группы клинически агрессивных менингиом WHO Grade 1-2 позволяет обосновать более активную хирургическую тактику, оптимизировать использование интраоперационных технологий и рационально планировать адъювантное лечение.

Таким образом, результаты проведенного исследования расширяют современные представления о биологии агрессивных менингиом и вносят вклад в развитие концепции интегративной стратификации риска. Предложенный подход способствует повышению эффективности хирургического лечения, снижению частоты рецидивирования и улучшению отдаленных результатов, что имеет существенное значение для практической нейрохирургии и нейроонкологии.

ВЫВОДЫ

1. Клинически агрессивные менингиомы WHO Grade 1-2 демонстрируют менее выраженную инактивацию гена CDKN2A (Me 0,435), чем при Grade 3 (Me 0,595) ($p=0,089$), а также более гетерогенные сроки рецидивирования с наличием наблюдений с длительным безрецидивным интервалом ($p=0,0047$), что подтверждает их промежуточный молекулярный фенотип.
2. Высокая экспрессия FOXM1 с медианой 90% выявлена у пациентов с клинически агрессивным опухолевым фенотипом, в то время как у классических доброкачественных менингиом Grade 1-2 медиана составила - 0% ($p<0,001$). Корреляционный анализ между уровнем FOXM1 и длительностью безрецидивного периода статистически значимой взаимосвязи не выявил ($p=0,493$).
3. Рецепторно-радионуклидная навигация с ПЭТ-КТ ^{68}Ga -DOTA-TATE/DOTA-NOC в хирургии клинически агрессивных менингиом показывает истинные границы опухолевой инфильтрации, позволяет повысить радикальность вмешательства, достигая положительных результатов в 87,5% против 51,7% в наблюдениях без применения данного метода ($p=0,038$).
4. Разработанный и внедренный в практику алгоритм позволяет в 100% выявлять очаги агрессивных менингиом и в 88% проводить резекцию по “чистому краю”, включая удаление инфильтрированной кости, пораженных участков ТМО и вовлеченных мягкотканых структур ($p<0,001$).

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. У пациентов с менингиомами Grade 1-2 при наличии признаков клинически агрессивного течения (ранний рецидив, инвазивный рост в кость, мягкие ткани или вещество мозга, выраженный перифокальный отек) целесообразно рассматривать данные опухоли как отдельную прогностическую группу с повышенным риском неблагоприятного исхода, независимо от формального гистологического типа.

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

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

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

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

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

ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ

Перспективы дальнейшей разработки темы связаны с необходимостью проспективной и мультицентровой валидации критериев клинической агрессивности менингиом WHO Grade 1-2 с формированием унифицированной модели стратификации риска, объединяющей клинические, нейровизуализационные, морфологические и молекулярные параметры.

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

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

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

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

КТ — компьютерная томография

МРТ — магнитно-резонансная томография

ПЭТ — позитронно-эмиссионная томография

ПЭТ-КТ — позитронно-эмиссионная томография, совмещенная с компьютерной томографией

ЦНС — центральная нервная система

^{68}Ga — галлий-68

АКТ — серин/треонин-протеинкиназа АКТ

BRCA1 — BRCA1-ассоциированный протеин-1

CBTRUS — Central Brain Tumor Registry of the United States

CDKN2A — ген-ингибитор циклин-зависимых киназ 2A

CNS — центральная нервная система

DOTA-NOC — DOTA-1-Nal3-Octreotide

DOTA-TATE — DOTA-Tyr3-Octreotate

EANO — European Association of Neuro-Oncology

FOXO1 — Forkhead box M1

Ki-67 — маркер пролиферативной активности клеток

NF2 — ген нейрофиброматоза II типа

PRRT / PPRT — пептид-рецепторная радионуклидная терапия

PTV — planning target volume (планируемый объем облучения)

RANO — Response Assessment in Neuro-Oncology

SSTR2 — соматостатиновый рецептор 2-го типа

TERT — теломеразная обратная транскриптаза

TERTp — промотор гена TERT

TRAF7 — TNF receptor-associated factor 7

WHO / ВОЗ — Всемирная организация здравоохранения

Wnt — сигнальный путь Wnt

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Бекашев, А. Х. Патогенез менингиом: обзор литературы / А. Х. Бекашев // Опухоли головы и шеи. – 2011. – № 4. – С. 26-40.
2. Бродская, З. Л. ПЭТ-диагностика внутричерепных менингиом / З. Л. Бродская, Т. Ю. Скворцова, А. Ф. Гурчин // Медицинская визуализация. – 2012. – № 2. – С. 18-29.
3. Влияние фактора роста эндотелия сосудов на ангиогенез и нейрогенез / А. С. Рудько, М. Х. Эфендиева, М. В. Будзинская [и др.] // Вестник офтальмологии. – 2017. – Т. 133, № 3. – С. 75-81.
4. Возможности диффузионно-взвешенной МРТ в дифференциальной диагностике степени злокачественности менингиом головного мозга / В. А. Бывальцев, И. А. Степанов, А. И. Кичигин, С. Л. Антипина // Сибирский онкологический журнал. – 2017. – Т. 16, № 3. – С. 19-26.
5. Гистологическая и иммуногистохимическая характеристика менингиом головного мозга / В. А. Бывальцев, В. А. Сорокинов, И. А. Степанов, С. Л. Антипина // Acta Biomedica Scientifica. – 2016. – Т. 1, № 4 (110). – С. 187-194.
6. Интракраниальные менингиомы: клиничко-интраскопические и патоморфологические причины рецидивирования с учетом современных методов лечения (обзор литературы) / К. К. Куканов, О. М. Воробьева, Ю. М. Забродская [и др.] // Сибирский онкологический журнал. – 2022. – Т. 21, № 4. – С. 110-123.
7. Исмаилов, Д. Д. Этиопатогенез и клиничко-морфологические аспекты менингиом. Оценка показателей заболеваемости / Д. Д. Исмаилов // Известия Российской военно-медицинской академии. – 2020. – Т. 39, № 1. – С. 78-81.
8. Козлов, А. В. Биология менингиом: современное состояние проблемы / А. В. Козлов // Вопросы нейрохирургии. – 2001. – № 1. – С. 32-38.
9. Комплексное лечение больных с парасагиттальными менингиомами / Р. А. Заболотный, А. В. Федянин, У. А. Юлчиев [и др.] // Вопросы нейрохирургии имени Н. Н. Бурденко. – 2019. – Т. 83, № 4. – С. 121-125.

10. Лучевые методы в лечении внутричерепных менингиом: история и современность / А. В. Козлов, А. В. Голанов, А. А. Бочаров, Н. В. Ласунин // Вопросы нейрохирургии. – 2010. – № 1. – С. 58-61.
11. Метастатические менингиомы: серия случаев и обзор литературы / Н. И. Михайлов, А. М. Зайцев, М. А. Кучерявых [и др.] // Вопросы нейрохирургии имени Н. Н. Бурденко. – 2025. – Т. 89, № 3. – С. 83-91.
12. Плоткин, М. Р. Роль ПЭТ в диагностике менингиом / М. Р. Плоткин, Г. Рыскулова, Б. Прмантаева // Вестник ФГБУ «РОНЦ им. Н. Н. Блохина». – 2016. – Т. 27, № 4. – С. 126-132.
13. Позитронно-эмиссионная томография в неврологической практике / В. Шмырев, А. Васильев, М. Рудас [и др.] // Кремлевская медицина. Клинический вестник. – 2017. – Т. 1, № 4. – С. 77-81.
14. Предоперационная оценка венозной системы при удалении парасагиттальной менингиомы / Ю. Г. Яковленко, В. А. Молдованов, Л. В. Арасланова [и др.] // Медицинский вестник Юга России. – 2019. – Т. 10, № 1. – С. 79-83.
15. Проблема менингиом: анализ 80-летнего материала Института нейрохирургии им. Н. Н. Бурденко и перспективы / А. Н. Коновалов, А. В. Козлов, В. А. Черкаев [и др.] // Вопросы нейрохирургии имени Н. Н. Бурденко. – 2013. – Т. 77, № 1. – С. 12-23.
16. Тиглиев, Г. С. Внутричерепные менингиомы / Г. С. Тиглиев, В. Е. Олюшин, А. Н. Кондратьев. – СПб.: РНХИ им. проф. А. Л. Поленова, 2001. – 256 с.
17. Труфанов, Г. Е. Лучевая диагностика опухолей головного мозга (атлас КТ и МРТ-изображений) / Г. Е. Труфанов, Т. Е. Рамешвили. – СПб.: ЭЛБИ-СПб, 2007. – 326 с.
18. Улитин, А. Ю. Эпидемиология первичных опухолей головного мозга в Санкт-Петербурге / А. Ю. Улитин, В. Е. Олюшин, И. В. Поляков // Вопросы нейрохирургии имени Н. Н. Бурденко. – 2005. – № 1. – С. 6-12.
19. Фотодинамическая терапия в нейроонкологии: первый опыт проведения и краткий обзор литературы / Г. С. Тиглиев, В. Е. Олюшин, Е. А.

Чеснокова [и др.] // Российский биотерапевтический журнал. – 2004. – Т. 3, № 1. – С. 83-89.

20. Хирургия опухолей основания черепа, распространяющихся в глазницу, околоносовые пазухи, полость носа, крылонебную и подвисочную ямки: история и современное состояние диагностики и подходов к хирургическому лечению / В. А. Черкаев, А. Б. Кадашева, Д. А. Гольбин [и др.] // Вопросы нейрохирургии имени Н. Н. Бурденко. – 2013. – Т. 77, № 5. – С. 3-15.

21. Ырысов, Б. К. Магнитно-резонансно-томографические характеристики внутричерепных менигиом / Б. К. Ырысов, Н. А. Арстанбеков, К. Б. Ырысов // Нейрохирургия и неврология Казахстана. – 2021. – Т. 63, № 2. – С. 47-50.

22. [177Lu]Lu-DOTATATE for recurrent meningioma (LUMEN-1, EORTC-2334-BTG): protocol for a randomized phase II trial / N. L. Albert, E. Tabouret, E. Le Rhun [et al.] // Journal of Nuclear Medicine. – 2025.

23. A comparison of single fraction radiosurgery tumor control and toxicity in the treatment of basal and nonbasal meningiomas / S. Vermeulen, R. Young, F. Li [et al.] // Stereotactic and Functional Neurosurgery. – 1999. – Vol. 72, № 1. – P. 60-66.

24. Advancements in the application of MRI radiomics in meningioma / D. Song, R. Cai, Y. Lou [et al.] // Radiat Oncol. – 2025. – Vol. 20, N 1. – P. 105.

25. Aggressive progression of a WHO grade I meningioma of the posterior clinoid process / I. M. Young, J. Yeung, C. Glenn [et al.] // Cureus. – 2021. – Vol. 13, № 3. – P. e14005/

26. Alteration of FOXM1 expression and macrophage polarization in refractory meningiomas / J. Takei, T. Tanaka, A. Teshigawara [et al.] // Translational Cancer Research. – 2021. – Vol. 10, № 1. – P. 553-566.

27. Alternative splicing of CHEK2 and codeletion with NF2 promote chromosomal instability in meningioma / H. W. Yang, T. M. Kim, S. S. Song [et al.] // Neoplasia. – 2012. – Vol. 14. – P. 20-28.

28. An overview of meningiomas / R. A. Buerki, C. M. Horbinski, T. Kruser [et al.] // Future Oncology. – 2018. – Vol. 14, № 21. – P. 2161-2177.

29. Analysis of CDKN2A gene alterations in recurrent and nonrecurrent meningioma / A. Guyot, M. Duchesne, S. Robert [et al.] // *Journal of Neuro-Oncology*. – 2019. – Vol. 145. – P. 449-459.
30. Analysis of progression and recurrence of meningioma using 11C-methionine PET / H. Ikeda, N. Tsuyuguchi, N. Kunihiro [et al.] // *Annals of Nuclear Medicine*. – 2013. – Vol. 27. – P. 772-780.
31. ARID1A and TERT promoter mutations in dedifferentiated meningioma / M. S. Abedalthagafi, W. L. Bi, P. H. Merrill [et al.] // *Cancer Genetics*. – 2015. – Vol. 208. – P. 345-350.
32. Association of hormone replacement therapy with increased risk of meningioma in women: a hospital-based multicenter study / X. Shu, Y. Jiang, T. Wen [et al.] // *Asia-Pacific Journal of Clinical Oncology*. – 2019. – Vol. 15, № 5. – P. 147-153.
33. Associations of meningioma molecular subgroup and tumor recurrence / M. W. Youngblood, D. F. Miyagishima, L. Jin [et al.] // *Neuro-Oncology*. – 2021. – Vol. 23, № 5. – P. 783-794.
34. Atypical and anaplastic meningiomas treated with bevacizumab / L. Nayak, F. M. Iwamoto, J. D. Rudnick [et al.] // *Journal of Neuro-Oncology*. – 2012. – Vol. 109, № 1. – P. 187-193.
35. Benign meningiomas (WHO grade I) with atypical histological features: correlation of histopathological features with clinical outcomes / A. E. Marciscano, A. O. Stemmer-Rachamimov, A. Niemierko [et al.] // *Journal of Neurosurgery*. – 2016. – Vol. 124, № 1. – P. 106-114.
36. Benign meningiomas: primary treatment selection affects survival / K. S. Condra, J. M. Buatti, W. M. Mendenhall [et al.] // *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*. – 1997. – Vol. 39, № 2. – P. 427-436.
37. Bevacizumab therapy for adults with recurrent or progressive meningioma: a retrospective series / E. Lou, A. L. Sumrall, S. Turner [et al.] // *Journal of Neuro-Oncology*. – 2012. – Vol. 109, № 1. – P. 63-70.

38. Black, P. M. Surgery for extra-axial tumors of the cerebral convexity and midline / P. M. Black, A. P. Morokoff, J. Zauberman // *Neurosurgery*. – 2008. – Vol. 62, Suppl. 6. – P. 1115-1123.
39. Bondy, M. Epidemiology and etiology of intracranial meningiomas: a review / M. Bondy, B. L. Ligon // *Journal of Neuro-Oncology*. – 1996. – Vol. 29, № 3. – P. 197-205.
40. Brastianos, P. K. Genomic sequencing of meningiomas identifies oncogenic SMO and AKT1 mutations / P. K. Brastianos, P. M. Horowitz, S. Santagata [et al.] // *Nature Genetics*. – 2013. – Vol. 45, № 3. – P. 285-289.
41. Burden and trends of brain and central nervous system cancer from 1990 to 2019 at the global, regional and country levels / Y. Fan, X. Zhang, C. Gao [et al.] // *Archives of Public Health*. – 2022. – Vol. 80, № 1. – P. 209.
42. 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, № 12 (Suppl. 2). – P. 1-105.
43. CDKN2A/B homozygous deletion is associated with early recurrence in meningiomas / P. Sievers, T. Hielscher, D. Schrimpf [et al.] // *Acta Neuropathologica*. – 2020. – Vol. 140, № 3. – P. 409-413.
44. Chakraborty, S. Intraoperative MRI for resection of intracranial meningiomas / S. Chakraborty, S. Zavarella, S. Salas, M. Schulder // *Journal of Experimental Therapeutics and Oncology*. – 2017. – Vol. 12, № 2. – P. 157-162.
45. Chamberlain, M. C. Adjuvant combined modality therapy for malignant meningiomas / M. C. Chamberlain // *Journal of Neurosurgery*. – 1996. – Vol. 84, № 5. – P. 733-736.
46. Chamberlain, M. C. Recurrent meningioma: salvage therapy with long-acting somatostatin analogue / M. C. Chamberlain, M. J. Glantz, C. E. Fadul // *Neurology*. – 2007. – Vol. 69, № 10. – P. 969-973.
47. Chamberlain, M. C. Temozolomide for treatment-resistant recurrent meningioma / M. C. Chamberlain, D. D. Tsao-Wei, S. Groshen // *Neurology*. – 2004. – Vol. 62, № 7. – P. 1210-1212.

48. Champeaux-Depond, C. Tamoxifen: a treatment for meningioma? / C. Champeaux-Depond, J. Weller // Cancer Treatment Research Communications. – 2021. – Vol. 27. – P. 100343.
49. cIMPACT-NOW update 8: clarifications on molecular risk parameters and recommendations for WHO grading of meningiomas / F. Sahm, K. D. Aldape, P. K. Brastianos [et al.] // Neuro-Oncology. – 2025. – Vol. 27, № 2. – P. 319-330.
50. Clinical characteristics of meningiomas assessed by ¹¹C-methionine and ¹⁸F-fluorodeoxyglucose positron-emission tomography / H. Arita, M. Kinoshita, Y. Okita [et al.] // Journal of Neuro-Oncology. – 2012. – Vol. 107. – P. 379-386.
51. Clinical features and surgical management of intracranial meningiomas in the elderly / J. Yamamoto, M. Takahashi, M. Idei [et al.] // Oncology Letters. – 2017. – Vol. 14, № 1. – P. 909-917.
52. Clinical significance of somatostatin receptor 2 in meningioma / W. Wu, Y. Zhou, Y. Wang [et al.] // Frontiers in Oncology. – 2020. – Vol. 10. – P. 1633.
53. Comprehensive molecular profiling identifies FOXM1 as a key transcription factor for meningioma proliferation / H. N. Vasudevan, S. E. Braunstein, J. J. Phillips [et al.] // Cell Reports. – 2018. – Vol. 22, № 13. – P. 3672-3683.
54. Correlations between genomic subgroup and clinical features in a cohort of more than 3000 meningiomas / M. W. Youngblood, D. Duran, J. D. Montejo [et al.] // Journal of Neurosurgery. – 2019. – P. 1-10.
55. Cushing, H. The meningiomas (dural endotheliomas): their source and favored seats of origin (Cavendish Lecture) / H. Cushing // Brain. – 1922. – Vol. 45, № 2. – P. 282-316.
56. Day, S. E. Radiation therapy for WHO grade I meningioma / S. E. Day, L. M. Halasz // Chinese Clinical Oncology. – 2017. – Vol. 6, № 1. – P. S4.
57. Deguchi S. Prediction of the Natural Course of Meningioma Using CT and MR Images. / S. Deguchi, K. Mitsuya, R. Saito // No Shinkei Geka. – 2024 – Vol. 52, №4 – P. 699-704.
58. DNA methylation in the malignant transformation of meningiomas / F. Gao, L. Shi, J. Russin [et al.] // PLoS One. – 2013. – Vol. 8, № 1. – P. e54114.

59. DNA methylation profiling demonstrates superior diagnostic classification to RNA sequencing in a case of metastatic meningioma / H. N. Vasudevan, M. R. H. Castro, J. C. Lee [et al.] // *Acta Neuropathologica Communications*. – 2020. – Vol. 8. – P. 82.
60. EANO guideline on the diagnosis and management of meningiomas / R. Goldbrunner, P. Stavrinou, M. D. Jenkinson [et al.] // *Neuro-Oncology*. – 2021. – Vol. 23, № 11. – P. 1821-1834.
61. Editorial: Meningioma: from basic research to clinical translational study / H. Tang, Z. Shen, D. D. Eisenstat, I. F. Dunn // *Frontiers in Oncology*. – 2023. – Vol. 13. – P. 1150514.
62. Ehresman, J. S. Risk of developing postoperative deficits based on tumor location after surgical resection of an intracranial meningioma / J. S. Ehresman, T. Garzon-Muvdi, D. Rogers [et al.] // *Journal of Neurological Surgery Part B: Skull Base*. – 2019. – Vol. 80, № 1. – P. 59-66.
63. Evaluating risk of recurrence in patients with meningioma / J. I. Traylor, A. R. Plitt, W. H. Hicks [et al.] // *J Neurosurg* – 2022. – Vol. 138, №3 – P. 621-628.
64. Evaluation of the SSTR2-targeted radiopharmaceutical ¹⁷⁷Lu-DOTATATE and SSTR2-specific ⁶⁸Ga-DOTATATE PET as imaging biomarker in patients with intracranial meningioma / S. C. Kurz, E. Zan, C. Cordova [et al.] // *Clinical Cancer Research*. – 2024. – Vol. 30, № 4. – P. 680-686.
65. Evidence for the complete inactivation of the NF2 gene in the majority of sporadic meningiomas / M. H. Rutledge, J. Sarrazin, S. Rangaratnam [et al.] // *Nature Genetics*. – 1994. – Vol. 6. – P. 180-184.
66. Expression of somatostatin receptors (SSTR1–SSTR5) in meningiomas and its clinicopathological significance / C. B. Silva, B. R. Ongaratti, G. Trott [et al.] // *International Journal of Clinical and Experimental Pathology*. – 2015. – Vol. 8, № 10. – P. 13185-13192.
67. Female predominance in meningiomas cannot be explained by differences in progesterone, estrogen or androgen receptor expression / K. Korhonen, T. Salminen, J. Raitanen [et al.] // *Journal of Neuro-Oncology*. – 2006. – Vol. 80, № 1. – P. 1-7.

68. Flannery, T. Computed tomographic imaging of meningiomas. / T. Flannery, A. Abouharb, S. McKinstry // *Handb Clin Neurol.* - 2020. – Vol. 169 – P. 167-175.
69. Forkhead box M1 (FOXM1) transcription factor is a key oncogenic driver of aggressive human meningioma progression / H. Kim, K. J. Park, B. K. Ryu [et al.] // *Neuropathology and Applied Neurobiology.* – 2020. – Vol. 46, № 2. – P. 125-141.
70. Forkhead box M1 promotes the growth and tube formation of human malignant meningioma cells via the aryl hydrocarbon receptor signaling pathway / Q. Wu, J. Zheng, C. Dou [et al.] // *Folia Neuropathologica.* – 2020. – Vol. 58, № 3. – P. 223-236.
71. Frequent inactivating mutations of the PBAF complex gene PBRM1 in meningioma with papillary features / E. A. Williams, H. Wakimoto, G. M. Shankar [et al.] // *Acta Neuropathologica.* – 2020. – Vol. 140. – P. 89-93.
72. Gene therapy and nanomedicine for meningioma treatment / D. Shahdeo, T. I. Janjua, M. Peyre [et al.] // *Journal of Controlled Release.* – 2025. – Vol. 384. – P. 113881.
73. Genomic analysis of non-NF2 meningiomas reveals mutations in TRAF7, KLF4, AKT1 and SMO / V. E. Clark, E. Z. Erson-Omay, A. Serin [et al.] // *Science.* – 2013. – Vol. 339, № 6123. – P. 1077-1080.
74. Genomic analysis of posterior fossa meningioma demonstrates frequent AKT1 E17K mutations in foramen magnum meningiomas / S. R. Williams, T. A. Juratli, B. A. Castro [et al.] // *Journal of Neurological Surgery Part B: Skull Base.* – 2019. – Vol. 80. – P. 562-567.
75. Genomic profiling reveals alternative genetic pathways of meningioma malignant progression dependent on the underlying NF2 status / S. Goutagny, H. W. Yang, J. Zucman-Rossi [et al.] // *Clinical Cancer Research.* – 2010. – Vol. 16. – P. 4155-4164.
76. Global epigenetic profiling identifies methylation subgroups associated with recurrence-free survival in meningioma / A. Olar, K. M. Wani, C. D. Wilson [et al.] // *Acta Neuropathologica.* – 2017. – Vol. 133, № 3. – P. 431-444.

77. Gritsch, S. Diagnostic, therapeutic and prognostic implications of the 2021 World Health Organization classification of tumors of the central nervous system / S. Gritsch, T. T. Batchelor, L. N. Gonzalez Castro // *Cancer*. – 2022. – Vol. 128, № 1. – P. 47-58.
78. Histopathological features to define atypical meningioma: what does really matter for prognosis? / V. Barresi, S. Lioni, S. Caliri, M. Caffo // *Brain Tumor Pathology*. – 2018. – Vol. 35, № 3. – P. 168-180.
79. Hormone receptor expression in meningiomas: a systematic review / M. Agopiantz, M. Carnot, C. Denis [et al.] // *Cancers*. – 2023. – Vol. 15, № 3. – P. 980.
80. Imaging and extent of surgical resection predict risk of meningioma recurrence better than WHO histopathological grade / W. L. Hwang, A. E. Marciscano, A. Niemierko [et al.] // *Neuro-Oncology*. – 2016. – Vol. 18, № 6. – P. 863-872.
81. Influence of 68Ga-DOTATOC on sparing of normal tissue for radiation therapy of skull base meningioma / F. Stadel, J. O. Dittmar, O. Jäkel [et al.] // *Radiation Oncology*. – 2018. – Vol. 13. – P. 58.
82. Integrated models incorporating radiologic and radiomic features predict meningioma grade, local failure and overall survival / O. Morin, W. C. Chen, F. Nassiri [et al.] // *Neuro-Oncology Advances*. – 2019. – Vol. 1, № 1. – P. vdz011.
83. Integrated molecular-morphologic meningioma classification: a multicenter retrospective analysis / S. L. N. Maas, D. Stichel, T. Hielscher [et al.] // *Journal of Clinical Oncology*. – 2021. – Vol. 39, № 34. – P. 3839-3852.
84. Intraosseous intracranial meningioma. / V. Agrawal, N. Ludwig, A. Agrawal, K. R. Bulsara // *AJNR Am J Neuroradiol*. – 2007. – Vol. 28, № 2 – P. 314-315.
85. Intraventricular meningiomas frequently harbor NF2 mutations but lack common genetic alterations in TRAF7, AKT1, SMO, KLF4, PIK3CA and TERT / G. Jungwirth, R. Warta, C. Bey [et al.] // *Acta Neuropathologica Communications*. – 2019. – Vol. 7. – P. 140.
86. Ki-67 index as a predictive marker of meningioma recurrence following surgical resection. / M. Mizrachi, B. Hartley, S. Saleem [et al.] // *J Clin Neurosci*. – 2024. – Vol. 124. – P. 15-19.

87. Kim, L. A narrative review of targeted therapies in meningioma / L. Kim // Chinese Clinical Oncology. – 2020. – Vol. 9, № 6. – P. 76.
88. Long-term follow-up of 287 meningiomas in neurofibromatosis type 2 patients: clinical, radiological and molecular features / S. Goutagny, A. B. Bah, D. Henin [et al.] // Neuro-Oncology. – 2012. – Vol. 14. – P. 1090-1096.
89. Malignant meningioma: an indication for initial aggressive surgery and adjuvant radiotherapy / T. W. Dziuk, S. Woo, E. B. Butler [et al.] // Journal of Neuro-Oncology. – 1998. – Vol. 37, № 2. – P. 177-188.
90. Mawrin, C. Pathological classification and molecular genetics of meningiomas / C. Mawrin, A. Perry // Journal of Neuro-Oncology. – 2010. – Vol. 99, № 3. – P. 379-391.
91. Meningioma / C. Marosi, M. Hassler, K. Roessler [et al.] // Critical Reviews in Oncology and Hematology. – 2008. – Vol. 67, № 2. – P. 153-171.
92. Meningioma grading using conventional MRI histogram analysis based on 3D tumor measurement / X. Li, Y. Miao, L. Han [et al.] // Eur J Radiol. – 2019. – Vol. 110. – P. 45-53.
93. Meningioma grading: an analysis of histologic parameters / A. Perry, S. L. Stafford, B. W. Scheithauer [et al.] // American Journal of Surgical Pathology. – 1997. – Vol. 21, № 12. – P. 1455-1465.
94. Meningioma recurrence / T. Hortobágyi, J. Bencze, G. Várkonyi [et al.] // Open Medicine. – 2016. – Vol. 11, № 1. – P. 168-173.
95. Meningioma transcriptomic landscape demonstrates novel subtypes with regional associated biology and patient outcome / H. N. Thirimanne, D. Almiron-Bonnin, N. Nuechterlein [et al.] // Cell Genom. – 2024. – Vol. 4, №6 – P. 100566.
96. Meningiomas: knowledge base, treatment outcomes, and uncertainties. A RANO review / L. Rogers, I. Barani, M. Chamberlain [et al.] // Journal of Neurosurgery. – 2015. – Vol. 122, № 1. – P. 4-23.
97. Methylation markers of malignant potential in meningiomas / J. Vengoechea, A. E. Sloan, Y. Chen [et al.] // Journal of Neurosurgery. – 2013. – Vol. 119, № 4. – P. 899-906.

98. Molecular and translational advances in meningiomas / S. Suppiah, F. Nassiri, W. L. Bi [et al.] // *Neuro-Oncology*. – 2019. – Vol. 21 (Suppl. 1). – P. i4-i17.
99. Molecular biologic and scintigraphic analyses of somatostatin receptor-negative meningiomas / C. Meewes, K. H. Bohuslavizki, B. Krisch [et al.] // *Journal of Nuclear Medicine*. – 2001. – Vol. 42, № 9. – P. 1338-1345.
100. MRI morphological features combined with apparent diffusion coefficient can predict brain invasion in meningioma / X. Huang, Y. Cao, G. Zhang [et al.] // *Comput Biol Med*. – 2025. – Vol. 187. – P. 109763.
101. MRI-derived radiomics models for prediction of Ki-67 index status in meningioma: a systematic review and meta-analysis / N. Broomand Lomer, F. Khalaj, H. Ghorani [et al.] // *Clin Imaging*. – 2025. – Vol. 120 – P. 110436.
102. Multimodal treatment of parasagittal meningiomas: a single-center experience / B. Gatterbauer, S. Gevsek, R. Höftberger [et al.] // *Journal of Neurosurgery*. – 2017. – Vol. 126. – P. 1-8.
103. Nasrallah, M. P. Molecular classification and grading of meningioma / M. P. Nasrallah, K. D. Aldape // *J Neurooncol*. - 2023 – Vol. 161, №2 – P. 373-381.
104. Necrosis is a consistent factor to recurrence of meningiomas: should it be a stand-alone grading criterion for grade II meningioma? / P. Góes, B. F. O. Santos, F. S. Suzuki [et al.] // *Journal of Neuro-Oncology*. – 2018. – Vol. 137, № 2. – P. 331-336.
105. Oncogenic PI3K mutations are as common as AKT1 and SMO mutations in meningioma / M. Abedalthagafi, W. L. Bi, A. A. Aizer [et al.] // *Neuro-Oncology*. – 2016. – Vol. 18, № 5. – P. 649-655.
106. Peptide receptor radionuclide therapy in advanced refractory meningiomas: efficacy and toxicity in a long follow-up / S. Severi, I. Grassi, A. Bongiovanni [et al.] // *Journal of Nuclear Medicine*. – 2024. – Vol. 65, № 9. – P. 1409-1415.
107. PET imaging in patients with meningioma: report of the RANO PET group / N. Galldiks, N. L. Albert, M. Sommerauer [et al.] // *Neuro-Oncology*. – 2017. – Vol. 19, № 12. – P. 1576-1587.

108. PET/MR imaging of somatostatin receptor expression and tumor vascularity in meningioma: implications for pathophysiology and tumor outcomes / M. Roytman, S. Kim, S. Glynn [et al.] // *Frontiers in Oncology*. – 2022. – Vol. 11. – P. 820287.
109. Peyre, M. Molecular genetics of meningiomas: building the roadmap towards personalized therapy / M. Peyre, M. Kalamarides // *Neurochirurgie*. – 2018. – Vol. 64. – P. 22-28.
110. Poor prognosis associated with TERT gene alterations in meningioma is independent of the WHO classification / C. Mirian, A. K. Duun-Henriksen, T. Juratli [et al.] // *Journal of Neurology Neurosurgery and Psychiatry*. – 2020. – Vol. 91. – P. 378-387.
111. Primarily resected meningiomas: outcome and prognostic factors in 581 Mayo Clinic patients / S. L. Stafford, A. Perry, V. J. Suman [et al.] // *Mayo Clinic Proceedings*. – 1998. – Vol. 73, № 10. – P. 936-942.
112. Prognostic characterization of higher-grade meningiomas: a histopathological score to predict progression and outcome / L. Bertero, G. Dalla Dea, S. Osella-Abate [et al.] // *Journal of Neuropathology and Experimental Neurology*. – 2019. – Vol. 78, № 3. – P. 248-256.
113. Radiation treatment for WHO grade II and III meningiomas / B. P. Walcott, B. V. Nahed, P. K. Brastias, J. S. Loeffler // *Frontiers in Oncology*. – 2013. – Vol. 3. – P. 227.
114. Radiographic regression of cranial meningioma in a NF2 patient treated by bevacizumab / S. Goutagny, E. Raymond, O. Sterkers [et al.] // *Annals of Oncology*. – 2011. – Vol. 22, № 4. – P. 990-991.
115. Radiosurgery as definitive management of intracranial meningiomas / D. Kondziolka, D. Mathieu, L. D. Lunsford [et al.] // *Neurosurgery*. – 2008. – Vol. 62, № 1. – P. 53-58.
116. Radiotherapy after surgery for benign cerebral meningioma / S. Soyuer, E. L. Chang, U. Selek [et al.] // *Radiotherapy and Oncology*. – 2004. – Vol. 71, № 1. – P. 85-90.

117. Recurrent somatic mutations in POLR2A define a distinct subset of meningiomas / V. E. Clark, A. S. Harmanci, H. Bai [et al.] // *Nature Genetics*. – 2016. – Vol. 48. – P. 1253-1259.
118. Results with judicious modern neurosurgical management of parasagittal and falx meningiomas / M. E. Sughrue, M. J. Rutkowski, G. Shangari [et al.] // *Journal of Neurosurgery*. – 2011. – Vol. 114, № 3. – P. 731-737.
119. Secretory meningiomas are defined by combined KLF4 K409Q and TRAF7 mutations / D. E. Reuss, R. M. Piro, D. T. W. Jones [et al.] // *Acta Neuropathologica*. – 2013. – Vol. 125. – P. 351-358.
120. Shah, A. Non-invasive assessment of meningioma Ki-67 proliferation index via magnetic resonance spectroscopy: a prospective, multi-institutional study / A. Shah // *Neuro-Oncology*. – 2016. – Vol. 18 (Suppl. 6). – P. vi136.
121. Shaikh, N. Recent advances in managing and understanding meningioma / N. Shaikh, K. Dixit, J. Raizer // *F1000Research*. – 2018. – Vol. 7. – P. 490.
122. Sheikh, B. Y. Meningioma in children: a report of nine cases and a review of the literature / B. Y. Sheikh, E. Siqueira, F. Dayel // *Surgical Neurology*. – 1996. – Vol. 45, № 4. – P. 328-335.
123. Significance of Simpson grading system in modern meningioma surgery: integration of the grade with MIB-1 labeling index as a key to predict the recurrence of WHO Grade I meningiomas / S. Oya, K. Kawai, H. Nakatomi, N. Saito // *Journal of Neurosurgery*. – 2012. – Vol. 117, № 1. – P. 121-128.
124. Simpson, D. The recurrence of intracranial meningiomas after surgical treatment / D. Simpson // *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*. – 1957. – Vol. 20, № 1. – P. 22-39.
125. Sindou, M. P. Results of attempted radical tumor removal and venous repair in 100 consecutive meningiomas involving the major dural sinuses / M. P. Sindou, J. E. Alvernia // *Journal of Neurosurgery*. – 2006. – Vol. 105, № 4. – P. 514-525.
126. Sitthinamsuwan, B. Predictors of meningioma consistency: a study in 243 consecutive cases / B. Sitthinamsuwan, I. Khampalikit, S. Nunta-aree // *Acta Neurochirurgica*. – 2012. – Vol. 154, № 8. – P. 1383-1389.

127. Somatostatin receptor 2a is a more sensitive diagnostic marker of meningioma than epithelial membrane antigen / J. R. Menke, D. R. Raleigh, A. M. Gown [et al.] // *Acta Neuropathologica*. – 2015. – Vol. 130, № 3. – P. 441-443.
128. Somatostatin receptor theranostics for refractory meningiomas / B. Salgues, T. Graillon, P. Horowitz [et al.] // *Current Oncology*. – 2022. – Vol. 29, № 8. – P. 5550-5565.
129. Somatostatin receptors in human meningiomas: clinicopathological aspects / S. E. Tollefsen, A. H. Jarmund, B. Ytterhus [et al.] // *Cancers*. – 2021. – Vol. 13. – P. 5704.
130. Sporadic and neurofibromatosis type 2-associated meningioma in children and adolescents. / K. Wagener, J. Beckhaus, S. Boekhoff [et al.] // *J Neurooncol*. – 2023. – Vol.163, №3. – P. 555-563.
131. Stereotactic radiosurgery versus fractionated stereotactic radiotherapy in benign meningioma / L. K. Chung, I. Mathur, C. Lagman [et al.] // *Journal of Clinical Neuroscience*. – 2016.
132. Successful treatment of meningioma with octreotide / M. W. Rünzi, C. Jaspers, R. Windeck [et al.] // *The Lancet*. – 1989. – Vol. 1, № 8646. – P. 1074.
133. Targeted sequencing of SMO and AKT1 in anterior skull base meningiomas / M. R. Strickland, C. M. Gill, N. Nayyar [et al.] // *Journal of Neurosurgery*. – 2017. – Vol. 127, № 2. – P. 438-444.
134. The 2016 World Health Organization classification of tumors of the central nervous system: a summary / D. N. Louis, A. Perry, G. Reifenberger [et al.] // *Acta Neuropathologica*. – 2016. – Vol. 131. – P. 803-820.
135. The 2021 WHO classification of tumors of the central nervous system: a summary / D. N. Louis, A. Perry, P. Wesseling [et al.] // *Neuro-Oncology*. – 2021. – Vol. 23, № 8. – P. 1231-1251.
136. The recurrence rate in meningiomas: analysis of tumor location, histological grading, and extent of resection / K. Violaris, V. Katsarides, P. Sakellariou // *Open Journal of Modern Neurosurgery*. – 2012. – Vol. 2. – P. 6-10.

137. The role of merlin/NF2 loss in meningioma biology / S. Lee, P. J. Karas, C. C. Hadley [et al.] // *Cancers*. – 2019. – Vol. 11. – P. 1633.
138. The role of radiotherapy following gross-total resection of atypical meningiomas / R. J. Komotar, J. B. Iorgulescu, D. M. Raper [et al.] // *Journal of Neurosurgery*. – 2012. – Vol. 117, № 4. – P. 679-686.
139. Therapeutic radiation for childhood cancer drives structural aberrations of NF2 in meningiomas / S. Agnihotri, S. Suppiah, P. D. Tonge [et al.] // *Nature Communications*. – 2017. – Vol. 8. – P. 186.
140. Transcriptome signatures associated with meningioma progression / A. N. Viaene, B. Zhang, M. Martinez-Lage [et al.] // *Acta Neuropathologica Communications*. – 2019. – Vol. 7. – P. 67.
141. Treatment of unresectable meningiomas with the antiprogestosterone agent mifepristone / S. M. Grunberg, M. H. Weiss, I. M. Spitz [et al.] // *Journal of Neurosurgery*. – 1991. – Vol. 74, № 6. – P. 861-866.
142. Use of 5-aminolevulinic acid in fluorescence-guided resection of meningioma with high risk of recurrence: case report / Y. Kajimoto, T. Kuroiwa, S. Miyatake [et al.] // *Journal of Neurosurgery*. – 2007. – Vol. 106, № 6. – P. 1070-1074.
143. WHO grade I meningioma subtypes: MRI features and pathological analysis / T. Zhang, JM. Yu, YQ. Wang [et al.] // *Life Sci*. – 2018. – Vol. 213. – P. 50-56.
144. Wiemels, J. Epidemiology and etiology of meningioma / J. Wiemels, M. Wrensch, E. Claus // *Neuro-Oncology*. – 2010. – Vol. 99, № 3. – P. 307-314.
145. Wurm, R. Rolle der PET und PET/CT in der Planung der stereotaktischen Strahlentherapie / R. Wurm, M. Plotkin // *Der Nuklearmediziner*. – 2008. – Vol. 31. – P. 29-32.
146. Xiao, S. MRI radiomics in diagnosing high and low grade meningiomas through systematic review and meta-analysis / S. Xiao. Zeng, Y. Kou // *Sci Rep*. – 2025. – Vol. 151, №1 – P. 17521.

ПРИЛОЖЕНИЕ

№	ФИО	Возраст	№ ИБ
1	П-ва О. А.	62	4539/C2016
2	Е-ва Т. Г.	72	16567/C2016
3	К-ва Н. Л.	39	1879/C2017
4	П-ук В. Г.	80	10345/C2017
5	А-ва Н. В.	51	22844/C2017
6	К-ая Е. А.	53	5110/C2018
7	Р-ва Е. Е.	66	13595/C2018
8	Р-ра Г. А.	60	28810/C2018
9	Н-ва Г. К.	69	29042/C2018
10	Е-ва Т. К.	75	11083/C2019
11	Г-ий К. А.	59	12087/C2019
12	Д-ец Е. Л.	71	19013/C2019
13	С-ев В. Г.	64	15064/C2021
14	Б-на М. А.	71	17658/C2021
15	Я-ая Т. П.	73	30839/C2021
16	М-ва Е. Н.	48	31196/C2021
17	К-ва Н. Г.	62	29895/C2021
18	К-на М. В.	61	19437/C2021
19	Б-ов А. В.	52	542/C2022
20	И-ва О. А.	53	17309/C2022
21	К-ва Н. В.	43	22729/C2022
22	С-ва О. В.	55	32296/C2022
23	С-ов Д. А.	55	32903/C2022
24	П-ва С. Н.	45	34825/C2022
25	А-ян Ш. С.	66	11281/C2023
26	Г-ян А. С.	65	19015/C2023
27	А-ва Г.	44	21014/C2023
28	Я-ов Р. Р.	59	22671/C2023
29	И-ва Н. В.	73	23098/C2023
30	К-ша С. В.	58	28843/C2023
31	М-ва Г. К.	33	33926/C2023
32	В-ва Г. Н.	62	2422/C2023
33	П-ва А. В.	38	10565/C2024
34	Е-ва Г. В.	68	19829/C2024
35	Л-ва М. В.	46	25937/C2024
36	Г-на Г. П.	58	32262/C2024
37	Г-ян Л. С.	50	32811/C2024
38	К-ва Г. Л.	73	12967/C2017
39	Ч-ая М. П.	59	238/C2019
40	М-ев В. Л.	61	25167/C2020
41	В-ва В. Г.	69	20227/C2021
42	К-ва Г. М.	71	5107/C2023
43	С-ов А. Н.	45	7807/C2024
44	С-на Л. И.	77	18339/C2024
45	А-ва О. Р.	43	32920/C2024

46	С-ов Ю. С.	66	20540/C2015
47	С-ев С. Н.	46	23085/C2015
48	Д-ко Н. А.	38	24684/C2015
49	Б-ва Л. Х.	68	27351/C2015
50	Д-ов В. Г.	69	4005/C2016
51	Н-ин В. Ю.	53	5989/C2016
52	З-ва И. В.	34	9444/C2016
53	С-на Л. М.	58	13808/C2016
54	К-на Е. Н.	58	17773/C2016
55	Д-ов И. Ю.	52	18194/C2016
56	Г-ва Е. С.	69	6349/C2017
57	К-ва Р. Г.	68	12807/C2017
58	Т-ик О. Е.	56	12796/C2017
59	М-ев В. П.	74	13623/C2017
60	А-ва Н. В.	68	6900/C2018
61	Ф-ва Е. Н.	40	25607/C2018
62	С-ов Ю. П.	60	26112/C2018
63	И-на А. Я.	73	28374/C2018
64	М-ов В. И.	70	6362/C2019
65	Л-ев Б. А.	69	10802/C2019
66	К-ль Е. М.	44	18568/C2019
67	П-ва Е. С.	46	18765/C2019
68	К-ов М. С.	36	19852/C2019
69	Т-ва С. В.	55	25311/C2020
70	С-ов А. Т.	22	26651/C2020
71	К-ва Н. В.	52	29490/C2020
72	Е-ва Л. А.	79	8725/C2021
73	Р-на Т. А.	68	10481/C2021
74	Д-ев И. А.	68	15963/C2021
75	С-ов К. Л.	76	24239/C2021
76	Ш-ин Б. В.	70	38198/C2021
77	С-ва Н. И.	62	452/C2022
78	Н-ва Г. М. К.	25	9150/C2022
79	Ф-ов Ю. М.	59	26525/C2022
80	Н-на А. В.	46	31318/C2023
81	Б-ва Н. И.	27	11273/C2024
82	Л-ая Е. С.	51	23802/C2015
83	К-ва С. В.	62	20043/C2016
84	П-их Г. Ф.	60	23327/C2017
85	А-ян К. Н.	29	16001/C2018
86	З-ва И. С.	68	11471/C2019
87	Е-ва Н. А.	32	36532/C2021
88	Т-ва Н. В.	41	9209/C2023
89	С-ук С. А.	42	7809/C2024

УТВЕРЖДАЮ

Председатель научно-клинического совета,
 первый заместитель генерального директора,
 ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России
 д.м.н., профессор В. А. Карпенко



4 марта 2026 г.

АКТ ВНЕДРЕНИЯ

внедрения результатов научно-исследовательской работы

Наименование предложения для внедрения: Улучшение результатов лечения пациентов с агрессивными менингиомами.

Автор предложения: Самочерных Никита Константинович, врач-нейрохирург ФГБУ НМИЦ им. В.А. Алмазова, аспирант кафедры нейрохирургии ИМО

Название темы исследования, при выполнении которого выполнено предложение: «Агрессивные менингиомы: клинико-морфологические корреляции и стратегия лечения».

Предложение внедряет алгоритм лечебной тактики у пациентов с агрессивными менингиомами и обосновывает применение расширенной резекции у данной группы пациентов.

Форма внедрения: предложение реализовано в сфере практического здравоохранения, медицинской науке в виде докладов, лекций и обучения специалистов.

Уровень внедрения: местный.

Наименование учреждения и его подразделения, где данное предложение используется: ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова», 5 нейрохирургическое отделение.

Краткое заключение об эффективности, пользе предложения: применение результатов проведенного исследования улучшило качество жизни пациентов, оперированных по поводу агрессивных менингиом.

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

Заместитель главного врача по нейрохирургии
 ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова»

Заведующий 5 нейрохирургическим отделением
 ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова»

д.м.н., проф. РАН Самочерных К. А.

к.м.н., Абрамов К. Б.

к.м.н., Чиркин В. Ю.

«УТВЕРЖДАЮ»

Главный врач СПб ГБУЗ

«Александровская больница»

д.м.н., профессор Линец Ю.П.

11

03

6

202__ г.



АКТ

внедрения результатов научно-исследовательской работы

Наименование предложения для внедрения: Улучшение результатов лечения пациентов с агрессивными менингиомами.

Автор предложения: Самочерных Никита Константинович, врач-нейрохирург ФГБУ НМИЦ им. В.А. Алмазова

Название темы исследования, при выполнении которого выполнено предложение: «Агрессивные менингиомы: клинико-морфологические корреляции и стратегия лечения».

Предложение усовершенствует существующий алгоритм лечебной тактики у пациентов с агрессивными менингиомами.

Форма внедрения: предложение реализовано в сфере практического здравоохранения, медицинской науке в виде докладов, лекций и обучения специалистов.

Уровень внедрения: местный.

Наименование учреждения и его подразделения, где данное предложение используется: СПб ГБУЗ «Александровская больница», 1 нейрохирургическое отделение.

Краткое заключение об эффективности, пользе предложения: применение результатов проведенного исследования улучшило качество жизни пациентов, оперированных по поводу агрессивных менингиом.

Заместитель главного врача по хирургии

к.м.н., Калинин Е. Ю.

Заведующий 1 нейрохирургическим отделением

к.м.н., Гоман П. Г.

УТВЕРЖДАЮ

Директор ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова»

Министерства здравоохранения РФ

член-корр. РАН, д.м.н. Беляев Алексей Михайлович



АКТ ВНЕДРЕНИЯ

результатов диссертационного исследования аспиранта кафедры нейрохирургии НМИЦ им. В.А. Алмазова Самочерных Никиты Константиновича «Агрессивные менингиомы: клинико-морфологические корреляции и стратегия лечения» в практическую работу отделения нейроонкологии.

Мы нижеподписавшиеся, удостоверяем, что результаты диссертационной работы Самочерных Н.К. внедрены в лечебную работу. Практическое использование результатов диссертационной работы показало целесообразность их внедрения в лечебный процесс и практику здравоохранения.

Ответственный за внедрение

Врач-нейрохирург отделения нейроонкологии

ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова»

Минздрава России


 к.м.н. Субботина Д.Р.

Заведующий отделением нейроонкологии,

Врач-нейрохирург, онколог

ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова»

Минздрава России


 к.м.н. Курносков И.А.

УТВЕРЖДАЮ

Главный врач

БУ «Республиканская клиническая больница»

Минздрава Чувашии

Барсукова Елена Владимировна



16 » 02

2026 г.

АКТ ВНЕДРЕНИЯ

результатов диссертационной работы аспиранта ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава РФ Самочерных Никиты Константиновича по теме «Агрессивные менингиомы: клинико-морфологические корреляции и стратегия лечения» в практическую работу нейрохирургического отделения. Мы, нижеподписавшиеся, удостоверяем, что полученные результаты исследования по улучшению результатов хирургического лечения пациентов с агрессивными менингиомами внедрены в лечебный процесс нейрохирургического лечения БУ «Республиканская клиническая больница» Минздрава Чувашии.

Ответственный за внедрение

Заведующий нейрохирургическим

отделением БУ «Республиканская

клиническая больница» Минздрава Чувашии

П.А. Святочевский

УТВЕРЖДАЮ

Главный врач

ФГБУ СЗОНКЦ им. Л.Г. Соколова ФМБА России

к.м.н. Горелов В.П.

« 27 » 01 2026 г.



АКТ ВНЕДРЕНИЯ

результатов диссертационной работы аспиранта ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава РФ Самочерных Никиты Константиновича по теме «Агрессивные менингиомы: клинико-морфологические корреляции и стратегия лечения» в практическую работу нейрохирургической службы. Мы, нижеподписавшиеся, удостоверяем, что полученные результаты исследования по улучшению результатов хирургического лечения пациентов с агрессивными менингиомами внедрены в лечебный процесс нейрохирургического лечения ФГБУ СЗОНКЦ им. Л.Г. Соколова ФМБА России.

Ответственный за внедрение

Руководитель нейрохирургической службы

ФГБУ СЗОНКЦ им. Л.Г. Соколова ФМБА России,

д.м.н.

Борода Ю.И.