

## ДИФФЕРЕНЦИРОВАННЫЙ ПОДХОД В ОПРЕДЕЛЕНИИ ПРОЛИФЕРАТИВНОЙ АКТИВНОСТИ В ШВАННОМАХ С РЕЦИДИВАМИ

Мурзаева Д.А.<sup>1,2</sup>, Перымская А.С.<sup>2</sup>, Долгушин А.А.<sup>1</sup>, Орлов А.Ю.<sup>1</sup>, Савватеева  
Г.А.<sup>4</sup>, Суфианов А.А.<sup>3</sup>, Забродская Ю.М.<sup>1,4</sup>

<sup>1</sup>*«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*

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

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

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

### Абстракт

**Введение.** Шванномы по степени анаплазии относятся к grade 1. Несмотря на доброкачественный биологический потенциал, могут рецидивировать в 3-11% случаев, при этом на настоящий момент не разработаны методы и критерии, позволяющие определить наличие риска развития рецидивов. В онкопатологии широко используется прогностический маркер пролиферативной активности Ki-67. При повышенных показателях экспрессии Ki-67 возрастает риск рецидива. Однако, его визуальный подсчет вариабелен от исследователя к исследователю и требует валидации.

**Цель исследования:** сравнить значения Ki-67/MIB1 в первичных и рецидивных шванномах, оцененные различными способами, для выбора наиболее оптимального и воспроизводимого метода, а также оценить возможность использования Ki-67 в качестве прогностического маркера рецидивов.

**Материалы и методы.** В исследование вошли пациенты старше 18 лет с диагнозом «шваннома», получавшие лечение в двух специализированных лечебных учреждениях в период с января 2005 г. по декабрь 2023 г. Все пациенты прошли хирургическое лечение в объеме тотальной хирургической резекции опухоли. Исследован 61 морфологически верифицированный случай шванном с оценкой иммуногистохимической экспрессии Ki-67/MIB1 различными способами. Применялись методы описательной статистики, непараметрической статистики (U-критерий Манна-Уитни, критерий Уилколсона), корреляционный анализ Спирмена.

**Результаты.** В нашем исследовании значения Ki-67 были наиболее воспроизводимы при подсчете на 1 мм<sup>2</sup>, включающем среднее арифметическое 4х значений: максимального значения Ki-67 (в «горячей точке»), 2 средних значений Ki-67 и минимального значения Ki-67. В рецидивных опухолях значение Ki-67 было статистически значимо выше, чем в нерецидивных.

**Заключение.** По результатам нашего исследования Ki-67 может использоваться в качестве суррогатного прогностического маркера рецидивов шванном после тотальной хирургической резекции опухоли.

**Ключевые слова:** индекс пролиферативной активности; шваннома; иммуногистохимия; рецидивы; стандартизация; валидизация

## DIFFERENTIATED APPROACH IN THE DEFINITION OF PROLIFERATIVE ACTIVITY IN SCHWANNOMAS WITH RELAPSES

Murzaeva D.A.<sup>1,2</sup>, Perymskaya A.S.<sup>2</sup>, Dolgushin A.A.<sup>1</sup>, Orlov A.Y.<sup>1</sup>, Savvateeva G.A.<sup>4</sup>, Sufianov A.A.<sup>3</sup>, Zabrodskaya Y.M.<sup>1,4</sup>

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

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

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

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

### **Abstract**

**Background.** Nerve sheath tumors recur in 3 to 11 per cent of cases. There are not methods and criteria for determining the risk of relapse now. Ki-67 is a useful predictive marker used in oncopathology. However, its counting is variable from researcher to researcher and requires validation.

**The purpose of the study:** to compare the Ki-67/MIB1 values estimated in different ways in schwannomas and to choose the most optimal and reproducible method; to investigate the possibility of using Ki-67 as a predictive marker for relapses.

**Materials and Methods.** The study included patients over 18 years of age with a diagnosis of «schwannoma», who were treated in two specialized medical institutions in the period from January 2005 to December 2023. All patients underwent surgical treatment in the scope of total surgical resection of the tumor. We investigated 61 morphologically verified cases of schwannomas with Ki-67/MIB1. Statistical tests included Mann-Whitney U-criterion, Wilcolson criterion, Spirman correlation analysis.

**Results.** In our study, Ki-67 values, calculated on area 1 mm<sup>2</sup>, are most reproducible, including an arithmetic mean of 4 values: Ki-67 values in the «hot spot», 2 mean Ki-67 values and the minimum value of Ki-67. In relapse tumors, the value of Ki-67 is statistically higher than in tumors without relapse.

**Conclusion.** Based on the results of our research, Ki-67 may be used as a prognostic surrogate marker for schwannomas relapses.

**Keywords:** proliferative index; schwannoma; immunohistochemistry; relapses; standardization; validation

Для корреспонденции: Мурзаева Джамия Адильхановна, [dzhamilay22@mail.ru](mailto:dzhamilay22@mail.ru)

## Введение

Шванномы – медленно растущие доброкачественные опухоли оболочек нервов, которые встречаются с частотой 1 на 100 000. Обычно опухоли развиваются спорадически, в 10% случаев могут быть ассоциированы с нейрофиброматозом 2 типа [1,2]. Считается, что можно достичь полного излечения при тотальной хирургической резекции, однако, в литературе описаны случаи развития рецидивов опухоли. Известно, что шванномы рецидивируют в 3-11% случаев [3], в том числе наблюдается послеоперационный рост у 7,2% по прошествии пяти лет наблюдения [4]. На настоящий момент описаны крайне редкие случаи малигнизации шванном в злокачественные опухоли оболочек периферических нервов, особенно после лучевой терапии [5-8]. Единичные сообщения свидетельствуют о возможности развития ангиосарком из шванномы [9-11], а также появления рабдомиобластической дифференцировки [12].

Остаются неясными факторы, влияющие на продолженный рост шванном и обуславливающие необходимость повторных хирургических вмешательств.

В онкопатологии широко используется прогностический маркер пролиферативной активности Ki-67. При повышенных показателях экспрессии Ki-67 возрастает риск рецидива. Мы предположили вклад пролиферативной активности в развитие рецидивов шванном и оценили иммуногистохимическую экспрессию маркера Ki-67. Ki-67 – негистоновый ядерный премитотический белок, экспрессирующийся во всех фазах клеточного цикла (S, G1, G2, M), кроме G0. Это один из основных прогностических маркеров, отражающих пролиферативную активность новообразований. Вместе с тем межисследовательская и межлабораторная конкордантность определения значений Ki-67 на постаналитическом этапе остается низкой и требует стандартизации процедуры [13].

**Цель исследования:** сравнить значения Ki67/MIB1 в шванномах при оценке различными способами и оценить возможность использования данного параметра

в качестве критерия прогноза рецидивов опухолей нервов у пациентов после тотальной хирургической резекции.

### **Материалы и методы**

В исследование вошли пациенты старше 18 лет с диагнозом «шваннома», проходившие лечение в двух специализированных лечебных учреждениях в период с января 2005 г. по декабрь 2023 г. Все пациенты получили хирургическое лечение в объеме тотальной хирургической резекции опухоли. Исследован 61 морфологически верифицированный случай шванном, среди которых были выделены 3 группы пациентов: а) без рецидивов за последние 10 лет наблюдения (n=14); б) пациенты с опухолью от первичного хирургического вмешательства, которая в последующем дала рецидив (n=20); в) пациенты с рецидивной опухолью (n=27).

Оценка иммуногистохимической экспрессии Ki-67/MIB1 проводилась двумя независимыми патологами без предоставленной клинической информации (вслепую).

Подсчет окрашенных ядер проводился несколькими способами:

а) оценка значений Ki-67 в зонах с максимальным количеством (в «горячих точках»):

1 - в областях с гистологической структурой Антони А;

2 - в областях с гистологической структурой Антони В;

3 - всего препарата.

б) среднее количество окрашенных ядер Ki-67 на 2 мм<sup>2</sup>, которое соответствовало среднему арифметическому Ki-67 на 8 полей зрения микроскопа с диаметром 0.60 мм при увеличении x400 и включало:

1 – максимальное значение в «горячей точке»,

2 – второе самое высокое значение,

3,4,5,6 – средние значения Ki-67,

7 – второе низкое значение,

8 – самое низкое значение Ki-67;

в) среднее количество Ki-67 на  $1\text{мм}^2$ , которое соответствовало среднему арифметическому Ki-67 на 4 поля зрения микроскопа с диаметром 0.60 мм при увеличении  $\times 400$  и включало:

1 – максимальное значение в «горячей точке»,

2 и 3 – средние значения,

4 – минимальное значение;

г) субъективное ориентировочное («на глаз») среднее значение Ki-67 на весь препарат.

Применялись методы описательной статистики (медиана, интерквартильный размах). Также использовались методы непараметрической статистики (U-критерий Манна-Уитни для несвязанных выборок и критерий Уилкоксона для связанных групп). Для оценки наличия связи между двумя переменными применялся ранговый корреляционный анализ Спирмена. Коэффициент корреляции ( $r$ ) интерпретировался по шкале Чеддока (Табл. 1). При  $r > 0$  корреляционная связь считалась прямой, а при  $r < 0$  – обратной.

Таблица 1.

Шкала Чеддока

| Значение коэффициента корреляции, $r$ | Значимость связи |
|---------------------------------------|------------------|
|                                       | Слабая           |
|                                       | Умеренная        |
|                                       | Заметная         |
|                                       | Высокая          |
|                                       | Весьма высокая   |

Для графического представления результатов были применены ящичные диаграммы.

Данное исследование было проведено в соответствии с принципами Хельсинкской декларации. Исследование одобрено локальным этическим

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

### Результаты исследования

А. Сравнение рецидивных шванном от первичной операции с нерецидивными шванномами

При сравнении значений Ki-67 в «горячих точках» в областях Антони А были установлены статистически значимые различия между рецидивными опухолями по сравнению с безрецидивными ( $p=0,004$ ). Ki-67 в рецидивных опухолях был существенно выше, чем среди нерецидивных опухолях (медианы составляли 4% и 8% соответственно) (рис. 1, 3).

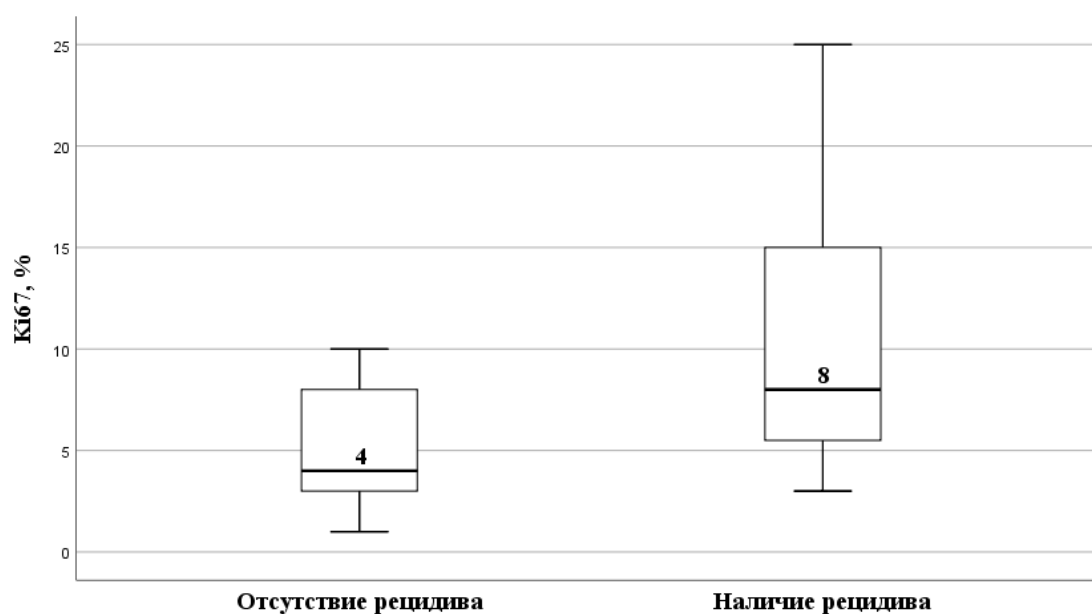


Рисунок 1. Значение Ki-67 в «горячих точках» в паттерне Антони А у пациентов с рецидивными шванномами и в группе сравнения (при отсутствии рецидива) при увеличении x400

При сравнении Ki-67 в «горячих точках» в областях Антони В были получены следующие данные: при наличии рецидивов медиана показателя составила 9% ( $Q_1$ - $Q_3$ : 6,5-10), при отсутствии рецидива – 3% ( $Q_1$ - $Q_3$ : 2-5),  $p<0,001$  (рис. 2, 3).

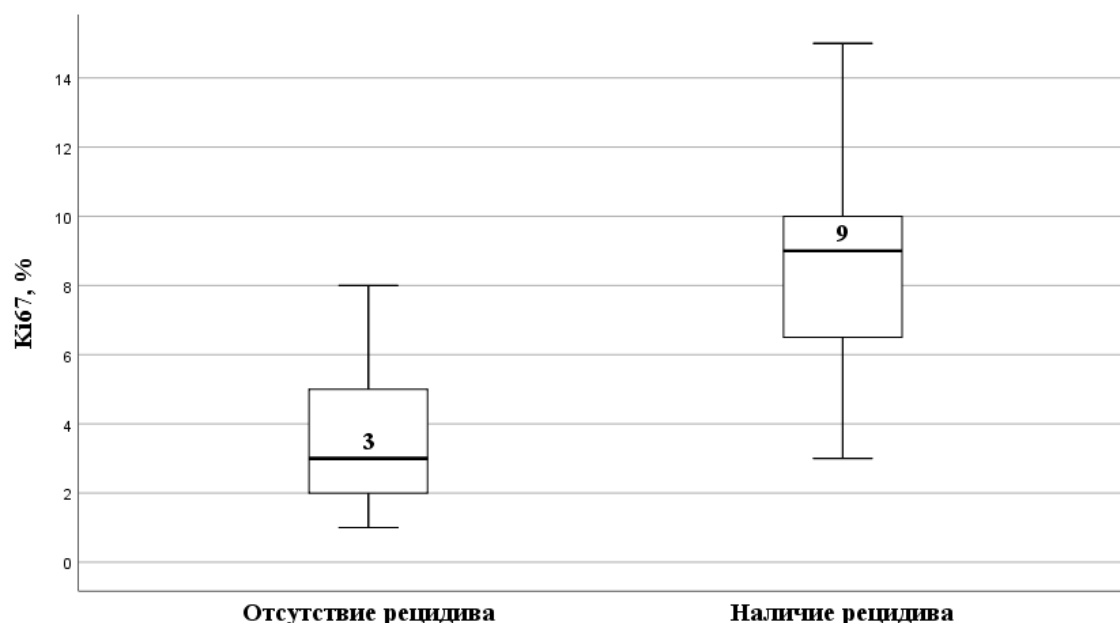
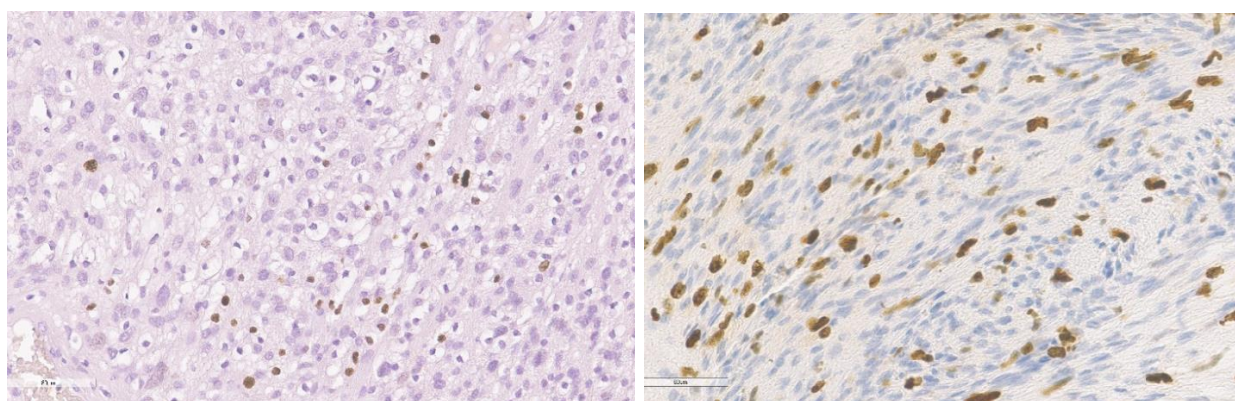


Рисунок 2. Значение Ki-67 в «горячих точках» в паттерне Антони В у пациентов с рецидивными шванномами и в группе сравнения (при отсутствии рецидива), при увеличении x400



А

Б

Рисунок 3. Ki-67 в «горячих точках»:

А. в областях Антони А, увеличение x400 (80 мкм)

Б. в областях Антони В, увеличение x400 (60 мкм)

При сравнении значений Ki-67 в «горячих точках» на весь препарат были получены следующие данные: при наличии рецидивов медиана показателя составила 10% ( $Q_1$ - $Q_3$ : 8-15,5), при отсутствии рецидива – 4,5% ( $Q_1$ - $Q_3$ : 3-8),  $p=0,001$  (рис. 4).

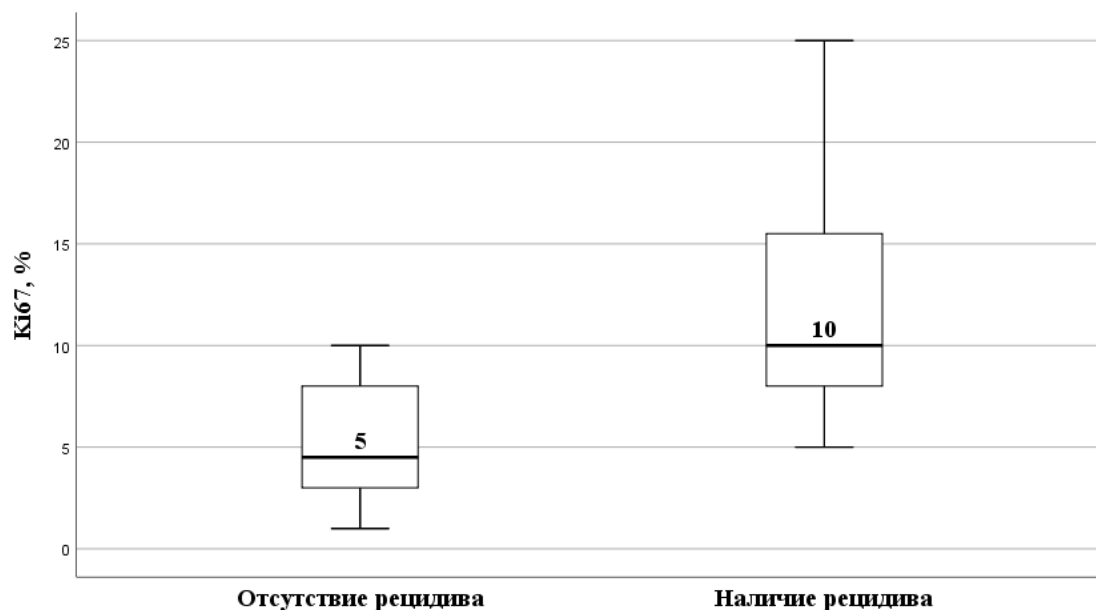


Рисунок 4. Значение Ki67 в «горячих точках» на весь препарат у пациентов с рецидивными шванномами и группы сравнения (при отсутствии рецидива) при увеличении x400

При сравнении Ki-67 среднего на 1 мм<sup>2</sup> с округлением полученных значений до целых были получены следующие данные: при наличии рецидивов медиана показателя составила 5% (Q<sub>1</sub>-Q<sub>3</sub>: 4-7), при отсутствии рецидива – 2,5% (Q<sub>1</sub>-Q<sub>3</sub>: 2-4), p=0,001 (рис. 5).

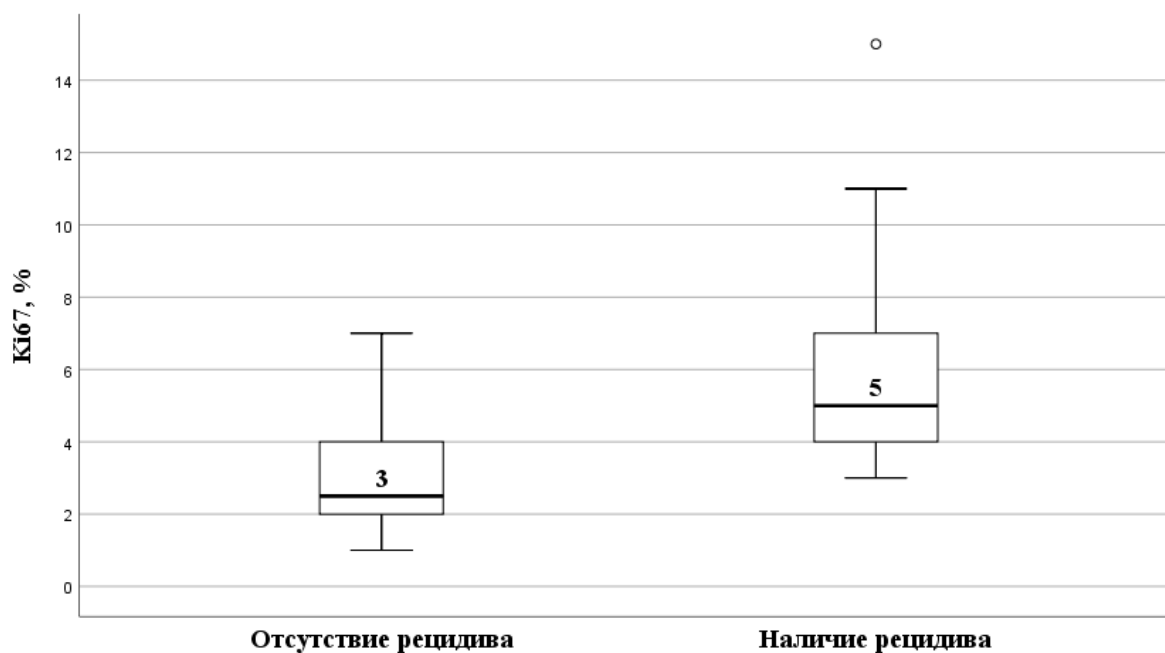


Рисунок 5. Среднее значение Ki-67 на 1 мм<sup>2</sup> с округлением до целых значений

При сравнении Ki-67 среднего на 1 мм<sup>2</sup> без округления полученных значений до целых были получены следующие данные: при наличии рецидивов медиана показателя составила 5,13% (Q<sub>1</sub>-Q<sub>3</sub>: 4-7,25), при отсутствии рецидива – 2,25% (Q<sub>1</sub>-Q<sub>3</sub>: 1,5-3,75), p<0,001 (рис. 6).

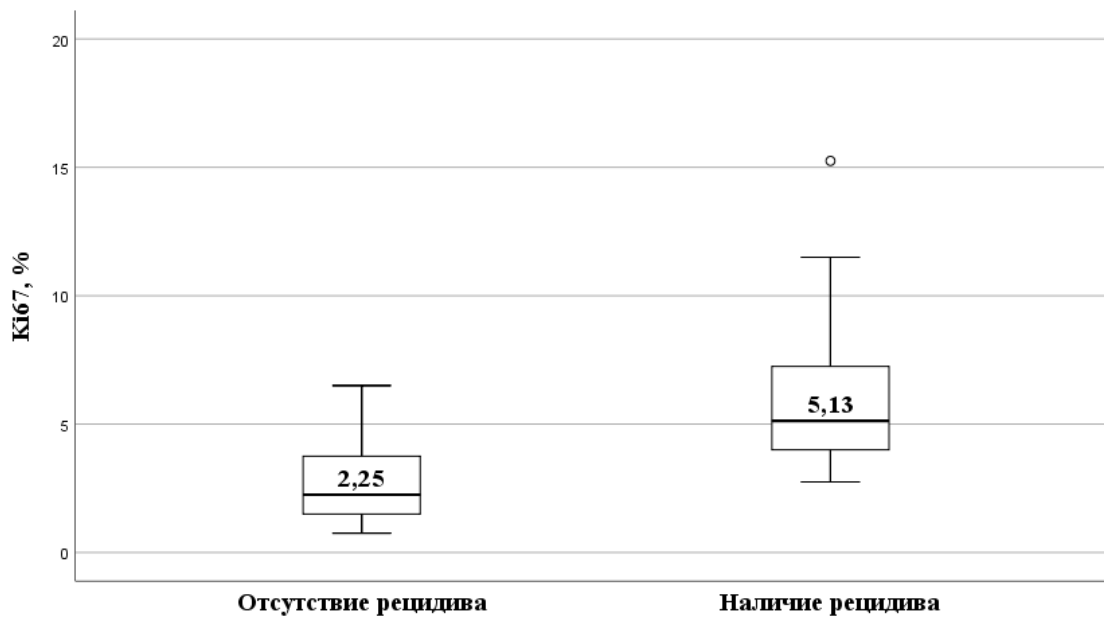
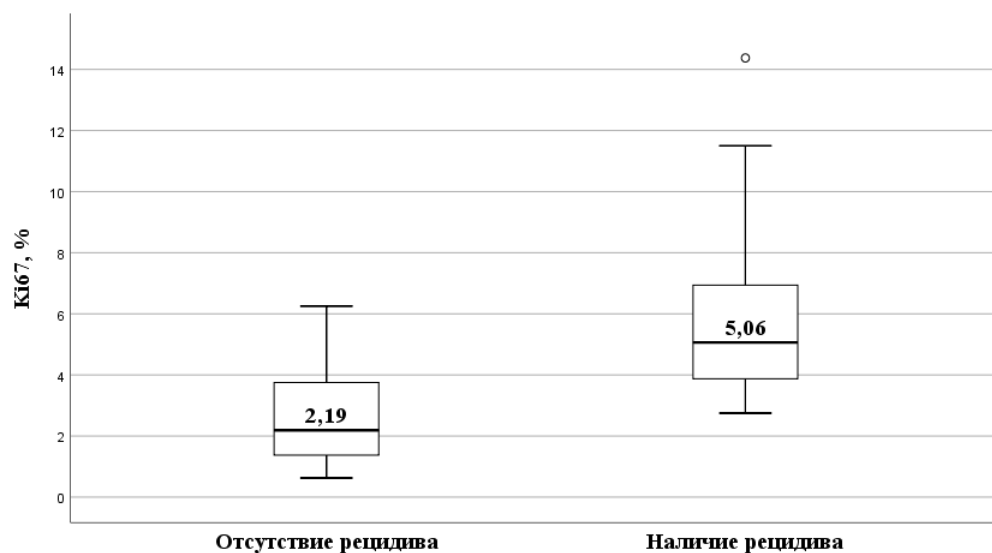


Рисунок 6. Средние значения Ki-67 на 1 мм<sup>2</sup>

При сравнении Ki-67 среднего на 2 мм<sup>2</sup> без округления значений до целых были получены следующие данные: при наличии рецидивов медиана показателя составила 5,06% (Q<sub>1</sub>-Q<sub>3</sub>: 3,88-6,94), при отсутствии рецидива – 2,19% (Q<sub>1</sub>-Q<sub>3</sub>: 1,38-3,75), p<0,001 (рис. 7).

Рисунок 7. Средние значения Ki-67 на 2 мм<sup>2</sup>

Таким образом, значение Ki-67 в опухолях с рецидивами было статистически значимо выше по сравнению с безрецидивными (Табл. 2).

Таблица 2.

### Значение Ki-67 в опухолях с рецидивами и без рецидивов

| Показатель                                                         | Наличие рецидива    |                                |                  |                                | p       |
|--------------------------------------------------------------------|---------------------|--------------------------------|------------------|--------------------------------|---------|
|                                                                    | Отсутствие рецидива |                                | Наличие рецидива |                                |         |
|                                                                    | Me                  | Q <sub>1</sub> -Q <sub>3</sub> | Me               | Q <sub>1</sub> -Q <sub>3</sub> |         |
| Ki67, % в «горячих точках» в Антони А                              | 4                   | 3,0-8,0                        | 8                | 5,5-15,0                       | 0,004*  |
| Ki67, % в «горячих точках» в Антони В                              | 3                   | 2-5                            | 9                | 6,5-10                         | <0,001* |
| Ki67, % в «горячих точках» на весь препарат                        | 4,5                 | 3-8                            | 10               | 8-15,5                         | 0,001*  |
| Ki67, % среднее на 1 мм <sup>2</sup> округленное до целых значений | 2,5                 | 2-4                            | 5                | 4-7                            | 0,001*  |
| Ki67, % среднее на 2 мм <sup>2</sup>                               | 2,19                | 1,38-3,75                      | 5,06             | 3,88-6,94                      | <0,001* |
| Ki67, % среднее на 1 мм <sup>2</sup>                               | 2,25                | 1,5-3,75                       | 5,13             | 4-7,25                         | <0,001* |

\* - различия показателей статистически значимы ( $p < 0,05$ )

## Б. Сравнение первичных опухолей с их рецидивами от второй операции

Различия Ki-67 в рецидивных шванномах по сравнению с первичной опухолью были статистически не значимы (Рис. 8а-е, Табл. 3).

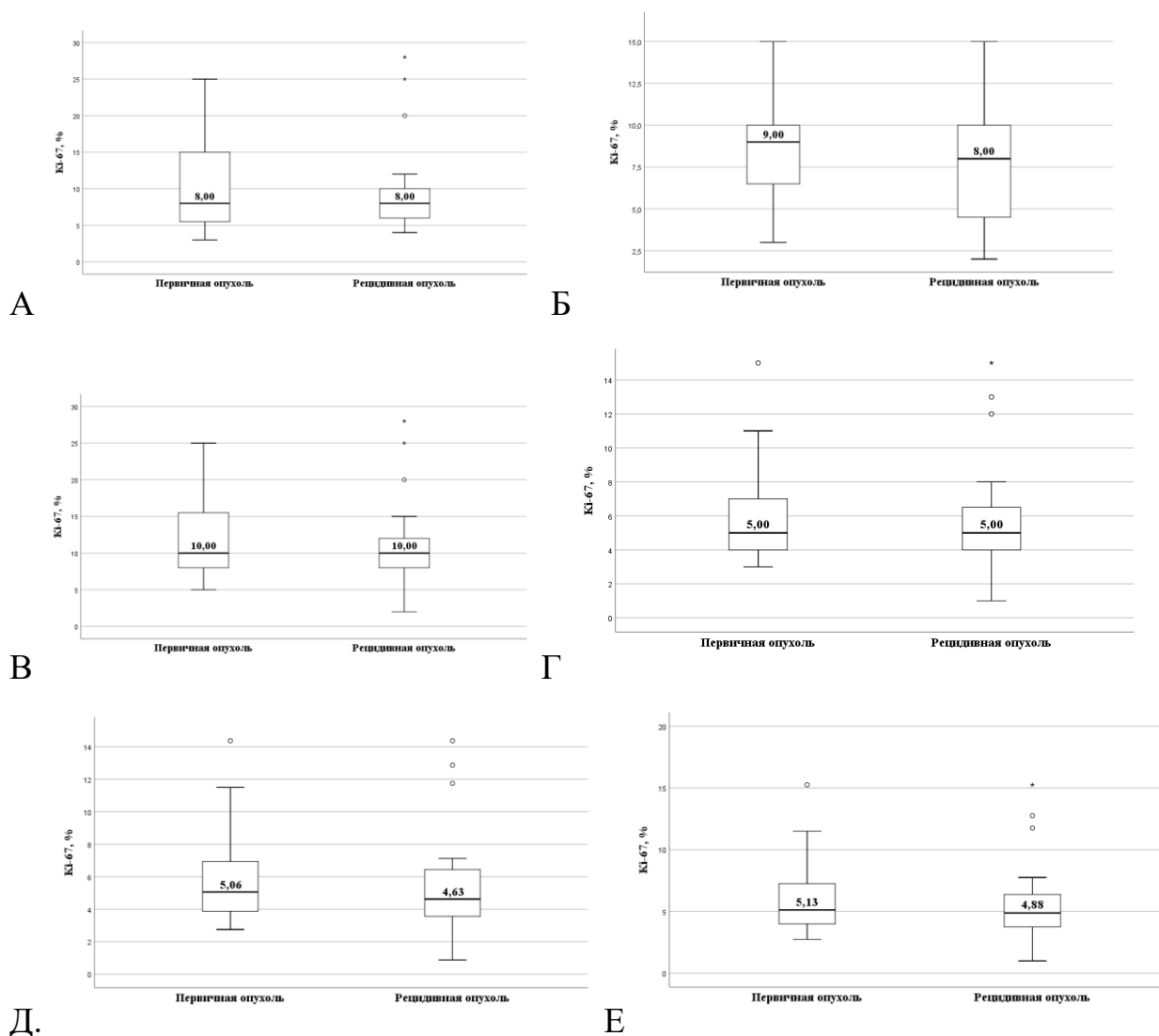


Рисунок 8. Сравнение значений Ki-67 в рецидивных шванномах по сравнению с первичной опухолью

А. «Горячие точки» в Антони А в первичной и рецидивной опухоли

Б. «Горячие точки» в Антони В в первичной и рецидивной опухоли

В. «Горячие точки» на весь препарат в первичной и рецидивной опухоли

Г. Среднее на 1 мм<sup>2</sup>, округленное до целых, в первичной и рецидивной опухоли

Д. Среднее на 2 мм<sup>2</sup> в первичной и рецидивной опухоли

Е. Среднее на 1 мм<sup>2</sup> в первичной и рецидивной опухоли

Таблица 3.

**Значение Ki-67 в первичных опухолях по сравнению с их рецидивом**

| Показатель                                                   | Наличие рецидива     |                                |                       |                                | p     |
|--------------------------------------------------------------|----------------------|--------------------------------|-----------------------|--------------------------------|-------|
|                                                              | Первичная<br>опухоль |                                | Рецидивная<br>опухоль |                                |       |
|                                                              | Me                   | Q <sub>1</sub> -Q <sub>3</sub> | Me                    | Q <sub>1</sub> -Q <sub>3</sub> |       |
| Ki67, % в «горячих точках» в<br>Антони А                     | 8                    | 5,25-15,5                      | 8                     | 6-10                           | 0,600 |
| Ki67, % в «горячих точках» в<br>Антони В                     | 9                    | 6-10                           | 8                     | 4-10                           | 0,740 |
| Ki67, % в «горячих точках»<br>на весь препарат               | 10                   | 8-15,75                        | 10                    | 8-12                           | 0,522 |
| Ki67, % среднее на 1 мм <sup>2</sup><br>округленное до целых | 5                    | 4-7                            | 5                     | 4-6,75                         | 0,479 |
| Ki67, % среднее на 2 мм <sup>2</sup>                         | 5,06                 | 3,81-6,97                      | 4,63                  | 3,53-6,53                      | 0,663 |
| Ki67, % среднее на 1 мм <sup>2</sup>                         | 5,13                 | 3,88-7,25                      | 4,88                  | 3,75-6,44                      | 0,554 |

\* - различия показателей статистически значимы ( $p < 0,05$ )

Таким образом, первичная опухоль была аналогична своему рецидиву по значениям пролиферативной активности.

**В. Сравнение методов подсчета**

Корреляционная связь среднего Ki-67, определенного субъективно на весь препарат, у *Исследователя 1* и стандартизированного среднего, оцененная с помощью коэффициента ранговой корреляции Спирмена ( $\rho = 0,758$ ), статистически значима ( $p < 0,001$ ). Выявленные связи имели высокую тесноту (сильная связь) по шкале Чеддока.

Корреляционная связь среднего Ki-67, определенного субъективно на весь препарат, у *Исследователя 2* и стандартизированного среднего, оцененная с помощью коэффициента ранговой корреляции Спирмена ( $\rho = 0,821$ ), статистически значима ( $p < 0,001$ ). Выявленные связи имели высокую тесноту

(сильная связь) по шкале Чеддока. Также отмечалась высокая теснота (сильная связь) связи ( $\rho = 0,841$ ;  $p < 0,001$ ) оценки Ki-67 в «горячих точках» между двумя патологами.

Корреляционная связь среднего Ki-67, определенного субъективно на весь препарат, между двумя исследователями, оцененная с помощью коэффициента ранговой корреляции Спирмена ( $\rho = 0,676$ ), статистически значима ( $p < 0,001$ ). Выявленные связи имели заметную (средней силы) тесноту по шкале Чеддока.

Для улучшения тесноты корреляционной связи может быть применена стандартизация методики подсчета Ki-67 с использованием более объективных методов, например, подсчет на 2 мм<sup>2</sup> или на 1 мм<sup>2</sup>.

При сравнении среднего Ki-67 на 2 мм<sup>2</sup> со средним Ki-67 на 1 мм<sup>2</sup> отмечалась весьма высокая теснота связи по шкале Чеддока ( $\rho = 0,995$ ;  $p < 0,001$ ), что отражает хорошую воспроизводимость подсчета Ki-67 на 1 мм<sup>2</sup> без необходимости лишних манипуляций и временных затрат с подсчетом на большую площадь препарата.

### Обсуждение

Клиническое поведение шванном после нейрохирургического лечения остается весьма вариабельным и выявление факторов, влияющих на исход, занимает умы многих специалистов. Считается, что полнота хирургической резекции определяет частоту рецидивов, однако, описано много случаев развития рецидивов и после тотальной резекции опухоли [14]. На настоящий момент нет четких биомаркеров, которые могли бы достоверно предсказать вероятность рецидивов, соответственно, возникают проблемы, связанные с послеоперационным наблюдением пациентов, повторными оперативными вмешательствами и снижением качества жизни пациентов.

В настоящем исследовании мы обнаружили наличие статистически значимых различий в рецидивирующих и нерецидивирующих шванномах при оценке индекса пролиферативной активности по Ki-67.

Согласно исследованиям других авторов по изучению Ki-67 в шванномах вне зависимости от объема хирургического лечения (были включены пациенты после тотальной и субтотальной резекции) диапазон значений индекса Ki-67 для пациентов с рецидивом составлял 1,4-4,8%, в то время как диапазон для пациентов без рецидивов составлял 0,6-1,9%, при этом в каждом отдельном исследовании в рецидивных опухолях значения Ki-67 были выше, чем в нерецидивных опухолях: в исследовании Graffeo et al. 1,4% vs 1,2%, в исследовании Iannella et al. 3,2% vs 1,4%, а в работах Panigrahi et al. 4,8% vs 1,9% соответственно [15-17]. Несмотря на вариабельность значений в данных исследованиях, маркер Ki-67 остается надежным объективным показателем прогноза опухоли.

Вместе с тем в исследованиях Graffeo et al., Iannella et al., Panigrahi et al. не описан конкретный методологический подход к посчету Ki-67: авторы описывают значения Ki-67 без валидации теста [15-17]. Мы предлагаем проводить подсчет среднего 1 мм<sup>2</sup>, которые включают в себя 1) максимальное значение Ki-67, 2-3) средние значения Ki-67 и 4) минимальное значение Ki-67 в опухоли, как воспроизводимый и доступный метод.

Стоит отметить, что согласно исследованиям Lewis D. с соавт. воспаление в опухоли коррелирует с ростом шванном [18]. В работах Graffeo C.S. с соавторами также отмечается влияние макрофагальной инфильтрации на рост новообразований, при этом авторы подчеркивают вклад именно CD68+ клеток в рост опухоли [19]. В нашем исследовании в рецидивных опухолях максимальные значения Ki-67 («горячие точки») в рецидивных шванномах наблюдались не только в областях Антони В с преобладанием макрофагов, но и также в областях Антони А, что не противоречит исследованиям Graffeo C.S., и дополняет их вторым вариантом роста шванном – за счет самих шванновских клеток [19].

### **Заключение**

Результаты нашего исследования показали, что рецидивирующие шванномы изначально имеют статистически значимые более высокие уровни

пролиферативной активности по Ki-67 по сравнению с нерезидивирующими аналогами.

Значения пролиферативной активности первичной опухоли и рецидива не меняются.

Подсчет среднего Ki-67 на 1 мм<sup>2</sup>, включающего как «горячие точки», так и средние значения, и минимальные значения Ki-67 может быть рекомендован для повышения межисследовательской и межлабораторной воспроизводимости показателя.

Остаются неясными патогенетические механизмы, связанные с образованием и ростом шванном. Идентификация этих механизмов может иметь большое клиническое значение для планирования послеоперационного ведения пациентов с повышенным риском рецидива. Необходимы дальнейшие исследования для определения пороговых значений Ki-67 и клеточного состава пролиферирующих клеток, в том числе для оценки их роли в качестве потенциальных мишеней для таргетной терапии.

#### **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. Шелехова К.В. Неоплазии и опухолеподобные поражения периферических нервов//Учебное пособие.2023.
3. Huang M.J., Kano H., Mousavi S.H. Stereotactic radiosurgery for recurrent vestibular schwannoma after previous resection//Neurosurgery.2017.Vol. 126 №5. P. 1506–1513.
4. Goldbrunner R., Weller M., Regis J., Lund-Johansen M., Stavrinou P., Reuss D., Evans D.G., Lefranc F., Sallabanda K., Falini A., Axon P., Sterkers O., Fariselli L., Wick W., Tonn J.C. EANO guideline on the diagnosis and treatment of vestibular schwannoma//Neuro Oncol. 2020. Jan 11;22(1):31-45. [doi: 10.1093/neuonc/noz153. PMID: 31504802; PMCID: PMC6954440].

5. Behling F., Bersali I., Santacrose A., Hempel J., Kandilaris K., Schittenhelm J., Tatagiba M. Transition of a vestibular schwannoma to a malignant peripheral nerve sheath tumor with loss of H3K27 trimethylation after radiosurgery-a case report and review of the literature//Neurosurg Rev. 2022.№1. P. 915-922. [doi: 10.1007/s10143-021-01620-3. Epub 2021 Aug 15. PMID: 34392463; PMCID: PMC8827336].
6. Boucher A.B., Mendoza P., Neill S.G., Eaton B., Olson J.J. High-Grade Sarcoma Arising within a Previously Irradiated Vestibular Schwannoma: A Case Report and Literature Review//World Neurosurg.2020.№144. P. 99-105. [doi: 10.1016/j.wneu.2020.08.170. Epub 2020 Sep 2. PMID: 32889192].
7. De Jesus O., Sánchez Jiménez J.G., Santiago Quiñones G., Vélez R. Malignant peripheral nerve sheath tumour transformation of histological benign vestibular schwannoma after stereotactic radiosurgery in patients without neurofibromatosis//BMJ Case Rep.2021.№11. P. 14 [doi: 10.1136/bcr-2021-246445. PMID: 34764126; PMCID: PMC8587702].
8. Hosmann A., Kamdar V., Misra B.K. Malignant transformation of vestibular schwannoma following radiosurgery-a case report and review of the literature//Acta Neurochir (Wien).2024.№30. P.52. [doi: 10.1007/s00701-024-05921-6. PMID: 38289497].
9. Lakomkin N., Torres-Mora J., Dozois E.J., Spinner R.J. Angiosarcoma arising in a schwannoma of the peripheral nervous system: illustrative case//Neurosurg Case Lessons.2022.№19.P.52 [doi: 10.3171/CASE22452. PMID: 36536527; PMCID: PMC9764372].
10. Xiang Y., Yan L., Lin X., Zhang X., Zhang F., Wu Z. Posterior Mediastinal Epithelioid Angiosarcoma Arising in Schwannoma: A Case Report and Review of the Literature//Front Surg. 2021. [doi: 10.3389/fsurg.2021.666389. PMID: 34124136; PMCID: PMC8192798].
11. He B., Li Y.J. Epithelioid angiosarcoma arising in Schwannoma: report of a case. Chinese.2019.№8.P.156-157[doi: 10.3760/cma.j.issn.0529-5807.2019.02.019. PMID: 30695874].

12. Tish S., Ross L., Habboub G., Roser F., Recinos P.F. Malignant triton tumor diagnosed twelve years after radiosurgically treated vestibular schwannoma//Clin Neurol Neurosurg. 2019.№183 [doi: 10.1016/j.clineuro.2019.05.015. Epub 2019 May 16. PMID: 31176932].
13. Faragalla H., Plotkin A., Barnes P., Lu F.I., Kos Z., Mulligan A.M., Bane A., Nofech Mozes S. Ki67 in Breast Cancer Assay: An Ad Hoc Testing Recommendation from the Canadian Association of Pathologists Task Force//Curr Oncol. 2023.№6. P.3079-3090 [doi: 10.3390/curroncol30030233. PMID: 36975446; PMCID: PMC10047249].
14. 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.№21 [doi: 10.3389/fsurg.2023.1216093. PMID: 37416504; PMCID: PMC10322218].
15. Graffeo C.S., Perry A., Raghunathan A. Macrophage density predicts facial nerve outcome and tumor growth after subtotal resection of vestibular schwannoma//Neurol Surg B Skull Base. 2018№79.P. 482–488.
16. Panigrahi M., Kumar D., Vooturi S., Madigubba S. MIB index as predictor of recurrence in sporadic vestibular schwannomas// World Neurosurg. 2018.№20. P.1203–1207.
17. Iannella G., de Vincentiis M., Di Gioia C., Carletti R., Pasquariello B., Manno A., Angeletti D., Savastano E., Magliulo G. Subtotal resection of vestibular schwannoma: Evaluation with Ki-67 measurement, magnetic resonance imaging, and long-term observation//Int Med Res. 2017.№45. P.1061-1073. [doi: 10.1177/0300060516686873. Epub 2017 Apr 27. PMID: 28447494; PMCID: PMC5536425].
18. 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.№19. P.314-325 [doi: 10.1093/neuonc/noy177. PMID: 30388263; PMCID: PMC6380424].

19. 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.//Neurol Surg B Skull Base. 2018. №79. P. 482-488 [doi: 10.1055/s-0038-1627474. Epub 2018 Feb 7. PMID: 30210976; PMCID: PMC6133670].

### 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. Shelehova K.V. Neoplasia and tumor-like lesions of peripheral nerves//Tutorial. 2023 (in Russian).
3. Huang M.J., Kano H., Mousavi S.H. Stereotactic radiosurgery for recurrent vestibular schwannoma after previous resection//Neurosurgery.2017.Vol. 126 №5. P. 1506–1513.
4. Goldbrunner R., Weller M., Regis J., Lund-Johansen M., Stavrinou P., Reuss D., Evans D.G., Lefranc F., Sallabanda K., Falini A., Axon P., Sterkers O., Fariselli L., Wick W., Tonn J.C. EANO guideline on the diagnosis and treatment of vestibular schwannoma//Neuro Oncol. 2020. Jan 11;22(1):31-45. [doi: 10.1093/neuonc/noz153. PMID: 31504802; PMCID: PMC6954440].
5. Behling F., Bersali I., Santacrose A., Hempel J., Kandilaris K., Schittenhelm J., Tatagiba M. Transition of a vestibular schwannoma to a malignant peripheral nerve sheath tumor with loss of H3K27 trimethylation after radiosurgery-a case report and review of the literature//Neurosurg Rev. 2022.№1. P. 915-922. [doi: 10.1007/s10143-021-01620-3. Epub 2021 Aug 15. PMID: 34392463; PMCID: PMC8827336].
6. Boucher A.B., Mendoza P., Neill S.G., Eaton B., Olson J.J. High-Grade Sarcoma Arising within a Previously Irradiated Vestibular Schwannoma: A Case Report and Literature Review//World Neurosurg.2020.№144. P. 99-105. [doi: 10.1016/j.wneu.2020.08.170. Epub 2020 Sep 2. PMID: 32889192].

7. De Jesus O., Sánchez Jiménez J.G., Santiago Quiñones G., Vélez R. Malignant peripheral nerve sheath tumour transformation of histological benign vestibular schwannoma after stereotactic radiosurgery in patients without neurofibromatosis//BMJ Case Rep.2021.№11. P. 14 [doi: 10.1136/bcr-2021-246445. PMID: 34764126; PMCID: PMC8587702].
8. Hosmann A., Kamdar V., Misra B.K. Malignant transformation of vestibular schwannoma following radiosurgery-a case report and review of the literature//Acta Neurochir (Wien).2024.№30. P.52. [doi: 10.1007/s00701-024-05921-6. PMID: 38289497].
9. Lakomkin N., Torres-Mora J., Dozois E.J., Spinner R.J. Angiosarcoma arising in a schwannoma of the peripheral nervous system: illustrative case//Neurosurg Case Lessons.2022.№19.P.52 [doi: 10.3171/CASE22452. PMID: 36536527; PMCID: PMC9764372].
10. Xiang Y., Yan L., Lin X., Zhang X., Zhang F., Wu Z. Posterior Mediastinal Epithelioid Angiosarcoma Arising in Schwannoma: A Case Report and Review of the Literature//Front Surg. 2021. [doi: 10.3389/fsurg.2021.666389. PMID: 34124136; PMCID: PMC8192798].
11. He B., Li Y.J. Epithelioid angiosarcoma arising in Schwannoma: report of a case. Chinese.2019.№8.P.156-157[doi: 10.3760/cma.j.issn.0529-5807.2019.02.019. PMID: 30695874].
12. Tish S., Ross L., Habboub G., Roser F., Recinos P.F. Malignant triton tumor diagnosed twelve years after radiosurgically treated vestibular schwannoma//Clin Neurol Neurosurg. 2019.№183 [doi: 10.1016/j.clineuro.2019.05.015. Epub 2019 May 16. PMID: 31176932].
13. Faragalla H., Plotkin A., Barnes P., Lu F.I., Kos Z., Mulligan A.M., Bane A., Nofech Mozes S. Ki67 in Breast Cancer Assay: An Ad Hoc Testing Recommendation from the Canadian Association of Pathologists Task Force//Curr Oncol. 2023.№6. P.3079-3090 [doi: 10.3390/curroncol30030233. PMID: 36975446; PMCID: PMC10047249].

14. 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.№21 [doi: 10.3389/fsurg.2023.1216093. PMID: 37416504; PMCID: PMC10322218].
15. Graffeo C.S., Perry A., Raghunathan A. Macrophage density predicts facial nerve outcome and tumor growth after subtotal resection of vestibular schwannoma//Neurol Surg B Skull Base. 2018№79.P. 482–488.
16. Panigrahi M., Kumar D., Vooturi S., Madigubba S. MIB index as predictor of recurrence in sporadic vestibular schwannomas// World Neurosurg. 2018.№20. P.1203–1207.
17. Iannella G., de Vincentiis M., Di Gioia C., Carletti R., Pasquariello B., Manno A., Angeletti D., Savastano E., Magliulo G. Subtotal resection of vestibular schwannoma: Evaluation with Ki-67 measurement, magnetic resonance imaging, and long-term observation//Int Med Res. 2017.№45. P.1061-1073. [doi: 10.1177/0300060516686873. Epub 2017 Apr 27. PMID: 28447494; PMCID: PMC5536425].
18. 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.№19. P.314-325 [doi: 10.1093/neuonc/noy177. PMID: 30388263; PMCID: PMC6380424].
19. 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.//Neurol Surg B Skull Base. 2018. №79. P. 482-488 [doi:10.1055/s-0038-1627474. Epub 2018 Feb 7. PMID: 30210976; PMCID: PMC6133670].