

УДК 616.8-089-07

АНАЛИЗ РЕЗУЛЬТАТОВ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ И РАДИКАЛЬНОСТИ УДАЛЕНИЯ МЕНИНГИОМ ПО СИМПСОНУ

**Ырысов К.Б., Арстанбеков Н.А., Айдарбекова Ж.,
Эсенбаев Э.И., Сейдельдаев А.Ж.**

*Кыргызская государственная медицинская академия имени И.К. Ахунбаева,
Бишкек, e-mail: keneshbek.yrysov@gmail.com*

Шкала Симпсона для определения объема резекции менингиомы была введена в 1957 г., но в современной нейрохирургии ее полезность уже поставлена под сомнение. Так, сегодня обновления классификации ВОЗ относительно вовлечения мозга и эффективности лучевой терапии при оценке прогностической роли шкалы Симпсона не учитываются. Авторами проведен анализ данных клинического и гистопатологического исследований 157 больных с менингиомами, подвергнутых хирургической резекции в клинике нейрохирургии в период с 2017 по 2022 г. Представлен анализ хирургических протоколов с указанием степени резекции опухоли по классификации Симпсона. В анализе идентифицированы подтипы менингиом, время прогрессирования опухоли и их клинические особенности. Продолжительность наблюдения составила в среднем 38,4 мес. Однофакторный анализ показал более высокую частоту рецидивов менингиом среди мужчин, особенно более молодого возраста, также более высокие баллы по шкалам Симпсона и ВОЗ. В качестве неблагоприятных прогностических факторов при многофакторном анализе явились пожилой возраст, более высокие баллы по шкале ВОЗ и рецидивирующие опухоли. Относительный риск рецидива при использовании различных оценок шкалы Симпсона высокий для IV степени в сравнении со всеми остальными оценками ($p < 0,0001$), но отличия между I и II степенями по шкале Симпсона не было. Частоту рецидивов менингиом позволила снизить адъювантная лучевая терапия. Микрохирургическая тотальная резекция опухоли остается независимым прогностическим фактором с низкой частотой рецидивов при менингиомах. Прогностический эффект радикальной резекции твердой мозговой оболочки сомнителен и должен учитываться при оценке интраоперационного риска радикального лечения.

Ключевые слова: менингиома, классификация по Симпсону, прогноз, выживаемость без прогрессирования, повторение, лучевая терапия

AN ANALYSIS OF SURGICAL MANAGEMENT RESULTS AND RADICALITY OF SIMPSON'S MENINGIOMA REMOVAL

**Yrysov K.B., Arstanbekov N.A., Aydarbekova Zh.,
Esenbayev E.I., Seydeldaev A.Zh.**

*Kyrgyz State Medical Academy named after I. K. Akhunbaev,
Bishkek, e-mail: keneshbek.yrysov@gmail.com*

The Simpson scale for determining the volume of meningioma resection was introduced in 1957, but its usefulness has already been questioned in modern neurosurgery. So, today, updates to the WHO classification regarding brain involvement and the effectiveness of radiation therapy are not taken into account when assessing the prognostic. The authors analyzed data from clinical and histopathological studies of 157 patients with meningiomas who underwent surgical resection at the neurosurgery clinic in the period from 2017 to 2022. The analysis of surgical protocols indicating the degree of tumor resection according to Simpson's classification is presented. The analysis identified subtypes of meningiomas, the time of tumor progression and their clinical features. The duration of follow-up averaged 38.4 months. A single-factor analysis showed a higher incidence of meningioma recurrence among men, especially younger men, as well as higher scores on the Simpson and WHO scales. The unfavorable prognostic factors in the multifactorial analysis were old age, higher scores on the WHO scale and recurrent tumors. The relative risk of recurrence when using different grades of the Simpson scale is high for grade IV compared with all other grades ($p < 0.0001$), but there was no difference between grades I and II on the Simpson scale. The frequency of recurrence of meningiomas was reduced by adjuvant radiation therapy. Microsurgical total tumor resection remains an independent prognostic factor with a low recurrence rate in meningiomas. The prognostic effect of radical resection of the dura mater is questionable and should be taken into account when assessing the intraoperative risk of radical treatment.

Keywords: meningioma, classification according to Simpson, forecast, progression-free survival, repetition, radiation therapy

Менингиома остается наиболее распространенной злокачественной опухолью головного мозга, составляющей треть впервые диагностированных опухолей [1–3]. Полная резекция опухоли является методом выбора, если это возможно хирургическим путем. Однако, в зависимости от локализации и проникновения в соседние структуры, полное микрохирургическое иссечение

невозможно. На основании остаточной опухоли или инфильтрации твердой мозговой оболочки Симпсоном в 1957 г. была введена прогностическая оценка объема резекции, которая с тех пор широко применяется в нейрохирургической практике. В нескольких ретроспективных исследованиях оценивалась прогностическая роль шкалы Симпсона с различными результатами [4–6].

Представляется очевидным, что оставление опухолевой ткани и инвазированной твердой мозговой оболочки интактными сопряжено с высоким риском повторного роста опухоли. Однако прогностическая роль классификации Симпсона остается неясной, особенно учитывая признанную важность адьювантной лучевой терапии в отдельных случаях [7–9] и реклассификацию бывших менингиом I степени с инвазией в мозг в атипичные II степени.

Цель данного одноцентрового ретроспективного исследования – проанализировать прогностическое влияние классификации объема резекции по шкале Симпсона и обновленной классификации ВОЗ, а также прогностических факторов и оценка эффективности послеоперационной адьювантной лучевой терапии.

Материалы и методы исследования

Авторами проведен ретроспективный анализ данных по всем менингиомам, удаленным хирургическим способом в клинике нейрохирургии за 5-летний период, начиная с 2017 по 2022 г. Электронная база данных включала в себя следующие данные о больном: пол, возраст, объем резекции (в соответствии с системой классификации Симпсона), локализация опухоли, гистопатологический диагноз, время до рентгенографического рецидива/прогрессирования опухоли и адьювантная лучевая терапия. Все образцы прошли neuropathological анализ в соответствии с классификацией WHO 2016 г. Статистический анализ проводился с помощью программы Statistical Discovery версии 14.2.0. Для одномерного анализа использовались тесты хи-квадрат

Пирсона и лог-ранк, для многомерного анализа – критерий Вальда, уровень значимости < 0,05. Для определения оптимального прогностического возраста был использован древовидный анализ классификации и регрессии (CART).

Результаты исследования и их обсуждение

Характеристика когорты в период с июля 2013 г. по март 2022 г. в нашем отделении было хирургически удалено 195 менингиом. Из них 149 пациентов были исключены из исследования, поскольку не дали письменного согласия на анализ данных; у 54 пациентов клинические данные были неполными или отсутствовали. Биопсия была проведена только в 13 случаях менингиом, и большинство данных о последующем наблюдении были неполными или очень короткими. Поэтому случаи с биопсией также были полностью исключены (таблица).

Всего 157 случаев были пригодны для дальнейшего анализа. Средний срок наблюдения составил 38,4 месяца, варьируясь от 1,1 до 195,6 месяцев. Соотношение женщин и мужчин составило 2,57 (1131/440), а средний возраст – 56,6 лет, варьируясь от 3,8 до 90,0 лет. Рецидивирующие менингиомы составили 13,4% (211/1360) от общего числа пациентов. Менингиомы основания черепа составили 51,9% (816/157), за которыми следовали выпуклость/фалькс (38,7%, 60/157) и спинальная локализация (9,4%, 14/157). Согласно классификации ВОЗ от 2016 г., 79,6% были I степени (125/157), в то время как 18,8% были II степени и 1,6% III степени (29/157 и 25/157 соответственно).

Распределение больных по основным характеристикам

Параметры	Абс. (%)	Рецидив опухоли абс. (%)		p
		есть	нет	
Возраст				
> 45	124 (78,9)	24 (19,3)	100 (80,7)	< 0,0001
< 45	33 (21,1)	11 (33,3)	22 (66,7)	
Пол				
Женщины	113 (72,0)	20 (17,8)	93 (82,2)	< 0,0001
Мужчины	44 (28,0)	15 (33,9)	29 (66,1)	
Первичная / рецидивная опухоль				
Первичная	136 (86,6)	22 (15,9)	114 (84,1)	< 0,0001
Рецидивная	21 (13,4)	13 (63,5)	8 (36,5)	
Локализация опухоли				
Основание черепа	81 (51,9)	19 (23,4)	62 (76,6)	< 0,0001
Конвексительно / фалькс	60 (38,7)	15 (24,8)	45 (75,2)	
Спинальная	14 (9,4)	8 (57,1)	6 (42,9)	

Одномерный анализ рецидива опухоли. Анализ CART выявил возрастную границу в 45,26 лет с наиболее выраженной разницей в отношении рецидива опухоли. У более молодых пациентов был значительно более высокий риск развития рецидива опухоли при однофакторном анализе (32,2 % против 19,7 %, $p < 0,0001$). Высокий риск рецидива менингиомы (33,9 % против 19,7 %, $p < 0,0001$) был характерен для мужского пола. Высокий риск рецидива также ассоциировался с повторной резекцией в сравнении с первичными менингиомами после первой резекции (63,5 % против 15,9 %, $p < 0,0001$). Локализация опухоли в позвоночнике ассоциировалась с более низким риском рецидива по сравнению с локализацией в основании черепа и выпуклости/фальксе (5,4 % против 23,4 и 24,8 %, соответственно), $p < 0,0001$). Чем выше класс ВОЗ, тем выше вероятность рецидива опухоли (15,0; 48,1; 84,0 % и $p < 0,0001$). Пациенты, которые получили адъювантную лучевую терапию после микрохирургической резекции, при однофакторном анализе показали значительное негативное прогностическое влияние (32,1 % против 21,7 %, $p = 0,0283$). В основном эти менингиомы были более высокой степени тяжести по ВОЗ (> 50 % для менингиом I, II и III классов соответственно), и в 71,6 % случаев была выполнена субзональная резекция. Субтотальная резекция (IV класс по Симпсону) ассоциировалась с более высокой частотой рецидивов опухоли (40,9 % для IV класса по сравнению с 16,2; 8,3 и 18,8 % для I, II и III классов соответственно, $p < 0,0001$).

Соответствующий анализ Каплана – Мейера подтвердил результаты теста хи-квадрат Пирсона: кривая Каплана – Мейера не подтвердила только отрицательное влияние послеоперационной адъювантной лучевой терапии на прогноз.

Оценка степени резекции по Симпсону в анализе Каплана – Мейера показала, что резекция II степени с большей вероятностью продлевает беспрогрессивную выживаемость, чем I степень. Следует подчеркнуть, что более 80 % резекций II степени по Симпсону в этой когорте были выполнены по поводу менингиом основания черепа и позвоночника. Обе подгруппы состоят в основном из опухолей I степени ВОЗ (87,3 % для менингиом основания черепа и 95,9 % для менингиом позвоночника), в то время как 34,5 % конвекситальных менингиом и фалькса являются опухолями с более высокой степенью ВОЗ. Это необходимо иметь в виду при проведении одномерного анализа. С поправкой на оценку

ВОЗ (отдельный анализ для оценок ВОЗ I и II/III) кривые Каплана – Мейера не показывают различий в выживаемости без прогрессирования между оценками Симпсона I, II и III.

Распределение оценок по Симпсону показало различное распределение между несколькими подгруппами. О субтотальной резекции (IV степень по Симпсону) чаще сообщалось у пациентов мужского пола (37,5 против 28,2, $p = 0,0002$) и при рецидивирующих менингиомах (58,8 против 26,5, $p < 0,0001$). Кроме того, резекция IV степени чаще проводилась при менингиомах, расположенных у основания черепа, по сравнению с выпуклыми/фальксовыми и спинномозговыми менингиомами (38,7 против 23,4 и 17,7, $p < 0,0001$). Адъювантная лучевая терапия проводилась в основном пациентам, у которых необходимо было оставить остаточную опухолевую ткань (71,6 %), а также в отдельных случаях I, II и III степеней по Симпсону (12,4; 6,2 и 9,9 %, $p < 0,0001$), главным образом из-за более высокой оценки ВОЗ.

Многомерный анализ рецидивов опухоли. Модель пропорциональных рисков Кокса объединила все факторы. В качестве независимых негативных прогностических факторов оставались мужской пол и более молодой возраст ($p = 0,0107$ и $p = 0,0191$). Риск рецидива опухоли по сравнению со спинальными менингиомами был значительно выше при локализации опухоли в основании черепа ($p = 0,0475$). Более высокий риск рецидива другой опухоли по сравнению с первичными менингиомами имели рецидивные менингиомы ($p < 0,0001$); независимыми положительными прогностическими факторами с низкой частотой рецидива опухоли были низкий класс по шкале ВОЗ и послеоперационная адъювантная лучевая терапия (каждый $p < 0,0001$). Частота рецидивов была в 1,4 раза выше между III и I классами и в 1,8 раза между III и II классами ($p = 0,0490$ и $p = 0,0095$ соответственно).

Классификация объема резекции при менингиомах используется нейрохирургами уже более 60 лет. С момента ее внедрения в 1957 г. знания о прогнозе и риске рецидива опухоли расширились. Прежде всего, в 2016 г. была обновлена классификация ВОЗ для менингиом. Кроме того, лучевая терапия стала признанным основным методом лечения в отдельных случаях и эффективным дополнением после субтотальной резекции более агрессивных опухолей [10–12]. Оба события необходимо учитывать при анализе прогноза при менингиоме.

В нескольких исследованиях оценивалась роль классификации по Симпсону и были получены различные результаты. Нанда и др. показали, что радикальная резекция по Симпсону I степени в классификации ВОЗ.

Менингиомы I степени по-прежнему имеют прогностическое значение по сравнению со всеми другими степенями Симпсона, вместе взятыми. Хотя представляется разумным резекция или коагуляция всего дурального прикрепления для более радикальной резекции (I или II степени по Симпсону соответственно), также появляется все больше сообщений о бесполезности этого в отношении предотвращения рецидива менингиомы. Как показал ретроспективный анализ данных 248 больных с резекцией менингиом I степени, прогностическая разница по рецидиву менингиомы между степенями по шкале Симпсона I, II и III степени отсутствовала, в то же время как лишь IV степень по шкале Симпсона ассоциировалась с более короткой выживаемостью без прогрессирования [13]. Отличаясь от вышеуказанных данных, ретроспективное исследование среди 900 больных с менингиомами, выполненное Gousias et al., показало прогностический эффект радикальной резекции для I и II степени по Симпсону и лишь небольшие различия между III и IV степенями. Следует подчеркнуть, что авторы представили данные когорты более полной со всеми классами ВОЗ, их отличал более длительный интервал наблюдения в сравнении с приведенным выше ретроспективным анализом. Но этот анализ основывался на старой классификации ВОЗ и прогностическое значение инвазии опухоли в мозг и влияние дальнейшего адьювантного лучевого лечения не учитывал [14].

Однофакторный анализ резекции менингиомы II класса по шкале Симпсона показал выживаемость, лучшую и безрецидивную в сравнении с резекцией менингиомы I класса по шкале Симпсона. Но большая часть исследованной когорты состояла из менингиом основания черепа, радикальную резекцию которым обычно трудно выполнить (не I степени по Симпсону) и которые относились к I степени по классификации ВОЗ, а не ко II степени менингиом. Корректировка различий в распределении по классификации по ВОЗ в анализе Каплана – Мейера не выявила различий в безрецидивной выживаемости по Симпсону. Не было выявлено различий между I, II и III классами. Наши данные показали наиболее выраженный прогностический эффект

между IV степенью по Симпсону и всеми остальными степенями. В многофакторном анализе не было выявлено прогностического эффекта резекции твердой мозговой оболочки (I) по сравнению с коагуляцией (II), в то время как коагуляция твердой мозговой оболочки (II) имела преимущество по сравнению с оставлением прикрепления твердой мозговой оболочки без лечения (III). Эти результаты свидетельствуют о том, что правильная коагуляция твердой мозговой оболочки остается достаточно эффективной и может быть сопоставима с радикальной резекцией твердой мозговой оболочки. Однако существует большое разнообразие технических подходов к коагуляции твердой мозговой оболочки. Не существует конкретных критериев оптимальной интенсивности и продолжительности термического повреждения, необходимого для эффективного контроля рецидивов. Техника дуральной коагуляции обычно основывается на опыте каждого нейрохирурга и близости к критическим структурам. Кроме того, степень инфильтрации твердой мозговой оболочки обычно невозможно отличить от реактивных изменений твердой мозговой оболочки интраоперационно, если только не будет проведен обширный отбор проб и оценка замороженных срезов, чего обычно не делается. Разработка интраоперационных инструментов для оценки дуральной инвазии с высокой чувствительностью была бы очень полезна для более точного применения дуральной лучевой терапии. Сообщалось об использовании интраоперационного 5-АЛА для резекции остаточной ткани менингиомы и костной инвазии. Реактивность и роль флуоресценции 5-АЛА при менингиомах недавно подверглись критическому анализу [1, 9], однако более крупные когортные исследования дали более убедительные результаты, в том числе в отношении выявления дуральной инвазии [15].

Для нейроонкологов вполне естественно стремиться к радикальной резекции, если это технически возможно. Однако риск для пациента может быть повышен, что было продемонстрировано в метаанализе 896 случаев спинальных менингиом. Радикальная резекция спинальных менингиом по Симпсону I степени была связана с более высокой частотой осложнений, но не имела прогностических преимуществ по сравнению с I степенью. Этот результат не вполне сопоставим с внутричерепными менингиомами, поскольку спинальные менингиомы имеют низкую степень рецидива и находятся очень близко к высокофункцио-

нальной нервной ткани. Радикальность достигается высокой ценой, в то же время ее польза весьма сомнительна. Данные проведенного исследования показали необходимость выполнения радикальной операции для неоставления макроскопически крупного остатка ткани опухоли (в сравнении со всеми остальными степенями относительный риск прогрессирования при IV степени по шкале Симпсона самый высокий). В результатах данного исследования также продемонстрирован высокий риск рецидива опухоли при рецидивных менингиомах, что подтверждает выводы большого ретроспективного анализа. В нашем ретроспективном анализе есть два новых аспекта. Насколько нам известно, прогностическое влияние классификации Симпсона еще не оценивалось во всеобъемлющей когорте с учетом обновленной классификации ВОЗ 2016 г. Кроме того, интеграция прогностического эффекта адьювантной лучевой терапии также является новым и важным аспектом, поскольку была установлена ее клиническая эффективность для контроля остаточных менингиом или менингиом более высокой степени тяжести [1, 3, 4]. Наши данные свидетельствуют о протективном эффекте адьювантной лучевой терапии в многофакторном анализе после интеграции всех других прогностических факторов. Отрицательный прогностический эффект в однофакторном анализе объясняется высокой долей менингиом высокой степени тяжести или субтотально резецированных в этой подгруппе и полностью исчезает в многофакторном анализе после учета всех вмешивающихся факторов. Хотя наши данные не подтверждают обобщение прогностического эффекта послеоперационной адьювантной лучевой терапии, ее эффективность в отдельных случаях была продемонстрирована. Самое главное, что после интеграции всех прогностических переменных, включая адьювантную лучевую терапию и обновленную классификацию ВОЗ, сохраняется сильный прогностический эффект полной резекции опухоли (< IV степени по Симпсону). Это наглядно подтверждает важность полной резекции опухолевой ткани для достижения наилучшего результата и прогноза для пациента.

Основным ограничением данного исследования является его ретроспективный характер. Поскольку клиническая специализация нашего центра – опухоли основания черепа, в этой области наблюдается перепредставленность менингиом, особенно рецидивирующих опухолей.

Таким образом, ограничением данного исследования является одноцентровый дизайн. С другой стороны, поскольку анализ проводился в одном центре в крупном учреждении, клиническое руководство, последующее наблюдение и обработка данных были однородными. Кроме того, наша когорта обладает сходными свойствами по сравнению с установленными клиническими характеристиками (возраст, пол, оценка ВОЗ). Вероятно, что особенно пациенты с рецидивирующими и сложными опухолями наблюдались более тщательно и, следовательно, имели более длительный период наблюдения, в то время как более благоприятные клинические течения были проведены без дальнейшего контакта с нашим центром. Однако однофакторный анализ всей когорты и когорты 5-летнего наблюдения показал сходную значимость прогностических факторов. К достоинствам данного исследования относятся большое количество случаев и включение в классификацию ВОЗ 2016 г.

Заключение

Неполная резекция менингиом остается независимым прогностическим фактором. Прогностическая польза радикального лечения дуральных прикреплений сомнительна и должна быть сопоставлена с интраоперационными рисками в каждом конкретном случае. Выбранная адьювантная лучевая терапия является независимым положительным прогностическим фактором безрецидивной выживаемости, если применяется в отдельных случаях.

Список литературы

1. Behling F., Fodi C., Hoffmann E. The role of Simpson grading in meningiomas after integration of the updated WHO classification and adjuvant radiotherapy // *Neurosurg Rev.* 2021. Vol. 44 (4). P. 2329–2336.
2. Goldbrunner R., Minniti G., Preusser M. EANO guidelines for the diagnosis and treatment of meningiomas // *Lancet Oncol.* 2016. Vol. 17. P. 383–391.
3. Gousias K., Schramm J., Simon M. The Simpson grading revisited: aggressive surgery and its place in modern meningioma management // *J Neurosurg.* 2016. Vol. 125. P. 551–560.
4. Lemee J.M., Corniola M.V., Meling T.R. Benefits of redo surgery for recurrent intracranial meningiomas // *Sci Rep.* 2020. Vol. 10. P. 303.
5. Li D., Jiang P., Xu S. Survival impacts of extent of resection and adjuvant radiotherapy for the modern management of high-grade meningiomas // *J Neuro-Oncol.* 2019. Vol. 145. P. 125–134.
6. Louis D.N., Perry A., Reifenberger G. The 2016 World Health Organization Classification of Tumors of the Central Nervous System: a summary // *Acta Neuropathol.* 2016. Vol. 131. P. 803–820.
7. Yrysov K.B., Arstanbekov N.A., Mamytov M.M. Postoperative complications in patients with intracranial meningiomas who underwent surgery // *Biomedicine.* 2023. Vol. 43, Is. 3. P. 34–38.

8. Motekallemi A., Jeltema H.R., Metzemaekers J.D. The current status of 5-ALA fluorescence-guided resection of intracranial meningiomas-a critical review // *Neurosurg Rev.* 2015. Vol. 38. P. 619–628.
9. Rogers L., Barani I., Chamberlain M. Meningiomas: knowledge base, treatment outcomes, and uncertainties. A RANO review // *J Neurosurg.* 2015. Vol. 122 (1). P. 4–23.
10. Chinese Clinical Oncology (Contemporary and Future Treatment for Meningioma Matthias Preusser, Priscilla Brastianos, Helen A Shih) // *Current and emerging principles in surgery for meningioma.* 2017. Vol. 6. Suppl. 1. P. 56–88.
11. Ius T., Tel A., Minniti G. Advances in Multidisciplinary Management of Skull Base Meningiomas // *Cancers.* 2021. Vol. 13 (11). P. 26–64.
12. Haddad A.F., Young J.S., Kanungo I. WHO Grade I Meningioma Recurrence: Identifying High Risk Patients Using Histopathological Features and the MIB-1 Index // *Front. Oncol.* 2020. Vol. 10. P. 15–22.
13. Garzon-Muvdi T., Bailey D.D., Pernik M.N. Basis for Immunotherapy for Treatment of Meningiomas // *Front. Neurol.* 2020. Vol. 11. P. 945.
14. Sun C., Dou Z., Wu J., Jiang B. The Preferred Locations of Meningioma According to Different Biological Characteristics Based on Voxel-Wise Analysis // *Front. Oncol.* 2020. Vol. 10. P. 1412.
15. Kuranari Y., Tamura R., Tsuda N. Prognostic Significance of Preoperative Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio in Patients With Meningiomas // *Front. Oncol.* 2020. Vol. 10. P. 592.