

**ДИФФЕРЕНЦИРОВАННЫЕ ПОДХОДЫ К ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОМУ  
ЛЕЧЕНИЮ БОЛЬНЫХ МЕНИНГИОМАМИ**

**Юрий Климентьевич Батороев<sup>1</sup>, Юрий Федорович Ермоляев<sup>1</sup>,  
Владимир Алексеевич Сороковиков<sup>2</sup>**

<sup>1</sup>Иркутский государственный институт усовершенствования врачей, 664079, Иркутск, Юбилейный, 100, e-mail: ybatoroev@mail.ru, <sup>2</sup>Клиника ГУ «Научный центр реконструктивной и восстановительной хирургии СО РАМН», 664003, Иркутск, ул. Борцов Революции, 1

**Реферат.** Предложен междисциплинарный подход к выработке лечебной тактики у больных менингиомами с учетом их биологических особенностей, предусматривающий обеспечение преемственности и соответствия современным стандартам лечения на всех этапах. Разработаны оригинальный формализованный бланк-направление для патоморфологического исследования удаленных менингиом и таблица морфологических критериев злокачественности менингиом. Представлен фрагмент раздела лионской ВОЗ-классификации опухолей ЦНС 2007 года в части менингиом.

**Ключевые слова:** менингиома, морфологическая диагностика, рецидивирование, ангиогормональное лечение.

МЕНИНГИОМАЛЫ АВЫРУЛАРНЫ ОПЕРАЦИЯД•Н  
СО• Д•ВАЛАУГА ДИФФЕРЕНЦИАЛЬ ЯКЫН КИЛУ

Юрий Клементьевич Батороев<sup>1</sup>, Юрий Федорович  
Ермоляев<sup>1</sup>, Владимир Алексеевич Сороковиков<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Иркутск д•үлт табибларны• белемен камилл•штеру  
институты, 664079, Иркутск ш•h•ре, Юбилей урамы,  
100-йорт, e-mail: ybatoroev@mail.ru,

<sup>2</sup>Россия медицина ф•нн•ре академиясөне• НЦ РВХ ВСНЦ  
СО д•үлт учреждениесе клиникасы, 664003, Иркутск,  
Революция көр•шчел•ре урамы, 1

Менингиомалы авыруларны аларны• биологик үзенч•лекл•рен ис•пк• алып д•валау тактикасын булдыруға дисциплинаара якын килу т•къдим ител•. Бу юн•леш д•валауны• барлық этапларында заманча стандартларга •авап бирүне h•м д•вамчанлық саклауын күзд• тата. Алып ташланған менингиомаларны морфологик яктан ейр•нү очен үзенч•лекле формальь•штерелг•н бланк-юллама, шулай ук менингиомаларны• яман сыйфатлы булу-булмавын билгел•у очен морфологик критерийлар таблицасы h•м үз•к нерв системасы шешіл•ре тасвирланған Лион Бетендөнья С•лам•тлек саклау Оешмасы классификациясенн•н менингиомалар бүлегене• т•р•ем•се берил•.

*Топ тошенч•т•р:* менингиома, морфологик диагностика, рецидивлаштыру, ангиогормональ д•валау.

**DIFFERENTIAL APPROACHES TO AFTER-SURGERY  
TREATMENT OF PATIENTS WITH MENINGIOMAS**

Jury Klementjevich Batoroev<sup>1</sup>, Jury Fedorovich Ermolaev<sup>1</sup>,  
Vladimir Alexeevich Sorokovikov<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Irkutsky State Institute of doctors' perfection  
664079, Irkutsk, Jubilee pr., 100, e-mail: ybatoroev@mail.ru  
<sup>2</sup>Clinic of the Russian Academy of medical Sciences, 664003,  
Irkutsk, Revolution Fighters street, 1

Multidisciplinary approach is offered for medical tactics among patients with meningiomas, considering their biological particularities and providing continuity and correspondence to

modern therapeutic standards at all stages. The original formalized form was designed for pathomorphological study of removed meningiomas, as well as the table of the morphological criteria of meningioma malignancy. Also translation of the meningioma section was performed from WHO classification of tumors of the central nervous system.

**Key words:** meningioma, morphological diagnostics, recurrence, ant hormone treatment.

Несмотря на хорошие ближайшие результаты лечения менингиом, частота встречаемости которых варьирует от 13 до 22% всех опухолей ЦНС [5, 6, 21], по-прежнему весьма актуальна проблема их рецидивирования. Типические менингиомы, имеющие первую степень морфологической злокачественности (G-I), дают рецидивы в 15% случаев, атипичные (G-II) — в 34%, анапластические (G-III) — от 75 до 100% [3—5, 10, 11, 13, 20]. Смертность от менингиом составляет 6% от смертности всех опухолей ЦНС [5, 9]. Рецидивирование, часто неоднократное, и последующая смертность немало обусловлены отсутствием преемственности в тактике ведения оперированных больных среди нейрохирургов, неврологов и онкологов. Частота заболеваемости менингиомами колеблется от менее 1 до 5,5 случая на 100 тысяч населения в год [10, 11]. Таким образом, ориентируясь на цифру 3 случая в год, специалисты НИИ нейрохирургии им. Н.Н. Бурденко [3] подсчитали, что только в Москве ежегодно заболевают внутристернальными менингиомами около 300 человек, в Иркутской области — 60. Для России в целом эта цифра составляет 4500. Заболевают преимущественно женщины трудоспособного возраста от 40 до 60 лет [5, 23].

Только оперировавший менингиому нейрохирург имеет представление о полноте

## ДИФФЕРЕНЦИРОВАННЫЕ ПОДХОДЫ К ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОМУ ЛЕЧЕНИЮ БОЛЬНЫХ МЕНИНГИОМАМИ

удаления опухоли, но объективное отражение о радикальности операции в справке, выдаваемой на руки пациенту, как правило, отсутствует. Большинство исследующих удаленную опухоль патологов в своем гистологическом заключении ограничиваются констатацией факта наличия менингиомы с формальным описанием её варианта (например, менинготелиоматозный), однако при этом не указывают степень злокачественности опухоли — G (grading). Если же все-таки дают указание на «атипию» или «анаплазию», то часто без объективных критериев; не проводят оценку инвазии опухолевой ткани в веществе мозга, синусы, кости. Многие патогистологи продолжают пользоваться устаревшими классификациями. Но в большинстве случаев нейрохирурги не дают в справке, выдаваемой пациенту на руки, даже и такого, неполного гистологического заключения. Рекомендации пациенту при выписке из стационара обычно сводятся к наблюдению у невролога поликлиники. На учет в онкодиспансере ставят пациентов только с атипическими (G-II) и анапластическим (G-III) менингиомами. Больные же с типическими (формально доброкачественными) менингиомами (G-I) учету зачастую не подлежат согласно приказу МЗ РФ № 135 «О совершенствовании системы Государственного ракового регистра» от 19.04.1999 г. При формально «правильном» с точки зрения трактовки документов подходе это неверно из-за некоторых особенностей менингиом. Каковы же особенности биологии менингиом, из-за которых, на наш взгляд, необходимо регистрировать и ставить на учет в онкодиспансере всех пациентов, оперированных по поводу менингиомы? Такими особенностями являются возможность рецидивирования всех типов менингиом (частота рецидивирования указана выше) и инфильтративный рост, а иногда даже и метастазирование некоторых морфологически сугубо «доброкачественных» вариантов типических менингиом [1, 12, 17, 22]. Эти хорошо известные факты и по сей день не получили обоснованного объяснения.

Комментируя патогистологическую классификацию менингиом (табл.1), мы должны обратить внимание на большое количество их вариантов и типов. Во-первых, по формально-морфологическим признакам все они дифференцированы на пятнадцать гистологических вариантов, а во-вторых, по биологическому поведению их делят на три группы — типические, атипические и

Таблица 1  
ВОЗ-классификация менингиом  
(D.N. Louis, H. Ohgaki, O.D. Wistler, W. Cavenee, 2007)

Опухоли из менинготелиальных клеток	Код	G=
Типическая менингиома	9530/0	I
менинготелиоматозная	9531/0	I
фиброзная	9532/0	I
переходная	9537/0	I
псаммоматозная	9533/0	I
ангiomатозная	9534/0	I
микрокистозная	9530/0	I
секреторная	9530/0	I
с обилием лимфоцитов	9530/0	I
метапlastическая	9530/0	I
Атипическая	9539/1	II
хордоидная	9538/1	II
светлоклеточная	9538/1	II
Анапластическая	9530/3	III
рабдоидная	9538/3	III
папиллярная	9538/3	III

**Примечание.** Каждая самостоятельная онконозологическая единица имеет четырехзначный код МКБ/О, а через косую линию указывается степень её злокачественности (0 — доброкачественная опухоль, 1 — опухоль промежуточной степени злокачественности, или локально агрессивная, или редко метастазирующая, 2 — карцинома «in situ», 3 — злокачественная опухоль).

анапластические, что соответствует возрастающим G (по четырёхбалльной системе, принятой экспертами ВОЗ для опухолей ЦНС). Типических менингиом выделено девять вариантов, атипических и анапластических — по три. Девять гистологических вариантов типических менингиом (G=I) имеют невысокий пролиферативный потенциал, схожее биологическое поведение и одинаковый, довольно благоприятный прогноз [4, 18]. Как правило, в клетках типических менингиом определяется выраженная экспрессия рецепторов прогестерона, не выявляются рецепторы эстрогенов и андрогенов [7, 8]. Даже при радикальном удалении типической менингиомы существует риск возможного рецидива [11]. К атипическим менингиомам (G=II) относят собственно атипическую менингиому и приравненные к ней светлоклеточную и хордоидную менингиомы. Все они обладают более высоким пролиферативным потенциалом, индекс мечения Ki-67 колеблется от 3 до 5% [16] и слабой экспрессией рецепторов прогестерона. Клинически они более агрессивны и склонны к рецидивированию [3, 10]. Анапластической менингиоме (9530/3) вместе с рабдоидной и папиллярной (9538/3) присвоена третья степень злокачественности (G=III) из четырех возможных.

Их пролиферативный потенциал намного выше, а индекс мечения Ki-67 превышает 10% [15], отсутствует экспрессия прогестероновых рецепторов [8] и нередко выявляют андрогеновые рецепторы; очень высока вероятность рецидива [18]. Особенности патоморфологии менингиом и критерии их злокачественности суммированы в табл. 2, составленной на основании анализа работ нейроморфологов НИИ нейрохирургии им. Н.Н. Бурденко [4], клиники Мэйо [19, 20], а также наших собственных исследований [2]. Следует отметить, что типические менингиомы чаще бывают у пожилых женщин, атипические и анапластические, — у мужчин более молодого возраста [3].

Таблица 2

**Морфологические критерии градации степени злокачественности менингиом**

Признаки	Типические (G=I)	Атипические (G=II)	Анапласти- ческие (G=III)
Ядерный плеоморфизм	нет или выражен слабо	умеренный	выраженный
Выступающие нуклеолы	нет	встречаются	100%
Некрозы	нет	нет	100%
Папиллярные структуры	нет	нет	могут быть
МИ	<3-4/ 10 ПЗБУ	4-5/10 ПЗБУ	> 5/10 ПЗБУ
Индекс мечения Ki-67	1—2%	3—5%	5—10% и выше
PrR	положит.	слабо положит.	отрицат.
AnR	отрицат.	отрицат.	положит.
Частота рецидивирования	6—15%	22—33%	76—100%

**Примечание.** МИ — митотический индекс, который подсчитывают при световой микроскопии гистологических препаратов, окрашенных гематоксилином-эозином в 10 полях зрения большого увеличения (10 ПЗБУ), что соответствует площади поля зрения = 0,19 мм<sup>2</sup>. Индекс мечения Ki-67 рассчитывают как процент положительно окрашенных ядер при подсчете 1000 ядер. PrR — прогестероновые рецепторы, ER — эстрогеновые, AnR — андрогеновые.

Специалист-патоморфолог в своем заключении должен точно указать гистологический вариант и тип опухоли, а клиницист должен знать, что есть трёхградационная рубрификация степени злокачественности менингиом, отраженная в их названии — типическая (добропачественная, G=I), атипическая (с повышенным потенциалом рецидивирования или метастазирования, G=II) и анапластическая (откровенно злокачественная, G=III). Тактика послеоперационного ведения больных менингиомами определяется как гистотипом удаленной опухоли, степенью её злокачественности, пролиферативным потен-

циалом, гормонорецепторным статусом опухоли (наличия/отсутствия экспрессии половых гормонов — эстрогенов, прогестерона и андрогенов), так и радикальностью проведенной операции. Особое значение имеют такие параметры кинетики клеточного цикла, как митотический индекс и индекс Ki-67. Например, по данным Nakaguchi, логарифм индекса мечения Ki-67 обратно пропорционален времени удвоения объема опухоли и вероятности ее рецидива [16]. С помощью использования известного факта гормоночувствительности менингиом [18] можно добиваться хороших результатов лечения некоторых неоперабельных менингиом антигормонами [1]. В нашей клинике было наблюдение типической менингиомы орбиты с инфильтративным ростом в мягкие ткани периорбитальной зоны, по поводу которой больной был оперирован восемь раз (!) в течение десяти лет и получил облучение в дозе 38 Ги. Исходя из бесперспективности такого лечения и определив методом цитокариометрии доброкачественный характер менингиомы [2], в 1998 г., после интернет-консультации с ведущими специалистами клиники Мэйо (Рочестер, США) по диагностике и лечению менингиом (S. Stafford, A. Perry), мы решили провести антигормональную терапию тамоксифеном (ежедневная доза — 40 мг). У пациента отмечалась стабилизация процесса, не требовавшая хирургического вмешательства на протяжении девяти лет. По поводу этого наблюдения есть публикация в журнале «Новости клинической цитологии России» (№1-2, за 2002 г.) [1].

Мы предлагаем дифференцированный подход к послеоперационному ведению больных, оперированных по поводу менингиомы любой локализации. Суть его сводится к следующему:

- нейрохирург в направлении на патогистологическое исследование опухоли должен указать радикальность удаления менингиомы по шкале Симпсона (I — тумор удален полностью с экскизией dura mater > 2 см от края опухоли, II — ложе опухоли коагулировано, III — опухоль удалена, однако есть инвазия в кость или синус, IV — произведено частичное удаление опухоли, V — опухоль неудалима, выполнена биопсия);

- патологоанатом должен вырезать достаточное количество кусочков из удаленного материала для адекватной оценки строения опухоли, обязательно исследовать периферию

## ДИФФЕРЕНЦИРОВАННЫЕ ПОДХОДЫ К ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОМУ ЛЕЧЕНИЮ БОЛЬНЫХ МЕНИНГИОМАМИ

### Приложение

Направление на гистологическое исследование менингеальной опухоли	Номера кусочков, взятых для исследования .....
Фамилия.....Имя.....Отчество.....	Описание макропрепарата, доставленного на гистологическое исследование.....
Пол — м / ж . Год рождения.....	Количество вырезанных кусочков:.....
№ истории болезни.....протокол операции №.....	из краев опухоли (для определения инвазивного роста).....
Дом. адрес пациента.....	из центра опухоли.....
Лечебное учреждение.....	Алгоритм микроскопического описания:
Отделение.....Леч. врач.....	Ядерный полиморфизм — отсутствует, умеренный, выраженный (подчеркнуть)
Диагноз, с которым больной взят на операцию.....	Участки плотного расположения клеток: да / нет.
Локализация менингеальной опухоли.....	Наличие митозов в 10 полях зрения большого увеличения (ПЗБУ — окуляр 10, объектив 40): одиночные (1-2/ 10 ПЗБУ), редкие (2-3/ 10 ПЗБУ), частые ( более 4-х/ 10ПЗБУ).....
Размеры опухоли.....	Индекс Ki-67.....
Предшествующие состояния:	Наличие некрозов: да / нет
черепно-мозговая травма: да / нет (если «да», то сколько лет назад) .....	Наличие крупных, «выступающих» нуклеол: да / нет.
лучевая терапия в проекции головы-шеи — да / нет.....	Наличие папиллярных структур: да / нет.
лечение женскими половыми гормонами (эстрогены, прогестины) — да / нет, продолжительность .....	Признаки инвазии опухоли в вещество мозга: да / нет.
Радикальность удаления опухоли по шкале Симпсона (подчеркнуть):	Лимфоидная инфильтрация: да / нет (в строме, в паренхиме).....
I — тумор удален полностью с эксцизией dura mater > 2 см от края опухоли,	Микроскопическое описание:
II — ложе опухоли коагулировано,	
III — опухоль удалена, однако есть инвазия в кость или синус,	
IV — произведено частичное удаление опухоли,	
V — опухоль неудалима, выполнена биопсия.	
Дата операции: год..... месяц..... число.....	Заключение: менингиома типическая, атипическая, анапластическая (подчеркнуть)
Фамилия оперировавшего хирурга.....	Врач-патогистолог.....Дата.....

опухоли на предмет инвазивного роста опухоли в окружающие ткани (вещество мозга, мозговые оболочки, серповидный отросток и пр.);

- при гистологическом исследовании следует пользоваться классификацией опухолей ЦНС от 2007 г., применяя рекомендуемые количественные морфологические критерии для учёта пролиферативной активности и гормонорецепторного статуса (табл.2);

- в заключении должны быть указаны гистологический вариант менингиомы, степень её атипии с указанием критериев объективизации (степень плеоморфизма опухолевых клеток и ядер, наличие участков плотного расположения клеток, очагов некроза, крупных, «выступающих» нуклеол);

- нужно определять степень пролиферативной активности путем подсчета количества митозов (МИ) и определения индекса Ki-67, а также экспрессию рецепторов половых гормонов в клетках опухоли (эстрогенов, прогестерона и андрогенов);

- если нейрохирургическая операция и патоморфологическое исследование проводятся не в онкодиспансере, гистологические препараты и парафиновые блоки вместе с выписным эпикризом, протоколом операции и рентге-

новскими снимками следует направить в онкодиспансер для пересмотра, оценки и анализа в сроки, оптимальные для назначения возможной адьювантной химиолучевой или антигормональной терапии (не более чем через один месяц после операции);

- всех без исключения больных с диагностированными менингиомами необходимо поставить на учет в онкодиспансер; разработать план дальнейшего лечения всех оперированных пациентов на консилиуме в составе нейрохирурга, нейроморфолога, онколога-радиолога и химиотерапевта для выработки оптимальной тактики дальнейшего наблюдения или назначения адьювантного лечения.

Мы также предлагаем использовать в совместной работе нейрохирурга и патогистолога разработанный нами специальный бланк-направление на патоморфологические исследования (см. приложение), лицевую сторону которого заполняет нейрохирург (со шкалой Симпсона), обратную — патогистолог (с объективными морфологическими критериями, изложенными в табл.2). Полагаем, что применение таких бланков формализованного заключения значительно облегчит работу как нейрохирурга, так и патоморфолога, будет дисциплинировать

мышление, дает возможность стандартизировать результаты лечения.

Предлагаемый нами междисциплинарный подход к выработке тактики ведения больных менингиомами с учетом их биологических особенностей соответствует требованиям современных стандартов лечения.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Баторов, Ю.К. Интраорбитальная крациофасциальная менингиома — проблемы и ошибки диагностики и лечения // Новости клинической цитологии России. — 2002. — № 1. — С. 27—28.
2. Баторов, Ю.К. Комплексная цитологическая характеристика менингальных опухолей: Дисс. ... канд. мед. наук. — Иркутск, 1999. — 155 с.
3. Козлов, А.В. Биология менингиом: современное состояние проблемы // Вопр. нейрохир. — 2001. — № 1. — С. 32—37.
4. Коршунов, А.Г. Особенности гистологической структуры парасагиттальных менингиом и их влияние на послеоперационное рецидивирование / А.Г. Коршунов, В.В. Тимиргаз, Е.Е. Калинина и др. // Вопр. нейрохир. — 1996. — № 4. — С.10—15.
5. Тиглиев, Г.С. Внутричерепные менингиомы / Г.С. Тиглиев, В.Е. Олюшин, А.Н. Кондратьев. — СПб, 2001 — 555 с.
6. Bondy, M. Epidemiology and etiology of intracranial meningiomas: A review / M. Bondy, Ligon B.L // J. Neuro-Oncology. — 1996. — Vol. 29. — P.198—271.
7. Carroll, R.S. Progesteron and Glucocorticoid Receptor Activation in Meningiomas / R.S. Carroll, J. Zhang, K. Dashner // Neurosurg. — 1995. — Vol. 37, №1. — P. 92—96.
8. Hsu, D.W. Progesteron end estrogen receptors in meningiomas: prognostic considerations/ D.W. Hsu, J.T. Efird, E.T. Hedley-Whyte // J. Neurosurg. — 1997. — Vol. 86. — P. 113—120.
9. Kallio, M. Factors affecting operative and excess long-term mortality in 935 patients with intracranial meningioma / M. Kallio, R. Sankila, T. Hakulinen // Neurosurgery. — 1992. — Vol. 31. — P. 2—12.
10. Kepes, J.J. Meningiomas. Biology, pathology, and differential diagnosis. — New York, Masson, 1982 — 538 с.
11. Louis, D.N. WHO Classification of Tumors of the Central Nervous System / D.N. Louis, H. Ohgaki, O.D. Wistler, W. Cavenee (eds). — WHO Press, Geneva, 2007. — P.164—172.
12. Miller, D.C. Benign metastasizing meningioma. Case report /D.C. Miller, R.G. Ojemann, K.H. Proppe // J. Neurosurg. — 1985. — Vol. 62. — P. 763—766.
13. Miromanoff, R.O. Meningioma: analysis of recurrence and progression following neurosurgical resection / R.O. Miromanoff, D.E. Dosoretz, R.M. Linggood // J. Neurosurg. — 1985. — Vol. 62. — P. 18—24.
14. Montriwiwatchai P. Clinicopathological features predicting recurrence of intracranial meningiomas / P. Montriwiwatchai, V. Kasanticul, C. Taecholarn // J. Med. Assoc. Thail. — 1997. — Vol. 80. — № 7. — P. 473—478.
15. Myong, N.H. Correlation of histopathologic classification with proliferative activity and DNA ploidy in 120 intracranial meningiomas, with spacial reference to atypical meningioma / N.H. Myong, J.G. Chi // J. Korean Medical Sciense. — 1997. — Vol.12. — № 3. — P. 221—227.
16. Nakaguchi, H. Postoperative residual tumor growth of meningioma can be predicted by MIB-1 immunohistochemistry / H. Nakaguchi, T. Fujimaki, A. Matsuno // Cancer. — 1999. — Vol. 85, № 10. — P. 2249—2254.
17. Ng, H.K. Benign metastasizing meningioma / H.K Ng., M.P. Wong., K.W. Chan // Clin. Neurol. — 1990. — Vol. 92. — P.152—154.
18. Olson J.J. Laboratory evidence for the hormonal dependency of meningiomas. Review // Human Reproduction. — 1994. — Vol. 9. — № 1. — P.195—201.
19. Perry, A. Meningioma grading. An analysis of histologic parameter / A. Perry, S.L. Stafford, B.W. Schaithauer // Am. J. Surg. Pathol. — 1997. — Vol. 21. — № 12. — P. 1455—1465.
20. 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, F.B. Meyer, B.W. Schaithauer // Mayo Clin. Proc. — 1998. — Vol. 73, № 10. — P. 936—942.
21. Schoenberg, G.S. The descriptive epidemiology of primary intracranial neoplasms: the Connecticut experience / G.S. Schoenberg, B.W. Christine, J.P. Whismant // Am. J. Epidemiol. — 1976. — Vol. 104. — № 5. — P. 499—510.
22. Som, P.M. «Benign» metastasizing meningiomas / Som P.M., Sacher M., Stronger S.W // Am. J. Neuroradiol. — 1987. — № 8. — P. 127—130.
23. Zulch, K.J. Brain Tumors: Their Biology and Pathology. Translated by A.B. Rothballe and J. Olszewski. — New York, Springer, 1975 — 720 p.

Поступила 17.03.08.

