

ՀՏԴ 616-006

DOI:10.54503/0514-7484-2024-64.3-47

**Մենինգիտա . էթիոլոգիան, դասակարգումը, պրոգնոստիկ
գործոնները, կլինիկական պատկերը, ախտորոշումը,
բուժումը**

**Ն.Ս. Քարամյան^{1,2}, Մ.Կ. Առուստամյան³, Ա.Մ. Բադեյան⁴,
Պ.Ս. Անտոնյան³, Հ.Կ. Գյոկչյան-Կժդրյան^{2,3}**

¹ՀՀ ԱՆ Բ. Ա. Ֆանարջյանի անվան ուռուցքաբանության ազգային կենտրոն,
0052, Երևան, Ֆանարջյան փողոց, 76

²ՀՀ առողջապահության նախարարության Ս. Ավդալբեկյանի անվան
առողջապահության ազգային ինստիտուտ (ԱԱԻ),
ուռուցքաբանության ամբիոն,

0051, Երևան, Կոմիտասի պողոտա, 49/4

³Էրեբունի բժշկական կենտրոն,

0087, Երևան, Տիտղոսյան փողոց, 14

⁴Ռադիոլոգոստոպների արտադրության կենտրոն,
0036, Հալաբյան փողոց, 38/7

Բանալի բառեր. կենտրոնական նյարդային համակարգ, մենինգիտա, ճա-
ռագայթային բուժում, վիրահատական բուժում, գրակա-
նության ակնարկ

Ընդհանուր բնութագիր, էթիոլոգիան

Մենինգիտոմաները կենտրոնական նյարդային համակարգում (ԿՆՀ) ամենահաճախ հանդիպող ուռուցքներն են: Չնայած նրան, որ մենինգիտոմաների մեծ մասը բարորակ են, նրանք կարող են բերել մահացության և հիվանդացության՝ կախված ԿՆՀ-ում նրանց տեղա-
կայումից: Տարիքի հետ մենինգիտոմաների հաճախականությունն աս-
տիճանաբար աճում է: Ախտորոշման պահին հիվանդների մեղիան տարիքը 65 տարեկանն է: Մենինգիտոմաները հազվադեպ են հանդի-
պում երեխաների մոտ, բացառություն է կազմում ժառանգական հա-
մախտանիշների առկայությունը, ինչպիսին է նեյրոֆիբրոմատոզ տիպ 2-ը (NF-2) կամ նախկինում ստացած ճառագայթային թերապիան (ՃԹ), [2]:

Մենինգիտոմաներն ավելի հաճախ հանդիպում են կանանց մոտ՝
կլին-տոլամարդ հարաբերակցությամբ մոտ 2 կամ 3:1 [10]: Ողնաշարի

մենինգիտոմաների պարագայում, որոնք կազմում են բոլոր մենինգիտոմաների մոտ 10%-ը, կին-տղամարդ հարաբերակցությունը նույնիսկ ավելի բարձր է՝ մոտ 9:1: Բնակչության վրա հիմնված ուսումնասիրությունները ցույց են տալիս, որ մենինգիտոմաների 80-85%-ը կազմում են առաջին աստիճանի չարորակության ԱՀԿ Grade 1 (Առողջապահության համաշխարհային կազմակերպության դասակարգում), մոտ 15-18%-ը՝ երկրորդ աստիճանի չարորակության ԱՀԿ Grade 2 և 1-3%-ը՝ երրորդ աստիճանի չարորակության ԱՀԿ Grade 3 մենինգիտոմաները [34]: Կան ուսումնասիրություններ, որոնք հայտնում են Grade 2 և 3 ուռուցքների ավելի բարձր հարաբերակցության մասին:

Մենինգիտոմաների առաջացման ռիսկի գործոններն են իոնիզացնող ճառագայթումը, գենետիկ նախատրամադրվածությունը, հորմոնալ ազդեցությունը:

Իոնիզացնող ճառագայթումը մենինգիտոմաների ամենակարևոր ձեռքբերովի ռիսկի գործոնն է [5]: Ճառագայթման հետևանքով առաջացած մենինգիտոմաները սպորադիկ մենինգիտոմաների հետ համեմատած ունեն ատիպիայի ավելի բարձր հաճախականություն: Թերապևտիկ նպատակով իոնիզացնող ճառագայթման կիրառումը տարբեր պաթոլոգիաների ժամանակ բերում է ԿՆՀ ճառագայթման: Կլինիկական իրավիճակները, որոնց ժամանակ սա հատկապես կարևոր է, հետևյալն են՝

- ՃԹ կիրառումը ԿՆՀ առաջնային ուռուցքների դեպքում,
- ՃԹ կիրառումը գլուխ-պարանոցի ուռուցքների դեպքում,
- գլխուղեղի և ողնուղեղի պրոֆիլակտիկ ճառագայթումը ԿՆՀ ռեցիդիվը կանխելու համար՝ որպես սուր լեյկեմիայի կամ այլ չարորակ ուռուցքների բուժման բաղադրիչ:

Գաղտնի շրջանը դեպքերի մեծամասնության պարագայում կարող է լինել 20 տարի և ավելի: Հիվանդների երկարատև հսկումը համաճարակաբանական հետազոտություններում ցույց է տվել, որ հիվանդացությունը շարունակում է աճել նույնիսկ մի քանի տասնամյակ անց, և այդ ռիսկը կարող է ավելի բարձր լինել երիտասարդ տարիքում բուժված հիվանդների շրջանում [2]:

Կապը իոնիզացնող ճառագայթման և հետագայում մենինգիտոմաների առաջացման մեջ ցույց է տրվել նաև մի շարք այլ կլինիկական իրավիճակներում՝ պատահական ճառագայթումից հետո: Դրանք են՝

- գլխի որքին. մինչև 1950-ականները իոնիզացնող ճառագայթման ցածր դոզաներն օգտագործվել են գլխի որքինի բուժման համար: Իոնիզացնող ճառագայթումը գլխի որքինի բուժում ստացած ավելի քան 11000 երեխաների մոտ ուսումնասի-

րությամբ հայտնաբերվել է մենինգիոմաների հիվանդացության յոթնապատիկ աճ 36 տարի միջին գաղտնի շրջանով [12]:

- Դենտալ ռադիոգրաֆիաներ. մի քանի ուսումնասիրություններով արձանագրվել է մենինգիոմայի ռիսկի ավելացում՝ կապված հաճախակի դենտալ ռադիոգրաֆիաների հետ [28]: Այս տվյալները հիմնականում ստացվել են այն ժամանակաշրջանում, երբ ճառագայթման դոզան դենտալ ռադիոգրաֆիաների ժամանակ շատ ավելի բարձր էր, քան ներկայումս կիրառվող սարքավորումներով:
- Գլխի ախտորոշիչ համակարգչային շերտագրություն (ՀՇ). մանկության տարիներին գլխի ախտորոշիչ ՀՇ-ն նույնպես կարող է ասոցացված լինել գլխի ուռուցքների, ներառյալ մենինգիոմաների առաջացման ռիսկի բարձրացման հետ [36]:
- Ատոմային ռումբի պայթյուն. Ճապոնիայում ատոմային ռումբի պայթյունից փրկվածների մոտ նկատվել է մենինգիոմայով հիվանդացության աճ:

Գենետիկ նախատրամադրվածություն. մենինգիոմաների նկատմամբ գենետիկ նախատրամադրվածությունը լավագույնս բնութագրվում է նեյրոֆիբրոմատոզ տիպ 2-ով (Neurofibromatosis type 2 - NF2) և շվանոմատոզով հիվանդների մոտ: Բազմակի էնդոկրին նեոպլազիա տիպ 1-ով (Multiple Endocrine Neoplasia, type 1 - MEN1) հիվանդները նույնպես ունեն մենինգիոմայի առաջացման բարձր ռիսկ, սակայն այն ավելի ցածր է, քան նեյրոֆիբրոմատոզով հիվանդների մոտ:

Հորմոնալ գործոնները նույնպես կարող են դեր խաղալ մենինգիոմաների առաջացման գործում:

- Պոստպուբերտանո տարիքի կանանց մոտ մենինգիոմայով հիվանդացությունն ավելի բարձր է, քան տղամարդկանց մոտ:
- Կին-տղամարդ հարաբերակցությունն ամենաբարձրն է ռեպրոդուկտիվ տարիքի պիկին և նվազում է տարեցների մոտ:
- Անդրոգենների և պրոգեստերոնի ընկալիչներն առկա են հիվանդների մոտ 2/3-ի մոտ, մինչդեռ էստրոգենի ընկալիչներ հայտնաբերվել են մոտ 10% դեպքերում [39]:

Այլ ռիսկի գործոններից են կրծքագեղձի քաղցկեղը, ճարպակալումը, գլխի վնասվածքները:

Դասակարգումը

Ախտահյուսվածաբանությունը. մենինգիոմաները դասակարգվում են ըստ Առողջապահության համաշխարհային կազմակերպության (ԱՀԿ) սխեմայի, որը հիմնված է հյուսվածաբանական չափա-

նիշների վրա [29]: ԱՀԿ դասակարգումն ընդունում է 3 աստիճանի (Grade) տարբերակում, որոնց կարելի է վերագրել 15 հյուսվածաբանական ենթատիպեր:

ԱՀԿ Grade 1 մենինգիոմաներն ընդգրկում են 13 ենթատեսակ: ԱՀԿ Grade 1 մենինգիոմաների բնութագրերը չեն համապատասխանում ավելի բարձր աստիճանի ախտահարման հյուսվածաբանական և մոլեկուլային չափանիշներին: Բարորակ մենինգիոմաների բոլոր ենթատեսակների դեպքում բուժական մոտեցումները նույնն են:

ԱՀԿ Grade 2 մենինգիոմաները ներառում են հատուկ հյուսվածաբանական ենթատեսակներ (լուսավոր բջջային և խորդոիդ մենինգիոմաներ), բարձր միտոտիկ ակտիվությամբ (4-19 միտոզ 10 տեսադաշտում) կամ գլխուղեղի ինվազիայով ուռուցքներ, և հետևյալ 3 կամ ավելի հատկանիշներով ուռուցքներ՝ ավելացած բջջայնություն, փոքր բջիջներ՝ կորիզ-ցիտոպլազմատիկ բարձր հարաբերակցությամբ, արտահայտված կորիզակներ, անդադար անձև կամ թերթանման աճ և սպոնտան կամ գեոգրաֆիկ նեկրոզի օջախներ:

ԱՀԿ Grade 3 (չարորակ) մենինգիոմաներն ունեն 20 և ավելի միտոզ 10 տեսադաշտում՝ չարորակ բնութագրեր, որոնք նման են կարցինոմային, սարկոմային, մելանոմային: Ունենում են նաև բարձր ռիսկի մոլեկուլային հատկանիշներ (տելոմերազային հակադարձ տրանսկրիպտազի (Telomerase Reverse Transcriptase - TERT) պրոմոտորի մուտացիա կամ հոմոզիգոտ ցիկլինից կախված կինազ 2A/B (CDKN2A/B) դելեցիա:

ԱՀԿ դասակարգումը փոխկապակցված է հիվանդության ելքի հետ, հետևաբար՝ մեծ ազդեցություն ունի բուժման պլանավորման վրա: ԱՀԿ Grade 2 և 3 մենինգիոմաներով հիվանդներն ավելի հաճախ են ունենում ինվազիվ ուռուցք, առաջնային բուժումից հետո տեղային կրկնություն և հետևաբար՝ ԱՀԿ Grade 1 մենինգիոմաներով հիվանդների հետ համեմատած ավելի կարճ ընդհանուր ապրելիություն: ԱՀԿ Grade 1, 2, 3 մենինգիոմաներ ունեցող հիվանդների մոտ հիվանդության կրկնության դեպքերը տարբեր հետազոտություններում կազմում են 7-25%, 30-50% և 50-94% համապատասխանաբար [35]: Չնայած ԱՀԿ Grade 3 մենինգիոմաները համարվում են չարորակ, հեռավոր մետաստազները հանդիպում են հազվադեպ, և հիմնական խնդիրը տեղային կրկնությունն է, որը պահանջում է լրացուցիչ բուժում, բացի վիրահատականից և ի վերջո կարող է հանգեցնել մահվան:

Մոլեկուլային ռիսկի գնահատում. հայտնաբերվել են բազմաթիվ մոլեկուլազենետիկական անհատական փոփոխություններ, որոնք ասոցացվում են ավելի ագրեսիվ և վատ ելքի հետ, ներառյալ TERT պրոմոտորի շրջանում մուտացիան, CDKN2A/B (cyclin-dependent

kinase inhibitor 2A - ցիկլինից կախված կինազայի ինհիբիտոր 2A) դելե-
ցիան և հիստոն 3-ի լիզին 27-ի տրիմեթիլացման կորուստը
(H3K27me3), [22]:

TERT ալտերացիաներ. TERT գենի ալտերացիաները հատկապես
կապված են ագրեսիվ կլինիկական ընթացքի հետ: Մենինգիոմաներով
677 հիվանդների հետահայաց հետազոտության մեջ TERT գենի
ալտերացիայի տարածվածությունը եղել է 5, 8 և 15% ԱՀԿ Grade 1, 2, 3
ուռուցքների մոտ՝ համապատասխանաբար [30]: Առանց ռեցիդիվի և
ընդհանուր ապրելիության մեղիանան կազմել է 14 ամիս և 4, 8 տարի
TERT մուտացիայով ուռուցքներով հիվանդների համար, իսկ TERT
wild type ուռուցքների պարագայում կազմել է 8, 4 տարի և 13, 3 տարի՝
համապատասխանաբար: Սա մասամբ կարող է բացատրվել նրանով,
որ TERT մուտացիաներն ավելի հաճախ են հանդիպում ԱՀԿ Grade III
ուռուցքներում, սակայն այս ոչ բարենպաստ ազդեցությունն ապրե-
լիության վրա բազմափոփոխական վերլուծության մեջ անկախ է ԱՀԿ
Grade-ից:

CDKN2A/B դելեցիան. 528 մենինգիոմաների ուսումնասիրության
ժամանակ CDKN2A/B-ի հոմոզիգոտ դելեցիան հայտնաբերվել է բացա-
ռապես Grade 2 (27%) և Grade 3 (73%) ուռուցքների դեպքում [42]:
Վիրահատությունից հետո պրոգրեսիայի մեղիանը զգալիորեն կարճ
էր CDKN2A/B դելեցիա կրող ուռուցքների պարագայում (8 vs 101
ամիս): CDKN2A/B դելեցիայով ուռուցքների 6-ից 3-ի մոտ հայտնա-
բերվել են TERT պրոմոտորի մուտացիաներ:

H3K27me3 կորուստը. H3K27me3-ի իմունոհիստոքիմիական
ներկման կորուստը կապված է հիվանդության կրկնության ռիսկի
բարձրացման հետ, հատկապես ԱՀԿ Grade 2 մենինգիոմաների ժա-
մանակ [3]: Ավելի քան 1100 մենինգիոմաների հետահայաց ուսումնա-
սիրությամբ H3K27me3 կորուստը հայտնաբերվել է 3, 1% Grade 1, 10,4%
Grade 2, 17,7% Grade 3 ուռուցքների մոտ [3]: Բազմափոփոխական
վերլուծությամբ H3K27me3 կորուստը առանց ռեցիդիվի ապրելիության
նվազման կանխատեսիչ գործոն է՝ անկախ սեռից, մասնահատման
աստիճանից, ուռուցքի Grade-ից և պրոլիֆերացիայի ինդեքսից:

Կլինիկական պատկերը և ախտորոշումը

Մենինգիոմաները կարող են առաջանալ կարծրենու ցանկացած
հատվածում, առավել հաճախ գանգի ներսում և կարծրենու անդրա-
դարձման վայրերում (մանգաղ, ուղեղիկի վրան, երակային ծոցեր): Այլ
ավելի քիչ հանդիպող վայրերն են տեսողական նյարդի թաղանթը և
խորիոիդ հյուսակը: Մոտ 10% դեպքերում այն կարող է լինել ողնա-

շարում: Շատ հազվադեպ մենինգիտմաներ կարող են առաջանալ էքստրադուրալ տեղամասերում: Բազմաթիվ մենինգիտմաներ ասիմպտոմ են կամ ունենում են նվազագույն ախտանիշներ և հայտնաբերվում են պատահականորեն հետազոտությունների կամ աուտոպսիայի ժամանակ: Այսպիսի մենինգիտմաների հսկողությունը ցույց է տալիս, որ նման ուռուցքների մեծ մասը մնում է նույն չափի կամ աճում է շատ դանդաղ, երկար ժամանակահատվածում:

Ախտանիշները կախված են ուռուցքի տեղակայումից: Դրանք են հիմնականում՝

1. ցնցումները,
2. տեսողության խանգարումները՝ տեսողական փոփոխությունները, որոնց պատճառները հաճախ անհայտ են, տարածված են տեսողական ուղիներն ընդգրկող մենինգիտմաներում:
 - ա. Տեսադաշտի թերությունները կարող են առաջանալ պարասելյար մենինգիտմաների պատճառով,
 - բ. օպտիկական ատրոֆիան մի աչքում, իսկ մյուսում՝ պապիլեդեմա, այսպես կոչված Ֆոսթեր-Քենեդիի համախտանիշը, կարող են առաջանալ պարասելյար կամ ենթաճակատային մենինգիտմաների պարագայում,
 - գ. տեսողության աստիճանական միակողմանի կորուստը, որը կարող է սխալմամբ ընկալվել օպտիկական ներիտի հետ, կարող է առաջանալ օպտիկական նյարդի թաղանթի մենինգիտմայի հետևանքով,
 - դ. էքստրաօկուլյար շարժումների մեղմ թուլությունը կապված է կավերնոզ սինուսի մենինգիտմայի հետ,
 - ե. լսողության կամ հոտի կորուստ. ուղեղիկ-կամրջային անկյան մենինգիտմաները կարող են առաջացնել նյարդագգայական լսողության կորուստ: Հոտառական փոսիկի կամ սեպուկրի կատարի մենինգիտման կարող է առաջացնել անոսմիա (հոտերի զգայունության կորուստ)՝ հոտառական ուղու սեղմման պատճառով:
3. Վարքի, հոգեկան ստատուսի փոփոխություններ սուբֆրոնտալ տեղակայման մենինգիտմաների պարագայում:
4. Վերջույթների թուլություն, որոշ տեղակայման մենինգիտմաներ, որոնք ճնշում են շարժողական ուղիները, կարող են բերել վերջույթների թուլության (ծոծրակային մեծ անցքի շրջան, սպինալ մենինգիտմաներ):
5. Օբստրուկտիվ հիդրոցեֆալիա. հետին գանգափոսում մեծ ուռուցքները կարող են առաջացնել օբստրուկտիվ հիդրոցե-

ֆալիա և դրսևորվել պապիլեդեմայով (տեսողական նյարդի դիսկի այտուց), դասական վաղ առավոտյան գլխացավով:

Մենինգիտոմաների ախտորոշիչ հետազոտություններն են ՀՇ և մագնիսառեզոնանսային շերտագրություն (ՄՌՇ) քննությունները, որոնց պատկերների վրա նրանք ունեն բնորոշ տեսք: ՄՌՇ պատկերներում մենինգիտոման էքստրաաքսիալ, հիմով կարծրենուն հպված զանգված է, որը իզոինտենսիվ կամ հիպոինտենսիվ է գորշ նյութի համեմատ T1 կշռված պատկերների վրա և իզոինտենսիվ կամ հիպերինտենսիվ պրոտոնային խտության և T2 կշռված պատկերների վրա: Ոչ կոնտրաստային ՀՇ-ի դեպքում տիպիկ մենինգիտոման լավ սահմանված էքստրաաքսիալ զանգված է, որը տեղաշարժում է նորմալ ուղեղահյուսվածքը: Նրանք ուրվագծով հարթ են, հարում են կարծրենու կառուցվածքներին և երբեմն կալցիֆիկացված կամ բազմահանգույց են:

Բուժումը

Մենինգիտոմաների բուժման ժամանակ պետք է պահել հավասարակշռությունը ուռուցքի բուժման և բուժման հետևանքով առաջացած նյարդաբանական վնասումից խուսափելու միջև: Հիվանդ սպեցիֆիկ գործոնները (ախտանշանների առկայությունը կամ բացակայությունը, տարիքը, ուղեկցող հիվանդությունները), ուռուցքի տեղակայումը, նրա հարաբերությունը հարակից գլխուղեղի կառույցների և շրջանների հետ հիմնական գործոններն են՝ բուժման օպտիմալ տարբերակն ընտրելու համար: Կախված այս գործոններից՝ առաջնային բուժումը կարող է լինել հսկողություն, վիրահատական միջամտություն, վիրահատական միջամտությանը հաջորդող ճառագայթային բուժումով կամ միայն ճառագայթային բուժում:

Փոքր, ասիմպտոմ մենինգիտոմաներով հիվանդների մեծ մասին առաջարկվում է հսկողություն պարբերաբար ՄՌՇ հետազոտություններով: Բուժումն իրականացվում է, երբ ուռուցքը զգալի մեծանում է կամ դառնում է սիմպտոմատիկ [15]: «Փոքր» սահմանումը հարաբերական է և պետք է դիտարկվի յուրաքանչյուր դեպքի համար առանձին: Հեղինակների մեծամասնությունն ընդունում է մինչև 3սմ ասիմպտոմ ուռուցքները «փոքր», թեև սա խիստ սահմանափակում չէ և անհրաժեշտ է նաև հաշվի առնել տեղակայումը:

«Հսկի՛ր և սպասի՛ր» մոտեցումը հատկապես հարմար է շատ փոքր ուռուցքների և տարեց հիվանդների համար, ինչպես նաև ուղեկցող ծանր հիվանդությունների և ակնկալվող կյանքի սահմանափակ տևողության պարագայում: Հսկողության համար ընտրված

հիվանդների զգալի մասին երբեք չի պահանջվի կատարել վիրահատական միջամտություն կամ ճառագայթային բուժում, քանի որ նրանց մոտ երբեք չեն զարգանա ախտանիշներ կամ հիվանդության պրոգրեսիա: Հետահայաց հետազոտությունները ցույց են տալիս, որ հսկողության համար ընտրված հիվանդների 65-70%-ը չի ենթարկվում որևէ միջամտության 4 տարի հետո [41]: Արագ աճի (օր. ≥ 2 սմ³ 1 տարվա ընթացքում) պրոգնոստիկ գործոններն են՝ ուռուցքի չափը՝ ≥ 4 սմ, կալցիֆիկացիայի բացակայությունը, պերիտումորալ այտուցի առկայությունը, ՄՌՇ T2 կշռված պատկերների վրա հիպերինտենսիվ կամ իզոինտենսիվ ազդանշանը: Ռիսկի գնահատման համակարգը՝ հիմնված այս գործոնների վրա, կարող է օգտակար լինել [27]:

Կատարվել է մետա-անալիզ, որում ընդգրկվել է 20 հետահայաց հետազոտությունների, ռադիոլոգիորեն հաստատված ասիմպտոմ մենինգիոմաներով 2130 հիվանդ, որոնցից 51%-ին կատարվել է ակտիվ հսկողություն [20]: Միջինում 4 տարի հսկողությամբ ախտանիշների առաջացման համընդհանուր ռիսկը կազմել է 8%, իսկ միջամտության ենթարկված հիվանդների համընդհանուր գործակիցը՝ 25% (95% CI 7,5-48): Մինչև միջամտություն միջին ժամանակը կազմել է 25 ամիս: Ախտանիշների առաջացման ռիսկի գործոններն են եղել ուռուցքի չափը՝ ≥ 2 սմ, պերիտումորալ այտուցը: Մասնահատված 316 ուռուցքներից 94%-ը կազմել են ԱՀԿ Grade 1 մենինգիոմաները:

Սիմպտոմատիկ մենինգիոմաները կամ մեծ ասիմպտոմ ուռուցքները, որոնք մեծանում են, ինֆիլտրացնում են կամ առաջացնում են պերիտումորալ այտուց, հնարավորության դեպքում պետք է վիրահատությամբ հեռացնել [15]: Վիրահատական միջամտությունը հնարավորություն է տալիս հաստատելու հյուսվածաբանական ախտորոշումը, հանելու մասս էֆեկտը և հասնելու տեղային հսկողության: Եթե մենինգիոման գտնվում է հասանելի տեղում, ապա վիրահատության նպատակը ուռուցքի ամբողջական մասնահատումն է, քանի որ ուռուցքի և կարծրենուն նրա կաշեկու հատվածի ամբողջական հեռացումը կարող է լինել կուրատիվ: Աղյուսակն առկա է հետևյալում՝ մասնահատման աստիճանից, ուռուցքի հյուսվածաբանական բնութագրերից և այլ գործոններից:

Վիրահատական մասնահատման աստիճանը որոշելու համար օգտագործվում է Սիմպսոնի գնահատման սանդղակը [43]:

- Grade I. ամբողջական մասնահատում, ներառյալ կարծրենու հպվելու հատվածը և ախտահարված ոսկրը:
- Grade II. ամբողջական մասնահատում, կարծրենու հպվելու հատվածի կոագուլյացիայով:

- Grade III. ամբողջական մասնահատում առանց կարծրենու մասնահատման կամ կոագուլյացիայի:
- Grade IV. ոչ ամբողջական մասնահատում:
- Grade V. ուռուցքի բիոպսիա:

Հետվիրահատական հիմնական բարդությունը նյարդաբանական դեֆիցիտն է: Նյարդաբանական դեֆիցիտի հաճախականությունը տատանվում է 2-30%-ի սահմաններում՝ կախված ուռուցքի տեղակայումից և մասնահատման աստիճանից: Գլխուղեղի կեղևի վնասում կարող է տեղի ունենալ, եթե ոստայնենին և նրբենին սերտաձաձ են ուռուցքի հետ, և առկա է նրբենու անոթային ցանցի խանգարում՝ հաջորդող կեղևի միկրոինֆարկտով: Գանգի հիմի շրջանի մենինգիոմաների վիրաբուժական բուժման ժամանակ կա գանգուղեղային նյարդերի դեֆիցիտի առաջացման ռիսկ: Այդ իսկ պատճառով գանգուղեղային նյարդերին մոտ ուռուցքների պարագայում խորհուրդ է տրվում կատարել գանգուղեղային նյարդերի ներվիրահատական մոնիթորինգ:

Ընդհանուր վիրաբուժական մահացությունը տարբերվում է կապված հիվանդների ընտրության և վիրաբուժական ծառայության փոփոխության հետ: Նախավիրահատական վատ կլինիկական վիճակը, գլխուղեղի ճնշումն ուռուցքի կողմից, տարիքը, ուռուցքի ոչ ամբողջական մասնահատումը, ինտրակրանիալ հեմատոման բարձր մահացության ռիսկի գործոններ են:

ԱՀԿ Grade 1 մենինգիոմաներով հիվանդները, որոնց կատարվել է ուռուցքի ամբողջական հեռացում, աղյուվանտ բուժման կարիք չունեն, սակայն պետք է հսկվեն ռեցիդիվի համար: Ռեցիդիվի ռիսկը կախված է տեղակայումից և մասնահատման աստիճանից: Ամբողջովին հեռացված մենինգիոմաների պարագայում ռեցիդիվի հավանականությունը մոտավոր 3-10% է:

Ոչ ամբողջական մասնահատված Grade 1 մենինգիոմաներն ունեն պրոգրեսիայի ավելի բարձր ռիսկ, քան ամբողջական մասնահատվածները: Հետվիրահատական ՃԹ-ի որոշումը կայացվում է անհատական՝ կախված մնացորդային ուռուցքի տեղակայումից, հիվանդի տարիքից և պրոգրեսիայի հետևանքով պոտենցիալ հիվանդացությունից: Աղյուվանտ ՃԹ-ն բարելավում է տեղային հսկողությունը ոչ ամբողջական մասնահատված ԱՀԿ Grade 1 մենինգիոմաների պարագայում, սակայն բազմաթիվ հիվանդներ կարող են խուսափել ՃԹ-ից, քանի որ նրանց մոտ չի առաջանում ռեցիդիվ, կամ պրոգրեսիան վիրահատությունից հետո ընթանում է շատ դանդաղ: Երկարատև հսկողությամբ հետազոտությունները ցույց են տալիս, որ բարորակ մենինգիոմաների պրոգրեսիայի հաճախականությունը ոչ ամբողջա-

կան մասնահատումից հետո՝ 5 տարվա ընթացքում, կազմում է 40-50% և մոտ 60% 10 տարվա ընթացքում: Ռետրոսպեկտիվ հետազոտությունները ցույց են տալիս ՃԹ-ի զգալի դերը դժվարամատչելի տեղակայում ունեցող (հետին սագիտալ սինուս, գանգի հիմ) մենինգիոմաներով հիվանդների մոտ, որոնք ենթարկվել են ուռուցքի ոչ ամբողջական մասնահատման [24]:

ՃԹ-ն միայնակ կարող է լինել շատ արդյունավետ այն մենինգիոմաների պարագայում, որոնք ենթակա չեն նույնիսկ ոչ ամբողջական մասնահատման, ապահովելով գերազանց տեղային հսկողություն: Այս մոտեցումը հիմնականում կիրառվում է գանգի հիմի և տեսողական նյարդի թաղանթների մենինգիոմաների պարագայում [26]:

Պատկերային հսկողությամբ ճառագայթային թերապիայով (IGRT- Image Guided Radiation Therapy) նորագույն տեխնոլոգիայի կիրառումը, ինչպիսիք են ստերեոտակտիկ ռադիոլիրաբուժությունը (SRS - stereotactic radiosurgery), բաժնևորված ստերեոտակտիկ ռադիոթերապիան (SRT- fractionated stereotactic radiation therapy), կարգավորվող հաճախականությամբ ճառագայթային թերապիան (IMRT- intensity modulated radiation therapy), ծավալային կարգավորվող աղեղնային ճառագայթային թերապիան (VMAT- volumetric modulated arc radiation therapy) և պրոտոնային թերապիան հնարավորություն են տալիս նվազեցնելու նորմալ ուղեղային հյուսվածքի վրա ճառագայթման դոզան՝ համեմատած ստանդարտ ճառագայթային թերապիայի տեխնիկայի հետ, ինչպիսիք են եռաչափ կոնֆորմալ ճառագայթային թերապիան (3DCRT) և երկչափ ճառագայթային թերապիան (2D RT): Սա հատկապես կարևոր է, երբ ուռուցքը գտնվում է կրիտիկական ստրուկտուրաներին մոտ, ինչպիսիք են՝ ուղեղաբունը, տեսողական նյարդերը, տեսողական նյարդերի խաչվածքը և այլն:

ՃԹ-ի դոզան կուրատիվ բուժման ժամանակ կախված է բուժական տեխնիկայից և ուռուցքի տեղակայումից: Բաժնևորված ճառագայթային թերապիայի ժամանակ, ներառյալ SRT, IMRT, VMAT, բարորակ մենինգիոմաներին հասցվող ճառագայթման դոզան տատանվում է 45-54Գր-ի սահմաններում (50-54Գր ամենահաճախ կիրառվող դոզան է): Ստերեոտակտիկ ռադիոլիրաբուժության համար (SRS) 12-15 Գր դոզան ամենահաճախակի կիրառվողն է:

Հետվիրահատական ՃԹ-ով օպտիմալ արդյունքի հասնելու համար անհրաժեշտ է ժամանակակից պատկերավորման օգտագործմամբ հասնել մնացորդային ուռուցքի կամ հիվանդության ռեցիդիվ հստակ հայտնաբերման: Երբ ՃԹ-ն կիրառվում է հետվիրահատական շրջանում՝ մնացորդային ուռուցքը ճառագայթելու նպատակով, բարորակ մենինգիոմաների համար առաջարկվող դոզան է՝ 50-

54Գր/1, 8-2, 0Գր բաժնետրամաբ, նույնը, ինչ առաջնային բուժման ժամանակ: ՃԹ-ի ավելի բարձր դոզաները սովորաբար խորհուրդ են տրվում ԱՀԿ Grade 2 և 3 մենինգիոմաների ժամանակ, սակայն ԱՀԿ Grade 1 մենինգիոմաների ժամանակ ցույց չեն տվել տեղային հսկողության բարելավում [40]:

Հեռահար ճառագայթային բուժման պոտենցիալ կողմնակի ազդեցությունները հարակից առողջ գլխուղեղի հյուսվածքի վրա հազվադեպ են հանդիպում, երբ կիրառվում է 1, 8-2, 0Գր օրական դոզավորում մինչև 54-59, 4Գր ընդհանուր դոզայի պարագայում այն դեպքում, երբ չկա գլխուղեղի հյուսվածքի վրա մասս էֆեկտ բուժումից առաջ:

Ատիպիկ մենինգիոմաները (ԱՀԿ Grade 2) գրավում են միջանկյալ տեղ բարորակ և չարորակ մենինգիոմաների միջև: Ոչ ամբողջական մասնահատված կամ միայն բիոպսիա կատարված ատիպիկ մենինգիոմաների ռեցիդիվի և պրոգրեսիայի հաճախականությունը 60-100% է [19]: Աղյուվանտ ՃԹ-ն բարելավում է տեղային հսկողությունը և կանխում պրոգրեսիայի հետևանքով հնարավոր նյարդաբանական դեֆիցիտը, ինչը բերում է ապրելիության ցուցանիշների բարելավման [45]: Ատիպիկ մենինգիոմաների բուժման համար հիմնականում կիրառվում է 54-60Գր: Սակայն նույնիսկ 60Գր-ի պարագայում սովորաբար լինում է հիվանդության պրոգրեսիա [38]:

Հիվանդների համար, որոնք ենթարկվել են ատիպիկ մենինգիոմայի ամբողջական մասնահատման, աղյուվանտ ճառագայթային բուժման դերը քննարկելի է: Ներկայումս չկան ռանդոմիզացված հետազոտությունների վրա հիմնված ուղեցույցներ նման հիվանդների վարման վերաբերյալ, և այն տարբեր է ՃԹ տարբեր կլինիկաներում: Հիմնվելով առկա հետազոտությունների և կլինիկական փորձի վրա՝ հեղինակների մեծամասնությունը խորհուրդ է տալիս կատարել ճառագայթային բուժում այս հիվանդներին, եթե ՃԹ բարդությունների ռիսկը գնահատվում է ցածր: ՃԹ-ի նպատակն է լավացնել ուռուցքի տեղային հսկողությունը և կանխել նյարդաբանական խնդիրները՝ կապված ուռուցքի պրոգրեսիայի հետ: Այն հիվանդներին, որոնց մոտ ՃԹ-ի հետ կապված բարդությունների ռիսկը բարձր է, խորհուրդ է տրվում հսկողություն:

Պատկերավորմամբ ապացուցված ամբողջական մասնահատումից հետո հիվանդների մոտ, ովքեր չեն անցել աղյուվանտ ՃԹ կուրս, ռեցիդիվի հաճախականությունը կազմում է 30-50% 5 տարվա կամ ավելի քիչ ժամանակահատվածում: Ավելի երկարատև հսկողության պարագայում այդ տոկոսը բարձրանում է [25],[1]:

Վիրաբուժական ամբողջական մասնահատման դժվար է հասնել ատիպիկ (ԱՀԿ Grade 2) և չարորակ (ԱՀԿ Grade 3) մենինգիոմաների ժամանակ, իսկ մասնակի հեռացված ուռուցքներն ունեն տեղային կրկնության բարձր հավանականություն և հիվանդությունից կախված բարձր մահացություն [18]: Աղյուվանտ ՃԹ-ն չարորակ մենինգիոմաներով (ԱՀԿ Grade 3) և ոչ ամբողջական հեռացված ատիպիկ մենինգիոմաներով (ԱՀԿ Grade 2) հիվանդների առաջնային բուժման հիմնական բաղադրիչն է՝ տեղային հսկողությունը բարելավելու համար [15]: Ատիպիկ մենինգիոմաներով (ԱՀԿ Grade 2) հիվանդների համար, որոնք ենթարկվել են ուռուցքի ամբողջական մասնահատման, աղյուվանտ ճառագայթային բուժման դերն ամբողջովին պարզ չէ: Հետահայաց հետազոտությունները ցույց են տալիս, որ չարորակ մենինգիոմաների ռեցիդիվի հավանականությունը վիրահատությունից հետո՝ 5 տարվա ընթացքում, կազմում է 60-90%, իսկ 5 տարվա ընդհանուր ապրելիությունը՝ 20-50%: Աղյուվանտ ՃԹ-ն նվազեցնում է ռեցիդիվի հավանականությունը կիսով չափ և բարձրացնում է 5 տարվա ապրելիությունը 50%-ից ավելի [38]:

ՃԹ օպտիմալ դոզան չարորակ մենինգիոմաների համար հստակ չէ: Կան հետազոտություններ, որոնք ցույց են տալիս, որ 60Գր-ից ավելի դոզա կարող է անհրաժեշտ լինել՝ կայուն տեղային հսկողության հասնելու համար [4]: Ներկայումս հեղինակների մեծամասնությունը խորհուրդ է տալիս 60Գր դոզան, ինչն առավելագույն անվտանգ դոզան է շրջակա առողջ ուղեղահյուսվածքի համար: Մակայն նույնիսկ այս դոզայի պարագայում տեղային կրկնությունը հանդիպում է հաճախ, ինչը ենթադրում է, որ անհրաժեշտ են հետագա հետազոտություններ դոզայի էսկալացիայի անվտանգ տեխնիկայի ուսումնասիրության համար, ինչը հնարավորություն կտա բարելավելու բուժման արդյունքները:

Մենինգիոմաների մեծ մասի ռեցիդիվը լինում է տեղային կամ հարում է ճառագայթման դաշտին: Գլխուղեղի մենինգիոմաների մետաստազավորումը ողնուղեղում ուղեղ - ողնուղեղային հեղուկի միջոցով հանդիպում է հազվադեպ և ավելի հաճախ կապված է ատիպիկ և չարորակ մենինգիոմաների հետ [8]: Էքստրակրանիալ մետաստազները թոքերում, լյարդում, ոսկրերում հանդիպում են հազվադեպ և նույնպես կապված են չարորակ ուռուցքների հետ [13]:

Վիրահատությունից և ճառագայթային բուժումից հետո հիվանդության կրկնության ռիսկի գործոններն են Grade 3 հյուսվածաբանությունը, գլխուղեղի կամ ոսկրի ընդգրկումը և բարձր պրոլիֆերատիվ ինդեքսը [23]: Հիվանդները, որոնց մոտ առաջնային բուժումից հետո գրանցվել է տեղային ռեցիդիվ, կրկնակի վիրահատությունը կամ

Ճառագայթային թերապիան երբեմն կարող են ապահովել էֆեկտիվ բուժում, իսկ որոշ դեպքերում ապահովել երկարատև ընդհանուր և առանց ռեցիդիվի ապրելիություն: Ճառագայթային թերապիայի ուռուցքաբանական խմբի կողմից կատարված (Radiation Therapy Oncology Group) RTOG 0539 փուլ II կլինիկական հետազոտությունում, բարձր ռիսկի խմբում ռեցիդիվող աստիպիկ մենինգիոմաների ճառագայթային բուժման պարագայում հնգամյա պրոգրեսիայից զուրկ ապրելիությունը և ընդհանուր ապրելիությունը կազմել են 30% և 48% համապատասխանաբար [38]:

Չնայած վիրահատական և ճառագայթային բուժման կիրառմանը՝ մենինգիոմաների առաջնային և ռեցիդիվների բուժման մեջ կա հիվանդների ենթախումբ, ում մոտ հիվանդությունը հնարավոր չի լինում հսկել այս մեթոդների օգնությամբ: Համակարգային բուժման փորձը սահմանափակ է, և տվյալների մեծամասնությունը ստացվել է հսկողական հետազոտություններից: Չնայած նրան, որ ուսումնասիրվել են մի շարք գործոններ, նրանցից ոչ մեկը չունի առանց պրոգրեսիայի կամ ընդհանուր ապրելիության ցուցանիշների բարելավման հաստատված դեր [32]: Դրանցից հիմնականներն են՝ հորմոնալ թերապիա, քիմիաթերապիա, սոմատոստատինի անալոգներ, մոլեկուլյար թիրախ գործոններ, գենոտիպ-ուղղված թերապիա և իմունոթերապիա:

Հորմոնալ թերապիա. Էպիդեմիոլոգիական տվյալները ցույց են տալիս հորմոնալ գործոնների և մենինգիոմաների առաջացման կամ պրոգրեսիվման միջև կապը: Պրոգեստերոնի և անդրոգենների ռեցեպտորների էքսպրեսիան առկա է մենինգիոմաների 2/3-ի մոտ, իսկ էստրոգեն ռեցեպտորները՝ մոտ 10%-ի [46]: Այս ռեցեպտորների ինհիբիցիան ցույց չի տվել մենինգիոմաների բնական ընթացքի փոփոխություն:

Պրոգեստերոն ռեցեպտորի ինհիբիցիա-պրոգեստերոնային ռեցեպտորների ինհիբիտոր՝ միֆեպրիստոնի կիրառմամբ փոքր հետազոտությունները ցույց են տվել, որ այս պրեպարատի կիրառումը բերում է ոչ ռեզեկտաբել մենինգիոմաներով 25-30% հիվանդների օբյեկտիվ բարելավման [17]: Սակայն բազմակենտրոն փուլ III հետազոտությունները ցույց չեն տվել միֆեպրիստոնով բուժման որևէ արդյունավետություն [21]:

Էստրոգեն ռեցեպտորի ինհիբիցիա- տամոքսիֆենի արդյունավետության վերաբերյալ ոչ ռեզեկտաբել մենինգիոմաներով հիվանդների մոտ առկա են երկու հետազոտություն, որոնք ցույց չեն տվել կլինիկական բարելավում [16]:

Անդրոգեն ռեցեպտորի ինհիբիցիա-հակաանդրոգենային թերապիայի կիրառմամբ պաշտոնական կլինիկական հետազոտություններ չեն անցկացվել: Սահմանափակ թվով հիվանդների հետ ունեցած փորձը ցույց չի տվել կլինիկական բարելավում [46]:

Քիմիաթերապիա. քիմիաթերապևտիկ մի շարք պրեպարատներ, ներառյալ հիդրոքսիմիդաթթուն [44], թեմոզոլամիդը [6] և ցիկլոֆոսֆամիդի, դոքսոռոբիցինի, վինկրիստինի [7] համակցումներն ուսումնասիրվել են փոքր հետազոտություններում: Այս մոտեցումների արդյունքները ցույց չեն տվել արդյունավետության զգալի ապացույցներ:

Սոմատոստատինի անալոգներ. մենինգիոմաների 90%-ի մոտ առկա է սոմատոստատինի ռեցեպտորների էքսպրեսիա: Չնայած նրան, որ կլինիկական դեպքերի զեկույցներից ելնելով՝ ենթադրվում էր, որ այս թերապիան կարող էր օգնել կրկնվող, ոչ ռեզեկտաբել մենինգիոմաներով հիվանդներին, հետագա հետազոտությունները ցույց չեն տվել հստակ արդյունավետություն [14]:

Մոլեկուլյար թիրախ գործոններ. բջջային ազդանշանային համակարգի ուսումնասիրությունը բերել է պոտենցիալ թիրախների վրա թերապևտիկ ազդեցության տարբեր ուղիների իդենտիֆիկացման: Այդ մոտեցումներից մի քանիսը գնահատվում են մենինգիոմաներով հիվանդների մոտ, որոնց ցուցված է համակարգային բուժում: Դրանք ընդգրկում են.

- Թրոմբոցիտար աճի գործոն (Platelet-derived growth factor - PDGF), որը ստիմուլացնում է ուռուցքային բջիջների աճը մի շարք ուռուցքներում: PDGF ռեցեպտորները սովորաբար առկա են մենինգիոմաների բջիջների մակերեսին: PDGF ռեցեպտորների ինհիբիտոր իմատինիբի ազդեցությունը գնահատվել է փուլ II հետազոտությունում ինչպես առանձին [47], այնպես էլ հիդրոքսիմիդաթթվի հետ համակցված [37]: Տվյալ հետազոտություններում վիզուալիզացիայի միջոցներով օբյեկտիվ պատասխան կամ պրոգրեսիայից զուրկ ապրելիության երկարացում չի հայտնաբերվել:

- Էպիդերմալ աճի գործոն (Epidermal growth factor receptor - EGFR). EGFR ռեցեպտորների էքսպրեսիան առկա է մենինգիոմաների 60%-ի մոտ: EGFR թիրոգին կինազ ինհիբիտորներ՝ գեֆիտինիբի և էրլոտինիբի ազդեցությունը գնահատվել է երկու բազմակենտրոն հետազոտություններում [33]: Կլինիկական օբյեկտիվ պատասխան չի հայտնաբերվել:

- Անգիոգենեզի ճնշում. մենինգիոմաներն անոթավորված ուռուցքներ են, ինչը ենթադրում է, որ անգիոգենեզի ճնշումը կարող է կլինիկորեն օգտակար մոտեցում լինել: Հետահայաց հետազոտությունները ցույց են տվել, որ բնագիզումաբի կիրառումը ռեցիդիվող և

ատիպիկ մենինգիոմաների պարագայում բերում է հիվանդության ստաբիլիզացիայի և 6-ամսյա պրոգրեսիայից զուրկ ապրելիության [31]:

Գենոտիպ-ուղղված թերապիա. հետազոտությունները ցույց են տվել, որ Grade 1 մենինգիոմաների մոտ 8%-ը ունի AKT1 մուտացիա, 5%-ը՝ SMO (smoothened) մուտացիա, և ավելի քան 50%-ը ունի նեյրոֆիբրոմատոզ տիպ-2 (NF2) մուտացիա [9]: AKT1 և SMO մուտացիաներն առաջին հերթին հայտնաբերվում են գանգի հիմի մենինգիոմաների պարագայում: Այս մուտացիաները թիրախավորող ագենտները հետազոտման փուլում են:

Իմունոթերապիա. ինչպես և քաղցկեղի բազմաթիվ տարբերակների ժամանակ մենինգիոմաների դեպքում նույնպես առաջանում է հետաքրքրություն տեղային իմուն պատասխանի մոդուլյացիայի նկատմամբ: Կատարված հետազոտության մեջ անապլաստիկ մենինգիոմաներում հայտնաբերվել է PD-L1 (Programmed death-ligand 1) բարձրացած էքսպրեսիա, որից հետո կատարվել է PD-1 թերապիա ռեֆրակտոր Grade 2 և 3 մենինգիոմաներով պացիենտներին [11]:

Իմունոթերապիայի տարբեր միջոցների կիրառումը նույնպես հետազոտությունների փուլում է:

Ամփոփում

1. Մենինգիոմաները կազմում են ԿՆՀ առաջնային ուռուցքների 1/3-ը, որոնք հիմնականում առաջանում են տարեց անհատների մոտ, իգական սեռի գերակշռմամբ:
2. Մենինգիոմաների էթիոլոգիան մեծամասամբ հայտնի չէ: Այնուամենայնիվ, կա հստակ կապ նախկինում ստացած ռադիացիոն ճառագայթման հետ, որի գաղտնի շրջանը կարող է տևել մինչև 30 տարի և ավելի:
3. Մենինգիոմաները դասակարգվում են համաձայն Առողջապահության համաշխարհային կազմակերպության դասակարգման աղյուսակի: ԱՀԿ Grade 1 մենինգիոմաները համարվում են բարորակ և ունեն բարենպաստ ընթացք, իսկ ատիպիկ (ԱՀԿ Grade 2) և չարորակ (ԱՀԿ Grade 3) մենինգիոմաները ռեցիդիվում են ավելի հաճախ և ունեն հետագա հիվանդացության և մահացության ավելի բարձր թվեր:
4. Ախտորոշման հիմնական մեթոդներն են ՄՌԾ և ՀՇ հետազոտությունները:
5. Մենինգիոմաների վերջնական ախտորոշումը և դասակարգումը պահանջում են հյուսվածաբանական հաստատում վի-

քահատական միջամտությունից կամ բիոպսիայից հետո: Չափերով փոքր և չնչին սիմպտոմատիկ, ինչպես նաև բիոպսիայի համար անհասանելի տեղերում գտնվող ուռուցքների պարագայում ախտորոշումը հիմնվում է պատկերավորման բնութագրական չափանիշների վրա:

6. Մենինգիոմաների բուժման ժամանակ պետք է պահել հավասարակշռությունը ուռուցքի բուժման և բուժման հետևանքով առաջացած նյարդաբանական վնասումներից խուսափելու միջև: Հիվանդի տարիքը, ուղեկցող հիվանդությունները, ուռուցքի հետևանքով առաջացած ախտանիշները, ուռուցքի չափը, տեղակայումը, հարաբերությունը ուղեղի կրիտիկական ստրուկտուրաների և շրջանների հետ կարևոր գործոններ են բուժման օպտիմալ տարբերակը ընտրելիս:
7. Փոքր, ասիմպտոմ, առանց այտուցի և ինվազիայի նշանների ենթադրյալ մենինգիոմաներով հիվանդներին խորհուրդ է տրվում հսկողություն առանց անհապաղ վիրահատության կամ ճառագայթային բուժման:
8. Սիմպտոմատիկ, մեծ, արտահայտված այտուցով հավանական մենինգիոմաներով հիվանդների մեծամասնությանը խորհուրդ է տրվում ուռուցքի առավելագույն անվտանգ մասնահատում, եթե այն գտնվում է հասանելի տեղում: Էմպիրիկ ճՋ-ն կարող է լինել խելամիտ այլընտրանք ընտրված պացիենտների համար, որոնք ունեն փոքր, բայց մեծացող ուռուցք, ովքեր ցանկանում են խուսափել վիրահատական միջամտությունից, տարեց հիվանդների և ուղեկցող ծանր հիվանդություններ ունեցող հիվանդների համար:
9. Ոչ ռեզեկտաբել մենինգիոմաների մեծամասնությունը, որոնք պահանջում են միջամտություն, հնարավոր է արդյունավետ բուժել ճՋ-ի միջոցով:
10. Ատիպիկ և չարորակ մենինգիոմաներն ունեն ռեցիդիվի ավելի բարձր հավանականություն նույնիսկ ամբողջական մասնահատումից հետո, և ադյուվանտ ճՋ-ն կարող է բարելավել տեղային հսկողությունը:
11. Մենինգիոմաների մեծամասնության ռեցիդիվը լինում է տեղային կամ ճՋ դաշտի հարևանությամբ և մեծամասամբ առաջանում են ռեզեկցիայից հետո առաջին 2-3 տարվա ընթացքում: Ռեցիդիվի բուժման համար սովորաբար կիրառվում են վիրահատություն և/կամ ճՋ: Համակարգային թերապիան սովորաբար արդյունավետ չէ:

12. Չկան հստակ ապացուցված տվյալներ, որ հորմոնալ թերապիան, քիմիաթերապիան, սոմատոստատինի անալոգները, մոլեկուլյար թիրախ գործոնները, գենոտիպ-ուղղված թերապիան և իմունոթերապիան ազդում են ռեցիդիվող մենինգիոմների բնական ընթացքի վրա:

Հնդունված է 7.06.24

Менингиома: этиология, классификация, прогностические факторы, клиническая картина, диагностика, лечение

**Н.С. Карамян, М.К. Арустамян, А.М. Бадеян, П.М. Антонян,
А.К.Геокчян-Кждрян**

Менингиомы являются наиболее распространенными опухолями центральной нервной системы (ЦНС). Хотя большинство менингиом доброкачественные, однако, в зависимости от их расположения и степени давления на структуры ЦНС, они могут привести к летальному исходу.

Целью данного литературного обзора является обобщение имеющихся данных об этиологии, классификации, прогностических факторах, методах диагностики и лечения менингиом. Ионизирующее излучение является наиболее важным приобретенным фактором риска развития менингиом. Менингиомы классифицируются по схеме Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) на основе гистологических критериев. Классификация ВОЗ допускает 3 степени, которые можно отнести к 15 гистологическим подтипам. При лечении менингиом необходимо поддерживать баланс между лечением опухоли и предотвращением неврологических повреждений, вызванных лечением. Возраст пациента, сопутствующие заболевания, симптомы, вызванные опухолью, размер опухоли, ее расположение и связь с критическими структурами и областями мозга являются важными факторами при выборе оптимального варианта лечения.

В настоящем обзоре приведены данные о современных подходах хирургического удаления менингиом. Также приведены данные о роли и эффективности лучевой терапии в зависимости от дозы, техники и режимов фракционирования. Современные возможности нейрохирургии и лучевой терапии позволяют достичь длительного контроля над опухолью.

Meningioma: Etiology, Classification, Prognostic Factors, Clinical Findings, Diagnostics and Treatment

**N.S. Karamyan, M.K. Arustamyan, A.M. Badeyan, P.M. Antonyan,
H.K. Geokchyan-Kzhdryan**

Meningiomas are the most common tumors of the central nervous system (CNS). Although most meningiomas are benign, they can cause mortality depending on their location in the central nervous system. The purpose of this literature review is to

summarize the available data on the etiology, classification, prognostic factors, methods of diagnosis and treatment of meningiomas. Ionizing radiation is the most important acquired risk factor for the development of meningiomas. Meningiomas are classified according to the World Health Organization (WHO) scheme based on histological criteria. The WHO classification allows for 3 grades, which can be classified into 15 histological subtypes. The management of patients with meningioma requires a balance between definitive treatment of the tumor and avoidance of neurologic damage from the treatment. The patient's age, comorbidities, symptoms caused by the tumor, tumor size, location, and relationship to critical structures and areas of the brain are important factors in determining the optimal treatment option. This review provides data on modern approaches to surgical removal of meningiomas. Data are also provided on the role and effectiveness of radiation therapy depending on the dose, technique and fractionation regimens. Modern capabilities of neurosurgery and radiation therapy make it possible to achieve long-term tumor control.

Գրականություն

1. Aizer AA., Arvold ND., Catalano P. et al. Adjuvant radiation therapy, local recurrence, and the need for salvage therapy in atypical meningioma. *Neuro Oncol.*, 2014;16(11):1547-1553. doi:10.1093/neuonc/nou098.
2. Banerjee J., Pääkkö E., Harila M. et al. Radiation-induced meningiomas: A shadow in the success story of childhood leukemia. *Neuro-Oncology.*, 2009;11(5):543-549. doi:10.1215/15228517-2008-122.
3. Behling F., Fodi C., Gefner-Tuma I. et al. H3K27me3 loss indicates an increased risk of recurrence in the Tübingen meningioma cohort. *Neuro Oncol.*, 2021;23(8):1273-1281. doi:10.1093/neuonc/noaa303.
4. Boskos C., Feuvret L., Noel G. et al. Combined proton and photon conformal radiotherapy for intracranial atypical and malignant meningioma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.*, 2009;75(2):399-406. doi:10.1016/j.ijrobp.2008.10.053.
5. Braganza MZ., Kitahara CM., Berrington De González A., Inskip PD., Johnson KJ., Rajaraman P. Ionizing radiation and the risk of brain and central nervous system tumors: A systematic review. *Neuro-Oncology.*, 2012;14(11):1316-1324. doi:10.1093/neuonc/nos208.
6. Chamberlain MC., Tsao-Wei DD., Groshen S. Temozolomide for treatment-resistant recurrent meningioma. *Neurology*, 2004;62(7):1210-1212. doi:10.1212/01.wnl.0000118300.82017.f4.
7. Chamberlain MC. Adjuvant combined modality therapy for malignant meningiomas. *J Neurosurg*, 1996;84(5):733-736. doi:10.3171/jns.1996.84.5.0733.
8. Chuang HC., Lee HC., Cho DY. Intracranial malignant meningioma with multiple spinal metastases--a case report and literature review: case report. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2006;31(26):E1006-E1010. doi:10.1097/01.brs.0000245952.71265.9b.
9. Clark VE., Erson-Omay EZ., Serin A. et al. Genomic analysis of non-NF2 meningiomas reveals mutations in TRAF7, KLF4, AKT1, and SMO. *Science*, 2013;339(6123):1077-1080. doi:10.1126/science.1233009.
10. Claus EB., Bondy ML., Schildkraut JM., Wiemels JL., Wrensch M., Black PM. Epidemiology of intracranial meningioma. *Neurosurgery*, 2005;57(6):1088-1094. doi:10.1227/01.NEU.0000188281.91351.B9.
11. Du Z., Abedalthagafi M., Aizer AA. et al. Increased expression of the immune modulatory molecule PD-L1 (CD274) in anaplastic meningioma. *Oncotarget*, 2015;6(7):4704-4716. doi:10.18632/oncotarget.3082.
12. Elaine Ron PhD, Baruch Modan MD., John D. Boice, Esther Alfandary. Tumors of the brain and nervous system after radiotherapy in childhood. *The New England Journal of Medicine*, 1988;391(16):1032-1039.

13. Figueroa BE., Quint DJ., McKeever PE., Chandler WF. Extracranial metastatic meningioma. *Br J Radiol.*, 1999;72(857):513-516. doi:10.1259/bjr.72.857.10505022.
14. García-Luna PP., Relimpio F., Pumar A. et al. Clinical use of octreotide in unresectable meningiomas. A report of three cases. *J Neurosurg Sci.*, 1993;37(4):237-241.
15. Goldbrunner R., Stavrinou P., Jenkinson MD. et al. EANO guideline on the diagnosis and management of meningiomas. *Neuro Oncol.*, 2021;23(11):1821-1834. doi:10.1093/neuonc/noab150.
16. Goodwin JW., Crowley J., Eyre HJ., Stafford B., Jaeckle KA., Townsend JJ. A phase II evaluation of tamoxifen in unresectable or refractory meningiomas: a Southwest Oncology Group study. *J Neurooncol.*, 1993;15(1):75-77. doi:10.1007/BF01050266.
17. Grunberg SM., Weiss MH., Russell CA. et al. Long-term administration of mifepristone (RU486): clinical tolerance during extended treatment of meningioma. *Cancer Invest.*, 2006;24(8):727-733. doi:10.1080/07357900601062339.
18. Hanft S., Canoll P., Bruce JN. A review of malignant meningiomas: diagnosis, characteristics, and treatment. *J Neurooncol.*, 2010;99(3):433-443. doi:10.1007/s11060-010-0348-9.
19. Hardesty DA., Wolf AB., Brachman DG. et al. The impact of adjuvant stereotactic radiosurgery on atypical meningioma recurrence following aggressive microsurgical resection. *J Neurosurg.*, 2013;119(2):475-481. doi:10.3171/2012.12.JNS12414.
20. Islim AI., Mohan M., Moon RDC. et al. Incidental intracranial meningiomas: a systematic review and meta-analysis of prognostic factors and outcomes [published correction appears in *J Neurooncol.*, 2019 Sep;144(2):427-429]. *J Neurooncol.*, 2019;142(2):211-221. doi:10.1007/s11060-019-03104-3.
21. Ji Y., Rankin C., Grunberg S., Sherrod A. E., Ahmadi J., Townsend J. J., Feun L. G., Fredericks R. K., Russell C. A., Kabbinnar F. F., Stelzer K. J., Schott A., & Verschraegen C. (2015). Double-Blind Phase III Randomized Trial of the Antiprogesterin Agent Mifepristone in the Treatment of Unresectable Meningioma: SWOG S9005. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*, 33(34), 4093–4098. <https://doi.org/10.1200/JCO.2015.61.6490>.
22. Juratli TA., McCabe D., Nayyar N. et al. DMD genomic deletions characterize a subset of progressive/higher-grade meningiomas with poor outcome. *Acta Neuropathol.*, 2018;136(5):779-792. doi:10.1007/s00401-018-1899-7.
23. Kim D., Niemierko A., Hwang WL. et al. Histopathological prognostic factors of recurrence following definitive therapy for atypical and malignant meningiomas. *J Neurosurg.*, 2018;128(4):1123-1132. doi:10.3171/2016.11.JNS16913.
24. Kim JW., Jung HW., Kim YH. et al. Petroclival meningiomas: long-term outcomes of multimodal treatments and management strategies based on 30 years of experience at a single institution. *J Neurosurg.*, 2019;132(6):1675-1682. Published 2019 May 10. doi:10.3171/2019.2.JNS182604.
25. Komotar RJ., Iorgulescu JB., Raper DM. et al. The role of radiotherapy following gross-total resection of atypical meningiomas. *J Neurosurg.*, 2012;117(4):679-686. doi:10.3171/2012.7.JNS112113.
26. Korah MP., Nowlan AW., Johnstone PA., Crocker IR. Radiation therapy alone for imaging-defined meningiomas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.*, 2010;76(1):181-186. doi:10.1016/j.ijrobp.2009.01.066.
27. Lee EJ., Kim JH., Park ES. et al. A novel weighted scoring system for estimating the risk of rapid growth in untreated intracranial meningiomas. *J Neurosurg.*, 2017;127(5):971-980. doi:10.3171/2016.9.JNS161669.
28. Longstreth WT., Phillips LE., Drangsholt M. et al. Dental X-Rays and the Risk of Intracranial Meningioma: A Population-Based Case-Control Study. *Cancer*, 2004;100(5):1026-1034. doi:10.1002/cncr.20036.
29. Louis DN., Perry A., Wesseling P. et al. The 2021 WHO Classification of Tumors of the Central Nervous System: a summary. *Neuro Oncol.*, 2021;23(8):1231-1251. doi:10.1093/neuonc/noab106.
30. Mirian C., Duun-Henriksen AK., Juratli T. et al. Poor prognosis associated with TERT gene alterations in meningioma is independent of the WHO classification: an individual

- patient data meta-analysis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2020;91(4):378-387. doi:10.1136/jnnp-2019-322257.
31. Nayak L., Iwamoto FM., Rudnick JD. et al. Atypical and anaplastic meningiomas treated with bevacizumab. *J Neurooncol.* 2012;109(1):187-193. doi:10.1007/s11060-012-0886-4.
 32. Norden AD., Drappatz J., Wen PY. Advances in meningioma therapy. *Curr Neurol Neurosci Rep.*, 2009;9(3):231-240. doi:10.1007/s11910-009-0034-5.
 33. Norden AD., Raizer JJ., Abrey LE. et al. Phase II trials of erlotinib or gefitinib in patients with recurrent meningioma. *J Neurooncol.*, 2010;96(2):211-217. doi:10.1007/s11060-009-9948-7.
 34. Ostrom QT., Patil N., Cioffi G., Waite K., Kruchko C., Barnholtz-Sloan JS. CBTRUS statistical report: Primary brain and other central nervous system tumors diagnosed in the United States in 2013-2017. *Neuro-Oncology*, 2020;22(Supplement_1):IV1-IV96. doi:10.1093/neuonc/noaa200..
 35. Pasquier D., Bijmolt S., Veninga T. et al. Atypical and malignant meningioma: outcome and prognostic factors in 119 irradiated patients. A multicenter, retrospective study of the Rare Cancer Network. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.*, 2008;71(5):1388-1393. doi:10.1016/j.ijrobp.2007.12.020.
 36. Pearce MS., Salotti JA., Little MP. et al. Radiation exposure from CT scans in childhood and subsequent risk of leukaemia and brain tumours: A retrospective cohort study. *The Lancet Oncology*, 2012;380(9840):499-505. doi:10.1016/S0140-6736(12)60815-0.
 37. Reardon DA., Norden AD., Desjardins A. et al. Phase II study of Gleevec® plus hydroxyurea (HU) in adults with progressive or recurrent meningioma. *J Neurooncol*, 2012;106(2):409-415. doi:10.1007/s11060-011-0687-1.
 38. Rogers CL., Won M., Vogelbaum MA. et al. High-risk Meningioma: Initial Outcomes From NRG Oncology/RTOG 0539. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.*, 2020;106(4):790-799. doi:10.1016/j.ijrobp.2019.11.028.
 39. Rona S. Carrol PhD, Jiaping Zhang MS., Kathleen Dashner, Madhabananda Sar PhD, Elizabeth M. Wilson PhD. Androgen receptor expression in meningiomas. *J Neurosurg.*, 1995;82:453-460.
 40. Sanford NN., Yeap BY., Larvie M. et al. Prospective, Randomized Study of Radiation Dose Escalation With Combined Proton-Photon Therapy for Benign Meningiomas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.*, 2017;99(4):787-796. doi:10.1016/j.ijrobp.2017.07.008.
 41. Sheehan J., Pikis S., Islim AI. et al. An international multicenter matched cohort analysis of incidental meningioma progression during active surveillance or after stereotactic radiosurgery: the IMPASSE study. *Neuro Oncol.*, 2022;24(1):116-124. doi:10.1093/neuonc/noab132.
 42. Sievers P., Hielscher T., Schrimpf D. et al. CDKN2A/B homozygous deletion is associated with early recurrence in meningiomas. *Acta Neuropathol.*, 2020;140(3):409-413. doi:10.1007/s00401-020-02188-w.
 43. SIMPSON D. The recurrence of intracranial meningiomas after surgical treatment. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 1957;20(1):22-39. doi:10.1136/jnnp.20.1.22.
 44. Swinnen LJ., Rankin C., Rushing EJ. A phase II study of hydroxyurea for unresectable meningioma: Southwest Oncology Group S9811. *J Clin Oncol.*, 2009;27:15s., 2063.
 45. Unterberger A., Nguyen T., Duong C., Kondajji A., Kulinich D., Yang I. Meta-analysis of adjuvant radiotherapy for intracranial atypical and malignant meningiomas. *J Neurooncol.*, 2021;152(2):205-216. doi:10.1007/s11060-020-03674-7.
 46. Wen PY., Quant E., Drappatz J., Beroukhi R., Norden AD. Medical therapies for meningiomas. *J Neurooncol.*, 2010;99(3):365-378. doi:10.1007/s11060-010-0349-8.
 47. Wen PY., Yung WK., Lamborn KR. et al. Phase II study of imatinib mesylate for recurrent meningiomas (North American Brain Tumor Consortium study 01-08). *Neuro Oncol.*, 2009;11(6):853-860. doi:10.1215/15228517-2009-010.