

ПРОГНОСТИЧЕСКАЯ ЦЕННОСТЬ ОПРЕДЕЛЕНИЯ ЭКСПРЕССИИ KI67/MIB1 В ШВАННОМАХ ПОСЛЕ ТОТАЛЬНОЙ ХИРУРГИЧЕСКОЙ РЕЗЕКЦИИ

Мурзаева Д.А.^{1,2}, Перымская А.С.², Долгушин А.А.¹, Орлов А.Ю.¹,
Абукеримова С.К.², Симонов А.В.³, Суфианов А.А.³, Забродская Ю.М.^{1,4}

¹*«Российский научно-исследовательский нейрохирургический институт
им. проф. А.Л. Поленова» – филиал ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» МЗ РФ,
Маяковского ул., 12, Санкт-Петербург, Россия, 191014*

²*ФГБОУ ВО «Тюменский ГМУ» МЗ РФ, Одесская ул., 54, Тюмень, Россия,
625023*

³*ФГБУ «Федеральный центр нейрохирургии» Минздрава России, ул.4 км.
Червишевского тракта, д.5, г. Тюмень, Россия, 625062*

⁴*ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И. И. Мечникова Минздрава России, ул. Кирочная, д.41,
г. Санкт-Петербург, Россия, 191015*

Абстракт

Введение. Считается, что наиболее объективным критерием послеоперационного контроля опухоли является объем хирургической резекции, поскольку рецидив после тотального удаления шванном наблюдается в 0,05–9,2% случаев, при субтотальной резекции – до 44%. Вместе с тем ведутся поиски иных прогностических и предиктивных факторов, влияющих на прогрессирование опухолей. Иммуногистохимический маркер Ki-67 широко используется в патологии в качестве прогностического и предиктивного маркера. При этом в опухолях различных локализаций описаны пороговые значения, так называемые «cut-off», для разграничения отдельных нозологий по степени анаплазии, которые не определены для прогноза рецидивов шванном.

Цель исследования: выявление пороговых значений Ki67/MIB1 и возможность использования данного параметра в качестве критерия прогноза рецидивов шванном у пациентов после тотальной хирургической резекции.

Материалы и методы. В исследование были включены пациенты, получившие нейрохирургическое лечение в объеме тотальной резекции шванномы. Был исследован послеоперационный гистологический материал от 28 женщин и 13 мужчин в виде 61 стеклопрепарата, включавшего материал от 14 пациентов без рецидивов за последние 10 лет, от 20 пациентов с первичной опухолью, а также от 27 пациентов с рецидивной опухолью. При построении ROC-кривых сравнивались пациенты с первичной опухолью с нерецидивными пациентами. Применялись методы описательной и непараметрической статистики, ROC-анализ.

Результаты. Значение Ki-67 в рецидивных опухолях статистически значимо отличались по сравнению с нерецидивными опухолями: пороговое значение Ki-67 в точке «cut-off» в «горячих точках» в Антони В либо на весь препарат составляло $> 5,5\%$, в Антони А $> 4,5\%$, средних значениях Ki-67 (на 1 мм^2) $> 3,5\%$. При Ki-67 равном или превышающем данное значение прогнозируется высокий риск рецидива шванномы. Чувствительность – $84,2\%$, специфичность – $71,4\%$ ($p < 0,001$).

Заключение. Индекс пролиферативной активности может использоваться в качестве потенциального прогностического маркера рецидивов шванном. Вероятно, прогрессирование шванном может происходить как за счет самих шванноцитов, так и за счет иммунных клеток. Необходимы дальнейшие исследования с целью поиска потенциальных мишеней для таргетной терапии, а также для определения пороговых значений Ki-67 в других опухолях нервов.

Ключевые слова: индекс пролиферативной активности; шванномы; иммуногистохимия; рецидивы; прогностические критерии

PROGNOSTIC VALUE OF KI67/MIB1 EXPRESSION IN SCHWANNOMAS WITH RELAPSES AFTER GROSS TOTAL RESECTION

Murzaeva D.A.^{1,2}, Perymskaya A.S.², Dolgushin A.A.¹, Orlov A.Y.¹, Abukerimova S.K.², Simonov A.V.⁴, Sufianov A.A.³, Zabrodskaya Y.M.^{1,4}

¹*«Polenov Neurosurgical Institute – branch of Almazov National Medical Research Centre», 12, Mayakovskogo st., Saint Petersburg, 191014, Russia*

²*Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Tyumen State Medical University", 54, Odesskaya st., Tyumen, 625023, Russia*

³*Federal Center of Neurosurgery, 5, 4 km. Chervyshevskogo tracta st., Tyumen, 625062, Russia*

⁴*North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, 41, Kirochnaya st., Saint Petersburg, 191015, Russia*

Abstract

Background. It is said that the most objective criterion for post-operative control of a tumor is the volume of surgical resection. Relapse after total gross resection of schwannoma occurs in 0,05-9,2% of cases, after subtotal resection - 44%. At the same time, other predictive factors of progression of tumors are being sought. The immunohistochemical marker Ki-67 is commonly used in pathology as a predictive marker. At the same time, in tumors of different localizations, thresholds, so-called «cut-off», are described for the delimitation of grade and prognosis, which are not defined for the prediction of relapses schwannomas.

The purpose of the study: the detection the «cut-off» of Ki67/MIB1 and the possibility of using this parameter as a criterion for predicting schwannomas relapse in patients after total surgical resection.

Materials and Methods. The study included patients who received neurosurgical treatment in the amount of total schwannoma resection. Post-op histological material from 28 women and 13 men was examined. There were 61 slides, including material from 14 patients with no recurrence over the past 10 years, from 20 patients with primary tumor, and from 27 patients with relapse tumor. The ROC curves were used

to compare patients with a primary tumor with non-recurrent tumors. Methods of descriptive and non-parametric statistics, ROC-analysis were used.

Results. The value of Ki-67 in recurrent tumors was statistically significantly higher in comparison with non-recurrent tumors. The threshold value of Ki-67 at the «cut-off» point in «hot spots» in Antony B or on the whole slide was $> 5.5\%$, in Antony A $> 4.5\%$, the mean values of Ki-67 (at 1 mm^2) $> 3.5\%$. With Ki-67 equal to or greater than this value, a high risk of schwannoma relapse is predicted. Sensitivity 84,2%, specificity 71,4% ($p < 0.001$).

Conclusion. The proliferative activity index may be used as a potential prognostic marker for schwannoma relapses. Schwannoma progression may be due to both schwann cells and immune cells. Further research is needed to identify potential targets for therapy, as well as to determine thresholds for Ki-67 in other nerve tumors.

Keywords: proliferative index; schwannoma; immunohistochemistry; relapses; prognostic criteria

Введение

Опухоли оболочек периферических нервов берут начало из ограниченного числа клеток: из шванноцитов, фибробластов, периневриальных клеток, а многообразие нозологий обуславливается комбинацией различных неопластических клеток. Из шванноцитов развиваются шванномы, нейрофибромы, гибридные опухоли нервов, злокачественные опухоли оболочек периферических нервов (ЗООПН) и злокачественные меланотические опухоли оболочек периферических нервов (ЗМОПН); фибробласты участвуют в формировании нейрофибром, гибридных опухолей нервов и ЗООПН, периневриальные клетки – периневриом, ЗООПН с периневриальной дифференцировкой [1-3]. Среди доброкачественных опухолей нервов чаще всего злокачественной трансформации подвергаются нейрофибромы – эти опухоли могут рецидивировать и малигнизироваться в ЗООПН, что находит отражение в повышенной пролиферативной активности в атипичной нейрофибrome неопределенного биологического потенциала, grade которой не определен (ранее

относился к grade 2). В то же время шванном аналогичного подтипа с потенциально неблагоприятным клиническим течением не выделяют и еще со времен Cushing шванномы считаются гомогенной группой медленно растущих опухолей [1-3]. В настоящее время принято считать, что наиболее объективным критерием послеоперационного контроля опухоли является объем хирургической резекции, поскольку рецидив после тотального удаления наблюдается в 0,05–9,2% случаев, тогда при субтотальной резекции – до 44% [4]. Так, риск рецидива после субтотальной резекции в 10 раз выше, чем у пациентов с тотальной резекцией, а при практически тотальной резекции (при удалении 95% опухоли) в 3 раза выше, чем при тотальной [5-6]. Вместе с тем ведутся поиски иных прогностических и предиктивных факторов, влияющих на прогрессирование шванном [7].

Иммуногистохимический маркер Ki-67 широко используется в патологии в качестве прогностического и предиктивного маркера в опухолях различных локализаций. При этом во многих классификациях ВОЗ описаны пороговые значения, так называемые «cut-off», для разграничения отдельных нозологий по степени злокачественности. В частности, в 5-м издании классификации всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) опухолей мягких тканей и костей «cut-off» Ki-67 для разграничения клеточной шванномы от злокачественной опухоли оболочек периферических нервов (ЗООПН) составляет $<20\%$ в шванномах и $\geq 20\%$ в ЗООПН соответственно. Вместе с тем в классификации ВОЗ ЦНС 2021 года утверждается, что значения $Ki-67 \geq 20\%$ не противоречат диагнозу шваннома. Также в более ранних классификациях ВОЗ ЦНС (2016 года) был предложен Ki-67 с порогом 20% для разграничения нейрофибром от ЗООПН, но в 2021 году Ki-67 заменен на подсчет числа митозов (≥ 1.5 митозов/ mm^2), что может быть связано с лучшей межлабораторной и внутрिलाбораторной воспроизводимостью подсчета числа митозов по сравнению с Ki-67 и обуславливает необходимость стандартизации методов подсчета Ki-67 [1-3].

Цель исследования: выявление пороговых значений Ki67/MIB1 и возможность использования данного параметра в качестве прогностического маркера рецидивов шванном у пациентов после тотальной хирургической резекции.

Материалы и методы

В исследование были включены пациенты, получившие нейрохирургическое лечение в период с января 2005 г. по март 2024 г., у которых было проведено хирургическое лечение в объеме тотальной резекции шванномы (100% удаление опухоли согласно субъективному наблюдению хирурга и послеоперационным результатам магнитно-резонансной томографии (МРТ)).

Был исследован послеоперационный гистологический материал от 28 женщин и 13 мужчин в виде 61 стеклопрепарата, включавшего материал от 14 пациентов без рецидивов за последние 10 лет, от 20 пациентов с первичной опухолью, а также от 27 пациентов с рецидивной опухолью, из которых у 7 не было материала от первичного хирургического вмешательства.

Материал фиксировали в 10% забуференном нейтральном формалине, обезвоживали стандартным способом и заливали в парафин. Серийные срезы толщиной 4 мкм из фиксированного формалином и залитого в парафин материала окрашивали с использованием стандартных методик гематоксилином и эозином (H&E) фирмы BioVitrum (Россия), а также иммуногистохимическим (ИГХ) методом с использованием антитела фирмы Dako (США) Ki-67 (клон MIB-1; 1:20) с системой визуализации EnVision. Гистологические изображения были получены с использованием сканирующего микроскопа Leica Aperio AT2 и менеджера изображений AperioImageScope (Leica Microsystems, США).

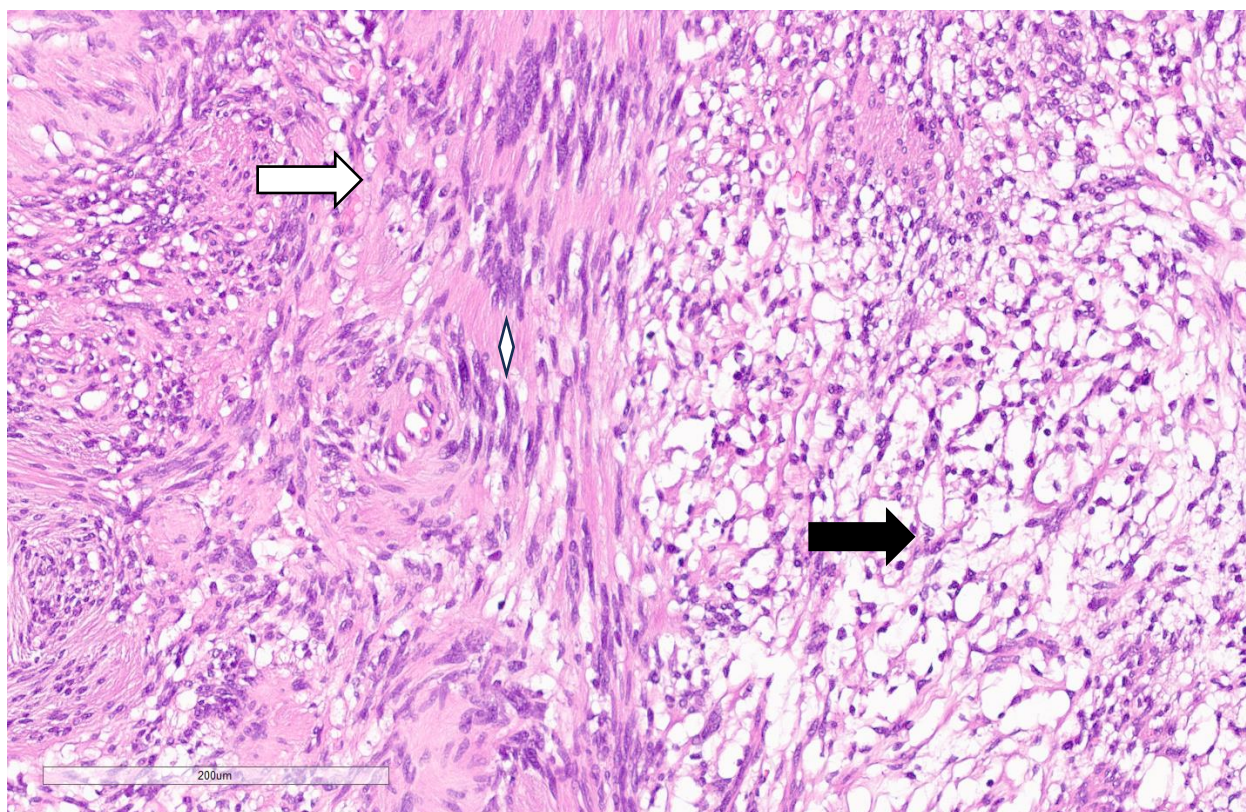
Индекс Ki-67 оценивался как процент окрашенных антителом Ki-67 клеточных ядер среди всех ядер на 1мм^2 , с учетом четырех полей зрения (ПЗ) микроскопа, которые учитывали: одно ПЗ - максимальные значения Ki-67 – в «горячей точке», второе ПЗ - минимальные значения Ki-67 – в «холодной точке», третье и четвертое ПЗ – средние значения. Анализ Ki-67 проводился двумя независимыми патологами в условиях отсутствия клинической информации (слепое исследование).

Применялись методы описательной статистики (медиана, интерквартильный размах). Также использовались методы непараметрической статистики (U-критерий Манна-Уитни для несвязанных выборок и критерий Уилколсона для связанных групп). Построение прогностической модели проводилось с использованием ROC-анализа. При построении ROC-кривых сравнивались пациенты с первичной опухолью с нерезидивными пациентами. Для графического представления результатов были применены ящичные диаграммы. Предоперационное обследование и хирургическое лечение пациентов проводилось в соответствии с Клиническими рекомендациями Ассоциации нейрохирургов России 2015 г. Исследование было проведено в соответствии с Хельсинкской декларацией о правах человека.

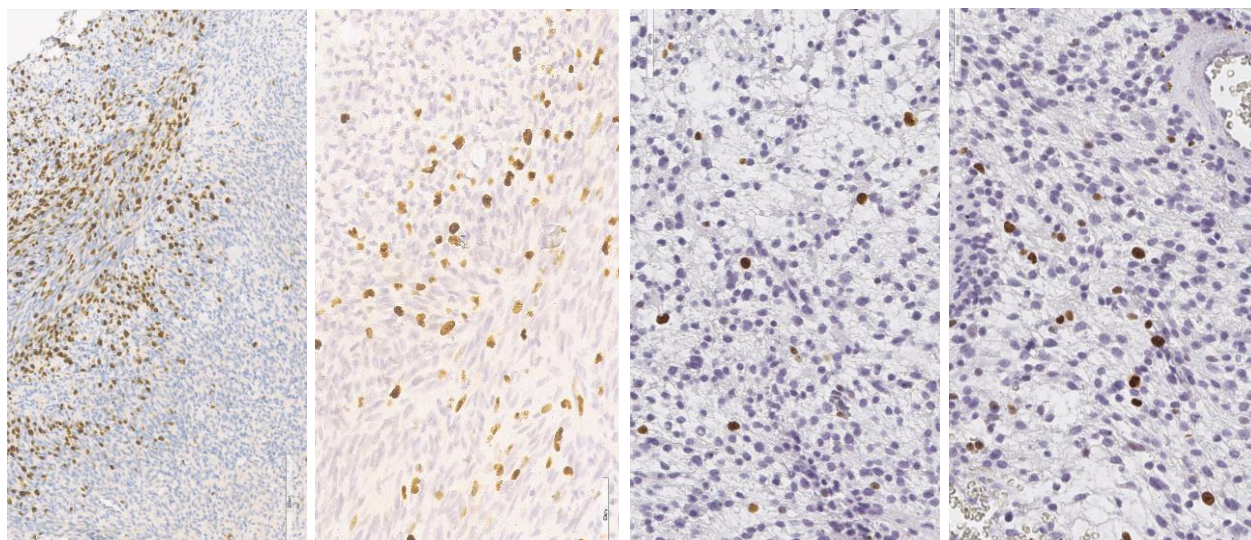
Было получено одобрение исследования этическим комитетом ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова»: выписка №2502-22 из протокола заседания ЛЭК № 02-22 от 21.02.22 г.

Результаты исследования

При микроскопическом исследовании высокие значения Ki-67 наблюдались, как в областях Антони А, так и в областях Антони Б (Рисунок 1).



А



Б

В

Г

Д

Рисунок 1. Морфологическая картина шванномы

А. Области Антони А (белая стрелка) с тельцами Верокаи (белый ромб), области Антони В (черная стрелка). Окраска гематоксилином и эозином, увеличение $\times 100$ (200 μm)

Б – В. Экспрессия Ki-67 в областях Антони А. Иммуногистохимическая окраска, увеличение $\times 100$ (200 μm) и $\times 400$ (60 μm) соответственно

Г – Д. Экспрессия Ki-67 в областях Антони В. Иммуногистохимическая окраска, увеличение $\times 400$ (60 μm)

При статистическом анализе площадь под ROC-кривой, соответствующей взаимосвязи прогноза рецидива и среднего Ki-67 составила $0,841 \pm 0,069$ с 95% ДИ: 0,706-0,976. Полученная модель была статистически значимой ($p=0,001$). Пороговое значение среднего Ki-67 в точке «cut-off» составляет 3,5%. При Ki-67 равном или превышающем данное значение прогнозировался высокий риск рецидива. Пороговое значение функции Р в точке «cut-off» составляло 0,6. Чувствительность и специфичность метода составили 85,7% и 65% соответственно (Рисунок 2).

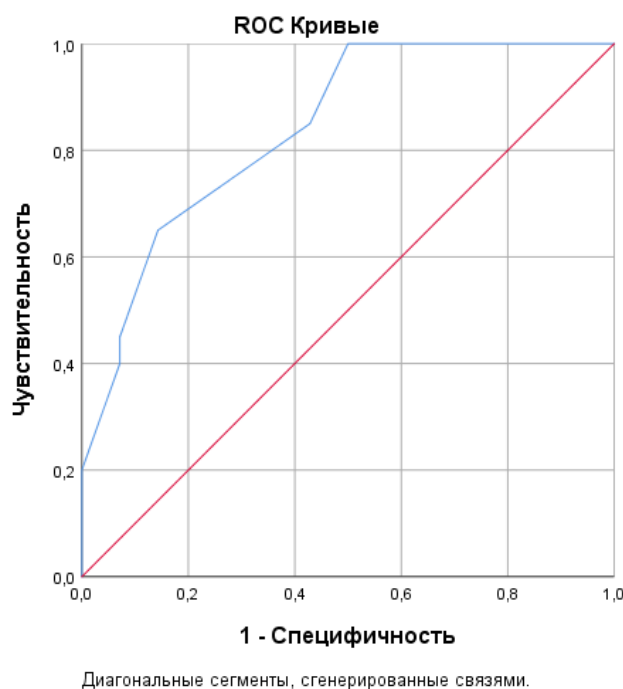


Рисунок 2. Взаимосвязь прогноза рецидива и среднего Ki-67 на 1мм² при сравнении рецидивных опухолей с нерецидивными аналогами

Площадь под ROC-кривой, соответствующей взаимосвязи прогноза рецидива и Ki-67 в «горячих точках» на весь препарат составила $0,841 \pm 0,067$ с 95% ДИ: 0,709-0,973. Полученная модель была статистически значимой ($p=0,001$). Пороговое значение Ki-67 в «горячих точках» в точке «cut-off» составляет 5,5%. При Ki-67 равном или превышающем данное значение прогнозировался высокий риск рецидива. Пороговое значение функции Р в точке «cut-off» составляло 0,6. Чувствительность и специфичность метода составили 95% и 60% соответственно (Рисунок 3).

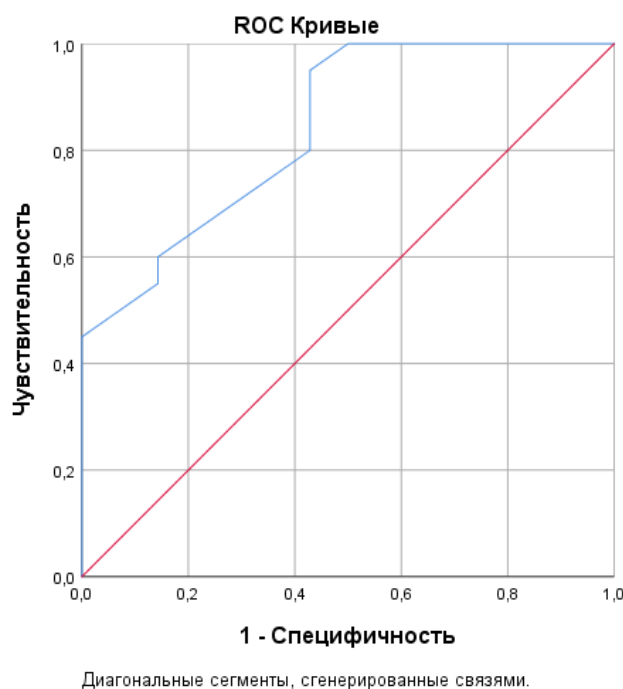


Рисунок 3. Взаимосвязь прогноза рецидива и Ki-67 в «горячих точках» на весь препарат при сравнении рецидивных опухолей с нерецидивными аналогами. Площадь под ROC-кривой, соответствующей взаимосвязи прогноза рецидива и Ki-67 в «горячих точках» в областях Антони А составила $0,791 \pm 0,081$ с 95% ДИ: 0,633-0,950. Полученная модель была статистически значимой ($p=0,004$). Пороговое значение Ki-67 в «горячих точках» в точке «cut-off» составляет 4,5%. При Ki-67 равном или превышающем данное значение прогнозировался высокий риск рецидива. Чувствительность и специфичность метода составили 95% и 64,3% соответственно (Рисунок 4).

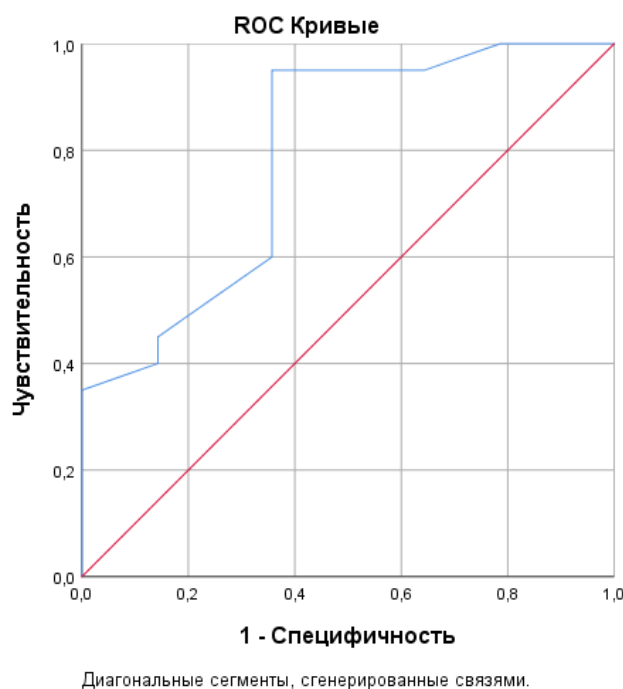


Рисунок 4. Взаимосвязь прогноза рецидива и Ki-67 в «горячих точках» в областях Антони А при сравнении рецидивных опухолей с нерецидивными аналогами

Площадь под ROC-кривой, соответствующей взаимосвязи прогноза рецидива и Ki-67 в «горячих точках» в областях Антони В составила $0,855 \pm 0,064$ с 95% ДИ: 0,730-0,981. Полученная модель была статистически значимой ($p=0,001$). Пороговое значение Ki-67 в «горячих точках» в точке «cut-off» составляет 5,5%. При Ki-67 равном или превышающем данное значение прогнозировался высокий риск рецидива. Чувствительность и специфичность метода составили 78,9% и 78,6% соответственно (Рисунок 5).

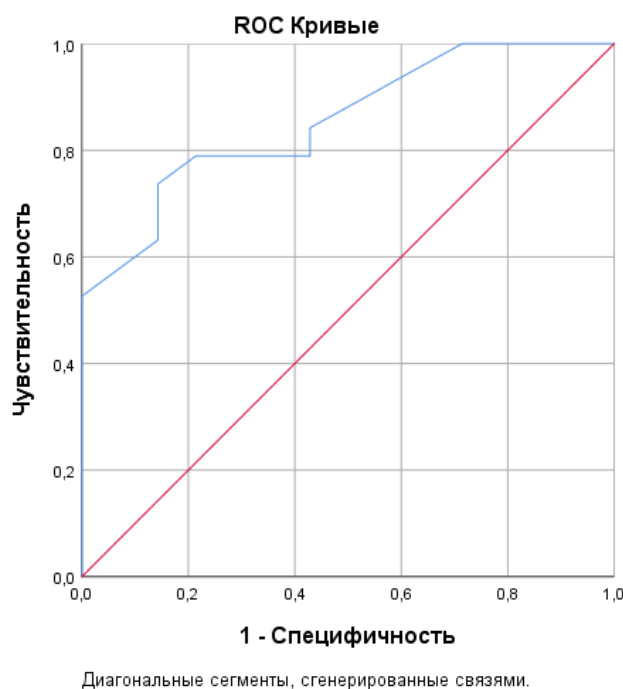


Рисунок 5. Взаимосвязь прогноза рецидива и Ki-67 в «горячих точках» в областях Антони В при сравнении рецидивных опухолей с нерецидивными аналогами

При проведении ROC-анализа с построением многофакторной прогностической модели с учетом значений Ki-67 в «горячих точках» в областях Антони А, в «горячих точках» в Антони В и средних значений площадь под ROC-кривой (AUC – «area under curve»), соответствующей взаимосвязи прогноза рецидива и значения логистической регрессионной функции, составила $0,872 \pm 0,059$ с 95% ДИ: 0,756-0,989 ($p < 0,001$). Пороговое значение функции Р (1) в точке cut-off составляло 0,54. Значения функции, равные или превышающие данное значение соответствовали прогнозу наличия рецидива. Чувствительность и специфичность метода составили 84,2% и 71,4% соответственно (Рисунок 6).

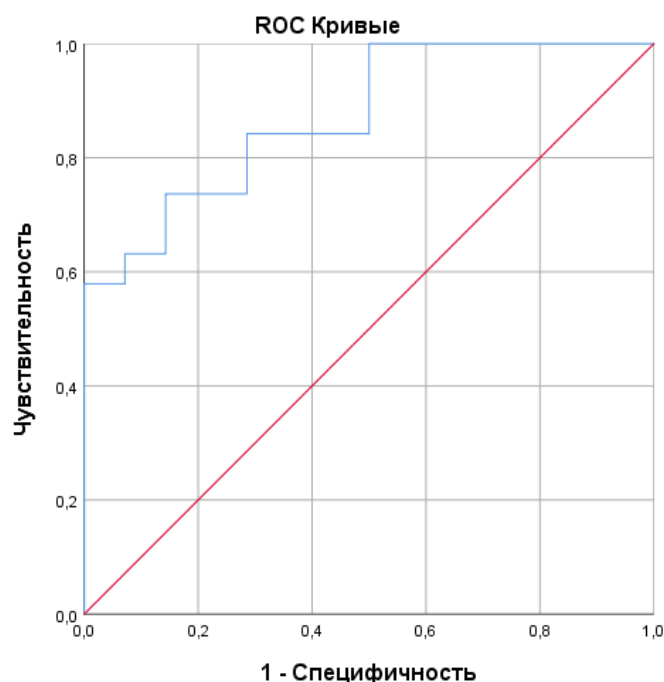


Рисунок 6. Взаимосвязь прогноза рецидива и значения логистической регрессионной функции

Таким образом, пороговое значение Ki-67 в точке «cut-off» в среднем составляет 3,5%, в «горячих точках» в Антони В - 5,5 %, в «горячих точках» в Антони А – 4,5%, в «горячих точках» на весь препарат – 5,5%. При Ki-67 равном или превышающем данное значение прогнозируется высокий риск рецидива шванномы. Чувствительность метода составила 84,2%, специфичность – 71,4% ($p < 0,001$).

Обсуждение

В шванномах при гистологическом исследовании выделяют области Антони А и Антони В, которые впервые были описаны в 1920 году шведским патологом Нильсом Антони (Nils Ragnar Eugene Antoni, 1887-1968). Немного ранее, в 1910 году уругвайским нейропатологом Джозем Верокаи (Jose Juan Verocay, 1876-1927) были описаны тельца Верокаи – бесклеточные эозинофильные промежутки, представленные клеточными отростками, обрамленные палисадом ядер шванноцитов, которые, по мнению автора, позволяли отличать новые опухоли «невриномы» от нейрофибром [8-9]. Области Антони А представлены вытянутыми клетками со шпинделевидными ассиметричными ядрами с

заостренными концами, клетки формируют пучки и тельца Верокаи. Менее клеточные области Антони В характеризуются наличием клеток с округло-овальными гиперхромными ядрами, миксоидным или микрокистозным матриксом, макрофагальной инфильтрацией. Обычно в шванномах не наблюдается митозов, однако в клеточных вариантах иногда встречаются единичные митозы и высокие значения Ki-67, что отражает пролиферативный потенциал новообразования за счет самих шванноцитов [1-2, 10]. На настоящий момент известно, что в прогрессии опухоли важную роль играет ее микроокружение [10]. Основным компонентом микроокружения шванном являются макрофаги [11]. Было определено, что макрофаги представляют собой гетерогенную популяцию и могут быть разделены на три подкластера [12]. В исследованиях Hannan C.J. была выявлена прямая корреляция между инфильтрацией опухоль-ассоциированными макрофагами (ТАМ) и ростом шванном вне зависимости от размера опухоли, а также прямая корреляция - с васкуляризацией опухоли, что находило отражение в более высокой концентрации хемокинов, рекрутирующих моноциты, у пациентов с растущими опухолями [13-15]. Kontorinis G. с соавторами (2016 г.) отметили, что повышенное содержание нейтрофилов и лимфоцитов может использоваться в качестве предиктора рецидива спорадических шванном [16]. В работах Пола Френетта (Paul S. Frenette, 2013 год) адренергическая передача сигналов от симпатических нервов, вовлеченных в опухолевое микроокружение, способствует онкогенезу [17-18]. В исследованиях Нюо Z. (2024 г.) в шванномах с агрессивным течением наблюдались более высокие уровни сосудистого эндотелиального фактора (VEGF), при этом авторы не обнаружили разницы в соотношении M1 и M2 макрофагов между растущими и стабильными опухолями [19-20]. В настоящее время имеются данные об эффективности антиангиогенного препарата Бевацизумаба в лечении вестибулярных шванном [21]. В ретроспективном когортном исследовании Lesser Т.Н. (1991 г.) отмечалась прямая корреляция роста шванном с повышением уровня Ki-67 [22]. Аналогичные наблюдения были и в исследовании Prueter J. (2019 г.),

включавшем пациентов как с тотальной, так и субтотальной резекцией [23]. В то же время в исследовании Graffeo C.S. (2018 г.) значения Ki-67 не коррелировали с рецидивом опухоли, что могло быть связано с субтотальной резекцией шванном и малой выборкой. Более того, авторы отмечают повышение плотности CD68+ макрофагов и пролиферацию иммунных клеток в рецидивирующих опухолях [24]. Wach J. с соавторами выявили, что при значениях Ki-67/MIB-1 $\geq 5\%$ могут ожидать более неблагоприятные исходы хирургического лечения вестибулярных шванном в виде развития паралича лицевого нерва, вместе с тем значения Ki-67/MIB-1 прямо коррелировали с количеством CD45 +и CD68 + клеток в опухоли [25]. По результатам исследований Nisenbaum E. более высокие значения экспрессии CD163+ в вестибулярных шванномах были связаны со снижением слуха пациентов [26].

В настоящем исследовании мы стремились выяснить возможную роль Ki-67 в развитии рецидивов шванном, чтобы оценить возможность применения данного иммуногистохимического анализа в качестве маркера исходов после тотальной резекции, а также выявить его пороговые значения.

По нашим результатам, несмотря на гетерогенность клеточных популяций шванном, более высокий индекс Ki-67 коррелировал с более высокой вероятностью рецидива вне зависимости от локализации пролиферирующих клеток: «горячие точки наблюдались» как в областях Антони А, так и в областях Антони В. В условиях относительной простоты раннего выявления рецидива шванномы по сравнению с техническими сложностями и неврологическим дефицитом, связанным с лечением поздно выявленных опухолей, предпочтительнее выделить группу с повышенным риском рецидива и позволить прогностической модели ложноположительные случаи (прогнозируется высокий риск, который не случается), чем дать ложноотрицательный результат (отпустить пациента без наблюдения), в связи чем пороговое значение Ki-67 нами было выбрано с высокой чувствительностью прогностической модели в ущерб специфичности.

Заключение

Пролиферативная активность — лишь один из многих факторов, обуславливающих рост и прогрессирование опухолей, вместе с тем иммуногистохимический маркер Ki-67 отражен во всех классификациях ВОЗ в качестве ценного прогностического и предиктивного маркера.

По результатам нашего исследования индекс пролиферативной активности может использоваться в качестве прогностического маркера. В шванномах после тотальной хирургической резекции может ожидатьс​я повышенный риск рецидива новообразования (чувствительность - 84,2%, специфичность - 71,4%), ($p < 0,001$) при сочетании следующих показателей:

- при пороговых значениях Ki-67 в «горячих точках» в Антони В либо на весь препарат $> 5,5 \%$,
- в «горячих точках» в Антони А Ki-67 $> 4,5\%$,
- в среднем Ki-67 (на 1 мм²) $> 3,5\%$.

Стоит отметить, что наличие «горячих очагов» как в опухолевых клетках, так и в иммунном опухолевом микроокружении может косвенно свидетельствовать о двух вероятных патогенетических путях развития рецидивов: как за счет самих шванноцитов, так и за счет рекрутирования моноцитов с накоплением макрофагов в опухоли. Необходимы дальнейшие исследования с целью более детального определения патогенетических звеньев развития рецидивов шванном для поиска потенциальных мишеней для таргетной терапии, а также исследования на больших выборках для определения пороговых значений Ki-67 в других опухолях нервов.

Список литературы:

1. WHO Classification of Tumours Editorial Board. Central nervous system tumours. Lyon (France)//International Agency for Research on Cancer. 2021.WHO classification of tumours series. 5th ed.; vol. 6.
2. WHO Classification of Tumours Editorial Board. Soft tissue and bone tumours. Lyon (France)//International Agency for Research on Cancer. 2020. WHO classification of tumours series. 5th ed.; vol. 3.
3. Шелехова К.В. Неоплазии и опухолеподобные поражения периферических нервов//Учебное пособие.2023.
4. Hong B., Krauss J.K., Bremer M., Karstens J.H., Heissler H.E., Nakamura M. Vestibular schwannoma microsurgery for recurrent tumors after radiation therapy or previous surgical resection//Otol Neurotol. 2014. Jan.№35(1). P. 171-81. [doi: 10.1097/MAO.0000000000000174. PMID: 24335935].
5. Jacob J.T., Carlson M.L., Driscoll C.L., Link M.J. Volumetric analysis of tumor control following subtotal and near-total resection of vestibular schwannoma//Laryngoscope. 2016. Aug.№;126(8). P.77-82. [doi: 10.1002/lary.25779. Epub 2015 Nov 24. PMID: 27426941].
6. Scheer M., Simmermacher S., Prell J., Leisz S., Scheller C., Mawrin C., Strauss C., Rampp S. Recurrences and progression following microsurgery of vestibular schwannoma//Front Surg. 2023. Jun.№21;10. P.60-93. [doi: 10.3389/fsurg.2023.1216093. PMID: 37416504; PMCID: PMC10322218].
7. Zhang Y., Long J., Ren J., Huang X., Zhong P., Wang B. Potential Molecular Biomarkers of Vestibular Schwannoma Growth: Progress and Prospects//Front Oncol. 2021. Sep.№27(11). P. 14-41. [doi: 10.3389/fonc.2021.731441. PMID: 34646772; PMCID: PMC8503266].
8. Joshi R. Learning from eponyms: Jose Verocay and Verocay bodies, Antoni A and B areas, Nils Antoni and Schwannomas//Indian Dermatol Online J. 2012 Sep№3(3). P. 215-9. [doi: 10.4103/2229-5178.101826. PMID: 23189261; PMCID: PMC3505436].

9. Urs A.B., Kumar P., Augustine J., Malhotra R., Jot K. Pathological Diversity in Schwannomas of the Orofacial Region//Asian J Neurosurg. 2021. May 28. №16(2). P. 402-405. [doi: 10.4103/ajns.AJNS_470_20. PMID: 34268175; PMCID: PMC8244711].
10. Hanahan D. Hallmarks of Cancer: New Dimensions//Cancer Discov. 2022. Jan№12(1). P.31-46. [doi: 10.1158/2159-8290.CD-21-1059. PMID: 35022204].
11. Lewis D., Roncaroli F., Agushi E., Mosses D., Williams R., Li K.L., Zhu X., Hinz R., Atkinson R., Wadeson A., Hulme S., Mayers H., Stapleton E., Lloyd S.K.L., Freeman S.R., Rutherford S.A., Hammerbeck-Ward C., Evans D.G., Pathmanaban O., Jackson A., King A.T., Coope D.J. Inflammation and vascular permeability correlate with growth in sporadic vestibular schwannoma//Neuro Oncol. 2019. Feb. №21(3). P. 314-325. [doi: 10.1093/neuonc/noy177. PMID: 30388263; PMCID: PMC6380424].
12. Baruah P., Mahony C., Marshall J.L., Smith C.G., Monksfield P., Irving R.I., Dumitriu I.E., Buckley C.D., Croft A.P. Single-cell RNA sequencing analysis of vestibular schwannoma reveals functionally distinct macrophage subsets//Br J Cancer. 2024 Mar 13. [doi: 10.1038/s41416-024-02646-2.Epub ahead of print.PMID:38480935].
13. Hannan C.J., Lewis D., O'Leary C., Waqar M., Brough D., Couper K.N., Dyer D.P., Vail A., Heal C., Macarthur J., Cooper C., Hammerbeck-Ward C., Evans D.G., Rutherford S.A., Lloyd S.K., Mackenzie Freeman S.R., Coope D.J., King A.T., Pathmanaban O.N. Increased Circulating Chemokines and Macrophage Recruitment in Growing Vestibular Schwannomas//Neurosurgery. 2023 Mar 1. №92(3). P. 581-589. [doi: 10.1227/neu.0000000000002252. Epub 2022 Dec 12. PMID: 36729787].
14. Ji Z.Z., Chan M.K., Chan A.S., Leung K.T., Jiang X., To K.F., Wu Y., Tang P.M. Tumour-associated macrophages: versatile players in the tumour microenvironment//Front Cell Dev Biol. 2023 Oct 26.№11. P. 126-174. [doi: 10.3389/fcell.2023.1261749. PMID:37965573;PMCID: PMC10641386].
15. Leisz S., Klaus C.H., Vital Dos Santos T., Haenel P., Scheer M., Simmermacher S., Mawrin C., Strauss C., Scheller C., Rampp S. Vestibular Schwannoma Volume and Tumor Growth Correlates with Macrophage Marker Expression//Cancers (Basel).

2022 Sep 12. №14(18). P. 44-29. [doi: 10.3390/cancers14184429. PMID: 36139588; PMCID: PMC9496830].

16. Kontorinis G., Crowther J.A., Iliodromiti S., Taylor W.A., Locke R. Neutrophil to Lymphocyte Ratio as a Predictive Marker of Vestibular Schwannoma Growth//Otol Neurotol. 2016 Jun. №37(5). P. 580-600. [doi: 10.1097/MAO.0000000000001026. PMID: 27093024].

17. Hanahan D., Monje M. Cancer hallmarks intersect with neuroscience in the tumor microenvironment//Cancer Cell. 2023 Mar 13. №41(3). P. 573-580. [doi:10.16/j.ccell.2023.02.012. PMID: 36917953; PMCID: PMC10202656].

18. Magnon C., Hall S.J., Lin J., Xue X., Gerber L., Freedland S.J., Frenette P.S. Autonomic nerve development contributes to prostate cancer progression//Science. 2013 Jul. 12. №341(6142). P. 1236361. [doi: 10.1126/science.1236361. PMID: 23846904].

19. Huo Z., Wang Z., Luo H., Maimaitiming D., Yang T., Liu H., Li H., Wu H., Zhang Z. Single-cell transcriptomes reveal the heterogeneity and microenvironment of vestibular schwannoma//Neuro Oncol. 2024 Mar 4. P. 444-457. [doi: 10.1093/neuonc/noad201. PMID: 37862593; PMCID: PMC10912001].

20. Xu M., Wang S., Jiang Y., Wang J., Xiong Y., Dong W., Yao Q., Xing Y., Liu F., Chen Z., Yu D. Single-Cell RNA-Seq Reveals Heterogeneity of Cell Communications between Schwann Cells and Fibroblasts within Vestibular Schwannoma Microenvironment//Am J Pathol. 2022. Sep. №192(9). P. 1230-1249. [doi: 10.1016/j.ajpath.2022.06.006. Epub 2022 Jun 22. PMID: 35750260].

21. Hannan C.J., Lewis D., O'Leary C., Donofrio C.A., Evans D.G., Stapleton E., Freeman S.R., Lloyd S.K., Rutherford S.A., Hammerbeck-Ward C., Brough D., Allan S.M., Coope D., King A.T., Pathmanaban O.N. Beyond Antoni: A Surgeon's Guide to the Vestibular Schwannoma Microenvironment//Journal Neurol Surg B Skull Base. 2020. Sep 10. №83(1). P. 1-10. [doi: 10.1055/s-0040-1716688. PMID: 35155063; PMCID: PMC8824628].

22. Lesser T.H., Janzer R.C., Kleihues P., Fisch U. Clinical growth rate of acoustic schwannomas: correlation with the growth fraction as defined by the monoclonal

antibody ki-67//Skull Base Surg. 1991. №1(1). P. 11-5. [doi: 10.1055/s-2008-1056973. PMID: 17170815; PMCID: PMC1656299].

23. Prueter J., Norvell D., Backous D. Ki-67 index as a predictor of vestibular schwannoma regrowth or recurrence//J Laryngol Otol. 2019. Mar. №133(3). P. 205-207. [doi: 10.1017/S0022215119000549. PMID: 30983565].

24. Graffeo C.S., Perry A., Raghunathan A., Kroneman T.N., Jentoft M., Driscoll C.L., Neff B.A., Carlson M.L., Jacob J., Link M.J., Van Gompel J.J. Macrophage Density Predicts Facial Nerve Outcome and Tumor Growth after Subtotal Resection of Vestibular Schwannoma//J Neurol Surg B Skull Base. 2018. Oct№79(5). P. 482-488. [doi: 10.1055/s-0038-1627474. Epub 2018 Feb 7. PMID: 30210976; PMCID: PMC6133670].

25. Wach J., Brandecker S., Güresir A., Schuss P., Vatter H., Güresir E. The impact of the MIB-1 index on facial nerve outcomes in vestibular schwannoma surgery//Acta Neurochir (Wien). 2020 May. P. 1205-1213. [doi: 10.1007/s00701-020-04283-z. Epub 2020 Mar 9. PMID: 32152754; PMCID: PMC7156358].

26. Nisenbaum E., Misztal C., Szczupak M., Thielhelm T., Peña S., Mei C., Goncalves S., Bracho O., Ma R., Ivan M.E., Morcos J., Telischi F., Liu X.Z., Fernandez-Valle C., Dinh C.T. Tumor-Associated Macrophages in Vestibular Schwannoma and Relationship to Hearing//OTO Open. 2021. Nov 23.№5(4). P. 59-111[doi: 10.1177/2473974X211059111. PMID: 34870062; PMCID: PMC8638079].

References:

1. WHO Classification of Tumours Editorial Board. Central nervous system tumours. Lyon (France)//International Agency for Research on Cancer. 2021.WHO classification of tumours series. 5th ed.; vol. 6.
2. WHO Classification of Tumours Editorial Board. Soft tissue and bone tumours. Lyon (France)//International Agency for Research on Cancer. 2020. WHO classification of tumours series. 5th ed.; vol. 3.
3. Shelehova K.V. Neoplasia and tumor-like lesions of peripheral nerves//Tutorial. 2023 (in Russian).

4. Hong B., Krauss J.K., Bremer M., Karstens J.H., Heissler H.E., Nakamura M. Vestibular schwannoma microsurgery for recurrent tumors after radiation therapy or previous surgical resection//Otol Neurotol. 2014. Jan.№35(1). P. 171-81. [doi: 10.1097/MAO.000000000000174. PMID: 24335935].
5. Jacob J.T., Carlson M.L., Driscoll C.L., Link M.J. Volumetric analysis of tumor control following subtotal and near-total resection of vestibular schwannoma//Laryngoscope. 2016. Aug.№;126(8). P.77-82. [doi: 10.1002/lary.25779. Epub 2015 Nov 24. PMID: 27426941].
6. Scheer M., Simmermacher S., Prell J., Leisz S., Scheller C., Mawrin C., Strauss C., Rampp S. Recurrences and progression following microsurgery of vestibular schwannoma//Front Surg. 2023. Jun.№21;10. P.60-93. [doi: 10.3389/fsurg.2023.1216093. PMID: 37416504; PMCID: PMC10322218].
7. Zhang Y., Long J., Ren J., Huang X., Zhong P., Wang B. Potential Molecular Biomarkers of Vestibular Schwannoma Growth: Progress and Prospects//Front Oncol. 2021. Sep.№27(11). P. 14-41. [doi: 10.3389/fonc.2021.731441. PMID: 34646772; PMCID: PMC8503266].
8. Joshi R. Learning from eponyms: Jose Verocay and Verocay bodies, Antoni A and B areas, Nils Antoni and Schwannomas//Indian Dermatol Online J. 2012 Sep№3(3). P. 215-9. [doi: 10.4103/2229-5178.101826. PMID: 23189261; PMCID: PMC3505436].
9. Urs A.B., Kumar P., Augustine J., Malhotra R., Jot K. Pathological Diversity in Schwannomas of the Orofacial Region//Asian J Neurosurg. 2021. May 28. №16(2). P. 402-405. [doi: 10.4103/ajns.AJNS_470_20. PMID: 34268175; PMCID: PMC8244711].
10. Hanahan D. Hallmarks of Cancer: New Dimensions//Cancer Discov. 2022. Jan№12(1). P.31-46. [doi: 10.1158/2159-8290.CD-21-1059. PMID: 35022204].
11. Lewis D., Roncaroli F., Agushi E., Mosses D., Williams R., Li K.L., Zhu X., Hinz R., Atkinson R., Wadeson A., Hulme S., Mayers H., Stapleton E., Lloyd S.K.L., Freeman S.R., Rutherford S.A., Hammerbeck-Ward C., Evans D.G., Pathmanaban O., Jackson A., King A.T., Coope D.J. Inflammation and vascular permeability correlate

- with growth in sporadic vestibular schwannoma//Neuro Oncol. 2019. Feb. №21(3). P. 314-325. [doi: 10.1093/neuonc/noy177. PMID: 30388263; PMCID: PMC6380424].
12. Baruah P., Mahony C., Marshall J.L., Smith C.G., Monksfield P., Irving R.I., Dumitriu I.E., Buckley C.D., Croft A.P. Single-cell RNA sequencing analysis of vestibular schwannoma reveals functionally distinct macrophage subsets//Br J Cancer. 2024 Mar 13. [doi: 10.1038/s41416-024-02646-2.Epub ahead of print.PMID:38480935].
13. Hannan C.J., Lewis D., O'Leary C., Waqar M., Brough D., Couper K.N., Dyer D.P., Vail A., Heal C., Macarthur J., Cooper C., Hammerbeck-Ward C., Evans D.G., Rutherford S.A., Lloyd S.K., Mackenzie Freeman S.R., Coope D.J., King A.T., Pathmanaban O.N. Increased Circulating Chemokines and Macrophage Recruitment in Growing Vestibular Schwannomas//Neurosurgery. 2023 Mar 1. №92(3). P. 581-589. [doi: 10.1227/neu.0000000000002252. Epub 2022 Dec 12. PMID: 36729787].
14. Ji Z.Z., Chan M.K., Chan A.S., Leung K.T., Jiang X., To K.F., Wu Y., Tang P.M. Tumour-associated macrophages: versatile players in the tumour microenvironment//Front Cell Dev Biol. 2023 Oct 26.№11. P. 126-174. [doi: 10.3389/fcell.2023.1261749. PMID:37965573;PMCID: PMC10641386].
15. Leisz S., Klause C.H., Vital Dos Santos T., Haenel P., Scheer M., Simmermacher S., Mawrin C., Strauss C., Scheller C., Rampp S. Vestibular Schwannoma Volume and Tumor Growth Correlates with Macrophage Marker Expression//Cancers (Basel). 2022 Sep 12.№14(18). P. 44-29. [doi: 10.3390/cancers14184429. PMID: 36139588; PMCID: PMC9496830].
16. Kontorinis G., Crowther J.A., Iliodromiti S., Taylor W.A., Locke R. Neutrophil to Lymphocyte Ratio as a Predictive Marker of Vestibular Schwannoma Growth//Otol Neurotol. 2016 Jun.№37(5). P. 580-600. [doi: 10.1097/MAO.0000000000001026. PMID: 27093024].
17. Hanahan D., Monje M. Cancer hallmarks intersect with neuroscience in the tumor microenvironment//Cancer Cell. 2023 Mar 13. №41(3). P. 573-580. [doi:10.16/j.ccell.2023.02.012. PMID: 36917953; PMCID: PMC10202656].

18. Magnon C., Hall S.J., Lin J., Xue X., Gerber L., Freedland S.J., Frenette P.S. Autonomic nerve development contributes to prostate cancer progression//Science. 2013 Jul. 12.№341(6142).P.1236361. [doi: 10.1126/science.1236361. PMID: 23846904].
19. Huo Z., Wang Z., Luo H., Maimaitiming D., Yang T., Liu H., Li H., Wu H., Zhang Z. Single-cell transcriptomes reveal the heterogeneity and microenvironment of vestibular schwannoma//Neuro Oncol. 2024 Mar 4. P. 444-457. [doi: 10.1093/neuonc/noad201. PMID: 37862593; PMCID: PMC10912001].
20. Xu M., Wang S., Jiang Y., Wang J., Xiong Y., Dong W., Yao Q., Xing Y., Liu F., Chen Z., Yu D. Single-Cell RNA-Seq Reveals Heterogeneity of Cell Communications between Schwann Cells and Fibroblasts within Vestibular Schwannoma Microenvironment//Am J Pathol. 2022. Sep.№192(9). P.1230-1249. [doi: 10.1016/j.ajpath.2022.06.006. Epub 2022 Jun 22. PMID: 35750260].
21. Hannan C.J., Lewis D., O'Leary C., Donofrio C.A., Evans D.G., Stapleton E., Freeman S.R., Lloyd S.K., Rutherford S.A., Hammerbeck-Ward C., Brough D., Allan S.M., Coope D., King A.T., Pathmanaban O.N. Beyond Antoni: A Surgeon's Guide to the Vestibular Schwannoma Microenvironment//Journal Neurol Surg B Skull Base. 2020. Sep 10.№83(1). P. 1-10.[doi: 10.1055/s-0040-1716688. PMID: 35155063; PMCID: PMC8824628].
22. Lesser T.H., Janzer R.C., Kleihues P., Fisch U. Clinical growth rate of acoustic schwannomas: correlation with the growth fraction as defined by the monoclonal antibody ki-67//Skull Base Surg. 1991. №1(1). P. 11-5. [doi: 10.1055/s-2008-1056973. PMID: 17170815; PMCID: PMC1656299].
23. Prueter J., Norvell D., Backous D. Ki-67 index as a predictor of vestibular schwannoma regrowth or recurrence//J Laryngol Otol. 2019. Mar. №133(3). P. 205-207. [doi: 10.1017/S0022215119000549. PMID: 30983565].
24. Graffeo C.S., Perry A., Raghunathan A., Kroneman T.N., Jentoft M., Driscoll C.L., Neff B.A., Carlson M.L., Jacob J., Link M.J., Van Gompel J.J. Macrophage Density Predicts Facial Nerve Outcome and Tumor Growth after Subtotal Resection of Vestibular Schwannoma//J Neurol Surg B Skull Base. 2018. Oct№79(5). P. 482-488.

[doi: 10.1055/s-0038-1627474. Epub 2018 Feb 7. PMID: 30210976; PMCID: PMC6133670].

25. Wach J., Brandecker S., Güresir A., Schuss P., Vatter H., Güresir E. The impact of the MIB-1 index on facial nerve outcomes in vestibular schwannoma surgery//Acta Neurochir (Wien). 2020 May. P. 1205-1213. [doi: 10.1007/s00701-020-04283-z. Epub 2020 Mar 9. PMID: 32152754; PMCID: PMC7156358].

26. Nisenbaum E., Misztal C., Szczupak M., Thielhelm T., Peña S., Mei C., Goncalves S., Bracho O., Ma R., Ivan M.E., Morcos J., Telischi F., Liu X.Z., Fernandez-Valle C., Dinh C.T. Tumor-Associated Macrophages in Vestibular Schwannoma and Relationship to Hearing//OTO Open. 2021. Nov 23.№5(4). P. 59-111[doi: 10.1177/2473974X211059111. PMID: 34870062; PMCID: PMC8638079].