

EDN: LVWGYB

УДК 616.831-006.328

DOI: 10.56618/2071-2693\_2024\_16\_2\_57



## ХИМИОТЕРАПИЯ В СТРУКТУРЕ КОМПЛЕКСНОГО ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С РЕЦИДИВИРУЮЩИМИ ИНТРАКРАНИАЛЬНЫМИ МЕНИНГИОМАМИ

**Константин Константинович Куканов<sup>1</sup>**

✉ outhall.88@mail.ru, orcid.org/0000-0002-1123-8271, SPIN-код: 8938-0675

**Софья Сергеевна Скляр<sup>1</sup>**

s.sklyar2017@yandex.ru, orcid.org/0000-0002-3284-9688, SPIN-код: 4679-3548

**Дарья Александровна Ситовская<sup>1</sup>**

sitovskaya\_da@almazovcentre.ru, orcid.org/0000-0001-9721-3821, SPIN-код: 3090-4740

**Константин Александрович Самочерных<sup>1</sup>**

samochernykh\_ka@almazovcentre.ru, orcid.org/0000-0001-5295-4912, SPIN-код: 4188-9657

**Константин Иванович Себелев<sup>1</sup>**

ki\_sebelev@list.ru, orcid.org/0000-0003-0075-7807, SPIN-код: 1972-3545

**Михаил Викторович Диконенко<sup>1</sup>**

mischatober2011@yandex.ru, orcid.org/0000000287011292, SPIN-код: 6920-5656

**Виктор Емельянович Олюшин<sup>1</sup>**

olyushin\_ve@almazovcentre.ru, orcid.org/0000-0002-9960-081X, Author ID: 118325

<sup>1</sup> Российский научно-исследовательский нейрохирургический институт имени профессора А. Л. Поленова – филиал Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр имени В. А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ул. Маяковского, д. 12, Санкт-Петербург, Российская Федерация, 191025)

### Резюме

**ВВЕДЕНИЕ.** Высокий уровень экспрессии различных клеточных факторов роста, их рецепторов, а также активация ряда внутриклеточных сигнальных путей в опухолевых клетках играют значительную роль в рецидивировании агрессивных (Grade III) интракраниальных менингиом. Существует группа пациентов с агрессивными менингиомами, которая характеризуется частыми рецидивами и низкой выживаемостью. Проведение повторного хирургического лечения данных пациентов сопряжено с высоким риском возникновения или усугубления неврологического дефицита, радикальное удаление не всегда возможно. Возможности лучевой терапии также в ряде случаев ограничены или недостаточно эффективны.

**ЦЕЛЬ.** По данным мировой литературы оценить степень разработанности темы применения химиотерапии у больных с менингиомами различной степени анаплазии; представить собственные данные о химиотерапевтическом лечении пациента с рецидивирующей менингиомой.

**МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ.** Осуществлен поиск опубликованных работ в базах данных Pubmed, EMBASE, Cochrane Library и eLibrary по вопросу применения химиотерапевтического лечения у пациентов с интракраниальными менингиомами. Приведено описание клинического случая применения химиотерапии в структуре комплексного лечения пациента с рецидивирующей интракраниальной анапластической менингиомой в Российском научно-исследовательском нейрохирургическом институте им. проф. А. Л. Поленова.

**РЕЗУЛЬТАТЫ.** Представлены результаты некоторых экспериментальных исследований и клинического применения химиопрепаратов различных групп у пациентов с интракраниальными менингиомами. Приведены собственные данные о применении химиотерапии у пациента с рецидивирующей менингиомой.

**ЗАКЛЮЧЕНИЕ.** Специфическое противоопухолевое лечение является составляющей частью комплексного лечения для пациентов с рецидивирующими менингиомами Grade II–III. Эффективность и безопасность данной терапии уже доказаны в ряде исследований, а также продемонстрирована в нашем клиническом примере.

**Ключевые слова:** менингиома, рецидив, продолженный рост, химиотерапевтическое лечение, таргетная терапия, Бевацизумаб, безрецидивный период

**Для цитирования:** Куканов К. К., Скляр С. С., Ситовская Д. А., Самочерных К. А., Себелев К. И., Диконенко М. В., Олюшин В. Е. Химиотерапия в структуре комплексного лечения пациентов с рецидивирующими интракраниальными менингиомами // Российский нейрохирургический журнал им. проф. А. Л. Поленова. 2024. Т. XVI, № 2. С. 57–68. DOI: 10.56618/2071-2693\_2024\_16\_2\_57.

## CHEMOTHERAPY IN THE STRUCTURE OF COMPLEX TREATMENT OF PATIENTS WITH RECURRENT INTRACRANIAL MENINGIOMAS

**Konstantin K. Kukanov**<sup>1</sup>

✉ outhall.88@mail.ru, orcid.org/0000-0002-1123-8271, SPIN-code: 8938-0675

**Sofia S. Sklyar**<sup>1</sup>

s.sklyar2017@yandex.ru, orcid.org/0000-0002-3284-9688, SPIN-code: 4679-3548

**Daria A. Sitovskaya**<sup>1</sup>

sitovskaya\_da@almazovcentre.ru, orcid.org/0000-0001-9721-3821, SPIN-code: 3090-4740

**Konstantin A. Samochernykh**<sup>1</sup>

samochernykh\_ka@almazovcentre.ru, orcid.org/0000-0001-5295-4912, SPIN-code: 4188-9657

**Konstantin I. Sebelev**<sup>1</sup>

ki\_sebelev@list.ru, orcid.org/0000-0003-0075-7807, SPIN-code: 1972-3545

**Michail V. Dikonenko**<sup>1</sup>

mischatober2011@yandex.ru, orcid.org/0000000287011292, SPIN-code: 6920-5656

**Victor E. Olyushin**<sup>1</sup>

olyushin\_ve@almazovcentre.ru, orcid.org/0000-0002-9960-081X, Author ID: 118325

<sup>1</sup> Polenov Neurosurgery Institute – the branch of Almazov National Medical Research Centre (12 Mayakovskogo street, St. Petersburg, Russian Federation, 191025)

**Abstract**

**INTRODUCTION.** High level expression in tumor cells of various cellular growth factors, their receptors and activation of intracellular signaling pathways take an important part in recurrence of intracranial meningiomas (Grade III). There is a group of patients with aggressive meningiomas characterized by frequent recurrences and low survival rate. The following surgery is associated with high risk of appearance or worsening of neurological deficit, radical tumor removal is not always possible. Radiotherapy is also limited in some cases or not effective enough.

**AIM.** To evaluate the degree of development of the theme of chemotherapy use in patients with meningiomas of different anaplasia degree according to the world literature data; to present our own data on chemotherapeutic treatment of a patient with recurrent meningioma.

**MATERIALS AND METHODS.** The search of printed works in Pubmed, EMBASE, Cochrane Library and eLibrary databases was carried out on the issue of chemotherapeutic treatment use in patients with intracranial meningiomas. There is a description of a clinical case of chemotherapy use in complex treatment of a patient with recurrent intracranial anaplastic meningioma in Polenov Neurosurgical Institute – the branch of Almazov National Medical Research Centre.

**RESULTS.** The results of some experimental studies and clinical use of chemotherapeutic drugs of different groups in patients with intracranial meningiomas are presented. Our own data on chemotherapy use in a patient with recurrent meningioma are given.

**CONCLUSION.** Specific antitumor treatment is a part of complex treatment for patients with recurrent meningiomas Grade II–III. The efficiency and safety of this therapy have been proved in some studies and also shown in our clinical example.

**Keywords:** meningioma, recurrence, progression, chemotherapeutic treatment, target therapy, Bevacizumab, disease-free period

**For citation:** Kukanov K. K., Sklyar S. S., Sitovskaya D. A., Samochernykh K. A., Sebelev K. I., Dikonenko M. V., Olyushin V. E. Chemotherapy in the structure of complex treatment of patients with recurrent intracranial meningiomas. *Russian neurosurgical journal named after professor A. L. Polenov.* 2024;XVI(2):57–68. DOI: 10.56618/2071-2693\_2024\_16\_2\_57.

**Введение**

По данным Регистра опухолей мозга США за 2023 г., менингиома является самой распространенной опухолью центральной нервной системы (ЦНС), составляя 40 % среди всех образований данной локализации [1, 2]. Основными методами лечения пациентов с данными новообразованиями длительное время остаются хирургическое удаление и проведение лучевой терапии [1–3]. При этом радиотерапия и сте-

реотаксическая радиохирurgia применяются в качестве послеоперационного лечения атипичической (Grade II) и анапластической (Grade III) менингиом [3–5].

Существует группа пациентов с интракраниальными менингиомами, характеризующимися рецидивирующим типом течения заболевания, даже после радикального удаления опухоли и проведения радиотерапии. Изучение безрецидивной выживаемости у па-

Клинические исследования по специфическому противоопухолевому системному лечению менингиом  
 Clinical studies on specific antitumor systemic treatment of meningiomas

Авторы, год	Препарат(ы)	Основной критерий включения	Число пациентов, п	Результаты
M. C. Chamberlain et al. (1996) [19]	Комбинация: Винкристин, Доксорубицин, Циклофосфамид	Пациенты, до этого не проходившие курсы химиотерапии, с менингиомами (Grade III по классификации ВОЗ)	14	Median TTP: 4,6 года (диапазон 2,2–7,1). Median OS: 5,3 года (диапазон 2,6–7,6)
U. M. H. Schrell et al. (1997) [15]	Гидроксимочевина (гидроксикарбамид)	Рецидивирующие менингиомы (Grade I–III по классификации ВОЗ)	4	Данные не приведены в статье
W. P. Mason et al. (2002) [14]	Гидроксимочевина (гидроксикарбамид)	Рецидивирующие или нерезектабельные менингиомы (Grade I–III по классификации ВОЗ)	20	PFS-12: 93 %. PFS-24: 77 %
D. Loven et al. (2004) [13]	Гидроксимочевина (гидроксикарбамид)	Рецидивирующие менингиомы (Grade I–II по классификации ВОЗ)	12	Median TTP: 13 месяцев (диапазон 2–24)
M. C. Chamberlain et al. (2004) [18]	Темозоломид	Рецидивирующие менингиомы (Grade I по классификации ВОЗ)	16	Median TTP: 5 месяцев (диапазон 2,5–5)
M. C. Chamberlain et al. (2006) [17]	Иринотекан	Рецидивирующие менингиомы (Grade I по классификации ВОЗ)	16	PFS-6: 6 %. Median OS: 7 месяцев
M. C. Chamberlain et al. (2008) [17]	Интерферон-альфа (IFN-α)	Рецидивирующие менингиомы (Grade I по классификации ВОЗ)	35	PFS-6: 54 %. PFS-12: 31 %. Median TTP: 7 месяцев. Median OS: 8 месяцев (диапазон 3–28)
P. Y. Wen et al. (2009) [21]	Иматиниб	Рецидивирующие менингиомы (Grade I–III по классификации ВОЗ)	23	PFS-6: 29,4 %. Median PFS: 2 месяца (диапазон 0,7–34)
A. D. Norden et al. (2010) [24]	Эрлотиниб или Гефитиниб	Рецидивирующие менингиомы (Grade I–III по классификации ВОЗ)	25: 9 – Эрлотиниб; 16 – Гефитиниб	PFS-6: 28 % Median PFS: 10 недель (95% CI 8–20). OS-6: 76 %. Медиана выживаемости: 23 месяца (95 % CI 11– без летальных случаев по данной патологии (not reached))
D. R. Johnson et al. (2011) [23]	Октреотид	Рецидивирующие менингиомы (Grade I–III по классификации ВОЗ) или менингеальные гемангиоперицитомы	12	Median TTP: 17 недель. Median OS: 2,7 года (диапазон от 22 дней до 9,4 года)
М. В. Григорян и др. (2011) [31]	Доксорубицин – 10 пац. Доксорубицин + Винкристин – 14 пац. Гидроксимочевина – 7 пац. Винкристин + Ломустин – 6 пац.	Рецидивирующие менингиомы (Grade III по классификации ВОЗ)	37	Median TTP: 24 недели PFS-6: 100 %. Median OS: 5 лет (диапазон от 2 до 10 лет)
M. C. Chamberlain et al. (2012) [12]	Гидроксимочевина	Рецидивирующие менингиомы (Grade II–III по классификации ВОЗ)	35	PFS-6: 3 % Median PFS 2 месяца (95 % CI 1,6–2,4)
E. Lou et al. (2012) [32]	Бевацизумаб	Рецидивирующие менингиомы (Grade I–III по классификации ВОЗ)	14	PFS-6: 86 %. Median PFS: 17,9 месяца по данной патологии (not reached). Median OS: без летальных случаев по данной патологии (not reached)
D. A. Reardon et al. (2012) [33]	Комбинация: Иматиниб + Гидроксимочевина	Рецидивирующие менингиомы (Grade I–III по классификации ВОЗ)	21	PFS-6: 61,9 %. Median PFS: 7 месяцев (95 % CI: 2,8–9,2) Median OS: 66 месяцев (95 % CI: 20,7–66)

## Продолжение таблицы

## Continuation of the table

Авторы, год	Препарат(ы)	Основной критерий включения	Число пациентов, п	Результаты
M. C. Chamberlain et al. (2013) [16]	Интерферон-альфа (IFN-α)	Рецидивирующие менингиомы (Grade II–III по классификации ВОЗ)	35	PFS-6: 17 % (95 % CI: 7–31 %). Медиана Median PFS: 12 недель (95 % CI: 8–20 недель)
M. Simó et al. (2014) [25]	Октреотид	Рецидивирующие менингиомы (Grade II–III по классификации ВОЗ)	9	Median TTP: 4,23 месяца. PFS-6: 44,4 %
Raizer J.J. et al. (2014) [20]	Ваталаниб	Рецидивирующие резистентные к лучевой терапии менингиомы (Grade I–III по классификации ВОЗ)	25	Grade II по классификации ВОЗ: PFS-6: 64,3 %. Median PFS: 6,5 месяца. Median OS: 26,0 месяца Grade III классификации ВОЗ: PFS-6: 37,5 %. Median PFS: 3,6 месяца. Median OS: 23 месяца
A. D. Norden et al. (2015) [24]	Пасиреотид	Рецидивирующие менингиомы (Grade I–III по классификации ВОЗ)	34	Grade I по классификации ВОЗ: PFS-6: 50 %. Median PFS: 26 недель (95 % CI: 12–43). Grade II–III по классификации ВОЗ: PFS-6: 17 %. Median PFS: 15 недель (95 % CI 8–20)
N. Marinček et al. (2015) [26]	<sup>90</sup> Y-Dotatoc, <sup>177</sup> Lu-Dotatoc	Рецидивирующие или нерезектабельные менингиомы (Grade I–III по классификации ВОЗ)	34	Mean OS: 8,6 года
T. J. Kaley et al. (2015) [21]	Сунитиниб	Рецидивирующие менингиомы (Grade II–III по классификации ВОЗ)	36	PFS-6: 42 %. Median PFS: 5,2 месяца (95 % CI: 2,8–8,3). Median OS: 24,6 месяца (95 % CI: 16,5–38,4)
K. C. Shih et al. (2016) [34]	Комбинация: Бевацизумаб + Эверолимус	Рецидивирующие менингиомы (Grade I–III по классификации ВОЗ)	17	PFS-6: 69 %. Median PFS: 22 месяца (95 % CI: 4,5–26,8). Median OS: 23,8 месяца (95 % CI: 9,0–33,1)
E. Mazza et al. (2016) [35]	Иматиниб + Гидроксимочевина	Рецидивирующие менингиомы (Grade I–III по классификации ВОЗ)	15: Иматиниб + гидроксимочевина – 7; гидроксимочевина – 8	Иматиниб + гидроксимочевина: PFS-9: 0 %. Median PFS: 4 месяца. Гидроксимочевина: PFS-9: 75 %. Median PFS: 19 месяцев
T. Graillon et al. (2020) [27]	Октреотид + Эверолимус	Рецидивирующие менингиомы (Grade I–III по классификации ВОЗ)	20	PFS-6: 55 % (95 % CI: 31, 1–73,5 %). OS-6: 90 % (95 % CI: 65,6–97,4 %). Уменьшение размера опухоли >50 % в 78 % случаев
M. Preusser et al. (2021) [36]	Гидроксимочевина	Рецидивирующие менингиомы (Grade II–III по классификации ВОЗ)	13	PFS-6: 8,8 %. Median PFS: 2,4 месяца (95 % CI: 1,4–4,2). OS-6: 55,9 %. Median OS: 7,4 месяца (95 % CI: 3,1–19,9)
M. Preusser et al. (2021) [36]	Трабектедин	Рецидивирующие менингиомы (Grade II–III по классификации ВОЗ)	90: 61 – Трабектедин; 29 – местный стандарт медицинской помощи	Median PFS: 2,43 месяца (с применением Трабектедина) против 4,17 месяца (с применением местного стандарта медицинской помощи). PFS-6: 21,1 % (с применением Трабектедина) против 29,1 % (с применением местного стандарта медицинской помощи). Median OS: 11,73 (с применением Трабектедина) против 10,61 месяца (с применением местного стандарта медицинской помощи)

## Окончание таблицы

## End of the table

Авторы, год	Препарат(ы)	Основной критерий включения	Число пациентов, n	Результаты
M. Preusser et al. (2021) [36]	Бевацизумаб	Рецидивирующие менингиомы (Grade II–III по классификации ВОЗ)	9	PFS-6: 44,4 %. Median PFS: 6 месяцев (95 % CI: 2,1–18,6). OS-6: 88,9 %. Median OS: 13,5 месяца (95% CI: 5,4 – без летальных случаев по данной патологии (not reached))
K. Belanger et al. (2022) [37]	Темозоломид	Пациенты с менингиомами (Grade I–III по классификации ВОЗ), прошедшие лучевую терапию	11	PFS-6: 91,7 %
Клинические испытания (США)/ ClinicaTrials.gov (2022) [25]	Вистусертиб	Прогрессирующие или симптоматические менингиомы у пациентов с нейрофиброматозом 2-го типа	18	PFS-6: 88,9 %. Median PFS: без летальных случаев по данной патологии (not reached) (95 % CI: 24 – без летальных случаев по данной патологии (not reached))
P. K. Brastianos et al. (2022) [12]	Пембролизумаб	Рецидивирующие и прогрессирующие менингиомы (Grade II–III по классификации ВОЗ)	25	PFS-6: 48 % (90 % CI: 31–66 %). Median PFS: 7,6 месяца (90 % CI: 3,4–12,9)

Примечание: Median TTP – среднее время до прогрессирования; Median OS – медиана общей выживаемости; Mean OS – средняя общая выживаемость; Median PFS – медиана выживаемости без прогрессирования; OS-мес. – медиана общей выживаемости, месяцы; PFS-6 – выживаемость без прогрессирования в течение 6 месяцев; ВОЗ – Всемирная организация здравоохранения.

пациентов с менингиомами позволило установить, что менингиомы Grade I рецидивируют в 7–23 % случаев, Grade II – в 41–55 %, а менингиомы Grade III – в 72–78 % [6, 7]. Для большей части пациентов с менингиомами Grade I–II при радикальном удалении (Simpson I–II) опухоли радиотерапия и стереотаксическая радиохирurgia не показаны, а при частичном удалении (Simpson III–IV) проведение радиотерапии или стереотаксической радиохиргии являются весьма эффективными методами лечения [8–12]. Для пациентов с анапластическими менингиомами (Grade III) характерен высокий процент (72–78 %) рецидивов даже при радикальном их удалении и проведении послеоперационной лучевой терапии, что приводит к осложнениям, снижению качества жизни, неблагоприятному прогнозу [11, 13]. Это делает необходимым поиск новых методов и способов улучшения результатов лечения данных пациентов, в частности, разработку различных методов химиотерапии.

Первые попытки применения классических цитотоксических препаратов, аналогов соматостатина, и гормональных препаратов по-

казали лишь ограниченную эффективность для данной группы пациентов [14]. Стоит отметить, что даже клинические исследования новейших препаратов иммунотерапии (чек-пойнт-ингибиторы) не привели к значительному увеличению безрецидивной выживаемости для пациентов с менингиомами (таблица).

Поиск альтернативных методов лечения для данной группы пациентов привел к необходимости активного изучения морфологических и молекулярно-генетических особенностей менингиом. Было установлено, что высокий уровень экспрессии различных клеточных факторов роста, их рецепторов, а также активация ряда внутриклеточных сигнальных путей в опухолевых клетках играют значительную роль в этих процессах [15]. При сопоставлении менингиом различных степеней злокачественности было зарегистрировано, что опухоли Grade I демонстрируют менее высокую плотность микрососудов и низкую экспрессию различных изоформ VEGF (рецептор фактора роста эндотелия сосудов), по сравнению с менингиомами Grade II–III [16]. Принимая во внимание, что именно атипические и ана-

пластические менингиомы наиболее часто прогрессируют и часто имеют высокие показатели экспрессии VEGF, данный факт имеет особую ценность в клинической практике [17, 18].

Бевацизумаб является инъекционным противоопухолевым препаратом, блокирующим VEGF – фактор, необходимый для формирования патологических сосудов в опухоли [17–19]. С 2009 г. данный препарат активно применяется для лечения пациентов со злокачественными глиомами ЦНС [20, 21]. Проведенные клинические исследования по применению моноклональных антител к VEGF показали весьма обнадеживающие результаты [22]. Назначение препарата Бевацизумаб пациентам с рецидивирующими менингиомами позволило увеличить медиану безрецидивной выживаемости до 18 месяцев [22–24]. Таким образом, с 2018 г. в рекомендации NCCN (National Comprehensive Cancer Network) в тактику лечения пациентов с менингиомами после прогрессирования заболевания включен Бевацизумаб в комбинации с Эверолимусом, а с 2020 г. – Бевацизумаб в монорежиме.

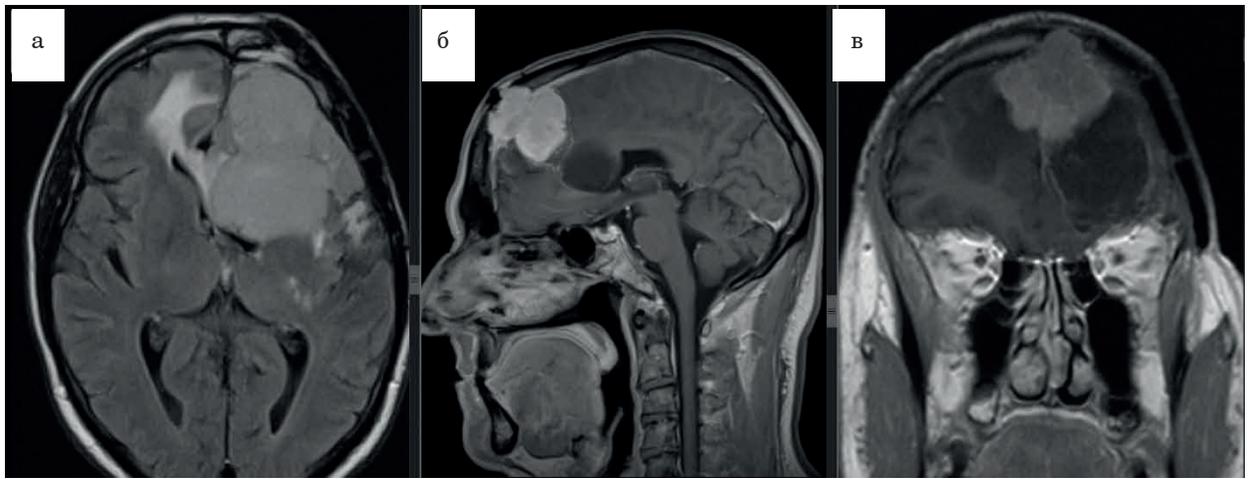
В 2022 г. были опубликованы клинические рекомендации по лечению пациентов с первичными опухолям ЦНС, утвержденные Российским обществом клинических онкологов [25]. Впервые в лечение пациентов с менингиомами Grade III введено специфическое химиотерапевтическое лечение, и в четыре из предложенных схем включен Бевацизумаб.

### Клиническое наблюдение

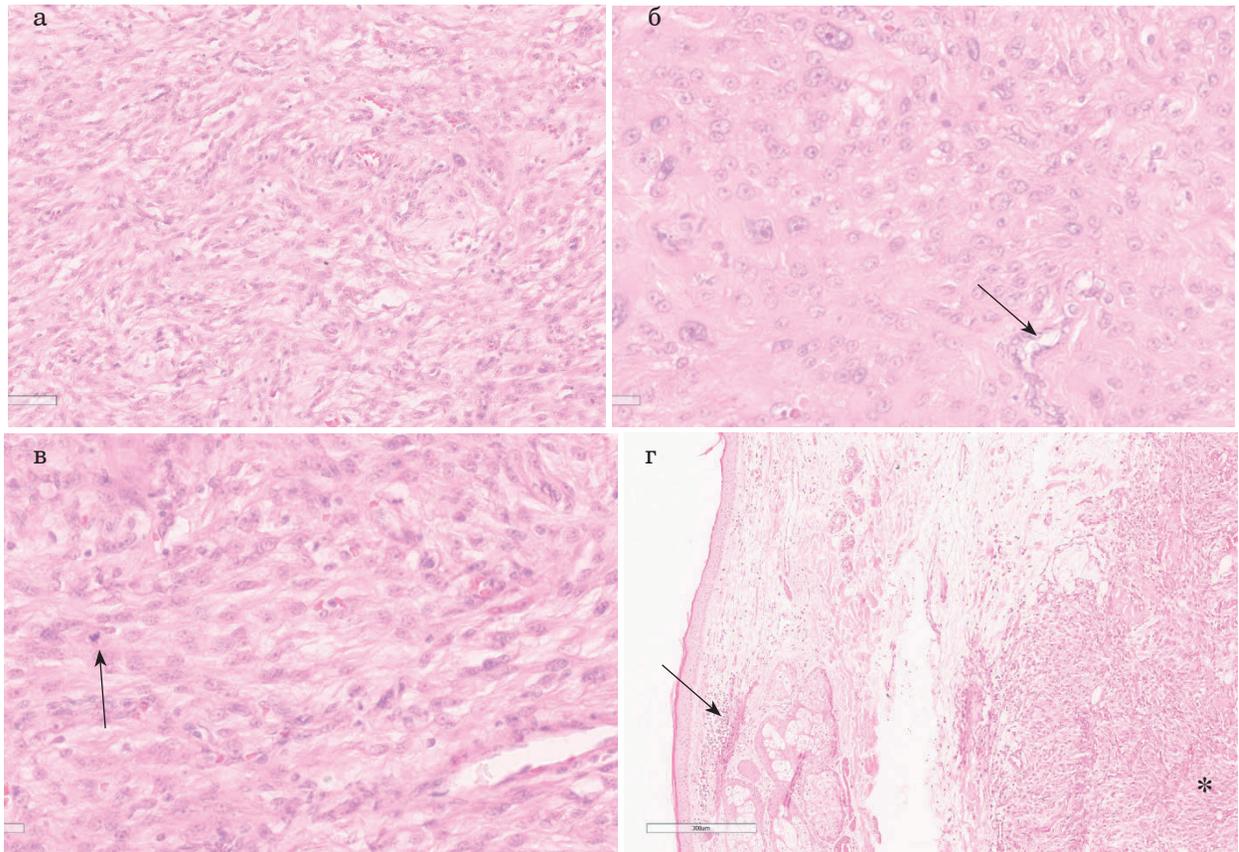
Больной П., 64 лет, поступил в IV отделение Российского научно-исследовательского нейрохирургического института им. проф. А. Л. Поленова в июне 2021 г. с жалобами на новообразование в лобной области по средней линии (волосистая часть), увеличивающееся в размерах с изменением кожных покровов над новообразованием до багрового цвета. Из анамнеза заболевания известно, что в 2014 г. был прооперирован по поводу крупной парасагиттальной менингиомы слева, в 2017 г. в связи с продолженным ростом опухоли прошел курс радиохирургического лечения на аппарате гамма-нож. При ежегодном контроле с помощью магнитно-резонансной томографии (МРТ) признаков

продолженного роста не отмечалось. В январе 2021 г. начал отмечать наличие новообразования в лобной области по средней линии слева, которое увеличивалось в размерах. На МРТ головного мозга от 22.03.2021 выявлен мультифокальный продолженный рост интра-экстракраниального внеозгового объемного образования лобной области: по передней поверхности правой лобной доли в проекции оболочек – опухолевый узел неправильной формы размерами около 34×17×32 мм; по средней линии опухоль распространяется в проекцию трепанационного отверстия и формирует экстракраниальный подкожный опухолевой узел полусферической формы размерами 33×20×30 мм; отек лобной доли с распространением до переднего рога правого бокового желудочка; определяется однородное повышенное накопление контраста опухолевыми узлами и прилежащими к ним мозговыми оболочками (рис. 1).

01.06.202 в плановом порядке пациенту было выполнено хирургическое лечение – микрохирургическое (Simpson II) удаление менингиомы парасагиттальной области с мультифокальным интра-экстракраниальным ростом. При гистологическом исследовании операционного материала выявлен рост злокачественной опухоли из арахноидэндотелия (рис. 2). Опухоль диффузного типа строения, с высокой клеточной плотностью, представлена саркомоподобными веретеновидными клетками с округло-овальными ядрами (рис. 2, а). Клетки опухоли формируют пласт, пучки и сториформный рисунок, обнаруживаются единичные гиперклеточные вихревые структуры. Отмечается умеренно выраженный клеточно-ядерный полиморфизм. Хроматин в ядрах зернистого вида, в абсолютном большинстве ядер опухолевых клеток визуализируются отчетливые крупные амфифильные ядрышки (рис. 2, б). Выявлены единичные дву- и многоядерные клетки, клетки со светлой цитоплазмой. Опухоль инвазирует ткань головного мозга, костную ткань, распространяется в прилежащие мягкие ткани головы, прорастая поперечнополосатую мышечную ткань и врастая в сетчатый слой дермы (рис. 2, в); эпидермис над зоной роста опухоли истончен. В строме опухоли отмечается ангиоматоз с фокальными явлениями микроваскулярной пролиферации,



**Рис. 1.** МРТ головного мозга пациента П., 64 лет, с внутривенным контрастным усилением от 22.03.2021: а – аксиальная проекция; б – сагиттальная проекция; в – коронарная проекция  
**Fig. 1.** MRI of the brain of patient Ch., 64 years old, with intravenous contrast enhancement dated 22.03.2021: а – axial projection; б – sagittal projection; в – coronal projection



**Рис. 2.** Результаты гистологического исследования операционного материала резецированной менингиомы, окраска гематоксилином и эозином: а – диффузно растущая саркомоподобная опухоль, ув.  $\times 200$ ; б – клеточно-ядерный полиморфизм, амфифильные ядрышки в большинстве клеток, явления микроваскулярной пролиферации (указано стрелкой), ув.  $\times 400$ ; в – повышенная митотическая активность (фигура митоза указана стрелкой), ув.  $\times 400$ ; г – инвазия опухоли (\*) в мягкие ткани вплоть до сетчатого слоя дермы. Вышележащие структуры кожи с явлениями атрофии и склероза, очагово-диффузная лимфоцитарная инфильтрацией (указано стрелкой), ув.  $\times 100$   
**Fig. 2.** The results of histological examination of the surgical material of resected meningioma, stained with hematoxylin and eosin: а – diffusely growing sarcoma-like tumor,  $\times 200$ ; б – cell-nuclear polymorphism, amphiphilic nucleoli in most cells, microvascular proliferation phenomena (indicated by arrow),  $\times 400$ ; в – increased mitotic activity (the figure of mitosis is indicated by an arrow),  $\times 400$ ; г – invasion of the tumor (\*) into soft tissues up to the mesh layer of the dermis. Overlying skin structures with atrophy and sclerosis, focal diffuse lymphocytic infiltration (indicated by arrow),  $\times 100$

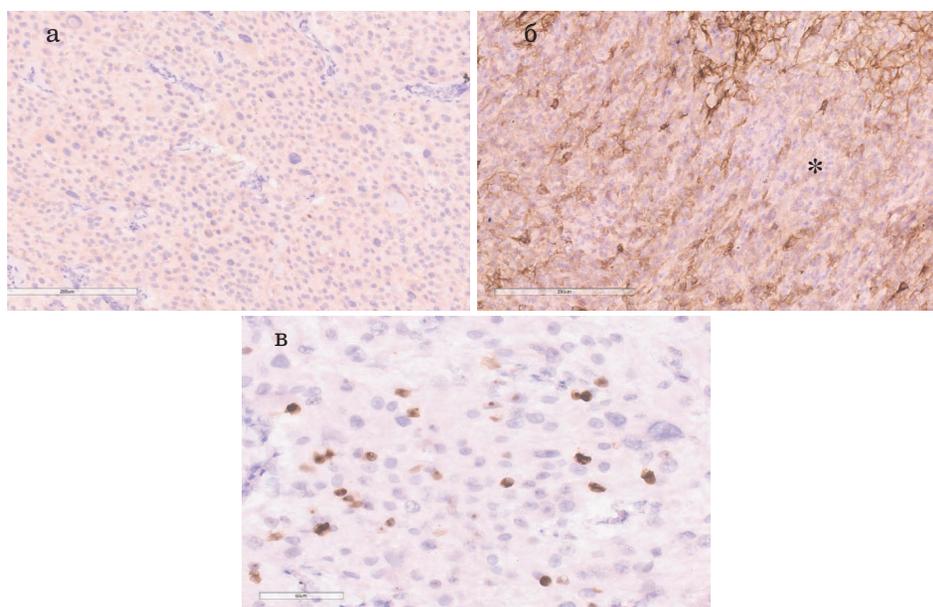
в части сосудов явления гиалиноза стенок, полнокровие сосудов. Митотическая активность повышенная: обнаружено 11 фигур митоза в 10 полях зрения при увеличении  $\times 400$  (рис. 2, в), также визуализированы единичные очаги спонтанных некрозов.

При проведении иммуногистохимического исследования (ИГХ) у пациента выявлена слабопозитивная фокальная цитоплазматическая экспрессия ЕМА, отмечались крупные очаги потери (рис. 3, а), также обнаружено сильное очагово-диффузное окрашивание антителом к SSTR2 (рис. 3, б), наблюдались очаги потери окрашивания (общий пул окрашенных клеток

среза составил 73 %). Уровень пролиферативной активности по индексу ядерного мечения антителом к Ki67 у пациента составил 8–16 % (рис. 3, в), с очагами повышения до 20 %.

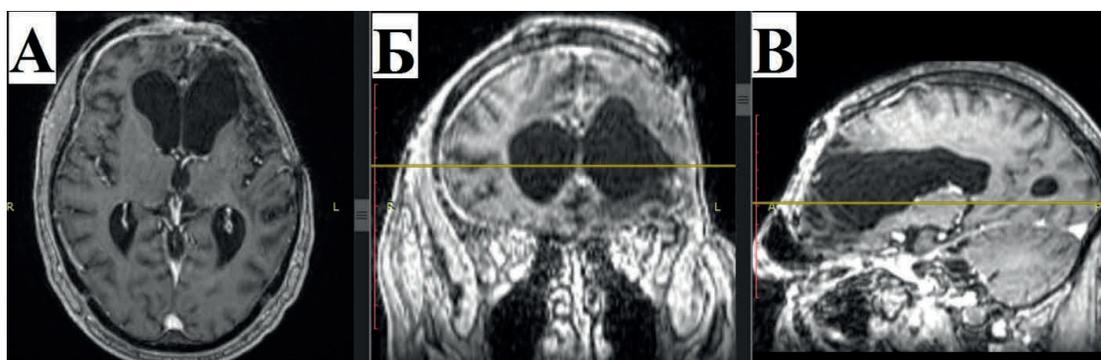
Таким образом, по совокупности обнаруженных гистологических и иммуногистохимических данных у пациента имеет место анапластическая менингиома. ICD-O code 9530/3, Grade III, уровень пролиферативной активности по Ki-67 – 18–20 %.

На контрольной МРТ – состояние после тотального удаления интра-экстракраниальной менингиомы парасагитальной локализации слева (рис. 4).



**Рис. 3.** Результаты ИГХ-реакций: а – слабопозитивная цитоплазматическая экспрессия опухолевыми клетками ЕМА, ув.  $\times 200$ ; б – очагово-диффузное цитоплазматическое окрашивание антителом к SSTR2, очаги потери окрашивания (\*), ув.  $\times 200$ ; в – уровень пролиферативной активности по индексу ядерного мечения антителом к Ki-67 14 %, ув.  $\times 400$

**Fig. 3.** Results of immunohistochemical reactions: а – weakly positive cytoplasmic expression by EMA tumor cells,  $\times 200$ ; б – focal diffuse cytoplasmic staining with an antibody to SSTR2, foci of staining loss (\*),  $\times 200$ ; в – the level of proliferative activity according to the index of nuclear labeling with an antibody to Ki-67 is 14 %,  $\times 400$



**Рис. 4.** МРТ головного мозга пациента П., 64 лет, с внутривенным контрастным усилением (послеоперационный контроль): а – аксиальная проекция; б – коронарная проекция; в – сагиттальная проекция

**Fig. 4.** MRI of the brain of patient P., 64 years old, with intravenous contrast enhancement: а – axial projection; б – coronal projection; в – sagittal projection

Пациент выписан в удовлетворительном состоянии (по шкале Карновского – 80 баллов) с рекомендацией обязательного проведения лучевой терапии. Однако радиотерапию пациент не получил.

На контрольной МРТ головного мозга от 02.06.2023: картина зон патологического накопления контрастного препарата по твердой мозговой оболочке (ТМО) в передних конвексимальных отделах правой лобной области и в передних наружных отделах правой лобной области (рис. 5).

Учитывая анамнез заболевания (неоднократное рецидивирование после проведения комбинированного лечения), гистологическое заключение (анapластическая менингиома), современные клинические рекомендации RUSSCO и NCCN, пациенту инициировано проведение химиотерапии (ХТ) по схеме: Бевацизумаб 5–10 мг/кг в 1-й и 15-й дни цикла, цикл – 28 дней.

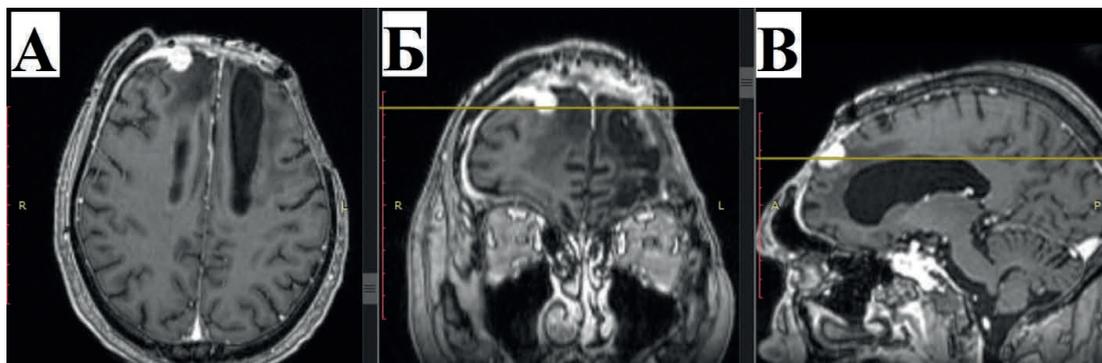
28.07.2023 пациенту выполнено первое введение Бевацизумаба (600 мг). Перенес удовлетворительно. Далее проведено 10 введений Бевацизумаба по вышеуказанной схеме.

На контрольной МРТ головного мозга от 10.01.2024 данных за прогрессию неопластического процесса нет, отмечается стабилизация (рис. 6).

Безрецидивный период на январь 2024 г. у пациента составляет 24 недели, а общая выживаемость составляет 512 недель. Приведенный клинический пример демонстрирует эффективность современной таргетной терапии в лечении пациента с рецидивирующей анапластической менингиомой; безусловно, будет продолжено дальнейшее наблюдение в катамнезе.

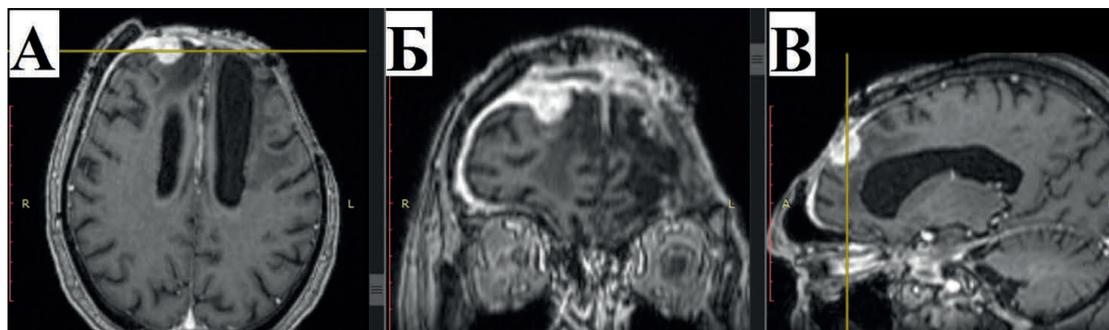
### Обсуждение

Несмотря на современные технологии и возможности нейрохирургии, значительно повы-



**Рис. 5.** МРТ головного мозга пациента П., 64 лет, с внутривенным контрастным усилением от 02.06.2023: а – аксиальная проекция; б – коронарная проекция; в – сагиттальная проекция

**Fig. 5.** MRI of the brain of patient P., 64 years old, with intravenous contrast enhancement 02.06.2023: а – axial projection; б – coronal projection; в – sagittal projection



**Рис. 6.** МРТ головного мозга пациента П., 64 лет, с внутривенным контрастным усилением от 10.01.2024: а – аксиальная проекция; б – коронарная проекция; в – сагиттальная проекция

**Fig. 6.** MRI of the brain of patient P., 64 years old, with intravenous contrast enhancement: а – axial projection; б – coronal projection; в – sagittal projection

шающие качество жизни пациентов и снижающие процент послеоперационной летальности, проблема лечения рецидивирующих менингиом остается актуальной и до конца не решенной. Менингиомы Grade II в 30,3 % случаев рецидивируют в течение 3 лет после постановки диагноза, а анапластические менингиомы прогрессируют в 78 % случаев в течение первого года после операции [26–28].

В ряде фундаментальных работ была отмечена значительная роль VEGF в пролиферации и росте менингиом [29]. Проведенные клинические исследования продемонстрировали высокую эффективность ингибиторов VEGF в лечении пациентов с менингиомами [30].

С 2023 г., согласно рекомендациям RUSSCO и NCCN, мы начали проводить специфическое противоопухолевое лечение пациентам с рецидивирующими менингиомами. Представленное клиническое наблюдение является первым нашим «опытом» химиотерапевтического лечения пациента с рецидивирующей анапластической менингиомой. Назначение Бевацизумаба позволило стабилизировать неопластический процесс у данного пациента. Планируется продолжить проведение специфического противоопухолевого лечения данному пациенту с проведением контрольной МРТ головного мозга раз в 2–3 месяца. Также планируются набор группы пациентов с рецидивирующими менингиомами и проведение системного лечения.

## Заключение

Несомненно, хирургическое лечение остается ведущим для пациентов с менингиомами. Специфическое противоопухолевое лечение станет составляющей частью комплексного лечения для пациентов с рецидивирующими менингиомами Grade II–III. Эффективность и безопасность терапии Бевацизумабом уже доказана в ряде исследований у пациентов с различными онкологическими заболеваниями. Проведение ХТ у группы больных с рецидивирующими менингиомами позволяет добиться стабилизации неопластического процесса и, соответственно, предотвращает проведение повторного хирургического лечения, сопряженного с развитием осложнений и снижением качества жизни пациентов.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов. **Conflict of interest.** The author declares no conflict of interest.

**Финансирование.** Работа выполнена в рамках государственного задания № 123021000128-4 «Разработка новой технологии лечения больных вторичными новообразованиями головного мозга и рецидивирующими менингиомами». **Financing.** The work was carried out as part of the state assignment No. 123021000128-4 “Development of a new technology for treating patients with secondary brain tumors and recurrent meningiomas”.

**Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики.** Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании. Исследование выполнено в соответствии с требованиями Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации (в ред. 2013 г.). **Compliance with patient rights and principles of bioethics.** All patients gave written informed consent to participate in the study. The study was carried out in accordance with the requirements of the World Medical Association Declaration of Helsinki (updated in 2013).

## Литература / References

1. Roland G., Pantelis S., Michael D. et al. EANO guideline on the diagnosis and management of meningiomas. *Neurooncol.* 2021;23(11):1821–1834. Doi: <https://doi.org/10.1093/neuonc/noab150>.
2. Priya K., Sean A., Roxanne T. et al. A multi-institutional phase II trial of bevacizumab for recurrent and refractory meningioma. *Neurooncol Adv.* 2022;4(1):1–10. Doi: <https://doi.org/10.1093/nojnl/vdac123>.
3. Maximilian J., Anna S., Priscilla K., Matthias P. Emerging systemic treatment options in meningioma. *J Neurooncol.* 2023; 161(2):245–258. Doi: <http://doi.org/10.1007/s11060-022-04148-8>.
4. Ostrom Q. T., Patil N., Cioffi G., Waite K., Kruchko C., Barnholtz-Sloan J. S. CBTRUS Statistical Report: Primary Brain and Other Central Nervous System Tumors Diagnosed in the United States in 2013–2017. *Neuro-Oncology.* 2020;22(1):1–96. Doi: <https://doi.org/10.1093/neuonc/noaa200>.
5. Куканов К. К., Воробьева О. М., Забродская Ю. М. и др. Интракраниальные менингиомы: клинико-интраскопические и патоморфологические причины рецидивирования с учетом современных методов лечения (обзор литературы) // Сибир. онкол. журн. 2022. Т. 21, № 4. С. 110–123. [Kukanov K. K., Vorobyova O. M., Zabrodskaya Yu. M., Potemkina E. G., Ushanov V. V., Tastanbekov M. M., Ivanova N. E. Intracranial meningiomas: clinical, intrascopic and pathomorphological causes of recurrence (literature review). *Siberian journal of oncology.* 2022;21(4):110–123. (In Russ.)]. Doi: <https://doi.org/10.21294/1814-4861-2022-21-4-110-123>.
6. Куканов К. К., Ушанов В. В., Забродская Ю. М. и др. Пути персонализации лечения пациентов с рецидивом и продолженным ростом интракраниальных менингиом // Рос. журн. персонализированной медицины. 2023. Т. 3, № 3. С. 48–63. [Kukanov K. K., Ushanov V. V., Zabrodskaya Yu. M., Tastanbekov M. M., Vorobyova O. M., Sitovskaya D. A., Dikonenko M. V. Ways to personalize the treatment of patients with relapse and continued growth of intracranial meningiomas. *Russian*

- Journal for Personalized Medicine. 2023;3(3):48–63. (In Russ.)). Doi: <https://doi.org/10.18705/2782-38062023-3-3-48-63>.
7. Свидетельство о государственной регистрации базы данных № RU 2023621571. Регистр пациентов с рецидивом и продолженным ростом интракраниальных менингиом / Куканов К. К., Ушанов В. В., Воинов Н. Е. 02.05.2023. [Certificate of state registration of the database No. RU 2023621571. Register of patients with recurrence and continued growth of intracranial meningiomas; Kukanov K. K., Ushanov V. V., Voinov N. E. 02.05.2023. (In Russ.)]. EDN: <https://elibrary.ru/vbrsbm>.
  8. *Violaris K., Katsarides V., Sakellariou P.* The Recurrence Rate in Meningiomas: Analysis of Tumor Location, Histological Grading, and Extent of Resection. *Open J Modern Neurosurg.* 2012;(2):6–10. Doi: <https://doi.org/10.4236/ojmn.2012.21002>.
  9. *Kotecha R. S., Pascoe E. M., Rushing E. J., Rorke-Adams L. B., Zwerdling T., Gao X., Li X., Greene S., Amirjamshidi A., Kim S. K., Lima M. A., Hung P. C., Lakhadar F., Mehta N., Liu Y., Devi B. I., Sudhir B. J., Lund-Johansen M., Gjerris F., Cole C. H., Gottardo N. G.* Meningiomas in children and adolescents: a meta-analysis of individual patient data. *Lancet Oncol.* 2011;12(13):1229–1239. Doi: [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(11\)70275-3](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(11)70275-3).
  10. *Huntoon K., Toland A. M. S., Dahiya S.* Meningioma: a review of clinicopathological and molecular aspects. *Front Oncol.* 2020;10(10):1–14. Doi: <https://doi.org/10.3389/fonc.2020.579599>.
  11. *Commins D., Atkinson R., Burnett M.* Review of meningioma histopathology. *Neurosurg Focus.* 2007;23(4):1–9. Doi: <https://doi.org/10.3171/FOC-07/10/E3>.
  12. *Brastianos P., Galanis E., Butowski N.* et al. Advances in multidisciplinary therapy for meningiomas. *Neuro Oncol.* 2019;21(1):118–131. Doi: <http://doi.org/10.1093/neuonc/noy136>.
  13. *Chen R., Aghi M. K.* Atypical meningiomas. *Handb Clin Neurol.* 2020;(170):233–244. Doi: <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-822198-3.00043-4>.
  14. *Debus J., Wuendrich M., Pirzkall A.* et al. High efficacy of fractionated stereotactic radiotherapy of large base-of-skull meningiomas: long-term results. *J Clin Oncol.* 2001;19(15):3547–3553. Doi: <https://doi.org/10.1200/JCO.2001.19.15.3547>.
  15. *Cao X., Hao S., Wu Z.* et al. Treatment Response and Prognosis After Recurrence of Atypical Meningiomas. *World Neurosurg.* 2015;84(4):1014–1019. Doi: <https://doi.org/10.1016/j.wneu.2015.05.032>.
  16. *Al-Rashed M., Foshay K., Abedalthagafi M.* Recent Advances in Meningioma Immunogenetics. *Front Oncol.* 2020;(9):1472. Doi: <https://doi.org/10.3389/fonc.2019.01472>.
  17. *Chamberlain M. C., Tsao-Wei D. D., Groshen S.* Temozolomide for treatment-resistant recurrent meningioma. *Neurology.* 2004;62(7):1210–1212. Doi: <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000118300.82017.f4>.
  18. *Chamberlain M. C., Tsao-Wei D. D., Groshen S.* Salvage chemotherapy with CPT-11 for recurrent meningioma. *J Neurooncol.* 2006;78(3):271–276. Doi: <https://doi.org/10.1007/s11060-005-9093-x>.
  19. *Chamberlain M. C.* Adjuvant combined modality therapy for malignant meningiomas. *J Neurosurg.* 1996;84(5):733–736. Doi: <https://doi.org/10.3171/jns.1996.84.5.0733>.
  20. *Raizer J., Grimm S., Rademaker A.* et al. A phase II trial of PTK787/ZK 222584 in recurrent or progressive radiation and surgery refractory meningiomas. *J Neurooncol.* 2014;117(1):93–101. Doi: <https://doi.org/10.1007/s11060-014-1358-9>.
  21. *Kaley T., Wen P., Schiff D.* et al. Phase II trial of sunitinib for recurrent and progressive atypical and anaplastic meningioma. *Neuro Oncol.* 2015;17(1):116–121. Doi: <https://doi.org/10.1093/neuonc/nou148>.
  22. *André F., Ciruelos E., Juric D.* et al. Alpelisib plus fulvestrant for PIK3CA-mutated, hormone receptor-positive, human epidermal growth factor receptor-2-negative advanced breast cancer: final overall survival results from SOLAR-1. *Ann Oncol.* 2020;32(2):208–217. Doi: <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2020.11.011>.
  23. *Findakly S., Choudhury A., Daggubati V.* et al. Meningioma cells express primary cilia but do not transduce ciliary hedgehog signals. *Acta Neuropathol.* 2020;8(1):114. Doi: <https://doi.org/10.1186/s40478-020-00994-7>.
  24. *Nassiri F., Liu J., Patil V.* et al. A clinically applicable integrative molecular classification of meningiomas. *Nature.* 2021;597(7874):119–125. Doi: <https://doi.org/10.1038/s41586-021-03850-3>.
  25. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®). Central Nervous System Cancer. 2023; Ver. 1. URL: <https://www.nccn.org/> [Accessed 03 March 2024].
  26. *Li Y., Veliceasa D., Lamano J.* et al. Systemic and local immunosuppression in patients with high-grade meningiomas. *Cancer Immunol Immunother.* 2019;68(6):999–1009. Doi: <https://doi.org/10.1007/s00262-019-02342-8>.
  27. *Barani I., Parsa A.* Adaptive hybrid surgery: feasibility of planned subtotal resection of benign skull base tumors followed by radiosurgery to minimize morbidity without compromising tumor control. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2012;84(3):278–279. Doi: <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2012.07.726>.
  28. *Olar A., Wani K., Wilson C.* et al. Global epigenetic profiling identifies methylation subgroups associated with recurrence-free survival in meningioma. *Acta Neuropathol.* 2017;133(3):431–444. Doi: <https://doi.org/10.1007/s00401-017-1678-x>.
  29. *Shah N., Tancioni I., Ward K.* et al. Analyses of merlin/NF2 connection to FAK inhibitor responsiveness in serous ovarian cancer. *Gynecol Oncol.* 2014;134(1):104–111. Doi: <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2014.04.044>.
  30. *Goodwin J., Crowley J., Eyre H., Stafford B., Jaeckle K., Townsend J.* A phase II evaluation of tamoxifen in unresectable or refractory meningiomas: a Southwest Oncology Group study. *J Neurooncol.* 1993;15(1):75–77. Doi: <http://doi.org/10.1007/BF01050266>.
  31. Химиотерапия в комплексном лечении внутричерепных анапластических менингиом / М. В. Григорян, В. Е. Олюшин, А. Ю. Улитин, М. В. Мацко // Рос. нейрохирург. журн. им. проф. А. Л. Поленова. 2011. Т. 3, № 4. С. 6–11. [Grigoryan M. V., Olyushin V. E., Ulitin A. Yu., Matsko M. V. Chemotherapy in the complex treatment of intracranial anaplastic meningiomas. Russian neurosurgical journal named after professor A. L. Polenov. 2011; 3(4):6–11. (In Russ.)]. EDN: <https://elibrary.ru/rcqbmw>.
  32. *Lou E., Sumrall A. L., Turner S.* et al. Bevacizumab therapy for adults with recurrent/progressive meningioma: a retrospective series. *J Neurooncol.* 2012;(109):63–70. Doi: <https://doi.org/10.1007/s11060-012-0861-0>.
  33. *Reardon D., Norden A., Desjardins A.* et al. Phase II study of Gleevec® plus hydroxyurea (HU) in adults with progressive or recurrent meningioma. *J Neurooncol.* 2012;(106):409–415. Doi: <https://doi.org/10.1007/s11060-011-0687-1>.
  34. *Shih K., Chowdhary S., Rosenblatt P.* et al. A phase II trial of bevacizumab and everolimus as treatment for patients with refractory, progressive intracranial meningioma. *J Neurooncol.* 2016;(129):281–288. Doi: <https://doi.org/10.1007/s11060-016-2172-3>.
  35. *Mazza E., Brandes A., Zanon S.* et al. Hydroxyurea with or without imatinib in the treatment of recurrent or progressive meningiomas: a randomized phase II trial by Gruppo Italiano Cooperativo di Neuro-Oncologia (GICNO). *Cancer Chemother Pharmacol.* 2016;(77):115–120. Doi: <https://doi.org/10.1007/s00280-015-2927-0>.

36. *Preusser M., Silvani A., Le Rhun E. et al.* Trabectedin for recurrent WHO grade 2 or 3 meningioma: a randomized phase II study of the EORTC Brain Tumor Group (EORTC-1320-BTG). *Neuro Oncol.* 2022. Doi: <https://doi.org/10.1093/neuonc/noab243>.

37. *Belanger K., Ung T. H., Damek D. et al.* Concomitant Temozolomide plus radiotherapy for high-grade and recurrent meningioma: a retrospective chart review. *BMC Cancer.* 2022;(22):367. Doi: <https://doi.org/10.1186/s12885-022-09340-7>.

### Сведения об авторах

*Константин Константинович Куканов* – кандидат медицинских наук, врач-нейрохирург высшей квалификационной категории нейрохирургического отделения № 4, старший научный сотрудник группы стереотаксической и функциональной нейрохирургии НИЛ нейроонкологии Российского научно-исследовательского нейрохирургического института им. проф. А. Л. Поленова – филиала Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр имени В. А. Алмазова» (Санкт-Петербург, Россия);

*Софья Сергеевна Скляр* – кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник НИЛ нейроонкологии, врач-нейрохирург, онколог Российского научно-исследовательского нейрохирургического института им. проф. А. Л. Поленова – филиала Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр имени В. А. Алмазова» (Санкт-Петербург, Россия);

*Дарья Александровна Ситовская* – врач-патологоанатом, научный сотрудник НИЛ патоморфологии нервной системы Российского научно-исследовательского нейрохирургического института им. проф. А. Л. Поленова – филиала Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр имени В. А. Алмазова» (Санкт-Петербург, Россия);

*Константин Александрович Самочерных* – доктор медицинских наук, профессор Российской академии наук, врач-нейрохирург высшей квалификационной категории отделения нейрохирургии для детей № 7, директор

Российского научно-исследовательского нейрохирургического института им. проф. А. Л. Поленова – филиала Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр имени В. А. Алмазова» (Санкт-Петербург, Россия);

*Константин Иванович Себелев* – доктор медицинских наук, профессор, заведующий отделением лучевой диагностики № 4, ведущий научный сотрудник НИЛ патоморфологии нервной системы Российского научно-исследовательского нейрохирургического института им. проф. А. Л. Поленова – филиала Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр имени В. А. Алмазова» (Санкт-Петербург, Россия);

*Михаил Викторович Диконенко* – врач-нейрохирург, младший научный сотрудник группы стереотаксической и функциональной нейрохирургии НИЛ нейроонкологии Российского научно-исследовательского нейрохирургического института им. проф. А. Л. Поленова – филиала Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр имени В. А. Алмазова» (Санкт-Петербург, Россия);

*Виктор Емельянович Олюшин* – доктор медицинских наук, профессор, заслуженный врач России, врач-нейрохирург высшей квалификационной категории, главный научный сотрудник НИЛ нейроонкологии Российского научно-исследовательского нейрохирургического института им. проф. А. Л. Поленова – филиала Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр имени В. А. Алмазова» (Санкт-Петербург, Россия).

### Information about the authors

*Konstantin K. Kukanov* – Cand. of Sci. (Med.), Neurosurgeon of the Highest Qualification Category of the Neurosurgical Department No. 4, Senior Researcher at the Institute of Neuro-Oncology, Polenov Neurosurgery Institute – the branch of Almazov National Medical Research Centre (St. Petersburg, Russia);

*Sofia S. Sklyar* – Cand. of Sci. (Med.), Neurosurgeon, Oncologist, Senior Researcher at the Research Laboratory of Neurooncology, Polenov Neurosurgery Institute – the branch of Almazov National Medical Research Centre (St. Petersburg, Russia);

*Daria A. Sitovskaya* – Pathologist, Research Fellow at the Research Institute of Pathomorphology of the Nervous System, Polenov Neurosurgery Institute – the branch of Almazov National Medical Research Centre (St. Petersburg, Russia);

*Konstantin A. Samochernykh* – Dr. of Sci. (Med.), Professor of the Russian Academy of Sciences, Neurosurgeon of the Highest Category at the Department of Neurosurgery for Children No. 7, Director, Polenov Neurosurgery Institute –

the branch of Almazov National Medical Research Centre (St. Petersburg, Russia);

*Konstantin I. Sebelev* – Dr. of Sci. (Med.), Full Professor, Head at the Department of Radiation Diagnostics No. 4, Leading Researcher at the Institute of Pathomorphology of the Nervous System, Polenov Neurosurgery Institute – the branch of Almazov National Medical Research Centre (St. Petersburg, Russia);

*Michail V. Dikonenko* – Neurosurgeon, Junior Research Fellow of the Stereotactic and Functional Neurosurgery Group at the Research Institute of Neuro-Oncology, Polenov Neurosurgery Institute – the branch of Almazov National Medical Research Centre (St. Petersburg, Russia);

*Victor E. Olyushin* – Dr. of Sci. (Med.), Full Professor, Honored Doctor of Russia, Neurosurgeon of the Highest Qualification Category, Chief Researcher at the Institute of Neuro-Oncology, Polenov Neurosurgery Institute – the branch of Almazov National Medical Research Centre (St. Petersburg, Russia).

Принята к публикации 06.05.2024

Accepted 06.05.2024