

КАРНАУХОВ Василий Витальевич

МЕНИНГИОМЫ ПЕТРОКЛИВАЛЬНОЙ ЛОКАЛИЗАЦИИ:
ДИФФЕРЕНЦИРОВАННАЯ ТАКТИКА ЛЕЧЕНИЯ

3.1.10. Нейрохирургия

3.1.6 Онкология, лучевая терапия

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

доктора медицинских наук

Работа выполнена в федеральном государственном автономном учреждении «Национальный медицинский исследовательский центр нейрохирургии имени академика Н.Н. Бурденко» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научные консультанты:

доктор медицинских наук, профессор

Шиманский Вадим Николаевич

член-корреспондент РАН,

доктор медицинских наук, профессор

Голанов Андрей Владимирович

Официальные оппоненты:

Бекяшев Али Хасьянович

доктор медицинских наук,

ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России,

нейрохирургическое отделение НИИ клинической онкологии имени академика

РАН и РАМН Н.Н. Трапезникова, заведующий отделением

Степанян Мушег Агоевич

доктор медицинских наук,

ФГБУ «Клиническая больница № 1» Управлением делами Президента

Российской Федерации, нейрохирургическое отделение, заведующий

отделением

Новиков Сергей Николаевич

доктор медицинских наук,

профессор, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России,

научное отделение радиационной онкологии и ядерной медицины, заведующий

отделением

Ведущая организация: Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Московской области «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского»

Защита состоится «___» _____ 2025 года в 13.00 часов на заседании диссертационного совета 21.1.031.01, созданного на базе ФГАУ «НМИЦ нейрохирургии им. ак. Н.Н. Бурденко» Минздрава России, по адресу: 125047, г. Москва, ул. 4-ая Тверская-Ямская, 16

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГАУ «НМИЦ нейрохирургии им. ак. Н.Н. Бурденко» Минздрава России и на сайте

<http://www.nsi.ru>

Автореферат разослан «___» _____ 202 г.

Ученый секретарь

диссертационного совета 21.1.031.01

доктор медицинских наук

Яковлев Сергей Борисович

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования

Менингиомы петроклиивальной локализации (ПКМ), составляющие около 2% от всех внутричерепных менингиом, чаще встречаются у женщин молодого возраста (соотношение женщин и мужчин составляет 3:1).

Местом исходного роста ПКМ является твердая мозговая оболочка в области петроклиивального сочленения, верхушки пирамиды височной кости, верхних 2/3 отделов ската с или без распространения на кавернозный синус. Передняя граница матрикса этих опухолей – спинка турецкого седла, а задняя – передний край внутреннего слухового прохода. По мере увеличения объема ПКМ могут распространяться за указанные анатомические области.

В настоящее время существует более 19 различных классификаций менингиом задней черепной ямки (ЗЧЯ). ПКМ относятся к большой группе менингиом основания ЗЧЯ, которая составляет около 60% от всех менингиом ЗЧЯ, и являются наиболее часто встречающимися опухолями в этой группе. В большинстве случаев ПКМ являются доброкачественными медленно растущими опухолями. Даже достигнув больших размеров, ПКМ зачастую вызывают достаточно умеренную неврологическую симптоматику.

Основной метод лечения ПКМ – хирургический. Цель хирургического лечения – радикальная резекция опухоли с пораженной твердой мозговой оболочкой и костными структурами. Радикальное удаление ПКМ является желаемой, но не всегда достижимой целью нейрохирурга.

Учитывая анатомическую локализацию ПКМ, соотношение их с нейроваскулярными структурами в области основания черепа, стремление к максимальной радикализации может реализоваться в повышении количества осложнений, снижении качества жизни, а в некоторых случаях – к летальному исходу, чаще всего – вследствие нарушения кровообращения в стволе головного мозга.

Ограничение же хирургического лечения ПКМ лишь парциальным удалением неизбежно повышает частоту рецидивирования. Усугубляет проблему и то, что ПКМ возникают чаще у лиц молодого, трудоспособного возраста.

Лучевая терапия (ЛТ) также является стандартом в лечении пациентов с ПКМ. Как самостоятельный метод она применяется у пациентов с опухолями небольшого размера, умеренной компрессией ствола, а также пациентов, имеющих противопоказания к хирургическому лечению.

За последние годы в ФГАУ «НМИЦ нейрохирургии им. ак. Н.Н. Бурденко» Минздрава России отмечается расширение показаний к применению ликворошунтирующих и декомпрессивных операций при лечении ПКМ. Они направлены на коррекцию гидроцефалии, а также на создание дополнительных резервных интракраниальных пространств и уменьшение сдавления нейроваскулярных структур ЗЧЯ путем проведения декомпрессии краниовертебрального перехода с пластикой твердой мозговой оболочки (ДКВП). Указанные операции используются как в комбинации с лучевой терапией, так и в комбинации с их хирургической резекцией и значительно расширяют спектр показаний к лечению ПКМ.

В ряде случаев после частичного удаления ПКМ или при случайном обнаружении опухоли и отсутствии симптомов целесообразен выбор тактики наблюдения «Wait and scan». Однако пациент должен быть предупрежден, что, несмотря на доброкачественную природу менигиом ЗЧЯ, они имеют устойчивую тенденцию к росту. Таким пациентам рекомендуется наблюдение и регулярное проведение контрольной магнитно-резонансной томографии (МРТ) головного мозга.

Степень разработанности темы исследования

На сегодняшний день большинство представленных в литературе алгоритмов выбора тактики лечения и объема оперативного вмешательства у пациентов с ПКМ разработаны и сформулированы до развития современных методов стереотаксического лучевого лечения и преследуют цель

максимальной резекции ткани опухоли. Успешное внедрение стереотаксической лучевой терапии в различных режимах заставляет пересмотреть тактику лечения пациентов с ПКМ и скорректировать критерии выбора, расширив показания к лучевой терапии и сократив показания к радикальному хирургическому лечению. Развитие методик нейровизуализации также способствует пересмотру тактики лечения пациентов с ПКМ.

Серьезную проблему составляет лечение пациентов с ПКМ, имеющих противопоказания к удалению опухоли. Особую сложность в выборе тактики лечения имеют пациенты с ПКМ больших и гигантских размеров. При анализе мировой литературы не удалось найти работ, посвященных лучевому лечению этих новообразований, использовавшемуся как терапия «первой линии», а встречаются лишь единичные наблюдения в основном в статьях, посвященных комбинированному лечению ПКМ.

В связи с этим целесообразно проведение исследования, посвященного доказательной оценке ранних и отдаленных результатов лечения ПКМ в современных условиях широкой доступности различных методов лечения.

Цель исследования

Оптимизация лечения пациентов с менингиомами петроклиальной локализации, состоящая в дифференцированном подходе, включающем хирургическое, радиотерапевтическое и комбинированное лечение.

Задачи исследования

1. Проанализировать и определить показания к выбору оптимального метода лечения пациентов с менингиомами петроклиальной локализации.
2. Определить основные предикторы, влияющие на радикальность хирургического вмешательства.
3. Сравнить результаты хирургического и комбинированного лечения пациентов с менингиомами петроклиальной локализации.
4. Продемонстрировать эффективность и безопасность различных

режимов радиотерапии как единственной опции лечения, так и в комбинации с хирургическим удалением опухоли у пациентов с менингиомами петроклиальной локализации.

5. Определить оптимальные режимы радиотерапии у пациентов с менингиомами петроклиальной локализации.

6. Сформулировать показания и оценить эффективность применения ликворшунтирующих и декомпрессивных хирургических вмешательств в комбинации с радиотерапией у пациентов с менингиомами петроклиальной локализации.

7. Разработать рекомендации к выбору тактики лечения у пациентов с менингиомами петроклиальной локализации, ассоциированными с тригеминальным болевым синдромом.

8. Определить показания к выжидательной тактике у пациентов с впервые выявленной менингиомой петроклиальной локализации с учетом частоты прогрессии опухоли.

9. Разработать рекомендации к ведению пациентов с клиническими и рентгенологическими признаками отека структур задней черепной ямки и нарушения кровообращения в стволе головного мозга после удаления менингиом петроклиальной локализации.

10. Разработать алгоритм дифференцированного лечения пациентов с менингиомами петроклиальной локализации, учитывающий современные возможности хирургического, радиотерапевтического и комбинированного лечения, показания и противопоказания к тому или иному виду лечения и основывающийся на клинко-рентгенологических характеристиках, радикальности хирургического вмешательства.

Научная новизна

Впервые обоснован дифференцированный подход к хирургическому, лучевому и комбинированному лечению пациентов с менингиомами петроклиальной локализации на большом клиническом материале.

Сформулированы показания к выбору тактики лечения при ПКМ с учетом клинико-морфологических и рентгенологических характеристик опухоли, функционального статуса пациента и современных опций как хирургического, так и лучевого лечения.

Проведен анализ ближайших и отдаленных результатов хирургического, лучевого и комбинированного лечения для определения показателей, влияющих на общую и беспрогрессивную выживаемость.

Теоретическая и практическая значимость работы

В результате исследования разработана и внедрена в практику оптимальная лечебная тактика для пациентов с менингиомами петроклиивальной локализации.

Определены принципы формирования показаний и противопоказаний к различным видам лечения пациентов с менингиомами петроклиивальной локализации.

Впервые с использованием современных статистических методик определены факторы, влияющие на беспрогрессивную выживаемость при различных вариантах лечения менингиом петроклиивальной локализации, а также предикторы, влияющие на радикальность хирургического вмешательства.

На основе полученных данных определены сроки наблюдения за пациентами с менингиомами петроклиивальной локализации после проведения различных видов лечения и их комбинаций.

Выявлен наиболее безопасный режим лучевого лечения пациентов с менингиомами петроклиивальной локализации.

Все вышеуказанное позволяет улучшить качество оказываемой медицинской помощи пациентам с менингиомами петроклиивальной локализации.

Методология и методы исследования

Исследование основано на современных принципах диагностики и лечения менингиом, принятых мировым сообществом. Выполнялась оценка в динамике клинических показателей, контрольных МРТ, морфологических данных у пациентов с менингиомами петроклиивальной локализации с учетом объема и структуры лечебных мероприятий. Всем пациентам проводилось неврологическое, офтальмологическое, отоневрологическое обследование по протоколам, принятым в ФГАУ «НМИЦ нейрохирургии им. ак. Н.Н. Бурденко» Минздрава России. Основным методом нейровизуализации для планирования лечения и оценки его результатов была магнитно-резонансная томография (МРТ) головного мозга с контрастным усилением. Верификация гистологического диагноза проводилась в отделении нейропатоморфологии ФГАУ «НМИЦ нейрохирургии им. ак. Н.Н. Бурденко» Минздрава России.

Объект исследования - пациенты с диагнозом петроклиивальная менингиома, которые подверглись хирургическому и/или лучевому лечению, или наблюдению в условиях ФГАУ «НМИЦ нейрохирургии им. ак. Н.Н. Бурденко» Минздрава России с 01.01.2014 по 31.12.2021.

Предмет исследования - динамика клинических симптомов, функционального статуса и рентгенологической картины заболевания до и после хирургического, комбинированного (удаление опухоли в комбинации с ЛТ, ликворошунтирующая и/или декомпрессивная операция в комбинации с ЛТ) и лучевого лечения пациентов с ПКМ. Анализ планов хирургического, комбинированного и лучевого лечения. Оценка ближайших и отдаленных результатов хирургического, комбинированного и лучевого лечения.

Исследование по дизайну - комбинированное (ретроспективно-проспективное). В ретроспективно-когортное исследование включен клинический материал с января 2014 года по декабрь 2018 года - 189 (58,1%) пациентов. В проспективное обсервационное исследование включены пациенты, прошедшие лечение, или наблюдение с января 2019 года по декабрь 2021 года – 136 (41,9%) пациентов.

Положения, выносимые на защиту

1. Основным методом лечения менингиом петроклиивальной локализации является их хирургическое удаление. Цель хирургического вмешательства - максимально возможно радикальное удаление опухоли с сохранением высокого функционального статуса, ведущее к длительному безрецидивному периоду.

2. Учитывая сложную анатомию петроклиивальной области и частое вовлечение в патологический процесс нейроваскулярных структур, целесообразно при удалении больших и распространенных менингиом петроклиивальной локализации не добиваться радикальности, если она сопровождается высоким риском развития осложнений, а ограничиться декомпрессией ствола головного мозга. Уменьшение объема операции с учетом последующей лучевой терапии позволит сохранить высокое качество жизни пациентов при сопоставимых с хирургическим вмешательством показателях общей выживаемости.

3. Все использованные режимы лучевого лечения (радиохирургия, гипофракционирование, классическое фракционирование) обеспечивают высокие показатели беспродвинутой и общей выживаемости.

4. У пациентов с распространенными менингиомами петроклиивальной локализации, имеющих противопоказания к хирургическому удалению опухоли, ликворшунтирующие и декомпрессивные хирургические вмешательства (вентрикулоперитонеостомия, декомпрессия краниовертебрального перехода с пластикой твердой мозговой оболочки) в комбинации с лучевыми методами лечения позволяют добиться контроля роста опухоли и расширяют показания к лечению.

5. После удаления менингиом петроклиивальной локализации при развитии отека нейроваскулярных структур задней черепной ямки с развернутой клинической симптоматикой целесообразно проведение хирургического вмешательства - декомпрессии краниовертебрального перехода с пластикой твердой мозговой оболочки при помощи аутоимпланта.

6. У пациентов с менингиомами петроклиивальной локализации,

ассоциированной с тригеминальным болевым синдромом, хирургическое лечение (удаление опухоли, ревизия корешка тройничного нерва и васкулярная декомпрессия при наличии нейроваскулярного конфликта) является эффективным патогенетическим методом лечения, приводя к полному регрессу болевого синдрома в послеоперационном периоде в абсолютном большинстве случаев.

Степень достоверности результатов

Наличие репрезентативной выборки, использованной в соответствии с целью и задачами исследовательской работы, использование современных статистических методов обработки полученных данных делают результаты и выводы диссертации достоверными и обоснованными в соответствии с принципами доказательной медицины.

Апробация работы

Основные положения и выводы были представлены в виде докладов и обсуждены на: 12 th Congress of the European Skull Base Society (Германия, Берлин, 28 - 26 мая 2016 г.), I Российско-Китайском конгрессе нейрохирургов (Уфа, 18-20 октября 2017 г.), XVI Всероссийская научно - практическая конференция с международным участием «Поленовские чтения» (Санкт-Петербург, 19-21 апреля 2017 г.), III Международная научно-практическая конференция по нейрореабилитации в нейрохирургии, 2017, Казань 13 - 15 декабря, VIII Всероссийский съезд нейрохирургов (Санкт-Петербург, 18 - 22 сентября 2018 г.), XVIII Всероссийская научно-практическая конференция нейрохирургов с международным участием «Поленовские чтения» 15 - 18 апреля 2019, 4 международная научно-практическая конференция по нейрореабилитации в нейрохирургии (г. Нальчик, 18 - 20 сентября 2019 г.), The 2nd meeting of neurosurgical academic committee of association of Sino-Russia Medical Universities (КНР, г. Харбин, 5 - 7 июля 2019 г.), IX Всероссийский съезд нейрохирургов (Москва, 15 - 18 июня 2021 г.), XXI Всероссийская

научно-практическая конференция «Поленовские чтения» (Санкт-Петербург, 26 - 28 апреля 2022), XXII Всероссийская научно-практическая конференция «Поленовские чтения» (Санкт-Петербург, 12 - 14 апреля 2023 г.), XXIII Всероссийская научно-практическая конференция «Поленовские чтения» (Санкт-Петербург, 11 - 12 апреля 2024 г.), VII Всероссийский Съезд Нейрохирургов (Казань, 2 - 6 июня, 2015 г.), X съезд нейрохирургов России (Нижний Новгород, 10-13 сентября 2024), на расширенном заседании проблемной комиссии «Хирургия основания черепа» ФГАУ «НМИЦ нейрохирургии им. ак. Н.Н. Бурденко» Минздрава России 26.07.2024 (протокол № 5/24).

Внедрение результатов в практику

Результаты работы внедрены в практику 5 нейрохирургического отделения (околостволовые опухоли) ФГАУ «НМИЦ нейрохирургии им. ак. Н.Н. Бурденко» Минздрава России, отделения радиохирургии и радиотерапии с дневным стационаром ФГАУ «НМИЦ нейрохирургии им. ак. Н.Н. Бурденко» Минздрава России, в учебный процесс кафедры Неврологии, нейрохирургии и нейрореабилитации ФГБОУ ВО Кировского ГМУ Минздрава России, кафедры Онкологии ФГБОУ ВО Кировского ГМУ Минздрава России, а также в лечебный процесс КОГБУЗ Кировского клинико-диагностического центра.

Личное участие автора в получении результатов

Исследование лично осуществлялось автором: определены цель и задачи исследования, изучены данные литературы, выполнен сбор материалов, проведен анализ полученных результатов хирургического, лучевого, комбинированного лечения пациентов с ПКМ, сформулированы выводы и практические рекомендации; автор непосредственно принимал участие в лечении пациентов (был лечащим врачом у 81 из 325 пациентов, участвовал операциях в качестве оперирующего хирурга или ассистента, выполнил 279 из 304 катamnестических осмотров); принимал непосредственное участие в

подготовке публикаций по теме диссертационной работы. Самостоятельно написан текст диссертации и автореферата.

Публикации

По теме диссертации опубликована 31 научная работа, которые полностью отражают основные положения, результаты и выводы исследования, среди них - 21 статья в научных рецензируемых журналах, входящих в перечень ВАК Министерства науки и высшего образования РФ, 3 - в виде глав в монографиях, 7 - в виде тезисов на профильных отечественных и зарубежных научных мероприятиях.

Структура и объем диссертации

Диссертация представлена на 320 страницах машинописного текста, иллюстрирована 147 рисунками, содержит 15 таблиц. Работа состоит из оглавления, введения шести глав, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений, списка литературы, приложений. Список литературы включает 181 источник (30 отечественных и 151 зарубежный).

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материал и методы исследования

В работу вошли 325 пациентов с менингиомой петроклиивальной локализацией, проходивших хирургическое, лучевое, комбинированное лечение или наблюдение в ФГАУ «НМИЦ нейрохирургии им. ак. Н.Н. Бурденко» Минздрава России с 2014 по 2021 годы. Для анализа были выбраны 49 (15,1%) мужчин и 276 (84,9%) женщин (соотношение числа женщин к числу мужчин равняется 5,6:1). Медиана возраста составила 57,4 года (минимальное и максимальное значения – 23 и 88 лет).

По дизайну исследование является смешанным: ретроспективным, когортным и проспективным, наблюдательным.

Критериями включения пациентов в исследование являлись: клиничко-

инструментальный диагноз «менингиомы петрокливальной локализации»; возраст пациента 18 лет и старше; первичное обращение в ФГАУ «НМИЦ нейрохирургии им. ак. Н.Н. Бурденко» Минздрава России с 2014 по 2021 годы; функциональный статус выше или равен 40 баллов по шкале Карновского.

Критериями исключения были: множественные опухоли головного и спинного мозга; пациенты, хирургическое или лучевое лечение, которым было произведено за пределами ФГАУ «НМИЦ нейрохирургии им. ак. Н.Н. Бурденко» Минздрава России (независимо от методов хирургического вмешательства и его радикальности, режима лучевого лечения, и исходов указанного лечения).

Все пациенты были разделены на 4 группы в соответствии с выбранной тактикой лечения. В различные группы были включены больные, сравнимые по своей клинической картине и единому лечебному протоколу. Самой многочисленной оказалась группа «Хирургическое лечение» (118 (36,3%) пациентов) и «Лучевое лечение» (111 (34,2%) пациентов). Группы «Комбинированное лечение» и «Наблюдение» составили 65 (20%) пациентов и 31 (9,5%) пациентов соответственно (Рисунок 1).



Рисунок 1 – Распределение пациентов по группам в зависимости от выбранного типа лечения

При выборе тактики лечения проводилось обсуждение клинического случая между нейрохирургом, радиотерапевтом, неврологом, и анестезиологом-реаниматологом на совместном консилиуме.

Удаление опухоли во всех случаях проводилось с использованием ретросигмовидного субокципитального доступа.

Для лучевого лечения использовались следующие линейные ускорители: Novalis™, TrueBeam® (Varian, Пало-Алто, Калифорния, США), CyberKnife® (Accuray, Саннивейл, Калифорния, США).

Сбор данных для анализа осуществлялся в веб-приложении REDCap (англ. Research Electronic Data Capture). База данных под названием «Петрокливалльные менингиомы» была разработана сотрудниками 5 нейрохирургического отделения (околостволовые опухоли) и лабораторией биомедицинской информатики и искусственного интеллекта Института нейронаук и технологий ФГАУ «НМИЦ нейрохирургии им. ак. Н.Н. Бурденко» Минздрава России.

Нейровизуализационное обследование пациентов

При инструментальном обследовании основное внимание уделялось МРТ головного мозга без и с контрастным усилением (исследование было проведено 100% пациентов). Для оценки степени поражения костных структур основания черепа, диагностики петрификатов в строме опухоли 110 (33,8%) пациентам проводилась спиральная компьютерная томография головного мозга (СКТ). Дополнительно для уточнения диагноза и оценки количественного кровотока в опухоли 16 (4,9 %) пациентам была проведена СКТ – перфузия головного мозга. В некоторых случаях для уточнения диагноза проводилась МР-перфузия.

Анализ данных и статистическая обработка

Статистический анализ данных выполнялся с помощью языка статистического программирования R (www.r-project.org, версия 3.6.3) в интегрированной среде разработки RStudio (версия 1.3.1093). Сценарий

статистического анализа был записан в виде программного кода для обеспечения автоматизации и воспроизводимости расчетов.

Распределение непрерывных и дискретных количественных переменных в выборке представлены как среднее арифметическое и стандартное отклонение ($M \pm SD$) для нормально распределенных случайных величин, медиана и квартили ($Me [Q1; Q3]$) для величин, распределение которых отличается от нормального. Категориальные показатели представлены как абсолютное число и процентное соотношение (n (%)). Соответствие выборки нормальному распределению определялось с помощью теста Шапиро-Уилка.

Задачи оценки статистической значимости различий в распределениях категориальных переменных решали с помощью критерия Хи-квадрат и точного теста Фишера. Для числовых показателей различия оценивали с помощью критерия Стьюдента (для нормально распределенных случайных величин) или критерия Манна-Уитни (при опровержении гипотезы о нормальном распределении).

Результаты тестирования гипотез признавались статистически значимыми при уровне значимости $p < 0,05$.

Для статистического анализа результатов и исходов проводилось изучение предикторов, которые включали демографические данные, особенности проведенного лечения, характеристики опухоли.

Задача определения клинических, рентгенологических и морфологических факторов прогноза общей и безрегрессивной выживаемости решалась с помощью одномерного анализа (Wald test, Likelihood ratio test, Score (logrank) test) влияния исследуемых признаков на продолжительность жизни и безрегрессивного периода с последующим многомерным моделированием с помощью регрессии Кокса (многофакторный анализ).

Классификация опухолей по размеру, измерение объема опухоли

По размеру объемного образования ПКМ были дифференцированы как маленькие (наибольший диаметр менее чем 1 см), средние (1-2,4 см), большие

(2,5-4,4 см) и гигантские (наибольший диаметр более чем 4,5 см).

Средний объем опухоли составил 16 см³ (от 0,595 до 99,32 см³). Он измерялся по 2 методикам: в системе iPlan RT Image 4.1.2 производства компании Brainlab (Мюнхен, Германия).

Проводилось оконтуривание опухоли, позволявшее программе выполнить расчет объема. Вторая методика измерения объема опухоли – при помощи программного обеспечения ИНОБИТЕК DICOM-просмотрщик, профессиональная редакция 2.1.0.23119 (ООО Инобитек, Россия).

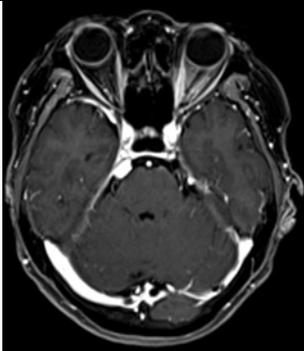
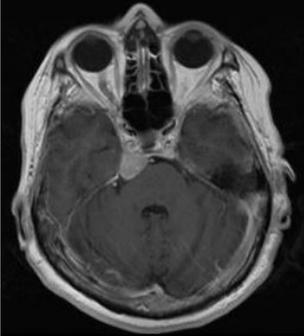
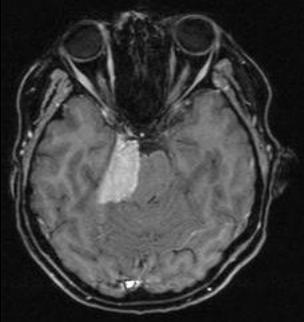
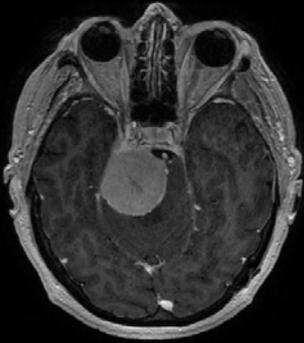
Критерии оценки радикальности удаления опухоли

Оценка радикальности операции осуществлялась на основании данных послеоперационных МРТ с внутривенным контрастированием. По степени радикальности операций все пациенты были разделены на 4 группы: тотальное удаление (нет признаков контрастирования опухоли по данным контрольной МРТ), субтотальное удаление (удалено более 80 % опухоли, осуществлена декомпрессия ствола головного мозга), частичное удаление (удалено 50-80 % опухоли, компрессия ствола головного мозга сохраняется), биопсия опухоли (удаление незначительного фрагмента опухоли только для верификации гистологического диагноза).

Оценка степени компрессии ствола головного мозга

При наличии компрессии ствола головного мозга для оценки ее степени использовалась шкала, предложенная в 2016 году немецкими учеными (Pirayesh с соавт., 2016). Выбирался аксиальный срез МРТ с внутривенным контрастированием в режиме T1 в месте наибольшей компрессии опухолью ствола головного мозга. Далее ствол головного мозга делился перекрещивающимися линиями на 4 квадранта. При первой степени компрессии опухоль занимала менее 1 квадранта, при второй – от одного, но менее 2 квадрантов, при 3 степени компрессии опухоль занимает 2 и более квадрантов (Таблица 1).

Таблица 1 – Распределение пациентов по степени компрессии ствола головного мозга

Степень компрессии	Описание	Количество пациентов	Вид при МРТ
0	Опухоль не оказывает компрессию на ствол головного мозга.	44 (13,5%)	
1	Опухоль занимает менее 1 квадранта от ствола головного мозга	144 (51,2%)	
2	Опухоль занимает от 1, но менее 2 квадрантов от ствола головного мозга	92 (32,7%)	
3	Опухоль занимает более 2 квадрантов от ствола головного мозга	45 (16,0%)	

Группа «Хирургическое лечение». Результаты хирургического лечения менингиом петрокливаальной локализации

Характеристика группы

В группу «Хирургическое лечение» были включены 118 пациентов (36,3%). В свою очередь, «Хирургическое лечение» была разделена на 2 подгруппы: группа из 108 (91,5%) пациентов, которым проведено удаление опухоли и 10 (8,5 %) - ликворшунтирующие или декомпрессивные хирургические вмешательства.

У 99 (91,7%) пациентов, подвергшимся удалению менингиомы, основной объем опухоли был сосредоточен в ЗЧЯ, а ведущим показанием для хирургического удаления опухоли, наряду с неврологической симптоматикой, явилась компрессия ствола головного мозга. Медиана объема опухоли составила 12,52 [6.12; 18.24] см³. Распределение степени компрессии ствола головного мозга в группе было следующее: у 13 (12%) пациентов компрессии не наблюдалось, у 50 (46,3%) была 1 степень компрессии, у 33 (30,6%) – 2 степень, а у 12 (11,1%) – 3 степень.

Всем пациентам удаление опухоли проводилось с использованием ретросигмовидного субокципитального доступа. Основная цель операции заключалась в максимально радикальном удалении опухоли из ЗЧЯ и сохранении нейроваскулярных структур ЗЧЯ для обеспечения высокого функционального статуса и качества жизни пациента после хирургического вмешательства (Рисунок 2).

Одним из факторов, повлиявших на радикальность удаления опухоли, явилась ее локализация, в частности – распространение опухоли в кавернозный синус, которое наблюдалось в 51,9% случаев ($p < 0,001$). Удаление опухоли из данной области повышает риск вероятности снижения качества жизни пациента за счет глазодвигательных нарушений, а также кровотечения из этой области. Именно поэтому, а также, учитывая возможности современной стереотаксической лучевой терапии, из области кавернозного синуса фрагменты опухоли не удалялись. Таким образом, у пациентов с опухолью,

распространяющейся в область кавернозного синуса, радикальность операции не могла быть выше субтотальной.

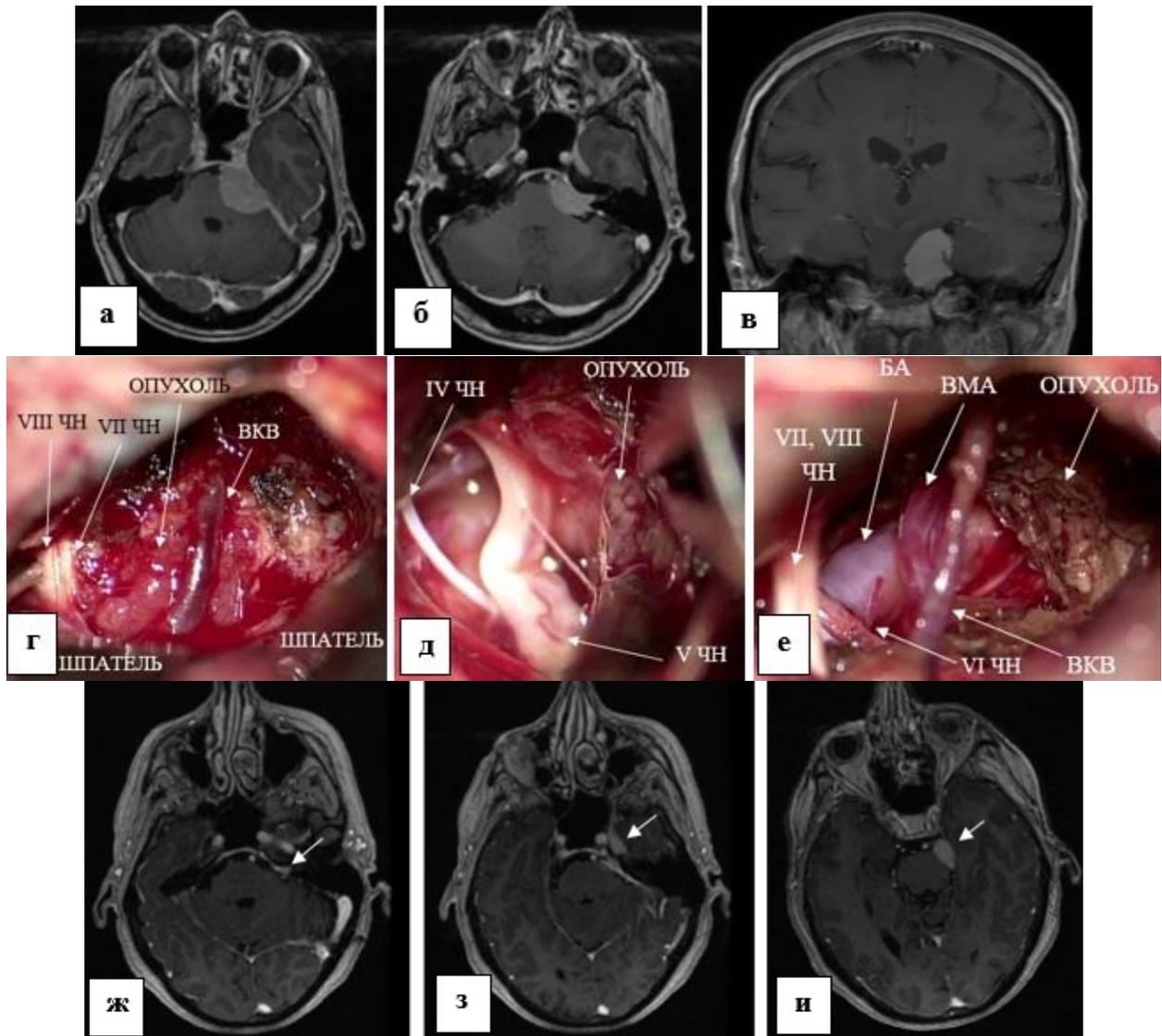


Рисунок 2 – пример субтотального ПКМ. а, б, в – МРТ пациентки с ПКМ больших размеров, распространяющейся в кавернозный синус, среднюю черепную ямку, супратенториально. г – вид операционной раны после тракции мозжечка. Визуализируется акустико-фациальная группа нервов, верхняя каменистая вена. д, е – этапы удаления опухоли. Выделены IV, V, VI черепные нервы, базилярная артерия, верхняя мозжечковая артерия. ж, з, и – послеоперационные МРТ. Определяются незначительные остатки опухоли в области внутреннего слухового прохода, кавернозного синуса, супратенториально (указаны стрелками)

Помимо этого, было получено достоверное уменьшение радикальности хирургического вмешательства при распространении опухоли в область яремного отверстия ($p=0,038$), внутренний слуховой проход ($p=0,015$) и при вовлечении в строуму опухоли магистральных кровеносных сосудов ($p=0,002$).

Другими значимо влияющими на радикальность операции предикторами явилась плотность опухоли ($p=0,003$) и объем опухоли ($p=0,008$): при увеличении плотности и показателей объема радикальность операции достоверно снижалась.

Менингиома была тотально удалена у 28 (26%) пациентов, субтотально – у 41 (38 %), а частично - у 39 (36 %) пациентов.

Хирургическое лечение менингиом петроклиивальной локализации, ассоциированных с тригеминальным болевым синдромом

У 52 (44,1%) пациентов из группы «Хирургическое лечение» ведущим симптомом в клинической картине заболевания явилась невралгия тройничного нерва. Она была обусловлена как опухолевой компрессией нерва, так и смещением опухолью тройничного нерва к кровеносному сосуду или кровеносного сосуда к тройничному нерву, вызывая компрессию последнего. Основной тактикой лечения таких пациентов явилось максимально возможное радикальное удаление опухоли и ревизия корешка тройничного нерва.

При наличии признаков нейроваскулярного конфликта проводилась васкулярная декомпрессия тройничного нерва путем отделения от него кровеносного сосуда и изоляцией их при помощи фрагмента фторопластового медицинского фетра. При выписке 50 пациентов (96,2 %) отмечали полный регресс тригеминального болевого синдрома. У 2 пациентов отмечался частичный регресс невралгии тройничного нерва с явной положительной динамикой в виде появления возможности снижения доз препаратов для медикаментозной коррекции болевого синдрома.

Применение декомпрессии краниовертебрального перехода с пластикой твердой мозговой оболочки при нарушении кровообращения в стволе головного мозга у пациентов после удаления ПКМ

Декомпрессия краниовертебрального перехода с пластикой твердой мозговой оболочки аутоапоневрозом по жизненным показаниям была выполнена 7 пациентам, у которых во время операции или в раннем послеоперационном периоде (от 1 до 72 часов после окончания операции) развились клинические и нейровизуализационные признаки отека структур ЗЧЯ.

6 из 7 пациентов были выписаны в различные сроки после операции в стабильном состоянии с индексом Карновского 60-80 баллов, 1 пациентка скончалась

Осложнения

После удаления опухоли в раннем послеоперационном периоде у 47 (43,5%) пациентов из группы «Хирургическое лечение» отмечалось ухудшение, определяемое как хотя бы один новый неврологический дефицит по сравнению с дооперационным периодом или усугубление ранее имевшихся симптомов.

Причиной стойкого неврологического дефицита был бульбарный синдром у 3 (2,8%) пациентов, нарушение кровообращения в стволе головного мозга – у 3 (2,8%).

Хирургические осложнения

Послеоперационная ликворея наблюдалась у 6 (5,6%) пациентов, из них у 2 (1,9%) – назальная, у 4 (3,7%) – раневая.

Из геморрагических осложнений отмечена гематома в ложе удаленной опухоли, не требовавшая удаления у 1 (0,9%) пациента.

Отек структур ЗЧЯ, сопровождавшийся снижением уровня бодрствования разной степени выраженности и зафиксированный в раннем послеоперационном периоде, наблюдался у 4 пациентов.

Катамнестическое исследование в группе «Хирургическое лечение»

Катамнез был собран у 106 (98,1%) пациентов. Максимальный срок катамнеза составил 95 месяцев (7,9 лет).

Летальность за весь период наблюдения составила 6,6% (7 пациентов). Скончались от причин, связанных с основным заболеванием 4 (3,8%) пациента (2 из них – в раннем послеоперационном периоде в связи с нарушением кровообращения в стволе головного мозга, 2 – из-за прогрессии опухоли), от осложнений сопутствующих заболеваний - 3 (2,8%) пациента.

5-летняя выживаемость составила 92,3%, вероятность прожить 7,9 лет (максимальный период наблюдения) - 92,3%.

Данные контрольных МРТ были получены у 77 (71,2%) пациентов. Рецидива опухоли после тотального удаления ни у кого из пациентов не наблюдалось.

У 9 (11,7%) пациентов за период наблюдения возникла прогрессия остатков опухоли после субтотального, или частичного удаления. У 8 (10,4%) пациентов до хирургического вмешательства опухоли были больших размеров, у 1 (1,3%) – средних. У 8 (10,4%) из этих пациентов опухоль была удалена частично, у 1 (1,3%) – субтотально. 5-летняя выживаемость составила 81,7%. Вероятность прожить без рецидива заболевания 7,7 лет (максимальный период наблюдения) составила 81,7%.

При оценке факторов, влияющих на беспрогрессивную выживаемость (БПВ), нами были выявлены следующие статистические закономерности. Получена четкая корреляция между радикальностью удаления опухоли и вероятностью БПВ: при тотальном удалении вероятность прожить заданный интервал времени без прогрессии повышалась, а при частичном – снижалась ($p=0,007$). При оценке интраоперационных характеристик опухоли обнаружено, что в случае отсутствия четкой границы между опухолью и пиальной оболочкой, вероятность БПВ снижалась ($p<0,001$). Значимо влияли на вероятность БПВ такие дооперационные рентгенологические данные, как размер опухоли (с увеличением размера вероятность БПВ снижалась, $p=0,001$),

объем опухоли ($p < 0,001$), степень компрессии ствола головного мозга (при увеличении степени компрессии, вероятность БПВ снижалась, $p = 0,003$), рентгенологические признаки отсутствия границы между опухолью и стволом головного мозга ($p = 0,006$).

При оценке послеоперационных МРТ были получены значимые корреляции. Определены следующие факторы, снижающие вероятность БПВ: размер остатка опухоли - по мере увеличения линейных размеров остатка опухоли, БПВ достоверно снижается ($p < 0,001$); объем остатка опухоли ($p < 0,001$); наличие перитуморального отека вокруг остатка опухоли ($p = 0,002$); распространение матрикса опухоли на противоположную сторону ($p = 0,03$); супратенториальное распространение ($p < 0,001$); распространение в кавернозный синус ($p = 0,005$); в среднюю черепную ямку ($p < 0,001$) и во внутренний слуховой проход ($p < 0,001$); наличие компрессии ствола головного мозга остатком опухоли ($p = 0,003$); отсутствие четкой рентгенологической границы между остатком опухоли и мозговым веществом ($p < 0,001$).

При помощи многофакторного анализа с использованием регрессии Кокса, а также при анализе послеоперационных МРТ были выявлены комбинации факторов, снижающие вероятность БПВ.

Наличие 2 или 3 степени компрессии ствола головного мозга после хирургического вмешательства в совокупности распространения остатка опухоли во внутренний слуховой проход и среднюю черепную ямку явились факторами, коррелировавшими со снижением вероятности БПВ (Рисунок 3).

Набор предикторов в составе увеличения остатка объема опухоли, распространение ее во внутренний слуховой проход и заднюю черепную ямку, также значимо снижали вероятность БПВ.

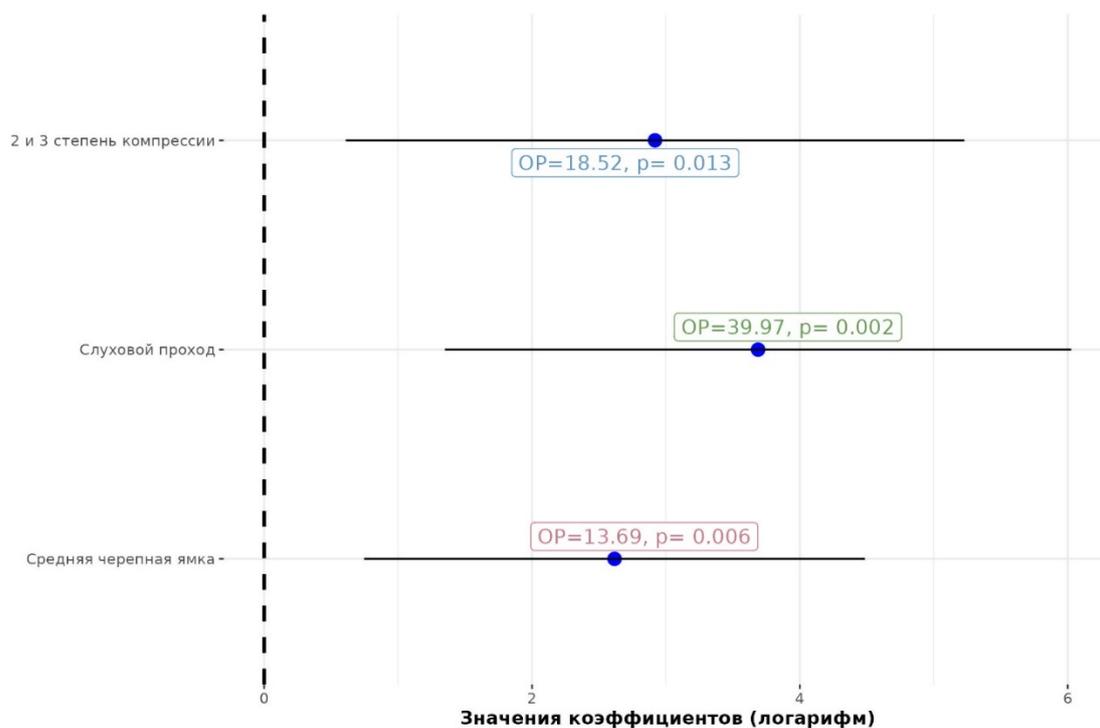


Рисунок 3 – График, демонстрирующий влияние совокупности факторов на беспрогрессивную выживаемость в группе «Хирургическое лечение».

ОР – отношение рисков

Группа «Комбинированное лечение». Результаты комбинированного лечения менингиом петрокливаальной локализации

Характеристика группы

В группу «Комбинированное лечение» вошло 65 (20%) пациентов от общей группы. В группе «Комбинированное лечение» выделены 2 подгруппы. Подгруппа «Удаление опухоли в комбинации ЛТ» включила 54 (81,3%) пациента, у которых тактика лечения включала хирургическое удаление опухоли в комбинации с ЛТ, а в подгруппу «ликворошунтирующая или декомпрессивная операция в комбинации с ЛТ» вошли 11 (16,9%) пациентов. Основными факторами, влияющими на выбор объема комбинированного лечения, являлись состояние пациента, а также клинико-рентгенологические характеристики опухоли. При отсутствии противопоказаний к хирургическому лечению и наличию безопасной возможности уменьшения объема опухоли с радиотерапевтического до радиохирургического или декомпрессии ствола

головного мозга, мы выбирали тактику максимально возможного радикального удаления опухоли из задней черепной ямки с последующим проведением ЛТ (Рисунок 4).

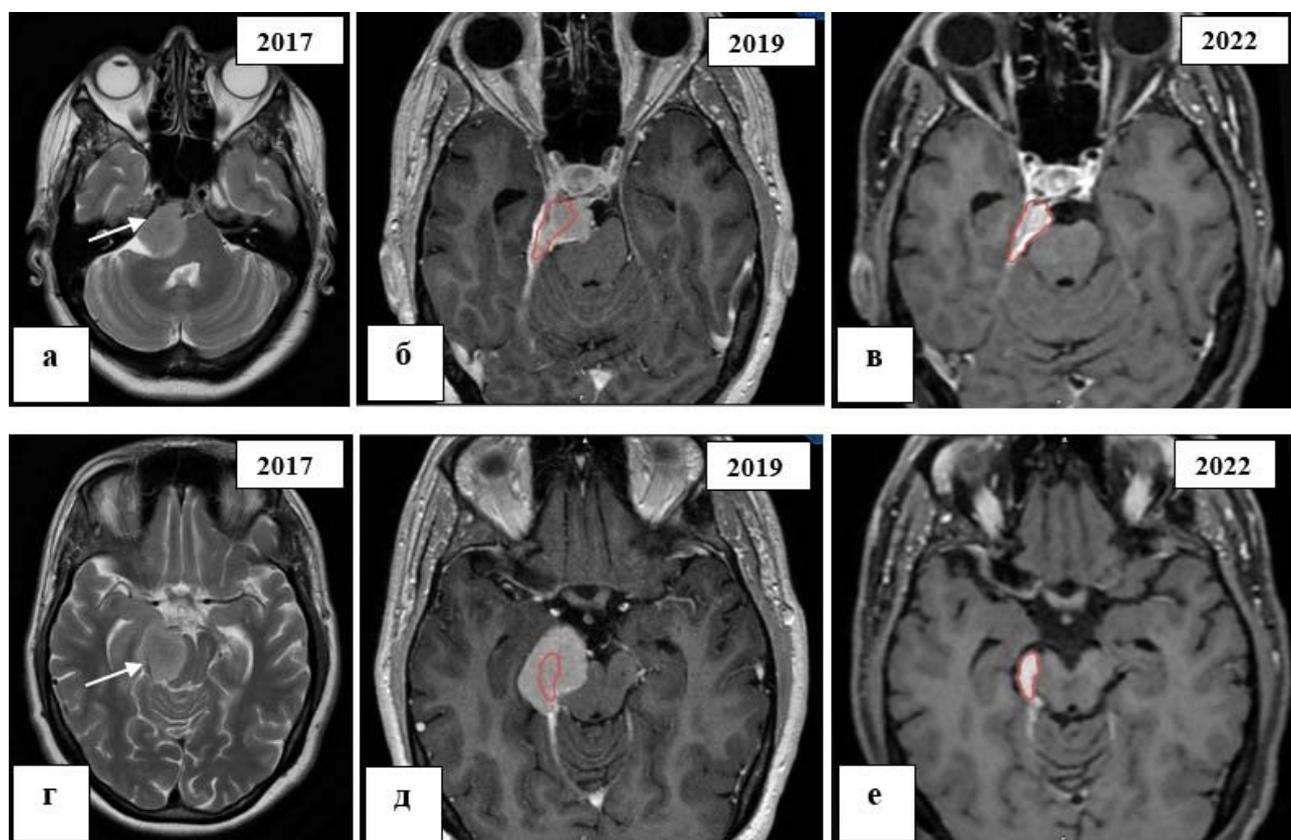


Рисунок 4 – Пример лечения пациентки с распространенной ПКМ больших размеров. А, Г - предоперационные МРТ пациентки, определяется распространение опухоли на противоположную сторону, супратенториальное распространение опухоли, распространение на противоположную сторону. Б, Д – МРТ перед планированием лучевого лечения, после удаления опухоли из задней черепной ямки, визуализируется остаток опухоли преимущественно супратенториальной локализации. В, Е – МРТ после проведения лучевого лечения в режиме гипофракционирования (5 фракций по 5,5 Гр) через 36 месяцев. Определяется ответ опухоли на лучевое лечение в виде уменьшения ее объема (контуры опухоли отмечены бурым цветом)

При тяжелом состоянии пациента, наличии противопоказаний к удалению опухоли, гидроцефалии, масс-эффекта, вызывающего помимо компрессии структур ЗЧЯ, дистопию миндалин мозжечка ниже линии Мак-Рея, выбор осуществлялся в пользу проведения ликворшунтирующего или декомпрессивного хирургического вмешательства в комбинации с ЛТ.

Подгруппа «Удаление опухоли в комбинации с ЛТ»

В подгруппе «Удаление опухоли в комбинации с ЛТ», включавшей 54 пациентов, встречались опухоли самого большого объема из всех 4 групп. Медиана объема опухоли составила 26.81 [16.24; 34.11]. У 9 (16,7%) пациентов диагностированы опухоли гигантского размера, у 39 (72,2%) – большого размера, а у 6 (11,1%) – среднего размера. Во всех случаях наблюдалась компрессия ствола головного мозга опухолью: у 11 (20,4%) - 1 степени, у 26 (48,1%) – 2 степени, а у 17 (31,5%) – 3 степени. Компрессия ствола головного мозга, большой размер опухоли, помимо неврологической симптоматики, явились основным показанием к хирургическому удалению менингиомы.

Всем пациентам был выполнен ретросигмовидный субокципитальный доступ. Радикальность операций в группе «Комбинированное лечение» была следующая: тотального удаления ПКМ зафиксировано не было, субтотально опухоль была удалена у 5,6% пациентов, а частично – у 90,7%. У 2 (3,7%) пациентов операция ограничилась расширенной биопсией опухоли.

Основной причиной снижения радикальности в группе «Комбинированное лечение» в сравнении с группой «Хирургическое лечение» было значительно более частое распространение опухоли в область кавернозного синуса.

В группе «Комбинированное лечение» опухоль распространялась в кавернозный синус у 85,2% пациентов. Во избежание развития стойкого неврологического дефицита и интраоперационного кровотечения опухоль не удалялась из указанной области, что и повлияло на радикальность операции.

В группе Комбинированное лечение превалировали доброкачественные менингиомы (grade 1), только в 1 (1,9%) наблюдении была диагностирована хордоидная менингиома (grade 2).

Структура неврологических осложнений хирургического этапа

Послеоперационное ухудшение в виде появления нового или усугубления имевшегося неврологического дефицита наблюдались у 22 (40,7%) пациентов, из них дисфункция черепных нервов наблюдалась у 19 (35,2%). Бульбарный синдром, потребовавший установки трахеостомы наблюдался у 2 (3,7%)

пациентов, а появление пирамидной симптоматики в виде развития гемипареза – у 3 (5,6%).

Хирургические осложнения

Хирургические осложнения в основном были представлены назальной ликвореей у 2 (3,7%) и раневой – у 1 (1,9%) пациента. В одном случае диагностирован отек структур ЗЧЯ в раннем послеоперационном периоде, потребовавший проведение ДКВП. Менингит диагностирован у 2 (3,7%) пациентов. Наступления стойкой инвалидизации в группе не наблюдалось.

Этап лучевого лечения

Лучевая терапия в режиме радиохирургии была проведена у 2 (3,7%) пациентов, в режиме гипофракционирования - у 28 (51,9%), в режиме классического фракционирования - у 24 (44,4%).

Лучевые реакции отмечались у 3 (6,5%) пациентов. Все 3 пациента с отмеченным осложнением прошли ЛТ в режиме классического фракционирования.

Подгруппа «Ликворошунтирующая или декомпрессивная операция в комбинации с ЛТ»

8 (72,7%) пациентам были проведены ликворошунтирующие операции, которые составили большую часть хирургических вмешательств в группе. Также 3 (27,3%) пациентам были проведены декомпрессии краниовертебрального перехода, одному из которых позже была выполнена кистоцистерностомия.

Пациенты в рассматриваемой группе имели распространенные опухоли большого и гигантского размера, поэтому во всех случаях (100%) лучевое лечение проводилось в режиме классического фракционирования (СОД 54 Гр за 30 сеансов).

Основной причиной отказа от хирургического удаления опухоли было: тяжелое состояние пациента, сопутствующая соматическая патология, значительное распространение ПКМ в соседние анатомические области, каналы

и отверстия основания черепа. При оценке функционального статуса пациентов до хирургического вмешательства обращал на себя внимание низкий индекс Карновского: средний его показатель составил 60,01 ($\pm 9,44$).

После вентрикулоперитонеостомии у 8 из 10 пациентов отмечалось улучшение состояния за счет регресса гидроцефалии, у 2 пациентов после ДКВП состояние стабилизировалось, у 1 – улучшилось за счет частичного регресса стволковой симптоматики. На момент выписки средний показатель индекса Карновского составил 76,25 ($\pm 5,18$)

Катамнез удалось собрать у 11 (100%) пациентов. Средний индекс Карновского на момент сбора катамнеза (6 месяцев и более после проведения ЛТ) составил 77,27 ($\pm 7,86$). Летальных исходов в подгруппе не было. Контроль роста опухоли получен у всех пациентов. Ответ на лучевую терапию в виде уменьшения размеров опухоли получен в 5 (45,5%) случаях. Текущих лучевых реакций зафиксировано не было, отсроченные лучевые реакции наблюдались у 2 (18,1%) пациентов.

Катамнестическое исследование в группе «Комбинированное лечение», подгруппа «Удаление опухоли в комбинации с ЛТ»

Катамнез был собран у 54 (100%) пациентов. Максимальный срок составил 96 месяцев (8 лет). Летальных исходов за весь период наблюдения и во время сбора катамнеза зарегистрировано не было.

Данные контрольных МРТ были получены у 46 пациентов (85,1%). У 1 (2,2%) пациентки с ПКМ большого размера за период наблюдения возникла прогрессия опухоли после частичного удаления и проведенной ЛТ в режиме классического фракционирования.

5-летняя БПВ составила 90,9%. Вероятность прожить без прогрессии заболевания 6,25 лет (максимальный период наблюдения) так же составила 90,9%. Контроль опухолевого роста был достигнут в 97,3% случаев.

Ответ опухоли на лучевое лечение в виде уменьшения ее объема был получен у 26 (56,5%) пациентов с собранным катамнезом.

Группа «Лучевое лечение». Результаты лучевого лечения петрокливалльных менингиом

Характеристика группы

ЛТ как единственный метод лечения проведена у 111 (34,2%) пациентов от общей группы. Средний возраст составлял 57,71 лет. Обращал на себя внимание высокий функциональный статус в группе «Лучевое лечение»: у 58 (52,3%) пациентов индекс Карновского составлял 80 баллов, у 33 (27,7%) – 90 баллов. Медиана объема опухоли составила 14,94 [6.79; 23.8] см³. У 86 (77,5%) пациентов отмечалась умеренная степень компрессии ствола головного мозга (1 степень), или ее отсутствие, о чем свидетельствует распределение степени компрессии ствола головного мозга в рассматриваемой группе: у 12 (10,8%) – компрессии не наблюдалось, у 74 (66,7%) была 1 степень компрессии, у 22 (19,8%) – 2 степень, а у 3 (2,7%) – 3 степень. В абсолютном большинстве случаев часть опухоли распространялась в кавернозный синус (86,5%).

Выбирая режим лечения, мы принимали во внимание объем и распространение опухоли, признаки масс-эффекта и перитуморального отека, функциональный статус пациента. Ключевыми факторами, оказывающими влияние на выбор режима лечения, стали объем опухоли, компрессия ствола головного мозга и лучевая нагрузка на окружающие здоровые ткани.

Радиохирургическое лечение было выполнено в 18 (16,2%) случаях, медиана СОД составила 16 Гр. 38 (34,2%) пациентам ЛТ проводилась в режиме гипофракционирования: у 24 (64,9%) пациентов, которые получали гипофракционированное облучение за 5 фракций, медиана СОД составила 27,5 Гр, а у 13 (35,1%) пациентов, получивших 3 сеанса ЛТ, медиана СОД составила 22,5 Гр. 55 (49,5%) пациентам с большими и гигантскими распространенными опухолями, проведено лечение в режиме классического фракционирования. Медиана СОД составила 54 Гр за 30 фракций.

Осложнения лучевого лечения

Наиболее частыми и значимыми осложнениями ЛТ явились отсроченные лучевые реакции. Они были зафиксированы в период от 3 до 8 месяцев после

проведения ЛТ и наблюдались в 13 (12,5%) случаях. В группе пациентов, подвергшихся радиохирургическому лечению, наблюдалось 5 (29,4%) отсроченных лучевых реакций, в группе классического фракционирования – 6 (11,8%), а в группе гипофракционирования – 2 (5,6%).

В ходе статистической обработки с использованием точного теста Фишера при попарном сравнении выявлена достоверная корреляция частоты возникновения лучевых реакций в зависимости от режима лучевого лечения. При ЛТ в режиме гипофракционирования лучевые реакции достоверно возникали реже, чем при ЛТ в режиме радиохирургии ($p=0,048$).

Результаты лучевого лечения

Контроль опухолевого роста при среднем периоде наблюдения составил 97,1%, а ответ опухоли на проводимое лечение в виде уменьшения объема опухоли был отмечен у 42 (40,4%) пациентов (Рисунок 5).

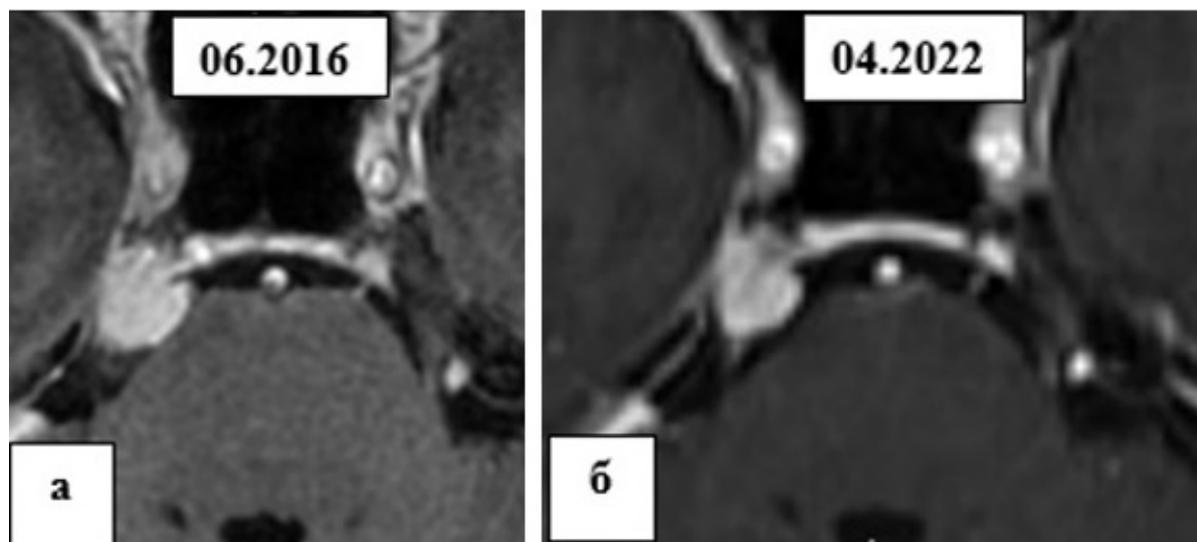


Рисунок 5 – Пример лучевого лечения петроклиальной менингиомы маленьких размеров в режиме радиохирургии (СОД 16 Гр), распространяющейся в область кавернозного синуса. а – МРТ до лучевого лечения. б – МРТ через 57 месяцев после ЛТ. Определяется ответ опухоли на ЛТ в виде уменьшения объема менингиомы

Катамнестическое исследование в группе «Лучевое лечение»

Общая выживаемость

Катамнез был собран у 107 (96,3%) пациентов. Максимальный срок катамнеза составил 94 месяца (7,8 лет). Летальность в группе «Лучевое лечение» составила 8 (7,5%) пациентов. Летальность, обусловленная причинами, связанными с опухолью, зафиксирована у 3 (2,8%) пациентов. 5 (4,7%) пациентов скончались от осложнений сопутствующих заболеваний. Всем скончавшимся пациентам проводилась ЛТ в режиме классического фракционирования. 5 – летняя общая выживаемость составила 92,6%, вероятность прожить 7,8 лет – 81,1%.

Данные контрольных МРТ после ЛТ удалось получить у 104 (93,7%) пациентов. Прогрессия опухоли была выявлена у 3 (2,9%) пациентов (2 получили ЛТ в режиме классического фракционирования, 1 – в режиме гипофракционирования). 5-летняя БПВ составила 93 %, вероятность прожить 7,7 лет без прогрессии – 93%.

Группа «Наблюдение». Результаты наблюдения за пациентами с петрокливальными менингиомами

Общая характеристика группы

В группу «Наблюдение» был включен 31 пациент. Средний возраст в группе составил 61,4 ($\pm 10,52$) года. Медиана объема опухоли составила 5,26 [3,48; 8,07] см³, а средний объем опухоли – 10,7 см³ – наименьшие показатели из 4 рассматриваемых групп. Среднее значение индекса Карновского в группе «Наблюдение» составили 85,16 баллов. В основном в рассматриваемой группе были представлены пациенты с минимальной или умеренной неврологической симптоматикой.

Распределение опухолей по размеру было следующим: у 19 (61,3%) пациентов были диагностированы опухоли среднего размера, у 5 (16,1%) – большого, а опухоли гигантского и маленького размера наблюдались у 4 (12,9%) и 3 (9,7%) соответственно.

Распределение степени компрессии ствола головного мозга в группе наблюдаемых пациентов было следующее: у 12 (38,7%) - компрессии не было, у 13 (41,9%) - зафиксирована 1 степень компрессии, у 6 (19,4%) – 2 степень.

Выбор наблюдательной тактики каждый раз осуществлялся коллегиально при участии нейрохирурга, невролога, радиотерапевта, отоневролога и офтальмолога. Основными показаниями для наблюдения являлся небольшой размер впервые выявленной ПКМ и отсутствие либо минимальная неврологическая симптоматика.

Катамнестическое исследование в группе «Наблюдение»

Катамнез удалось собрать у 31 (100%) пациентов. Максимальный срок катамнеза – 100 месяцев (8,3 года).

Летальность в группе «Наблюдение» была зарегистрирована у 2 (6,4%) пациентов: в результате прогрессии опухоли - у 1; от независимых от основного заболевания причин – у 1.

Прогрессия опухоли была выявлена у 8 (25,8%) из 31 пациентов с доступными на момент катамнеза контрольными МРТ. Она была зафиксирована в период с 12 по 85 месяцы наблюдения. У 5 (62,5%) из этих пациентов ПКМ были среднего размера, у 2 (25%) – большого, и у 1 (12,5%) – маленького.

Были выявлены достоверные корреляции, влияющие на БПВ в группе «Наблюдение». При наличии компрессии 2-3 степени, вероятность беспрогрессивной выживаемости значимо снижалась ($p=0,02$). Выявлено влияние перитуморального отека на беспрогрессивную выживаемость: при наличии отека вероятность БПВ имеет тенденцию к снижению ($p<0,001$). При вовлечении в стromу опухоли магистральных кровеносных сосудов вероятность БПВ также достоверно снижается ($p=0,004$).

Общая и беспрогрессивная выживаемость в зависимости от типа выбранного лечения

Общая выживаемость во всех 4 анализируемых группах демонстрировала высокие цифры, что, вероятно, связано с доброкачественной природой опухоли.

5-летняя ОВ составила 93,5%. Вероятность прожить 8,3 года (максимальный период наблюдения) без прогрессии или рецидива опухоли составила 90,5%.

При изучении общей выживаемости (ОВ) пациентов с ПКМ достоверных статистически значимых различий при сравнении исследуемых групп получено не было ($p>0,05$) (Рисунок 6).

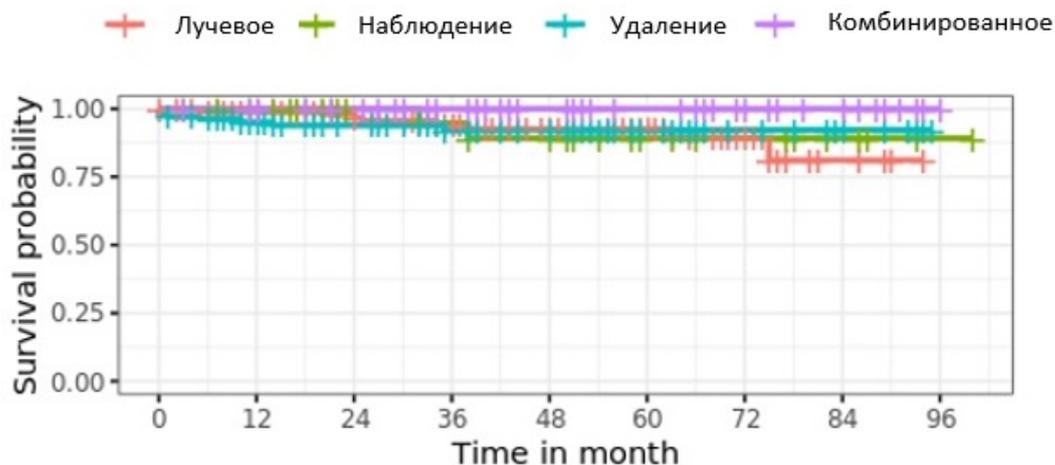


Рисунок 6 – Кривая Каплана-Майера для оценки общей выживаемости пациентов с ПКМ в зависимости от типа лечения. Ось абсцисс – время (месяцы). Ось ординат – вероятность дожития

Беспрогрессивная выживаемость по 4 группам демонстрировала более низкие показатели, чем общая выживаемость. 5-летняя БПВ составила 86%. Вероятность прожить без рецидива заболевания 8,1 год (максимальный период наблюдения) составила 68,8%.

При сравнении беспрогрессивной выживаемости (БПВ) в 4 группах с помощью 3 тестов (Wald test, Likelihood ratio test, Score (logrank) test), были получены статистически закономерные различия ($p<0,001$) (Рисунок 7).

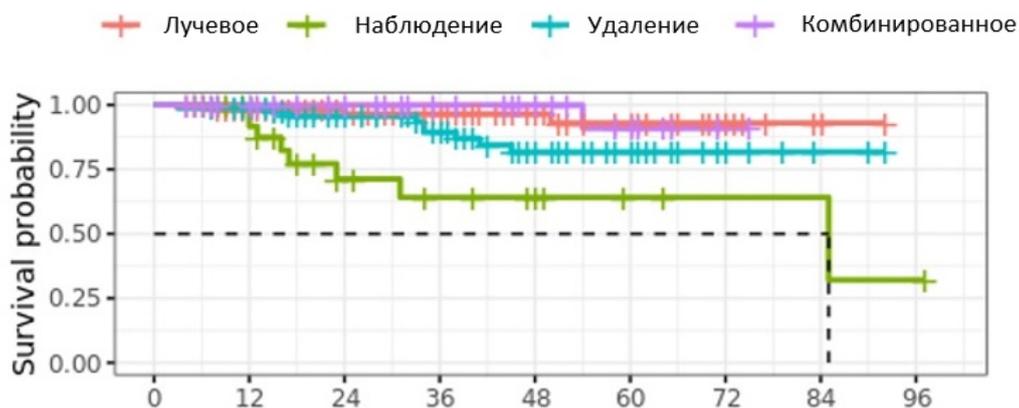


Рисунок 7 – Кривая Каплана-Майера для оценки общей беспродвинутой выживаемости пациентов в зависимости от типа лечения. Ось абсцисс – время (месяцы). Ось ординат – вероятность дожития

Самая высокая вероятность БПВ наблюдалась в группах «Комбинированное лечение» и «Лучевое лечение». Таким образом, риск прогрессии или рецидива опухоли в рассматриваемых группах меньше, чем в группе «Наблюдение», в которой зарегистрирована самая низкая вероятность БПВ. Вероятность БПВ в группе «Хирургическое лечение» была выше, чем в группе «Наблюдение». При тотальном удалении ПКМ в группе «Хирургическое лечение» рецидивов не наблюдалось. Полученные результаты доказывают влияние лучевых методов лечения на контроль роста опухоли и уменьшение количества случаев прогрессии опухоли при ее не радикальном удалении за период наблюдения.

Таким образом, стало возможным более тщательное планирование хирургического лечения у пациентов с менингиомами петроклиальной локализации с учетом выявленных факторов, свидетельствующих о высокой вероятности не радикального удаления опухоли, вплоть до отказа от хирургического удаления опухоли в пользу применения ЛТ в комбинации с ликворшунтирующими и/или декомпрессивными хирургическими вмешательствами. С учетом анализа предикторов, влияющих на вероятность прогрессии опухоли как у пациентов после хирургического вмешательства, так

хирургическому лечению, после нерадикального удаления опухоли, а также при увеличении менингиомы во время динамического наблюдения.

2. Основными предикторами, достоверно влияющими на радикальность удаления менингиом петроклиальной локализации с использованием ретросигмовидного субокципитального доступа, являются ее распространение в следующие анатомические области: кавернозный синус ($p < 0,001$), область яремного отверстия ($p = 0,038$), внутренний слуховой проход ($p = 0,015$), а также вовлечение в строку опухоли магистральных кровеносных сосудов ($p = 0,002$), размер ($p < 0,001$), объем ($p = 0,005$) и плотность ($p = 0,003$) опухоли, степень компрессии ствола головного мозга ($p = 0,003$) и объем интраоперационной кровопотери ($p = 0,008$).

3. Частота развития прогрессии опухоли при комбинированном лечении менингиом петроклиальной локализации (хирургическое удаление с использованием ретросигмовидного субокципитального доступа в комбинации с лучевым лечением) составила 2,2%. Показатели 5-летней общей и 5-летней беспрогрессивной выживаемости после комбинированного лечения составили 100% и 90,9% соответственно. Таким образом, комбинированное лечение менингиом петроклиальной локализации позволяет добиться меньшего количества случаев прогрессии опухоли, относительно групп пациентов, которым хирургическое лечение с использованием ретросигмовидного субокципитального доступа было проведено как единственная опция или наблюдаемых пациентов.

4. Используемые режимы стереотаксической лучевой терапии (классическое фракционирование с РОД 1,8 Гр, СОД 54 Гр, гипофракционирование РОД 5,5-7,5 Гр, СОД 22,5-27,5 Гр, радиохирurgia с СОД 16 Гр) показали свою эффективность и безопасность как в комбинации с хирургическим вмешательством, так и в качестве единственного метода лечения у пациентов с противопоказанием к хирургическому удалению менингиом петроклиальной локализации. Контроль опухолевого роста в группе «Лучевое лечение» достигнут в 97,1% и в 97,3% в группе

«Комбинированное лечение». Отсроченные лучевые реакции отмечены в 11,7% в группе «Лучевое лечение» и в 6,5% в группе «Комбинированное лечение».

5. При сравнении различных режимов лучевого лечения отсроченные лучевые реакции наблюдались в 29% при радиохирургии, в 11,8% - при классическом фракционировании и в 5,6% - при гипофракционировании. Таким образом, режим гипофракционирования является наиболее безопасным для лечения пациентов с менингиомами петроклиивальной локализации ($p=0,048$).

6. Ликворшунтирующие и декомпрессивные операции (вентрикулоперитонеостомия и вентрикулоатриостомия, декомпрессия краниовертебрального перехода с пластикой твердой мозговой оболочки) в комбинации со стереотаксической лучевой терапией являются эффективным комбинированным методом лечения пациентов с менингиомами петроклиивальной локализации, позволяющим добиться длительного контроля опухоли при наличии противопоказаний к её удалению.

7. Учитывая частую встречаемость невралгии тройничного нерва как ведущего симптома в клинической картине менингиом петроклиивальной локализации (17,8%) и высокую частоту полного регресса невралгии тройничного нерва после хирургического удаления опухоли (100%), у пациентов с менингиомами петроклиивальной локализации, ассоциированной с тригеминальным болевым синдромом, основным методом лечения является хирургическое удаление опухоли из задней черепной ямки с ревизией корешка тройничного нерва и возможной его васкулярной декомпрессией.

8. Наблюдательная тактика целесообразна при менингиомах петроклиивальной локализации маленьких размеров (наибольший размер <1 см), без компрессии ствола головного мозга, при отсутствии или невыраженной неврологической симптоматике. При наблюдении до 25,8% опухолей, в основном среднего и большого размера (>1 см), демонстрируют медленную прогрессию.

9. После удаления менингиом петроклиивальной локализации при клинических и рентгенологических признаках отека структур задней черепной

ямки и нарушения кровообращения в стволе головного мозга целесообразно проведение экстренного хирургического вмешательства – декомпрессии краниовертебрального перехода с пластикой твердой мозговой оболочки при помощи аутоимпланта.

10. На основе анализа результатов лечения разработан эффективный алгоритм тактики лечения и наблюдения пациентов с менингиомами петрокливальной локализации, учитывающий клинико-рентгенологические характеристики опухоли, степень радикальности операции, наличие противопоказаний к проведению хирургического удаления опухоли, включающий применение ликворошунтирующих и декомпрессивных операций, а также современные возможности радиотерапии.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Учитывая сложность анатомии петрокливальной области и особенности течения заболевания, лечение пациентам с менингиомами петрокливальной локализации целесообразно проводить только в профильных нейрохирургических стационарах.

2. Выбор тактики лечения пациентов с менингиомами петрокливальной локализации должен приниматься коллегиально, при участии специалистов смежных специальностей (радиотерапевта, анестезиолога-реаниматолога, невролога, реабилитолога, офтальмолога, оториноларинголога).

3. В случаях невозможности удаления менингиом петрокливальной локализации целесообразно проведение ликворошунтирующих или декомпрессивных хирургических вмешательств (вентрикулоперитонеостомия или вентрикулоатриостомия, декомпрессия краниовертебрального перехода с пластикой твердой мозговой оболочки) и последующее лучевое лечение в профильном центре.

4. Высокая эффективность проводимой ЛТ в различных режимах фракционирования при низком количестве осложнений, у части пациентов - регресс неврологической симптоматики, позволяют рекомендовать

стереотаксическое облучение менингиом петроклиивальной локализации как в виде самостоятельного метода лечения при наличии противопоказаний к удалению опухоли, так и в сочетании с хирургическими методами (удалением опухоли, ликворошунтирующими и декомпрессивными операциями).

5. После удаления менингиом петроклиивальной локализации при развитии отека нейроваскулярных структур задней черепной ямки с развернутой клинической симптоматикой целесообразно решение вопроса о проведении хирургического вмешательства - декомпрессии задней черепной ямки с пластикой твердой мозговой оболочки при помощи аутоимпланта.

6. При наличии менингиом петроклиивальной локализации любого размера, ассоциированной с невралгией тройничного нерва, целесообразно первым этапом лечения рассматривать удаление опухоли с ревизией корешка тройничного нерва и проведением васкулярной декомпрессии тройничного нерва при наличии признаков нейроваскулярного конфликта.

В практической работе рекомендуется следовать алгоритму лечения пациентов с менингиомами петроклиивальной локализации, разработанному в настоящем исследовании.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Шиманский В.Н., Султанов Р.А., Юсупова Д.Г., Пошатаев В.К., Зимин А.А., Таняшин С.В., Зайцев А.Б., Карнаузов В.В., Супонева Н.А. Оценка качества жизни у пациентов с менингиомами области краниовертебрального перехода с помощью разработанного опросника в условиях нейрохирургической клиники // Вестник травматологии и ортопедии им. Н.Н. Приорова. - 2024. - Т. 31, № 1. - С. 21-30.

2. Кугушев И.О., Безбородова Т.Н., Пошатаев В.К., Ким Д.С., Шевченко К.В., Султанов Р.А., Карнаузов В.В., Таняшин С.В., Шиманский В.Н. Менингеальная меланоцитома области яремного отверстия // Нейрохирургия. - 2023. - Т. 25, № 3. - С. 111-118.

3. Шкарубо А.Н., Чернов И.В., Веселков А.А., Андреев

Д.Н., Синельников М.Е., Карнаухов В.В., Якупова З.Ф. Эндоскопическое трансназальное удаление менингиом ската // Вопросы нейрохирургии им. Н.Н. Бурденко. - 2023. - Т. 87, № 4. - С. 27-34.

4. Карнаухов В.В., Галкин М.В., Султанов Р.А., Окишев Д.Н., Шевченко К.В., Пошатаев В.К., Шиманский В.Н. Использование кистоцистернального стентирования в комбинированном лечении пациентки с гигантской петроклиивальной менингиомой (описание клинического случая) // Российский нейрохирургический журнал им. проф. А.Л. Поленова. – 2022. – Т. 14, № 1-1. – С. 132–136.

5. Карнаухов В.В., Окишев Д.Н., Султанов Р.А., Галкин М.В., Шевченко К.В., Кочетова А.А., Пошатаев В.К., Таяшин С.В., Шиманский В.Н. Менингиома основания задней черепной ямки, ассоциированная с гидроцефалией и сирингомиелией: выбор тактики лечения (описание клинического случая) // Российский нейрохирургический журнал им. проф. А.Л. Поленова. – 2023. – Т. 15, № 3. – С. 152-158.

6. Шиманский В.Н., Рыжова М.В., Султанов Р.А., Таяшин С.В., Галстян С.А., Телышева Е.Н., Карнаухов В.В. Значение анализа метилирования ДНК в исследовании и лечении пациентов с менингиомами области краниовертебрального перехода // Архив патологии. – 2022. – Т. 8, № 6. – С. 47–51.

7. Шиманский В.Н., Султанов Р.А., Таяшин С.В., Голанов А.В., Галкин М.В., Карнаухов В.В., Данилов Г.В., Струнина Ю.В. Анализ результатов хирургического и комбинированного лечения пациентов с менингиомами области краниовертебрального перехода: одноцентровое ретроспективное исследование 196 случаев // Вопросы нейрохирургии им. Н.Н. Бурденко. – 2023. – Т. 87, № 2. – С. 22–29.

8. Шевченко К.В., Шиманский В.Н., Золотова С.В., Галстян С.А., Таяшин С.В., Карнаухов В.В., Кугушев И.О. Интракраниальный гистиоцитоз Розаи—Дорфмана: случай из практики и обзор литературы // Вопросы нейрохирургии им. Н.Н. Бурденко. - 2022. - Т. 86, № 1. - С. 81-90.

9. Шиманский В.Н., Карнаухов В.В., Тяняшин С.В., Пошатаев В.К., Шевченко К.В., Горяйнов С.А., Потапов А.А. Применение интраоперационной флуоресцентной диагностики в хирургии менингиом задней черепной ямки (описанием клинических наблюдений и обзор литературы) // Голова и шея. - 2021. - Т. 9, № 3. - С. 79-88.

10. Шиманский В.Н., Карнаухов В.В., Галкин М.В., Тяняшин С.В., Голанов А.В., Пошатаев В.К., Шевченко К.В. Лечение петрокливалльных менингиом: современное состояние проблемы // Вопросы нейрохирургии им. Н.Н. Бурденко. - 2019. - Т. 83, № 6. - С. 78-89

11. Шиманский В.Н., Карнаухов В.В., Тяняшин С.В., Пошатаев В.К., Гаспарян С.С., Шевченко К.В., Колычева М.В., Абдурахимов Ф.Д., Рыбаков В.А., Донской А.Д., Тохчуков Ш.Х. Невралгия тройничного нерва, ассоциированная с менингиомами задней черепной ямки: стратегия успешного хирургического лечения // Русский медицинский журнал. - 2019. - Т. 27, № 9. - С. 20-24.

12. Шиманский В.Н., Карнаухов В.В., Тяняшин С.В., Пошатаев В.К., Шевченко К.В., Одаманов Д.А., Кондрахов С.В. Применение хирургических доступов к задней черепной ямке в положении лежа // Вопросы нейрохирургии им. Н.Н. Бурденко. - 2016. - Т. 80, № 6. - С. 99-106.

13. Шиманский В.Н., Карнаухов В.В., Сергиенко Т.А., Пошатаев В.К., Семенов М.С. Эндоскопическая ассистенция при одномоментном удалении менингиомы задней черепной ямки и васкулярной декомпрессии корешка тройничного нерва // Вопросы нейрохирургии им. Н.Н. Бурденко. - 2011. - Т.75, № 4. - С. 70-74.

14. Акулов М.А., Орлова О.Р., Табашникова Т.В., Карнаухов В.В., Орлова А.С. Поражение лицевого нерва при нейрохирургических операциях: реабилитационный потенциал ботулинотерапии // Вопросы нейрохирургии им. Н.Н. Бурденко. - 2018. - Т. 82, № 1. - С. 111-118

15. Шкарубо А.Н., Лубнин А.Ю., Бухарин Е.Ю., Шишкина Л.В., Андреев Д.Н., Коваль К.В., Чернов И.В., Карнаухов В.В. Эндоскопическая

трансназальная хирургия гигантской фиброзной дисплазии основания черепа, распространяющейся в полость правой орбиты и носоглотку (описание наблюдения и обзор литературы) // Вопросы нейрохирургии им. Н.Н. Бурденко. - 2017. - Т. 81, № 1. - С. 81-87.

16. Шкарубо А.Н., Коваль К.В., Добровольский Г.Ф., Шкарубо М.А., Полев Г.А., Андреев Д.Н., Чернов И.В., Карнаухов В.В., Гаджиева О.А. Эндоскопический эндоназальный задний расширенный (транскливальный) доступ к опухолям области ската черепа и вентральных отделов задней черепной ямки. Часть 2. Топографо-анатомические аспекты и оперативная техника // Вопросы нейрохирургии им. Н.Н. Бурденко. - 2017. - Т. 81, № 5. - С. 17-30.

17. Шкарубо А.Н., Коваль К.В., Добровольский Георгий Ф., Шкарубо М.А., Карнаухов В.В., Кадашев Б.А., Андреев Д.Н., Чернов И.В., Гаджиева О.А., Алешкина О.Ю., Анисимова Е.А., Калинин П.Л., Кутин М.А., Фомичев Д.В., Шарипов О.И., Исмаилов Д.Б., Селиванов Е.С. Эндоскопический эндоназальный задний расширенный (транскливальный) доступ к опухолям области ската и вентральных отделов задней черепной ямки. Часть 1. Топографо-анатомические особенности ската и пограничных с ним образований // Вопросы нейрохирургии им. Н.Н. Бурденко. - 2017. - Т. 81, № 4. - С. 5-16.

18. Шкарубо А.Н., Андреев Д.Н., Коновалов Н.А., Лубнин А.Ю., Зеленков П.В., Туркин А.М., Кадашев Б.А., Сидоркин Д.В., Воронина И.А., Коваль К.В., Карнаухов В.В. Тактика хирургического лечения опухолей основания черепа, распространяющихся на краниовертебральное сочленение // Вопросы нейрохирургии им. Н.Н. Бурденко. - 2017. - Т. 80, № 2. - С. 21-34.

19. Лубнин А.Ю., Карнаухов В.В., Мошкин А.В., Рылова А.В., Шиманский В.Н. Нейрохирургическое вмешательство у пациента, находящегося на двойной дезагрегантной терапии. Описание случая и обзор литературы // Вопросы нейрохирургии им. Н.Н. Бурденко. - 2016. - Т. 80, № 3. - С. 91-98.

20. Пошатаев В.К., Шиманский В.Н., Тяншин С.В., Карнаухов В.В. Применение эндоскопической ассистенции в хирургии опухолей мостомозжечкового угла // Вопросы нейрохирургии им. Н.Н. Бурденко. - 2016. - Т. 78, № 4. - С. 42-49.

21. Шиманский В.Н., Карнаухов В.В., Сергиенко Т.А., Пошатаев В.К., Семенов М.С. Эндоскопическая ассистенция при одномоментном удалении менингиомы задней черепной ямки и васкулярной декомпрессии корешка тройничного нерва // Вопросы нейрохирургии им. Н.Н. Бурденко. - 2011. - Т. 75, № 4. - С. 70-74.

22. Карнаухов В.В., Шиманский В.Н., Тяншин С.В., Шевченко К.В., Пошатаев В.К. Применение декомпрессии краниовертебрального перехода при осложненном течении послеоперационного периода нейрохирургических операций // Российский нейрохирургический журнал им. проф. А.Л. Поленова. – 2019. – Т. 10. – С. 13

23. Карнаухов В.В., Галкин М.В., Шиманский В.Н., Тяншин С.В., Абдурахимов Ф.Д., Пошатаев В.К., Шевченко К.В. Комбинированное лечение пациентов с гигантскими и большими менингиомами петроклиивальной и сфенопетроклиивальной локализации // Российский нейрохирургический журнал им. проф. А.Л. Поленова. – 2019. – Т. 10. – С. 13-14.

24. Карнаухов В.В., Галкин М.В., Шиманский В.Н., Пошатаев В.К., Шевченко К.В., Гаспарян С.С., Тяншин С.В., Султанов Р.А., Кугушев И.О. Выбор дифференцированной тактики лечения менингиом петроклиивальной локализации // Материалы IX Всероссийского съезда нейрохирургов: сборник тезисов. – 2021. – Т. 9. – С. 169.

25. Карнаухов В.В., Шиманский В.Н., Колычева М.В., Пошатаев В.К., Шевченко К.В., Тяншин С.В., Султанов Р.А., Кугушев И.О., Гаспарян С.С. Хирургическое лечение менингиом петроклиивальной локализации, ассоциированных с тригеминальной невралгией // Материалы IX Всероссийского съезда нейрохирургов: сборник тезисов. – 2021. – Т. 9. – С. 169.

26. Shkarubo A., Andreev D., Koval K., Karnaukhov V., Chernov I.

Endoscopic Endonasal Transclival Removal of Mid Located Skull Base Tumors that Spread to the Posterior Cranial Fossa // Journal of neurological surgery. Part B, Skull base. – Germany: Thieme, 2016. – Vol. 77, № S2. – P. 187.

27. Karnaukhov V., Shimansky V., Tanyashin S., Shevchenko K., Odamanov D., Poshataev V., Kondrakhov S. Posterior fossa and craniovertebral junction decompression for brainstem edema after neurosurgical operations // Journal of neurological surgery. Part B, Skull base. – Germany: Thieme, 2016. – Vol. 77, № S2. – P. 154.

28. Karnaukhov V., Israelyan L., Shimansky V., Lubnin A., Tanyashin S., Poshataev V., Odamanov D., Boldyrev A., Shevchenko K. Patient positioning on the operating table during microvascular decompression: sitting or lying: Burdenko NSI experience // Journal of neurological surgery. Part B, Skull base. - Germany: Thieme, 2016. – Vol. 77, № S2. – P. 178.

29. Горяинов С.А., Кравчук А.Д., Охлопков В.А., Шиманский В.Н., Карнаухов В.В., Танышин С.В., Пошатаев В.К., Шевченко К.В., Кугушев И.О., Латышев Я.А., Царукаев Б.А., Аристов А.А., Чёлушкин Д.М., Потапов А.А. Особенности применения метаболической навигации с 5-АЛК в хирургии интракраниальных менингиом // Флуоресценция в нейрохирургии. Под редакцией акад. РАН Усачева Д.Ю. – Москва: ТПС Принт, 2020. – С.149–167.

30. Шиманский В.Н., Танышин С.В., Захарова Н.Е., Пошатаев В.К., Кондрахов С.В., Карнаухов В.В., Шевченко К.В., Фадеева Л.М. Малоинвазивные микрохирургические и эндоскопические технологии в лечении опухолей задней черепной ямки и краниовертебрального перехода и васкулярных конфликтов на основании черепа // Нейрохирургические технологии в лечении заболеваний и повреждений основания черепа. — Москва: Алина, 2020. — С. 139–159.

31. Шкарубо А.Н., Коваль К.В., Чернов И.В., Шкарубо М.А., Андреев Д.Н., Карнаухов В. В. Эндоскопический эндоназальный задний расширенный (трансклиивальный) доступ к опухолям области ската и вентральных отделов задней черепной ямки // Атлас эндоскопической эндоназальной хирургии

основания черепа и краниовертебрального сочленения. – Москва: Издательский дом «АБВ-пресс», 2020. – С. 139-205.

Список сокращений

БПВ – беспрогрессивная выживаемость

Гр – Грэй

ДКВП – декомпрессии краниовертебрального перехода с пластикой твердой мозговой оболочки

ЗЧЯ - задняя черепная ямка

ЛТ – лучевая терапия

МРТ – магнитно-резонансная томография

ОВ – общая выживаемость

ПКМ – менингиома петроклиивальной локализации

РОД – разовая очаговая доза

СКТ – спиральная компьютерная томография

СОД – суммарная очаговая доза