

# ПЕРСПЕКТИВЫ КОМБИНИРОВАННОГО ЛЕЧЕНИЯ МЕНИНГИОМ ГОЛОВНОГО МОЗГА II–III СТЕПЕНИ ЗЛОКАЧЕСТВЕННОСТИ

## PROSPECTS OF COMBINED TREATMENT MENINGIOMA GRADE II–III

**F. Potapov  
O. Dreval  
A. Golanov**

**Summary.** The article presents the problems of using different methods of treating meningiomas of grade II–III. Particular attention is given to assessing the current state of the problem of treating brain tumors. Systematization of current knowledge about the effectiveness of various methods of treating meningioma of grade II–III is presented.

**Materials.** The analysis of Russian and English-language literature, presented in a search engine Google Academy, scientific electronic libraries «PubMed», «eLibrary.ru» and «CyberLeninka» on the topic «Brain tumors», «meningioma», «combined treatment of meningioma», «Grade II–III».

**Results.** Analysis of the research has shown that the use of combined methods of treatment of meningiomas of grade II–III malignancy provides a differentiated pathogenetic approach and high efficiency of therapy.

**Conclusion.** Absolutely methods of treatment of meningioma of II and III grade of malignancy do not exist, the ratio of the level of effectiveness to the likelihood of complications makes it possible to use combined methods of treatment.

**Keywords:** «Brain tumors», «meningioma», «combined treatment of meningioma», «atypical», «anaplastic».

**Потапов Федор Валерьевич**

Аспирант, Российская Медицинская Академия  
Непрерывного Профессионального Образования  
neuro.potapow@poczta.fm

**Древаль Олег Николаевич**

Д.м.н., профессор, Российская Медицинская Академия  
Непрерывного Профессионального Образования  
ODreval@nsi.ru

**Голанов Андрей Владимирович**

Д.м.н., профессор, НМИЦ нейрохирургии им. ак.  
Н. Н. Бурденко  
golanov@nsi.ru

**Аннотация.** В данной работе освещаются вопросы и проблемы использования различных способов лечения менингиом II–III степени злокачественности (СЗК). Особое внимание уделяется оценке современного состояния проблемы лечения опухолей головного мозга. В статье представлена систематизация современных представлений об эффективности различных способов терапии менингиом II–III СЗК.

**Материалы.** Проведен детальный анализ русско- и англоязычной литературы, представленной в поисковой системе Академия Google, научных электронных библиотеках «PubMed», «eLibrary.ru» и «КиберЛенинка» на тему «опухоль головного мозга», «менингиома», «комбинированное лечение менингиом», «II–III СЗК».

**Результаты.** Анализ проведенных исследований демонстрирует, что использование комбинированных способов лечения менингиом II–III СЗК обеспечивает дифференцированный патогенетический подход и высокую эффективность терапии.

**Вывод.** Абсолютно безопасных методов лечения менингиом II и III СЗК не существует, отношение уровня эффективности к вероятности возможных осложнений делает возможным применение именно комбинированных способов лечения.

**Ключевые слова:** опухоли головного мозга, менингиома, комбинированное лечение менингиом, атипичная, анапластическая.

## Введение

**М**енингиомы — это часто встречающиеся, в большинстве своём, доброкачественные опухоли, возникающие из твёрдой мозговой оболочки опухоли центральной нервной системы и гистологически соответствуют Grade I по классификации Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ). Однако атипичские (Grade II) и анапластические (Grade III) менингиомы проявляют клинко-биологически более агрессивное поведение и тесно связаны с высоким риском рециди-

вов, тяжелым течением и менее благоприятным прогнозом. Последняя редакция классификации ВОЗ 2016 разделяет менингиомы по числу митозов как основному отличию между атипичскими и анапластическими формами [1,2].

По данным The International Agency for Research on Cancer (IARC) в начале XXI века менингиомы составляли примерно 20% всех внутричерепных опухолей [3]. На рис. 1 проиллюстрированы статистические данные, приведенные CBTRUS на конец 2018 года распростра-

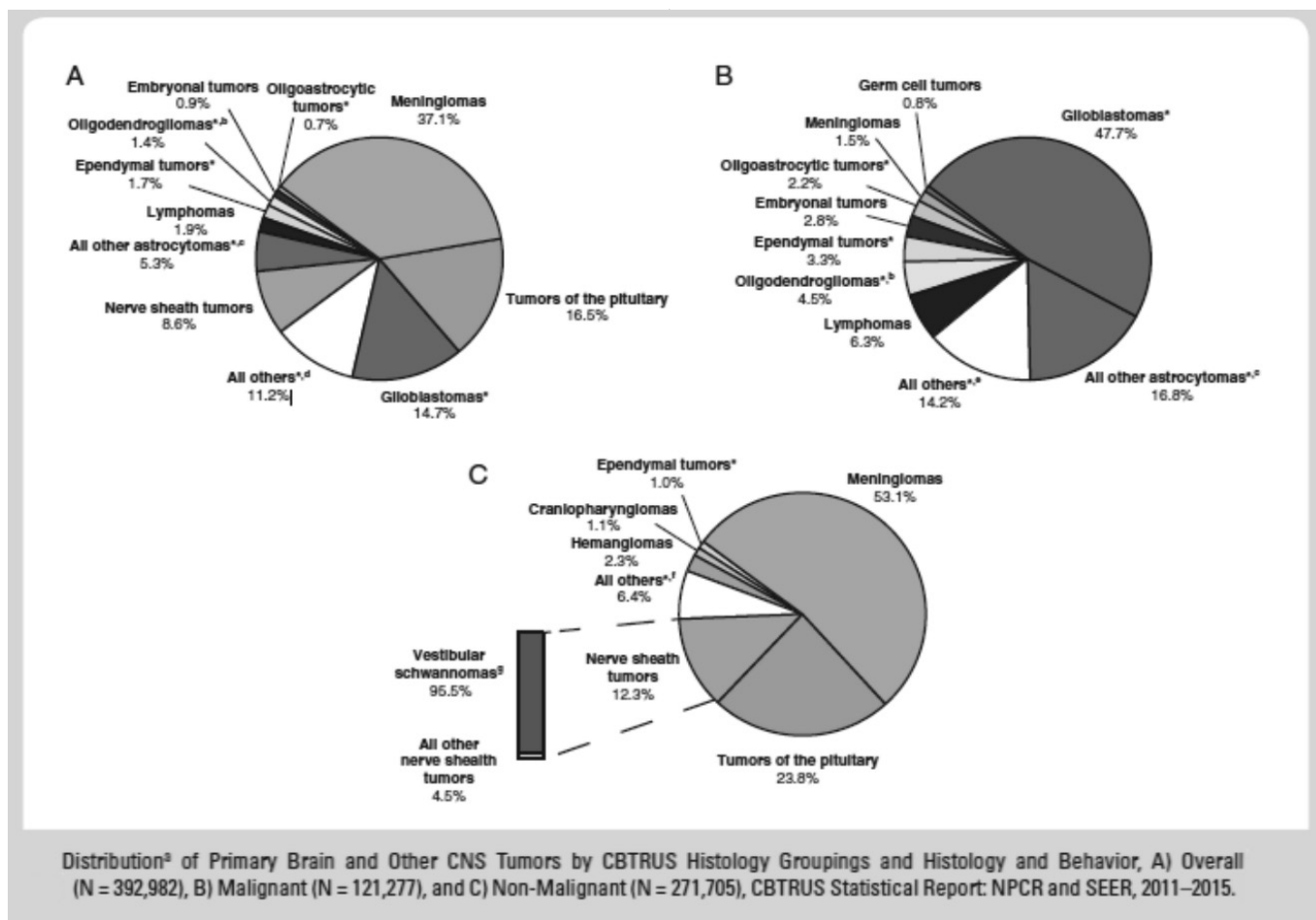


Рис. 1. Статистические данные CBTRUS за 2011–2015 гг. о распространенности внутричерепных опухолей

ненности внутричерепных опухолей за 2011–2015 гг., где менингиомы I–II СЗК занимают порядка 53,1%, причем на II СЗК приходится до 15% случаев, а менингиомы III СЗК представляют собой большую редкость — 1,5% от всех менингиом. Там же приводятся данные о распространенности менингиом, которая составляет порядка 8,8 на 100 000 населения в год, что позволяет относить данную опухоль к наиболее распространенным среди всех опухолей центральной нервной системы [4].

На сегодняшний день для менингиом II и III СЗК большая эффективность отмечается при использовании хирургических методов и методик лучевого лечения. Лучевая терапия (ЛТ) является неотъемлемой частью современного комбинированного лечения при III СЗК, однако необходимость комбинированного использования ЛТ, даже в случае радикального удаления менингиом II СЗК остается до конца неопределенной [5,6].

Однако атипичная Grade II менингиома связана со значительно увеличенным риском рецидива, при со-

поставлении по возрасту и полу. Даже при тотальной резекции (ТР) менингиом около 40% рецидивов происходят в течение 5 лет, а сама вероятность рецидива после тотального удаления не только возрастает со временем, но также зависит от СЗК. Так, составляя для атипичических и анапластических вариантов на 5 лет вероятность рецидива составляет 38% и 78%, соответственно, при 3% для менингиом I СЗК [5,6]. При выявлении рецидива становится необходимым повторное удаление и/или облучение опухоли. Одной из перспективных методик облучения таких менингиом является гипофракционирование. Этот метод сочетает в себе преимущества радиохирургии (РХ) и позволяет облучать опухоли значительных размеров [7].

## Результаты

Методологической основой современного лечения менингиом II–III СЗК является этиопатогенетический подход, который позволяет максимально индивидуализировать тактику ведения и лечения больного.

	No. of cases	Ki-67 (range)	Ki-67 (mean + SD)
WHO°I	526	0–58	3.54 ± 4.97
– Female	370		3.30 ± 4.44
– Male	156		4.37 ± 4.80
WHO°II	45	3–30	11.9 ± 8.25
– Female	18		12.27 ± 8.51
– Male	27		11.67 ± 8.07
WHO°III	9	5–30	18.2 ± 9.53
– Female	3		19.0 ± 10.53
– Male	6		15.8 ± 9.17

Рис. 2. Показатели СЗК для ИМ

Наиболее статистически значимым критерием, связанным с рецидивированием опухоли, является повышение индекса пролиферации, определяемый наличием 4 и более митозов в 10 последовательных полях высокой мощности (high-powered fields-HPF), вне зависимости от фокальности или распространенности процесса.

Наряду с определением СЗК по ВОЗ, при проведении гистологического исследования проводится оценка индекса мечения (ИМ) — *BUdR*, *Ki-67 (MIB-1)* [8,9,10]. ИМ (LI) *MIB-1* с высокой точностью позволяющим отличить анапластические менингиомы от атипичских, где ср.*MIB-1* составляет 6,6%, варьируясь от 2,2% до 12,6%, для атипичских менингиом и ср.*MIB-1*—11,8% для анапластических менингиом, с интервалом от 9,1% до 19,3%. Langford в своем исследовании также отметил, что ни возраст, ни наличие или отсутствие лечения не повлияли на полученный результат, с условной дифференцировкой по степеням злокачественности: 1 — < 5%, 2–5% — 10%, 3 — >10% [8,11,12].

Индексы мечения, характеризующие пролиферативную активность, отражают вероятность рецидивирования опухоли в большей степени, чем гистопатологическое типирование [13,14]. А исследование Roser'a выявило зависимость от степени злокачественности для ИМ *Ki-67* со средними значениями для I степени — 3,54%, II — 11,9% и III — 18,2% (рис. 2) [15].

Общепринятым в настоящее время является представление о том, что анапластические менингиомы являются крайне агрессивными опухолями, обладая

очаговой иммунореактивностью с эпителиальным мембранным антигеном, индекс пролиферации высокий, а экспрессия рецептора прогестерона наоборот на низком уровне. Они могут образовываться *de novo* или в результате 1 и более рецидивов менингиом более доброкачественной стадии (злокачественная опухолевая прогрессия). Медиана общей выживаемости составляет менее 2 лет [15].

До настоящего времени остаются открытыми диагностические вопросы нейровизуализации менингиом. Основными методами являются магнитно-резонансная томография (МРТ) и компьютерная томография (КТ).

Damien C. Weber и соавт. установлено, что основными критериями КТ-диагностики менингиом являются наличие изо- или слабо гиперденсивного чаще всего вне-мозгового объемного образования. Частым симптомом является наличие гиперостоза в прилежащей к опухоли части костей черепа, вследствие инфильтрации опухолью Гаверсовых каналов. Напротив, наличие деструкции кости для менингиом не характерно. В некоторых случаях менингиомы имеют очень высокую плотность даже без внутривенного усиления, что связано с повышенным содержанием в них солей кальция. Так же на КТ может выявляться перифокальный отек различной выраженности [17].

В настоящее время МРТ является «золотым стандартом» диагностики менингиом. МРТ-семиотика менингиом так же достаточно типична: в большинстве случаев это четко отграниченные от мозгового вещества, преимущественно округлой формы. Интенсивность сигнала

в режиме T2 коррелирует с гистологическими подтипами менингиом [18,19].

В последнее время большую популярность приобрели перфузионные КТ и МРТ [20]. Эти исследования позволяют отличить менингиомы от других опухолей и определить степень их злокачественности. А менингиомы 3 СЗК характеризуются более высокими показателями кровотока, чем многие другие опухоли [21].

Совершенно новым иммуногистохимическим маркером, позволяющим достоверно определить степень злокачественности менингиом, является антитело к митозспецифическому фосфогистону-Н3. Окрашивание препаратов с помощью данных антител позволяет патоморфологу чётко визуализировать фигуры митозов и отличить их от апоптотических ядер, которые при обычном исследовании практически идентичны, а при иммуногистохимическом исследовании даёт периферическое окрашивание [22].

Одной из актуальных проблем практического здравоохранения в настоящее время является проблема определения показаний к лечению и выбор метода терапии.

По мнению ряда авторов, хирургическое лечение относится к первой линии, а лучевое — ко второй, что отражено во многих лечебных алгоритмах [23,24]. При возможности относительно безопасного полного или частичного удаления опухоли — предпочтительнее хирургическое лечение [25]. С другой точки зрения, по мере развития хирургических и лучевых методов и накопления данных о результатах пришло понимание связанных с хирургией рисков и длительности восстановительного периода, с одной стороны, и эффективностью, и безопасностью лучевых методов лечения — с другой [26]. Практически хирургическое лечение необходимо при наличии внутричерепной гипертензии, связанной с опухолью, наличии грубых неврологических симптомов, обратимых при удалении опухоли, так как применение облучения в этих ситуациях может даже усилить отек и привести к ухудшению состояния пациента [26,27].

Voss и Spille выявили, что степень радикальности по Симпсону сильно коррелирует с локализацией опухоли, а степень резекции не были одинаково прогностически значимы в разных локализациях. Более низкое влияние степени резекции следует учитывать во время хирургии основания черепа и задней черепной ямки [28]. Беря во внимание высокий риск продолженного роста или развития рецидивов менингиом II и III степеней злокачественности после их хирургического удаления [29], в итоге приводит к повторному лечению на операционном столе и, как следствие, снижению качества

жизни пациента, вместе с необходимостью искать и совершенствовать дополнительные адъювантные методы лечения таких менингиом остается первостепенной задачей [30,31].

По данным А.Н. Коновалов особая хирургическая тактика необходима при лечении МГМ с локализацией на основании черепа, частота которых, по наблюдениям автора, составляет 45% среди всех интракраниальных менингиом (ИКМ). Так, менингиомы кавернозного синуса А.Н. Коновалов с коллегами разделяют на три группы: первичные менингиомы кавернозного синуса; менингиомы располагающиеся вне кавернозного синуса, которые инфильтрируют его наружную стенку; и менингиомы, расположенные в соседних областях и вторично растущие в кавернозный синус [33].

Исследования, проведенные А.Н. Коноваловым и В.А. Черкаевым, убедительно доказывают, что в последних двух группах возможна тотальная резекция менингиом с использованием периферического доступа с резекцией скуловой кости или орбитозигматического доступа [34].

Работами В.Н. Шиманского и соавторов доказано, что менингиомы основания задней черепной ямки являются гетерогенной группой, которые различаются по клиническим проявлениям, показаниям к различным методам и видам хирургического лечения, частоте послеоперационных осложнений, биологической структуре и уровню рецидивирования. Основным методом лечения менингиом основания задней черепной ямки является хирургический, с необходимостью декомпрессии ствола головного мозга при невозможности радикального удаления. По мнению В.Н. Шиманского выбор оперативного доступа зависит от группы факторов:

- ◆ локализации опухоли: ее распространения в параселлярное пространство, венозные синусы и каналы черепных нервов;
- ◆ объективного состояния больного: общего состояния, глазодвигательных нарушений, выпадения слуха и бульбарных расстройств;
- ◆ а также источников кровоснабжения менингиомы и уровня опухолевого кровотока [32,35].

Также большую проблему для радикального удаления составляют пациенты с ИКМ больших и гигантских размеров, несмотря на широкую доступность МРТ- и МСКТ-диагностики, в результате медленного и порой бессимптомного роста и, как следствие, более позднего обращения пациента к специалистам [36]. При локализации ИКМ субтенториально в мостомозжечковом углу или нижних отделах ската было разработано также множество доступов. С.В. Тяняшиным и соавторами предложены и активно используются в настоящее время ре-

Summary of relevant studies regarding adjuvant RT in the treatment of WHO II and III meningiomas

Series (Number)	Treatments	Histology	Outcomes	Comment
Adeberg et al, <sup>14</sup> 2012 (85)	EBRT, S + EBRT, S → EBRT	WHO II-III	II: 5-y OS 81%, 5-y PFS 50% III: 5-y OS 53%, PFS 13%	Some patients treated with carbon ion <sup>14</sup>
Aghi et al, <sup>15</sup> 2009 (108)	S (GTR), S + EBRT, S → EBRT	WHO II	5-y recurrence rate: 41% 5-y recurrence rate 0% if EBRT	No recurrences if EBRT (n = 8) 2.7 craniotomies per patient if recurrence
Attia et al, <sup>16</sup> 2012 (24)	SRS (salvage or primary)	WHO II	>50% OS 5 y 5-y LC 44%	Improved LC with SRS >14 Gy
Dziuk et al, <sup>17</sup> 1998 (27)	Primarily surgery + RT	WHO III	All: 5-y OS 57% GTR + RT: 5 y DFS 40% No adjuvant: 5-y DFS 16%	Benefit >60 Gy adjuvant RT ↑ recurrence interval
Goldsmith et al, <sup>5</sup> 1994 (23) (grade III)	Surgery + RT	WHO III	58%	>53 Gy
Goyal et al, <sup>18</sup> 2000 (22)	Surgery, surgery + RT in only 8 patients	WHO II	GTR: 5-y OS 87% STR: 5-y OS 100%	No benefit with RT mean dose 54 Gy
Huffman et al, <sup>19</sup> 2005 (21)	GKRS 18 Gy	WHO II	40% recurrence at 18–36 mo	Ref. <sup>19</sup>
Hug et al, <sup>20</sup> 2000 (16)	EBRT + S Some protons	WHO II-III	II: 5-y OS 38% III: 5-y OS 52%	Benefit with higher doses and protons
Mattozo et al, <sup>21</sup> 2007 (12)	SRS, EBRT	WHO I-III	II: 3-y PFS 83% III: 3-y PFS 0%	Recurrence in resection cavity common <sup>21</sup>
Milosevic et al, <sup>22</sup> 1996 (42)	Primarily surgery + RT, some surgery only	WHO II-III	5-y OS 28% 5-y CSS = 42% if >50 Gy given	Better outcome if >50 Gy Reduced LR with RT
Pasquier et al, <sup>11</sup> 2008 (119)	S + EBRT, S only	WHO II-III	GTR: 5-y OS 46% GTR + RT: 5-y OS 78% STR: 5-y OS 0% STR + RT: 5-y OS 56%	RT improves OS in all patients
Rosenberg and Prayson et al, <sup>23</sup> 2009 (13)	S + RT S + SRS	WHO III	5-y OS: 47%	Trend toward longer survival if RT given
Sughrue et al, <sup>24,25</sup> 2010 (63)	S + RT	WHO II-III	61% 40% at 10 y (RFS 57%, 5 y) (RFS 40%, 10 y)	Survival benefit for less extensive resection
Yang et al, <sup>29</sup> 2008 (33 atypical, 41 anaplastic)	S, S + EBRT	WHO II-III	II: OS atypical 11.9 y RFS atypical 11.5 y III: OS anaplastic 3.3 y RFS anaplastic 2.7 y	Adjuvant RT improved outcomes in WHO III tumors and WHO II with brain invasion
Boskos et al, <sup>26</sup> 2009 (24)	EBRT Protons and photons	WHO II-III	5-y OS 65% 5-y LC 61%	OS significantly associated with higher doses <sup>26</sup>

Рис. 3. Результаты исследования Калифорнийского университета

Таблица 1. Сравнительная характеристика результатов проведенных исследований по лечению менингиом

Серия	Пациентов	Контроль роста	GTR	STR	STR+RT	RT
Melian, 2004	117	5/10-летний	-	-	89/77	-
Soyuer, 2004	246	15-летний	76	30	87	-
Dutton, 1992	96	8-летний	-	48	88	-
Lopes, 2003	92	5-летний	77	38	82	-
Litre, 2009	74	4/7-летний	-	-	-	94

Таблица 2. Сравнительная характеристика результатов проведенных исследований по лечению менингиом с учетом метода терапии

Серия	Метод	Объем, Пациентов	Средн. кат-з, мес	Контроль роста,%	Безрецидивная выживаемость,%	
					5-ти летняя	10-ти летняя
Sheehan, 2014	PX	763	66,7	90,2	95	82
Santacroce, 2012	PX	3768 опухолей	63	92,5	95,2	88,6
Pollock, 2012	PX	251	-	-	-	99,4
Colombo, 2009	Гипо	199	30	96,5	-	-
Fokas, 2014	CPT	121	40	-	94,7	-
Kaul, 2014	CPT	136	44,9	-	93,8	91,5

Таблица 3. Сравнительная характеристика результатов проведенных исследований по лечению менингиом с учетом метода терапии и СЗК менингиом

Серия	Метод	Grade	Объем, Пациентов	Средн. кат-з, мес	5-ти летняя безрецидивная выживаемость	
Hug, 2000	ЛТ	II	15	28	38	II
Boskos, 2009	ЛТ	II/III	24	48	46,7	II/III
Hug, 2000	ЛТ	III	16	28	46	III
Goldsmith, 1994	ЛТ	III	23	40	58	III
Kano,	PX	II/III	12	47	48,3	II/III

тросигмовидный субокципитальный, пресигмовидный ретролабиринтный и комбинированный транспирамидный доступы [37].

До сих пор нет однозначного толкования по вопросу выбора методики лучевого лечения — режима фракционирования.

Использование лучевой терапии значительно улучшило отдаленные результаты лечения субтотально удаленных и злокачественных менингиом. Сегодня облучение опухоли используется при всех менингиомах III степеней злокачественности в послеоперационном пе-

риоде или при рецидивах менингиом II степеней злокачественности [38,39].

В работе Калифорнийского университета (см. рис. 3) в Сан-Франциско, объединившего в себя данные 15 различных исследований за 20 лет с 673 пациентами суммарно, после субтотального удаления менингиомы и курса лучевой терапии частота рецидивов составила 29%, а у пациентов без облучения — 74%. При дальнейшем исследовании 5-летний безрецидивный период пациентов, получивших лучевую терапию, составил 58% пациентов с анапластическими менингиомами [40].

Ретроспективный анализ данных исследований показал, что средняя продолжительность жизни у пациентов с субтотальной резекцией опухоли и облучением сравнима с показателями общей выживаемости при тотальной резекции менингиомы. В некоторых работах показан неудовлетворительный эффект от лучевой терапии анапластических менингиом. В этих случаях подводят дозу, эквивалентную 60 Гр, с отступом от краёв менингиомы на 1,5–2 см, но для данной ситуации был найден выход в виде внедрения прецизионных и стереотаксических лучевых методик трехмерной конформной радиотерапии и радиохирургии [41].

Облучение менингиом II и III СЗК при помощи радиохирургии и стереотаксической конформной радиотерапии позволяет контролировать опухолевый рост более, чем в 75% случаев в течении года и в 48% и 33% соответственно через 24 и 36 месяцев, при том, что осложнения были только в 8% случаев [42,43,44,45].

Исследование Harrisa с соавт., которое включало 30 пациентов, прошедших лечение с помощью Гамма-ножа, показало 5-летнюю безрецидивную выживаемость в 83% случаев, у пациентов с атипическими менингиомами, а при анапластических — 72% в эти же сроки [46]. Главным ограничением в использовании радиохирургии стал риск развития лучевой нейротоксичности, увеличением гипертензии с размером менингиомы и высоким риском повреждения близкорасположенных к опухоли сосудов и черепно-мозговых нервов [47].

Основные критерии, определяющие режим фракционирования — это объем мишени и близость к ней критических структур.

В представленных ниже таблицах (табл. 1–3) продемонстрирована сравнительная характеристика различных методов лечения с учетом СЗК менингиом. Так, ЛТ показана для менингиом II и III СЗК любой локализации небольших размеров (до 3–3,5 см в диаметре, объемом до 8–10 см<sup>3</sup>), с отсутствующей или незначительной симптоматикой, или, когда хирургические риски неоправданно высоки по сравнению с уже имеющимися у пациента проблемами. Контроль опухолевого роста после РХ находится на уровне 90%. В ряде случаев можно рассматривать облучение менингиом большего размера (при длинном распространении по оболочке).

Эффективные результаты лечения появились именно среди опухолей с высокой степенью агрессивности и субтотально удаленных [48,49]. По опубликованным данным некоторых исследователей эффективность лечения ИКМ с использованием ЛТ улучшилась в 2 раза [50]. Несмотря на полученную эффективность ЛТ, научные дискуссии и исследования по оценке роли ЛТ и под-

боре вариантов комбинирования ЛТ и хирургического лечения продолжают.

Применение ЛТ, по-видимому, является более предпочтительным, чем тактика наблюдения или хирургии. Своевременная СРХ позволяет в большинстве случаев улучшить состояние пациента или полностью избавиться его от имевшихся до СРХ симптомов в более комфортной для больного форме.

Менингиомы II СЗК не требуют агрессивного лечения в силу своего умеренного роста, кроме вопроса контакта со зрительными путями это касается так же вопроса облучения «дуральных хвостов». В случае возникновения необходимости облучается область рецидива. Однако сформировавшегося мнения о необходимости проведения обязательного комбинированного лечения таких менингиом до сих пор нет.

Вероятность осложнений после облучения менингиом II и III СЗК можно оценить примерно в 10–15%. Они выражаются как правило в возникновении или нарастании отёка, и связанной с ним очаговой неврологической симптоматикой и чаще всего возникают через 6–9 месяцев после облучения. Как правило, регрессирует самостоятельно или на фоне стероидной терапии в течение следующего полугодия. Устойчивые осложнения или необходимость операции возникают только в отдельных случаях.

## Заключение

Таким образом, абсолютно безопасных методов лечения менингиом II и III СЗК не существует, отношение уровня эффективности к вероятности возможных осложнений делает возможным применение именно комбинированных способов лечения. В ряде случаев необходима дифференциальная диагностика в лице СКТ-перфузионного исследования.

Злокачественные анапластические менингиомы, а также пациенты находящиеся в группе риска требуют постоянного наблюдения для своевременного выявления как рецидивов, так и первичного диагностирования с выбором тактики дальнейшего их лечения.

Понимание характера роста опухоли дает возможность адекватно спланировать объем радикальности и тактику ведения больных с ИКМ. Открытым остается вопрос об объеме необходимой резекции костей основания черепа в зависимости от распространенности этих новообразований.

Таким образом, проблема ИКМ II–III СЗК связывается с изучением молекулярной онкобиологии в сопоставле-

нии с патоморфологическими и клиническими данными, и разработкой на этом основании дополнительных методов лечения.

Продолжение исследований в направлении научно обоснования дифференцировки комбинированного

лечения менингиом II–III СЗК позволит в итоге сформировать оптимальный алгоритм комбинированного лечения, что послужит обоснованием к более широкому применению хирургического лечения в комплексе с РХ и достаточно необходимой эффективностью и безопасностью лечения большому количеству пациентов.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Takashi K. The 2016 WHO Classification of Tumours of the Central Nervous System: The Major Points of Revision / K. Takashi // *Neurologia medico-chirurgica*. — 2017. — Т. 57. № 7. С. 301–311.
2. David N. Louis The 2007 WHO classification of tumours of the central nervous system / N. L. David, O. Hiroko, D. W. Otmar et al. // *Acta neuropathologica*. — 2007. — Т. 114. № 2. С. 97–109.
3. DiBiase S. J. Factors predicting local tumor control after gamma knife stereotactic radiosurgery for benign intracranial meningiomas / S. J. DiBiase, Y. Kwok, S. Yovino et al. // *International journal of radiation oncology, biology, physics*. — 2004. — Т. 60. № 5. С. 1515–1519.
4. Ostrom Q.T. CBTRUS Statistical Report: Primary Brain and Other Central Nervous System Tumors Diagnosed in the United States in 2011–2015 / Q.T. Ostrom, H. Gittleman, G. Truitt et al. // *Neuro-oncology*. — 2018. — Т. 20. suppl\_4. iv1-iv86.
5. Yamasaki F. Recurrence of meningiomas / F. Yamasaki, H. Yoshioka, S. Hama et al. // *Cancer*. — 2000. — Т. 89. № 5. С. 1102–1110.
6. Jaaskelainen J. Atypical and anaplastic meningiomas: radiology, surgery, radiotherapy, and outcome / J. Jaaskelainen, M. Haltia, A. Servo // *Surgical neurology*. — 1986. — Т. 25. № 3. С. 233–242.
7. Lubgan D. Stereotactic radiotherapy as primary definitive or postoperative treatment of intracranial meningioma of WHO grade II and III leads to better disease control than stereotactic radiotherapy of recurrent meningioma / D. Lubgan, S. Rutzner, U. Lambrecht // *Journal of neuro-oncology*. — 2017. — Т. 134. № 2. С. 407–416.
8. Langford L. A. Comparison of MIB-1 (Ki-67) antigen and bromodeoxyuridine proliferation indices in meningiomas / L. A. Langford, C. S. Cooksley, F. DeMonte // *Human pathology*. — 1996. — Т. 27. № 4. С. 350–354.
9. McCormick D. Detection of the Ki-67 antigen in fixed and wax-embedded sections with the monoclonal antibody MIB1 / D. McCormick, H. Chong, C. Hobbs et al. // *Histopathology*. — 1993. — Т. 22. № 4. С. 355–360.
10. Cattoretti G. Monoclonal antibodies against recombinant parts of the Ki-67 antigen (MIB1 and MIB3) detect proliferating cells in microwave-processed formalin-fixed paraffin sections / G. Cattoretti, M. H. Becker, G. Key // *The Journal of pathology*. — 1992. — Т. 168. № 4. С. 357–363.
11. Kalala J.-P. Primary resected meningiomas: relapses and proliferation markers / J.-P. Kalala, J. Caemaert, L. de Ridder et al. // *In vivo (Athens, Greece)*. — 2004. — Т. 18. № 4. С. 411–416.
12. Ming-Tak Ho D. Histopathology and MIB-1 labeling index predicted recurrence of meningiomas / D. Ming-Tak Ho, Ch.-Y. Hsu, L.-T. Ting et al. // *Cancer*. — 2002. — Т. 94. № 5. С. 1538–1547.
13. Roggendorf W. Proliferative potential of meningiomas determined with the monoclonal antibody Ki-67 / W. Roggendorf, T. Schuster, J. Peiffer et al. // *Acta neuropathologica*. — 1987. — Т. 73.
14. Shibuya M. Meningiomas: Clinical Implications of a High Proliferative Potential Determined by Bromodeoxyuridine Labeling / M. Shibuya, T. Hoshino, S. Ito et al. // *Neurosurgery*. — 1992. — Т. 30.
15. Roser F. The Ki-67 proliferation antigen in meningiomas. Experience in 600 cases / F. Roser, M. Samii, H. Ostertag et al. // *Acta neurochirurgica*. — 2004. — Т. 146.
16. Cimino P.J., Malignant progression to anaplastic meningioma: Neuropathology, molecular pathology, and experimental models/ P.J. Cimino // *Experimental and molecular pathology*. — 2015. — Т. 99. № 2. С. 354–359.
17. Weber D. C. New pathology classification, imagery techniques and prospective trials for meningiomas: the future looks bright / D. C. Weber, K.-O. Lovblad, L. Rogers et al. // *Current opinion in neurology*. — 2010. — Т. 23. № 6. С. 563–570.
18. Hale A. T. Machine learning analyses can differentiate meningioma grade by features on magnetic resonance imaging / A. T. Hale, D. P. Stonko, L. Wang et al. // *Neurosurgical focus*. — 2018. — Т. 45. № 5. E4.
19. Aslan K. The diagnostic value of using combined MR diffusion tensor imaging parameters to differentiate between low- and high-grade meningioma / K. Aslan, H. P. Gunbey, L. Tomak et al. // *The British journal of radiology*. — 2018. — Т. 91. № 1088. С. 20180088.
20. Zhang H. Perfusion MR imaging for differentiation of benign and malignant meningiomas / H. Zhang, L. A. Rödiger, T. Shen et al. // *Neuroradiology*. — 2008. — Т. 50. № 6. С. 525–530.
21. Диагностическая нейрорадиология 2006. / Корниенко, В.Н. и И. Н. Пронин, 2006.
22. Ribalta T. The mitosis-specific antibody anti-phosphohistone-H3 (PHH3) facilitates rapid reliable grading of meningiomas according to WHO 2000 criteria. / Ribalta T., McCutcheon I.E., Aldape K. D. et al. // *Am J Surg Pathol*, 28, 1532–1536.
23. Klinger D. R. The treatment of cavernous sinus meningiomas: evolution of a modern approach / D. R. Klinger, B. C. Flores, J. J. Lewis et al. // *Neurosurgical focus*. — 2013. — Т. 35. № 6. E8.
24. Maruyama K. Proposed Treatment Strategy for Cavernous Sinus Meningiomas: A Prospective Study / K. Maruyama, M. Shin, H. Kurita // *Neurosurgery*. — 2004. — Т. 55.



25. Ehresman J. S. The Relevance of Simpson Grade Resections in Modern Neurosurgical Treatment of World Health Organization Grade I, II, and III Meningiomas / J. S. Ehresman, T. Garzon-Muvdi, D. Rogers et al. // *World neurosurgery*. — 2018. — Т. 109. e588–e593.
26. Zada G. Introduction: surgical management of skull base meningiomas / G. Zada, M. K. Baskaya, M. V. Shah // *Neurosurgical focus*. — 2017. — Т. 43. VideoSuppl2. Intro.
27. Torres R. C. Radiosurgery and stereotactic radiotherapy for intracranial meningiomas / R. C. Torres, L. Frighetto, De Salles et al. // *Neurosurgical focus*. — 2003. — Т. 14. № 5. e5.
28. Voss K. M. The Simpson grading in meningioma surgery: does the tumor location influence the prognostic value? / K. M. Voss, D. C. Spille, C. Sauerland et al. // *Journal of neuro-oncology*. — 2017. — Т. 133. № 3. С. 641–651.
29. V.L. Shin Cheung Meningioma recurrence rates following treatment: a systematic analysis / V. L. Shin Cheung, A. Kim, A. Sahgal et al. // *Journal of neuro-oncology*. — Т. 136. № 2. С. 351–361.
30. A.P. Morokoff Surgery for convexity meningiomas / A. P. Morokoff, J. Zauberman, P. M. Black et al. // *Neurosurgery*. — 2008. — Т. 63. № 3. 427–33; discussion 433–4.
31. R. Sumkovski Surgical Treatment of Meningiomas — Outcome Associated With Type of Resection, Recurrence, Karnofsky Performance Score, Mitotic Count / R. Sumkovski, M. Micunovic, I. Kocovski et al. // *Open access Macedonian journal of medical sciences*. — 2019. — Т. 7. № 1. С. 56–64.
32. Тяняшин С. В. Методики и результаты хирургического лечения менингиом области большого затылочного отверстия / С. В. Тяняшин, С. В. Кондрахов, В. Н. Шиманский // *Рос. нейрохир. журнал им. проф. А. Л. Поленова*. — 2016. — Т. 8, № 1. — С. 26–34.
33. Коновалов А. Н. Клиника и микрохирургическое лечение менингиом бляменбахова ската / А. Н. Коновалов, У. Б. Махмудов // *Вопросы нейрохирургии им. Н. Н. Бурденко*. — 1986. — № 1. — С. 3–13.
34. Коновалов А. Н. 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 им. Н. Н. Бурденко*. — 2013. — № 1. — С. 12–23. 22.
35. Шиманский В. Н. Менингиомы основания задней черепной ямки: клиника, диагностика и хирургическое лечение: Дис. . . д. — ра мед. наук / В. Н. Шиманский. — М., 2005. — С. 154–162.
36. Махмудов У. Б. Хирургические доступы к задней черепной ямке / У. Б. Махмудов, В. Н. Шиманский, С. В. Тяняшин // *Хирургия опухолей основания черепа*. — М., 2004. — С. 310–321.
37. Тяняшин С. В. Методики и результаты хирургического лечения менингиом области большого затылочного отверстия / С. В. Тяняшин, С. В. Кондрахов, В. Н. Шиманский // *Рос. нейрохир. журнал им. проф. А. Л. Поленова*. — 2016. — Т. 8, № 1. — С. 26–34.
38. Yamashita J. Recurrence of intracranial meningiomas, with special reference to radiotherapy / J. Yamashita, H. Handa, K. Iwaki et al. // *Surgical neurology*. — 1980. — Т. 14. № 1. С. 33–40.
39. Meningiomas. / Lee J. H. — London: Springer London, 2009. — 622 с.
40. Stafford S. L. vPrimarily resected meningiomas: outcome and prognostic factors in 581 Mayo Clinic patients, 1978 through 1988 / S. L. Stafford, A. Perry, V. J. Suman et al. // *Mayo Clinic proceedings*. — 1998. — Т. 73. № 10. С. 936–942.
41. J. Johnson Radiotherapy for malignant tumors of the skull base / J. Johnson, I. J. Barani // *Neurosurgery clinics of North America*. — 2013. — Т. 24. № 1. С. 125–135.
42. F.Y. Moraes Radiation for skull base meningiomas: review of the literature on the approach to radiotherapy/F.Y. Moraes, C. Chung// *Chinese clinical oncology*. — 2017. — Т. 6. Suppl 1. S3.
43. B.J. Williams Stereotactic radiosurgery for WHO II and III meningiomas: analysis of long-term clinical and radiographic outcomes / B. J. Williams, D. J. Salvetti, R. M. Starke et al. // *Journal of radiosurgery and SBRT*. — 2013. — Т. 2. № 3. С. 183–191.
44. R. Aboukais Grade 2 meningioma and radiosurgery / R. Aboukais, F. Zairi, J.-P. Lejeune et al. // *Journal of Neurosurgery JNS*. — 2015. — Т. 122. № 5. С. 1157–1162.
45. A. Santacrose Horstmann, Long-term tumor control of benign intracranial meningiomas after radiosurgery in a series of 4565 patients / A. Santacrose, M. Walier, J. Regis et al. // *Neurosurgery*. — 2012. — Т. 70. № 1. 32–9; discussion 39.
46. Joseph C. T. Chen Stereotactic radiosurgery: indications and results — part 2 / Joseph C. T. Chen, M. R. Girvigian // *The Permanente journal*. — 2006. — Т. 10. № 1. С. 9–15.
47. A.E. Harris The effect of radiosurgery during management of aggressive meningiomas / A. E. Harris, J.Y.K. Lee, B. Omalu et al. // *Surgical neurology*. — 2003. — Т. 60. № 4. 298–305; discussion 305.
48. Lo S. S. Recent Advances in therapeutic radiation: an overview / S. S. Lo, E. L. Chang, J. H. Suh // *Meningiomas: diagnosis, treatment, and outcome* / ed. J. H. Lee. — London, 2008. — P. 253–258.
49. Stafford S. L. Primarily resected meningiomas: outcome and prognostic factors in 581 Mayo Clinic patients, 1978 through 1988 / S. L. Stafford, A. Perry, V. J. Suman et al. // *Mayo Clinic Proceedings*. — 1998. — Vol. 73. — P. 936–942.
50. Busse P. M. Radiation therapy for meningiomas / P. M. Busse // *Meningiomas and their surgical management*. — [S. l.]: W. B. Saunders, 1991. — P. 503–507.

© Потапов Федор Валерьевич ( neuro.potapow@poczta.fm ),

Древаль Олег Николаевич ( ODreval@nsi.ru ), Голанов Андрей Владимирович ( golanov@nsi.ru ).

Журнал «Современная наука: актуальные проблемы теории и практики»