

На правах рукописи

БЕЗБОРОДОВА

Татьяна Юрьевна

ДИФФЕРЕНЦИРОВАННЫЙ ПОДХОД В ЛЕЧЕНИИ НЕВРИНОМ
ТРОЙНИЧНОГО УЗЛА И КОРЕШКА ТРОЙНИЧНОГО НЕРВА

3.1.10. Нейрохирургия

3.1.6. Онкология, лучевая терапия

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание

ученой степени кандидата медицинских наук

Москва - 2024

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

Научные руководители:

доктор медицинских наук

Таняшин Сергей Владимирович

кандидат медицинских наук

Золотова Светлана Вячеславовна

Официальные оппоненты:

Черebilло Владислав Юрьевич

доктор медицинских наук,

профессор, ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. ак. И.П. Павлова Минздрава России, кафедра и клиника нейрохирургии, заведующий кафедрой и клиникой

Даценко Павел Владимирович

доктор медицинских наук,

МНИОИ им. П.А. Герцена - филиал "НМИЦ радиологии" Минздрава России отдел лучевой терапии, заведующий отделением нейрорадиологии

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита состоится «___» _____ 2024 г. в __.00 час на заседании диссертационного совета 21.1.031.01, созданного на базе ФГАУ «НМИЦ нейрохирургии им. ак. Н.Н. Бурденко» Минздрава России (125047, Москва, 4-я Тверская-Ямская, д.16). С диссертацией можно ознакомиться в научной библиотеке ФГАУ «НМИЦ нейрохирургии им. ак. Н.Н. Бурденко» Минздрава России и на сайте Центра <http://www.nsi.ru>

Автореферат разослан «___» _____ 2024 г.

Ученый секретарь

диссертационного совета 21.1.031.01

доктор медицинских наук

Яковлев Сергей Борисович

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность исследования

Тригеминальная невринома / шваннома тройничного нерва — это доброкачественное новообразование, растущее из оболочки тройничного нерва. Опухоль развивается в результате инактивации белка-супрессора мерлина (моэзин-эзрин-радиксин-подобный белок, также известный как шванномин) в ядре шванновских клеток, формирующих оболочку тройничного нерва, что приводит к избыточной экспрессии мембранных белков и усилению пролиферации. ТН может расти из любого отдела тройничного нерва: корешка, тройничного узла, периферических ветвей.

ТН являются вторыми по частоте встречаемости интракраниальными невриномами после вестибулярных шванном, составляя от 0,8% до 8,0%, и от 0,1% до 0,5 % всех внутричерепных образований. Пик заболеваемости приходится на третье и четвертое десятилетия жизни, однако встречаются в любом возрасте. Чаще эти опухоли обнаруживаются у женщин. Учитывая тесное взаимоотношение ТН с магистральными артериями виллизиева круга, черепными нервами, стволом головного мозга, тотальное удаление может привести в ряде случаев к глубокой инвалидизации, а также к летальному исходу (Коновалов А.Н. с соавт., 1996; Niranjana, A. et al., 2016; Neves, M.W.F. et al., 2019; Samii, M. et al., 2012; Wanibuchi, M., 2012; Aftahy, A.K. et al., 2021).

Лучевое лечение при ТН также сопряжено с риском возникновения нейропатии черепных нервов и, крайне редко, реакции прилежащей мозговой ткани в виде отека (Wallner, K.E. et al., 1988; Huang, C.F. et al., 1999; Zabel, A. et al., 2001; Champ, C.E. et al., 2012; Peciu-Florianu, I. et al., 2021).

Поэтому некоторые авторы рекомендуют динамическое наблюдение пациентов с ТН с минимальной симптоматикой или ее отсутствием. Кроме того, существует возможность комбинации хирургии и лучевого лечения, но в мировой литературе имеются лишь единичные публикации, посвященные этому (Makarenko, S. et al., 2018; Ryu, J. et al., 2018).

Степень разработанности темы

Описанные в публикациях результаты лечения не позволяют сформулировать и выявить достоверные предикторы осложнений и исходов различных методов лечения пациентов с ТН. Имеющиеся рекомендации по ведению пациентов с ТН не учитывают бессимптомное течение заболевания с отсутствием прогрессии и возможностью наблюдения, а также топографо-анатомические особенности самой опухоли.

Определение верной тактики лечения пациентов с ТН с учетом топографо-анатомического расположения опухоли, данных нейровизуализации и неврологического статуса позволит снизить частоту осложнений и повысить качество жизни пациентов после лечения. В связи с этим, задача разработки алгоритма для определения тактики лечения пациентов с ТН является актуальной.

Цель работы

Разработать и обосновать принципы выбора тактики лечения или наблюдения пациентов с невриномами тройничного узла и корешка тройничного нерва в зависимости от клинической картины и топографо-анатомических особенностей опухоли для улучшения локального контроля и качества жизни пациентов.

Задачи исследования:

1. Оценить результаты клинического наблюдения пациентов с невриномами тройничного узла и корешка тройничного нерва без применения активных лечебных методик.
2. Сравнить результаты лечения в группах пациентов, получавших хирургическое, лучевое и комбинированное лечение неврином тройничного узла и корешка тройничного нерва.
3. Определить взаимосвязь результатов хирургического, лучевого и комбинированного лечения пациентов с невриномами тройничного узла и

корешка тройничного нерва с топографо-анатомическими особенностями опухоли.

4. Определить взаимосвязь результатов хирургического, лучевого и комбинированного лечения пациентов с невриномами тройничного узла и корешка тройничного нерва с исходным неврологическим статусом.

5. Определить показания к выбору хирургического, лучевого и комбинированного лечения для пациентов с невриномами тройничного узла и корешка тройничного нерва.

6. Разработать алгоритм выбора тактики лечения и наблюдения пациентов с невриномами тройничного узла и корешка тройничного нерва на основании результатов проведенного анализа.

Научная новизна

Проанализированы и описаны результаты комбинированного лечения пациентов с невриномами тройничного узла и корешка тройничного нерва.

Впервые на большом клиническом материале и принципах доказательной медицины показана корреляция между исходами различных видов лечения и топографо-анатомическими характеристиками самой опухоли, а также исходным неврологическим статусом пациента.

Произведена оценка качества жизни с использованием опросника SF-36 пациентов с невриномами тройничного узла и корешка тройничного нерва после различных методов лечения: хирургическое, лучевое, комбинированное.

Разработано обоснование выбора тактики лечения пациентов с невриномами тройничного узла и корешка тройничного нерва на основе результатов собственного исследования.

Теоретическая и практическая значимость

Выделены предикторы, влияющие на исходы лечения пациентов с невриномами тройничного узла и корешка тройничного нерва, основанные на топографо-анатомических особенностях опухоли, исходном неврологическом и

соматическом статусе.

Определены факторы, связанные с радикальностью хирургического лечения.

Разработаны и обоснованы показания к хирургическому, лучевому и комбинированному (хирургическое + лучевое) лечению изучаемой патологии.

Описаны критерии выбора выжидательной тактики у пациентов с невриномами тройничного узла и корешка тройничного нерва, а также уточнены временные интервалы.

Создан и внедрен в практику ФГАУ «НМИЦ нейрохирургии им. ак. Н.Н. Бурденко» Минздрава России алгоритм выбора тактики лечения пациентов с невриномами тройничного узла и корешка тройничного нерва.

Методология исследования

Методологической основой диссертационного исследования является анализ 150 пациентов с невриномами тройничного узла и корешка тройничного нерва, которые проходили лечение в НМИЦ нейрохирургии им. ак. Н.Н. Бурденко с 2010 по 2023 гг.

Данные были собраны про и ретроспективно. Для анализа были выделены 4 группы пациентов: наблюдение, хирургическое, лучевое, комбинированное лечение.

В ходе исследования применялись общенаучные методы обобщения, дедукции, статистического и сравнительного анализов, табличные и графические приемы визуализации данных.

Основные положения, выносимые на защиту:

1. Ведущим клиническим симптомом у пациентов с невриномами тройничного узла и корешка тройничного нерва является недостаточность чувствительной порции тройничного нерва.

2. Хирургическое и лучевое лечение пациентов с невриномами тройничного узла и корешка тройничного нерва по сравнению с

комбинированным лечением характеризуются меньшим периодом беспрогрессивной выживаемости.

3. Хирургическое лечение пациентов с невриномами тройничного узла и корешка тройничного нерва по сравнению с комбинированным и лучевым лечением характеризуется меньшим периодом общей выживаемости.

4. Хирургическое лечение в отличие от комбинированного лечения характеризуется более высокой частотой отдаленных осложнений, несмотря на соразмерные данные касательно ранних послеоперационных осложнений этих двух методов лечения.

5. Лучевое лечение характеризуется в отдаленном периоде лучшими показателями физического функционирования пациентов по сравнению с результатами хирургического лечения, а комбинированное лечение показателями душевного благополучия среди всех групп пациентов.

6. Изолированное лучевое и комбинированное лечение способствуют социальной и трудовой реабилитации как минимум в 50% случаев.

Достоверность и обоснованность научных положений

Достоверность, обоснованность результатов и выводов данного исследования подтверждаются результатами статистической обработки полученных данных. Достоверность данных также подтверждена актом первичной проверки материалов исследования.

Личный вклад автора

Автору принадлежит ведущая роль в сборе материала, анализе, обобщении и научном обосновании полученных результатов, в непосредственном участии во всех этапах исследования: лечении пациентов, в том числе нейрохирургических операциях, статистической обработке фактического материала, формулировке выводов, подготовке публикаций результатов исследования, написании текста диссертации и автореферата.

Апробация работы

Основные положения и результаты диссертации доложены и обсуждены на: IX Всероссийском съезде нейрохирургов (15-18 июня 2021 года, г. Москва); XXI Всероссийской научно-практической конференции «Поленовские чтения» (26-28 апреля 2022 года, г. Санкт-Петербург); XXII Всероссийской научно-практической конференции «Поленовские чтения» (13-14 апреля 2023 года, г. Санкт-Петербург); расширенном заседании проблемной комиссии «Хирургия основания черепа» ФГАУ «НМИЦ нейрохирургии им. ак. Н.Н. Бурденко» Минздрава России 15 мая 2024 года.

Публикации

По материалам диссертации опубликовано 5 печатных работ, из них 2 статьи - в рецензируемых научных журналах, входящих в перечень ВАК Минобрнауки России, 3 - в виде тезисов в материалах конференций.

Структура и объем публикации

Диссертация изложена на 150 страницах текста, состоит из введения, обзора литературы, главы «Материалы и метода», 2 глав анализа собственного материала, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка литературы и приложений. Работа содержит 4 таблицы, 56 рисунков. Библиографический указатель содержит 161 источник, из них 17 отечественных и 144 зарубежных.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы

Характеристика клинического материала

В настоящей работе представлен анализ данных 150 пациентов с невриномами тройничного узла и корешка тройничного нерва. Пациенты, вошедшие в данное исследование, проходили первый этап своего лечения или наблюдались на базе НМИЦ нейрохирургии им. ак. Н.Н. Бурденко в период с

2010 по 2023 год. Соотношение мужчин и женщин в настоящем исследовании составляет 30% к 70% или 1:2,3 соответственно. Возраст пациентов варьировал от 18 до 80 лет, медиана 45,7 (34,5; 54,6) лет.

Критерии включения в настоящем исследовании были следующие: возраст пациента старше 18 лет; пациенты с невриномами тройничного нерва, находящиеся под наблюдением или подвергшиеся первичному хирургическому, лучевому или комбинированному методам лечения в НМИЦ нейрохирургии им. ак. Н.Н. Бурденко в период с 2010 по 2023 годы.

Критерии исключения в настоящем исследовании были следующие: пациенты с нейрофиброматозом; первичное лечение проведено за пределами НМИЦ нейрохирургии им. ак. Н.Н. Бурденко; локализация опухоли только в пределах периферических ветвей тройничного нерва экстракраниально; индекс по шкале Карновского менее 40 баллов.

Пациенты были распределены по топографо-анатомическим особенностям ТН согласно классификации К. Yoshida и Т. Kawase 1999 года: тип М (средняя черепная ямка/СЧЯ) – 49 (32,7%) пациентов, тип Р (задняя черепная ямка/ЗЧЯ) – 23 (15,3%) пациента, тип МР (СЧЯ + ЗЧЯ) – 59 (39,3%) пациентов, тип ME1 (СЧЯ + V1) – 2 (1,3%) пациента, тип ME2 (СЧЯ + V2/3) – 5 (3,3%) пациентов, тип МРЕ (СЧЯ + ЗЧЯ + периферические ветви) – 12 (8,0%) пациентов.

Все пациенты на догоспитальном этапе проходили стандартный комплекс обследований, который включал оценку соматического и неврологического статусов, консультации нейроофтальмолога и оториноларинголога, лабораторные исследования, а также нейровизуализационные методы (МРТ головного мозга и/или СКТ головы с контрастным усилением, СКТ-перфузия).

Из 150 пациентов, вошедших в данное исследование, были сформированы три группы лечения.

К группе хирургического лечения отнесены 44 пациента, которые прошли одно оперативное вмешательство в виде удаления опухоли.

Лучевое лечение в виде облучения без предшествующего или последующего хирургического вмешательства или повторной лучевой терапии

получили 36 пациентов.

Пациенты группы комбинированного лечения (30 пациентов) прошли два этапа лечения: первым – операция удаления, вторым – облучение.

Таким образом, 110 пациентов составили когорту активного лечения. Данные группы отличались распространением опухоли по основанию черепа ($p < 0,001$), что вполне закономерно, так как особенности роста ТН и поражения черепных ямок являются одним из критериев выбора метода лечения.

Отдельно выделена и описана группа из 19 пациентов, которые находились под наблюдением при первичном выявлении ТН.

Не включенные в основные группы пациенты проходили многоэтапное лечение по поводу ТН в различных комбинациях хирургии и облучения, не подходящих под критерии выделенных основных трех групп данного исследования. Данные этих пациентов использованы для оценки неврологической картины пациентов с ТН, данных нейровизуализации, расчета показателей беспрогрессивной и бессобытийной выживаемости.

Клиническая симптоматика

Самым частым проявлением ТН была недостаточность чувствительной порции тройничного нерва (101 пациента, 73,7%). Она проявлялась гипестезией (74 пациента, 54%), снижением роговичного рефлекса (72 пациента, 52,6%), нейропатической (14 пациентов, 10,2%) и невралгической болью (6 пациентов, 4,4%), а также парестезиями (12 пациентов, 8,8%). При этом недостаточность двигательной порции была обнаружена у 8 (5,8%) пациентов. Общемозговая симптоматика и мозжечковые нарушения являлись вторыми по частоте встречаемости симптомами ТН (71 пациент, 51,8%).

При сравнении неврологического статуса пациентов с ТН в группах хирургического, лучевого и комбинированного методов лечения выявлено статистически достоверное различие в наличии и выраженности общемозговой симптоматики ($p\text{-value} = 0,021$), недостаточности VIII черепного нерва ($p\text{-value} = 0,042$), мозжечковых нарушений ($p\text{-value} < 0,001$) и нистагма ($p\text{-value} < 0,001$)

(Рисунок 1).

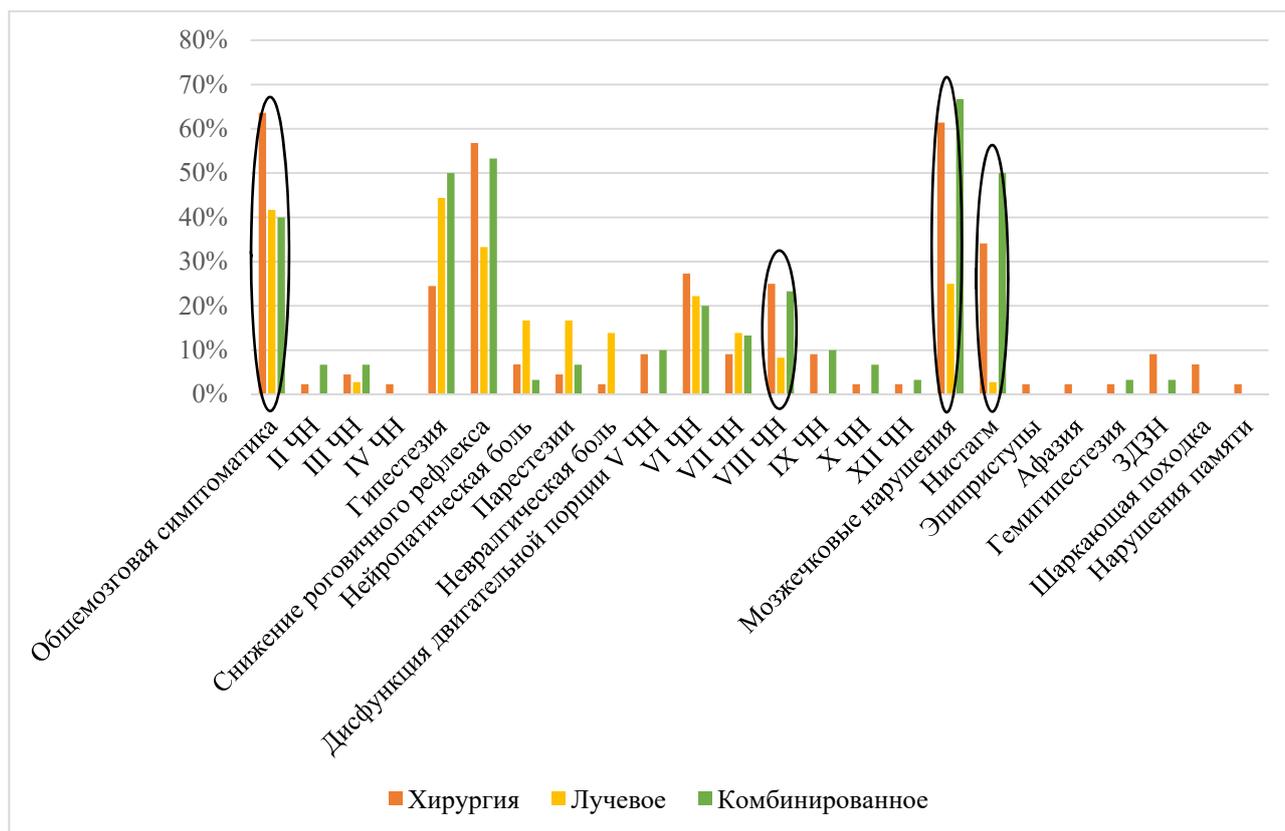


Рисунок 1 – Неврологический статус пациентов с ТН в группах хирургического, лучевого и комбинированного лечения до начала лечения

Данные нейровизуализации

Всем пациентам проводилась МРТ головного мозга без и с контрастным усилением в трех проекциях: аксиальная, фронтальная и сагиттальная. В обязательном порядке производились оценка строения опухоли и измерение ее размеров. В случае расположения в нескольких черепных ямках, каждый опухолевый узел измерялся отдельно. Объем опухоли вычислялся по формуле эллипсоида – $4/3\pi abc$, где a , b , c радиусы.

Строение опухоли оценивалось либо как солидное, либо как смешанное при наличии кистозных компонентов в опухоли. В ЗЧЯ опухоль имела солидное строение в 43,2%, смешанное в 56,8%. В СЧЯ кисты в ТН встречались реже: солидное строение – 67,9%, смешанное – 32,1%.

Медианные значения размеров опухоли в СЧЯ: аксиальный – 2,16 (1,73; 2,80) см, фронтальный – 2,00 (1,64; 2,50) см, сагиттальный – 2,09 (1,55; 2,49) см.

Медиана объема опухоли в СЧЯ – 5,17 (2,52; 8,91) см³, при этом медиана объема солидной части – 4,31 (2,15; 8,61) см³, а кистозной – 21,46 (0,46; 2,17) см³. Доля кистозной части в структуре опухоли СЧЯ составила 26,70 (7,80; 41,34) %.

Медианные значения размеров опухоли в ЗЧЯ: аксиальный – 2,71 (1,66; 3,17) см, фронтальный – 2,54 (1,52; 3,09) см, сагиттальный – 2,20 (1,09; 2,73) см. Медиана объема опухоли в ЗЧЯ – 9,83 (1,43; 13,63) см³, при этом средний объем солидной части – 4,77 (0,98; 11,16) см³, а кистозной – 3,55 (1,75; 6,57) см³. Доля кистозной части в структуре опухоли ЗЧЯ составила 44,63 (29,67; 71,79) %.

Медиана общего объема ТН составила 9,23 (5,30; 15,95) см³.

Признаки гидроцефалии были обнаружены у 7 пациентов (11,3%), при этом у 6 она имела обструктивный характер (9,7%). У 5 пациентов был обнаружен перивентрикулярный отек (8,1%).

Компрессия ствола была обнаружена у 32 пациентов из 37 с опухолью в ЗЧЯ (86,5%): без деформации IV желудочка – 6 пациентов с компрессией ствола (16,2%), с деформацией - 26 пациентов (70,3%). Односторонний отек ствола головного мозга на МРТ определялся у 5 (13,5%) из 37 пациентов, у 1 (2,7%) пациента отек распространялся за среднюю линию, у 31 (83,8%) пациента не было отека. Гетерогенное контрастирование опухоли в ЗЧЯ было выявлено у 25 (67,6%) пациентов. Оценивалось взаимоотношение опухоли с позвоночной артерией: не прилежит – 28 пациентов (75,7%), прилежит – 8 (21,6%), включает – 1 (2,7%). Оценивалось взаимоотношение опухоли с базилярной артерией: не прилежит – 18 пациентов (48,6%), прилежит – 16 (43,2%), включает – 2 (5,4%), смещает – 1 (2,7%).

Ни у одного из пациентов с опухолью в СЧЯ не был обнаружен отек окружающих мозговых структур. При этом у 26 пациентов из 56 с опухолью в СЧЯ были выявлены признаки гетерогенного контрастирования ТН (41,1%).

Также оценивалось взаимоотношение опухоли с кавернозной частью внутренней сонной артерии: опухоль включала ВСА у 10 пациентов (17,9%), край опухоли располагался медиальнее ВСА у 6 пациентов (10,7%), у 40 пациентов ВСА шла медиальнее опухоли (71,4%).

Расширение верхней глазничной щели обнаружено у 2 пациентов (4,7%), расширение круглого отверстия – у 4 (9,3%), расширение овального отверстия – у 11 (25,6%). У 42 из 43 пациентов клиновидная пазуха была пневматизированная (97,7%). Разрушение пирамиды височной кости выявлено у 36 пациентов с ТН (83,7%), разрушение клиновидной кости - у 36 (83,7%), разрушение ската затылочной кости – у 24 (55,8%)

Пациенты в группах лечения достоверно различаются объемом опухоли в ЗЧЯ (p -value = 0,005) и не различаются объемом ТН в СЧЯ (p -value = 0,476), что вполне закономерно, так как в большинстве случаев именно объем невриномы в ЗЧЯ является одним из критериев выбора метода лечения.

Наблюдение после лечения

Пациентам, прошедшим хирургическое лечение, в течение первых 24 часов выполнялась КТ головы для исключения геморрагических осложнений, оценки размеров желудочковой системы, а также выраженности пневмоцефалии.

Оценка состояния пациентов проводилась ежедневно с фиксацией данных в дневниках истории болезни. После операции все пациенты проходили осмотры нейроофтальмологом и оториноларингологом, а также другими специалистами по необходимости. Проводилось лечение ранних послеоперационных осложнений.

В конце госпитализации все данные о проведенном лечении, состоянии пациента, а также рекомендации вносились в выписной эпикриз.

После выписки из стационара/ окончания лучевого лечения/ начала наблюдения всем пациентам было рекомендовано проведение контрольного МРТ исследования головного мозга с контрастным усилением через 4-6 месяцев с последующей консультацией нейрохирурга/ радиотерапевта либо при ухудшении самочувствия.

В случае выявления продолженного роста в каждом случае индивидуально решался вопрос о проведении повторной операции или лучевого лечения при совместном обсуждении нейрохирурга и радиотерапевта с учетом соматического

статуса и неврологической картины, а также пожеланий пациента.

В данном исследовании установление факта продолженного роста происходило при обнаружении прогрессии опухоли или рецидива по данным контрольных МРТ исследований, при отсутствии таковых по данным истории болезни. Дата выявления продолженного роста соответствовала либо дате проведения МРТ, либо дате консультации специалиста.

Оценка качества жизни пациентов с тригеминальной невриномой

Для оценки качества жизни пациентов с ТН в данном исследовании использовался опросник SF-36 (SF-36 Health Status Survey).

Анкетирование проводилось через 6 месяцев после окончания хирургического, лучевого или комбинированного лечения. SF-36 - это неспецифический опросник для оценки качества жизни, состоящий из 36 пунктов, сгруппированных в 8 шкал. Показатели каждой шкалы варьируют между 0 и 100, где 100 представляет полное здоровье. Более высокая оценка указывает на более высокий уровень качества жизни. Шкалы группируются в два показателя: физический компонент здоровья – общее физическое благополучие (включает шкалы физическое функционирование, ролевое функционирование, обусловленное физическим состоянием, интенсивность боли, общее состояние здоровья), психологический компонент здоровья – общее душевное благополучие (жизненная активность, социальное функционирование, ролевое функционирование, обусловленное эмоциональным состоянием, психическое здоровье).

Статистическая обработка материала

Данные пациентов вносились и хранились в специально разработанной электронной базе данных в системе «Red Cap». Материал в базе включает информацию о пациентах до и после лечения хирургического или лучевого, а также данные катамнеза. Статистический анализ данных проведен с помощью языка статистического программирования и среды R (версия 3.6.1) в IDE RStudio

(версия 1.2.1335). 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. Тестирование статистических гипотез о различии в распределении количественных переменных в независимых выборках проводили с помощью метода Манна-Уитни, для зависимых выборок использовался критерий Уилкоксона для парных сравнений. Различия в распределениях категориальных переменных в независимых выборках тестировали с помощью критерия Хи-квадрат и точного критерия Фишера, для зависимых выборок использовался критерий Мак-Немара. Нулевую гипотезу в статистических тестах отклоняли при уровне значимости $p < 0,05$. Проведен регрессионный анализ – построена регрессионная модель Кокса для ряда предикторов. С помощью метода Каплана-Майера построены кривые для оценки общей, бессобытийной и беспогрессивной выживаемости.

Методы ведения пациентов с тригеминальными невринами

Группа наблюдения

В группу наблюдения вошли 19 пациентов с ТН: 15 женщин (78,9%) и 4 мужчины (21,1%). Медиана возраста пациентов – 47,35 (39,9; 53,8) лет. В 43,8% случаев выявлены сопутствующие заболевания. Справа опухоль располагалась в 9 случаях, слева – в 10.

Основанием для выбора тактики наблюдения с регулярным рентгенологическим контролем были: небольшой размер ТН (52,8%), желание пациента (38,5%), отсутствие симптомов (30,8%), осложненный соматический статус (15,4%).

По расположению ТН в данной группе пациентов разделены следующим

образом: тип М – 10 пациентов (52,6%), тип Р – 4 пациента (21,1%), тип МРЕ – 4 пациента (21,2%), тип МЕ – 1 пациент (5,3%).

В связи с увеличением опухоли в объеме или отрицательной динамикой в неврологическом статусе пациентам в данной группе через какое-то время проводилось оперативное или лучевое лечение. 9 пациентов прошли лучевое лечение (47,4%), 6 – хирургическое (31,6%), 3 – комбинированное (15,8%), 1 пациентка продолжает находиться третий год под наблюдением (5,3%).

В среднем от момента проведения первого МРТ до активного лечения проходило $34,44 \pm 22,25$ месяца. Максимальный период наблюдения без активного лечения составил 80 месяцев, минимальный составил 3 месяца и был связан с резким ухудшением состояния пациента и необходимостью оперативного лечения в виде вентрикулоперитонеального шунтирования.

Учитывая данные результаты, при выборе тактики лечения впервые выявленной ТН необходимо всегда предупреждать пациента об очень высокой вероятности прогрессии в течение ближайших 3-х лет, которая потребует оперативного или лучевого лечения.

Критерии выбора тактики клинического наблюдения с регулярным рентгенологическим контролем: наибольший диаметр опухоли менее 2 см; отсутствие компрессии ствола головного мозга по данным МРТ; асимптомное течение; желание пациента.

Хирургическое лечение

Показания для выбора хирургической тактики в зависимости от расположения опухоли, ее размеров и выраженности клинической симптоматики представлены в таблице 1.

Критериями выбора эндоскопического трансназального доступа являются: преимущественный рост ТН в СЧЯ, либо рост опухоли в СЧЯ с поражением глазницы/крылонёбной/подвисочной ямки; ход ВСА не совпадает с траекторией хирургического доступа; ТН прорастает в пневматизированную клиновидную пазуху с разрушением костей основания черепа.

Таблица 1 – Показания для различных хирургических тактик удаления ТН

Тип ТН		Показания
Тип М/ тип Р		<ul style="list-style-type: none"> ➤ наибольший диаметр опухоли более 2 см; ➤ развернутая клиническая картина ТН; ➤ наличие компрессии ствола головного мозга на МРТ.
Тип МР/ тип МРЕ	Удаление только одной части опухоли	<ul style="list-style-type: none"> ➤ наибольший узел ТН диаметром более 2 см, оставшаяся часть невриномы не превышает 2 см в диаметре; ➤ наименьший участок опухоли располагается в СЧЯ или по ходу периферических ветвей; ➤ наименьший участок не вызывает значимых неврологических симптомов.
	Одноэтапное удаление всей ТН	<ul style="list-style-type: none"> ➤ наибольший диаметр опухоли в каждой черепной ямке менее 2 см; ➤ развернутая клиническая картина ТН; ➤ молодой возраст пациента; ➤ отсутствие осложненного соматического статуса.
	Двухэтапное удаление всей ТН	<ul style="list-style-type: none"> ➤ наибольший диаметр опухоли в каждой черепной ямке более 2 см; ➤ клинические симптомы с каждой пораженной черепной ямки; ➤ тяжелый соматический статус, ограничивающий проведение долгой по продолжительности операции в связи с высокими операционными и анестезиологическими рисками.

В данном исследовании в группу с одной операцией удаления вошли 44 пациента. Соотношение мужчин и женщин составило 18,2% к 81,8% (1:4,5 соответственно). Медиана возраста пациентов, прошедших хирургическое лечение, составила 50 (38,9; 56,9) лет. Сопутствующие заболевания имели 43,9% пациентов.

Распределение ТН по топографо-анатомическим характеристикам в данной группе следующее: тип М – 12 пациентов (27,3%), тип Р – 13 пациентов (29,5%), тип МЕ – 2 пациента (4,6%), тип МР – 12 пациентов (27,3%), тип МРЕ – 5 пациентов (11,4%).

Хирургическое лечение ТН может быть направлено на удаление какой-либо отдельной части опухоли. Например, при поражении СЧЯ и ЗЧЯ одновременно целью операции может быть удаление узла только в ЗЧЯ в связи с выраженной компрессией ствола головного мозга и, как следствие, развитием гидроцефалии. Поэтому по цели хирургического лечения пациенты были

распределены в нашем исследовании следующим образом: удаление опухоли только в ЗЧЯ – 23 пациента (52,3%), только в СЧЯ – 12 (27,3%), удаление ТН в СЧЯ и ЗЧЯ – 4 (9,1%), удаление узлов в СЧЯ, ЗЧЯ и по ходу периферических ветвей – 3 (6,8%), удаление невриномы в СЧЯ и по ходу периферических ветвей – 2 (4,5%).

В 77,3% (34 пациента) случаев операция проводилась в положении на операционном столе «на спине», в 20,5% (9 пациентов) - «полусидя», в 2,3% (1 пациент) - «на боку».

Ретросигмовидный доступ был использован в 54,5% (24 пациента), в 15,9% (7 пациентов) – эндоскопический трансназальный, в 13,6% (6 пациентов) – лобно-височный интрадуральный, в 6,8% (3 пациента) – орбитозигматический интрадуральный, в 4,5% (2 пациента) – подвисочный экстрадуральный, в 2,3% (1 пациент) – лобно-височный экстрадуральный и в 2,3% (1 пациент) - сложный базальный комбинированный доступ.

Четкая граница между опухолью и окружающими структурами была в 63,6% случаев (28 пациентов), при этом ТН тесно прилежала к окружающим структурам в 97,7% случаев. В 22,7% опухоль была мягкая, в 34,1% - плотная, в 43,2% имела очаги различной плотности. При этом соотношение ТН с однородной и неоднородной консистенцией составило 1:1 (50% и 50% соответственно). Кровоточивость опухоли была оценена как умеренная у 22 пациентов (50%), интенсивная - у 13 (29,5%), малокровоточивая - у 9 (20,5%).

Лучевое лечение

Показаниями для лучевого лечения в режиме радиохирургии являются: наибольший диаметр опухоли менее 2 см; отсутствие компрессии ствола головного мозга на МРТ или небольшая компрессия без деформации IV желудочка в случаях высокого хирургического риска; минимальный неврологический дефицит.

Однако в случаях, когда опухоль имеет размеры более 2 см, располагается в СЧЯ, не вызывает выраженного неврологического дефицита, лучевое лечение

в режиме гипо- или стандартного фракционирования может быть рассмотрено в качестве терапии выбора.

В данном исследовании лучевое лечение было проведено 36 пациентам. Соотношение мужчин и женщин составило 33,3% к 66,7% (1:2 соответственно). Медиана возраста пациентов данной группы составила 49,5 (41,9; 59,6) лет. Сопутствующие заболевания имели 40,6% пациентов.

Распределение ТН по топографо-анатомическим характеристикам в данной группе следующее: тип М – 26 пациентов (72,2%), тип Р – 1 пациент (2,8%), тип МЕ – 3 пациента (8,3%), тип МР – 5 пациентов (13,9%), тип МРЕ – 1 пациент (2,8%).

18 (50%) из 36 пациентам была проведено облучение в режиме гиподифракционирования, другим 18 (50%) – в режиме радиохирургии.

Медиана объема облученной опухоли составила 5,05 (2,73; 9,35) см³. Медианное значение объема опухоли при облучении в режиме гиподифракционирования - 9,39 (7,08; 11,47) см³, а в режиме радиохирургии – 2,72 (2,29; 3,97) см³.

Использовались следующие режимы гиподифракционирования: 10 пациентов 3 по 6,5 Гр, 8 пациентов 5 по 5-5,5 Гр. Медианная доза в режиме радиохирургии составила 13,8 (13,5; 14) Гр.

Комбинированное лечение

Показаниями для выбора в пользу комбинированного лечения являются: расположение ТН в нескольких черепных ямках, при этом наибольший диаметр опухоли в одной из них должен быть более 2 см и вызывать клиническую симптоматику, а в других быть менее 2 см, вызывать минимальные проявления и не деформировать IV желудочек; явное вовлечение по данным МРТ в структуру опухоли магистральных сосудов, что заранее обуславливает нетотальное удаление ТН; интраоперационная картина отсутствия четких границ между ТН и окружающими структурами, что обуславливает нетотальное удаление ТН.

В данном исследовании комбинированное лечение было проведено 30 пациентам. Соотношение мужчин и женщин составило 26,7% к 73,3% (1:2,75 соответственно). Медиана возраста пациентов, прошедших комбинированное лечение, составила 41,2 (37; 52,4) года. Сопутствующие заболевания имели 40% пациентов.

Распределение ТН по топографо-анатомическим характеристикам в данной группе следующее: тип М – 3 пациента (10%), тип Р – 3 пациента (10%), тип МЕ – 1 пациент (3,3%), тип МР – 21 пациент (70%), тип МРЕ – 2 пациента (6,7%).

В 80% (24 пациента) случаев операция проводилась в положении на операционном столе «на спине», в 16,7% (5 пациентов) - «полусидя», в 3,3% (1 пациент) - «на боку».

Ретросигмовидный доступ был использован в 50% (15 пациентов), в 10% (3 пациента) – лобно-височный интрадуральный, 10% (3 пациента) – лобно-височный экстрадуральный, в 10% (3 пациента) – орбитозигматический экстрадуральный, в 6,7% (2 пациента) – эндоскопический трансназальный, в 6,7% (2 пациента) – латеральный расширенный трансфеноидальный эндоскопический доступ, в 3,3% (1 пациент) – орбитозигматический интрадуральный и в 1 случае (3,3%) был использован сложный базальный комбинированный доступ.

По области хирургических манипуляций пациенты были распределены в данной группе исследования следующим образом: удаление опухоли только в ЗЧЯ – 15 пациентов (50%), только в СЧЯ – 10 пациентов (33,4%), удаление ТН в СЧЯ и ЗЧЯ – 4 пациента (13,3%), удаление невриномы в СЧЯ и по ходу периферических ветвей – 1 пациент (3,3%).

Интервал между первым и вторым этапами лечения составил от 1 до 70 месяцев (медиана 8 месяцев).

Вторым этапом пациентам группы комбинированного лечения проводилось лучевое лечение. Облучение в режиме гипофракционирования проведено 16 пациентам (53,3%), радиохирургии – 11 пациентам (36,7%),

классического фракционирования – 3 пациентам (10%). Медиана объема облученной опухоли составила 9,06 (4,8; 15,65) см³.

Медиана объема облученной опухоли в режиме гипофракционирования составила 12,05 (9,02; 16,12) см³. Использовались следующие режимы гипофракционирования: 8 пациентов 3 по 6,5-7 Гр, 8 пациентов 5 по 5 Гр.

Медиана объема опухоли, облученной в режиме классического фракционирования, составила 24,11 (21,16; 27,05) см³. За 27 - 30 фракций СОД составила 54 Гр с РОД 1,8 – 2 Гр.

Медиана объема опухоли, облученной в режиме радиохирургии, составила 2,14 (0,76; 3,9) см³. Предписанная доза при лечении на аппарате Гамма-нож составляла 12 Гр по 50% изодозной кривой (5 пациентов); при лечении на аппарате Кибер-нож или Новалис средняя доза составляла 13,5 – 14 Гр.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Результаты хирургического лечения

В группу с одной операцией удаления вошли 44 пациента. Катамнез прослежен у 31 из 43 выживших после операции пациентов. Средний период наблюдения составил 55,5 ±46,7 месяцев (min - 3, max - 147).

Тотальное удаление опухоли в нашем исследовании было достигнуто в 70,5% (31 пациент), почти тотальное - в 9,1% (4 пациента), субтотальное - в 15,9% (7 пациентов) и частичное - в 4,5% (2 пациента).

Более радикальное удаление коррелирует с отсутствием до операции недостаточности лицевого и блуждающего нервов, нарушения памяти (p-value = 0,023, p-value = 0,045, p-value = 0,045 соответственно), расположением опухоли в СЧЯ (p-value = 0,018) и отсутствием тесного прилегания к базилярной артерии (p-value = 0,031) по данным МРТ.

Низкая степень радикальности связана с интраоперационными осложнениями и нечеткостью границ между ТН и окружающими структурами (p-value = 0,031 и p-value < 0,001 соответственно).

Интраоперационные осложнения зафиксированы у 2 пациентов. Ранние

послеоперационные осложнения, связанные непосредственно с проведенной операцией, выявлены у 25% (11 пациентов); системные осложнения, возникшие как следствие тяжелого течения послеоперационного процесса – у 3 пациентов (6,8%). У 1 (2,3%) пациента был диагностирован сепсис, послуживший причиной смертельного исхода после операции.

10 пациентов прошли после операции анкетирование с помощью опросника SF-36. Показатель общего физического благополучия в данной группе равен 49,59 (41,56; 53,54), а общего душевного благополучия составил 45,57 (33,6; 52,29).

Отдаленные осложнения оперативного лечения выявлены у 8 пациентов (25,8%). К прежнему труду вернулись только 9 пациентов (29%), остальные перешли к более легкому по интенсивности труду или не вернулись вообще. 2 (6,5%) пациента скончались в отдаленном периоде: один из них - от основного заболевания; другой - от причин, не связанных с ТН.

После хирургического лечения отмечены статистически значимые изменения в динамике ряда неврологических симптомов: положительная динамика нистагма ($p\text{-value} = 0,008$), общемозговой симптоматики ($p\text{-value} = 0,012$), снижение роговичного рефлекса ($p\text{-value} < 0,001$), нарастание гипестезии ($p\text{-value} < 0,001$), недостаточности кохлео-вестибулярного нерва ($p\text{-value} = 0,024$), периферического пареза лицевого нерва по шкале Хаус-Бракманна ($p\text{-value} = 0,032$), недостаточности отводящего нерва ($p\text{-value} = 0,046$).

После хирургического лечения 3-х летняя общая выживаемость составила 91,7%; 3-х летняя бессобытийная выживаемость - 55,6%, а 5-летняя – 49,8%.

Построена регрессионная модель Кокса для вычисления влияния различных предикторов на вероятность повторного лечения после операции: мужской пол повышает риск повторного лечения в 2,71 раз по сравнению с женским, локализация типа МР/МРЕ увеличивает риск в 2,65 раза, чем опухоли других вариантов распространения, а тотальное удаление уменьшает риск в 3,57 раз по сравнению с неполной резекцией невриномы.

Результаты лучевого лечения

Катамнестическое исследование проведено у 34 пациентов из 36, прошедших лучевое лечение. Средний период наблюдения составил $44,8 \pm 37,5$ месяцев (min – 6, max - 140).

При сравнении клинической картины пациентов из группы лучевого лечения до и через 6 месяцев после облучения не выявлено каких-либо статистически значимых изменений в динамике.

Мужской пол связан с ухудшением чувствительных нарушений тройничного нерва (p-value = 0,027).

Признаки разрушения ската по данным КТ до облучения связаны с нарастанием гипестезии (p-value = 0,044), расширенное круглое отверстие с появлением и нарастанием невралгической (p-value = 0,033) и нейропатической боли (p-value = 0,035), разрушенная пирамида височной кости с нарастанием нейропатической боли (p-value = 0,035).

10 пациентов прошли анкетирование с помощью опросника SF-36. Показатель общего физического благополучия в данной группе равен 49,43 (45,49; 55,85), а общего душевного благополучия составил 44,08 (33,33; 55,91).

У 2 пациентов развились отдаленные осложнения (5,9%). 53,3% пациентов вернулись к прежнему по интенсивности труду, остальные перешли к более легкому по интенсивности труду или не вернулись вообще. В группе лучевого лечения смертельных исходов ни в раннем, ни в отдаленном периоде не было.

Развитие прогрессии коррелирует с наличием гипестезии на лице до проведения лучевой терапии (p-value = 0,007). 3-летняя беспрогрессивная выживаемость после лучевого лечения составила 76,8%, 5 - летняя – 67,2%.

Результаты комбинированного лечения

В группу комбинированного лечения вошли 30 пациентов. Отдаленный катамнез прослежен у 26 пациентов. В среднем период наблюдения после второго этапа лечения составил $55 \pm 45,1$ месяцев (min - 4, max - 151).

Радикальность оценивалась только по результату удаления той части

опухоли, которая была целью резекции. Тотальное удаление опухоли в группе комбинированного лечения достигнуто в 40% (12 пациент), почти тотальное - в 23,3% (7 пациентов), субтотальное - в 26,7% (8 пациентов), частичное - в 6,7% (2 пациента) и в 3,3% (1 пациент) была выполнена биопсия.

Интраоперационных осложнений не было зафиксировано. У 11 пациентов (36,7%) были выявлены ранние осложнения после операции. Ранних осложнений после проведения лучевого лечения не зафиксировано.

После комбинированного лечения наблюдались положительная динамика мозжечковых нарушений (p -value = 0,046) и нистагма (p -value = 0,001), нарастание дисфункции чувствительной порции тройничного нерва (p -value = 0,014), в частности гипестезии (p -value = 0,001), парестезии (p -value = 0,011), а также ухудшение функции двигательной порции тройничного нерва (p -value = 0,019).

14 пациентов прошли анкетирование с помощью опросника SF-36. Показатель общего физического благополучия в данной группе равен 46,3 (38,53; 55,22), а общего душевного благополучия составил 46,62 (38,21; 57,2).

У 2 (7,7%) пациентов развились отдаленные осложнения. 56,5% пациентов вернулись к прежнему по интенсивности труду, остальные перешли к более легкому по интенсивности труду или не вернулись вообще. 1 (3,9%) пациент скончался от причин, не связанных с ТН.

После комбинированного лечения ТН 8-летняя общая выживаемость составила 100%, 10-летняя – 85,7%; 3-летняя прогрессивная выживаемость - 95%, 5-летняя – 85,5%.

На основании литературных данных и результатов проведенного исследования был разработан алгоритм лечения пациентов с невриномами тройничного узла и корешка тройничного нерва (Рисунок 2).

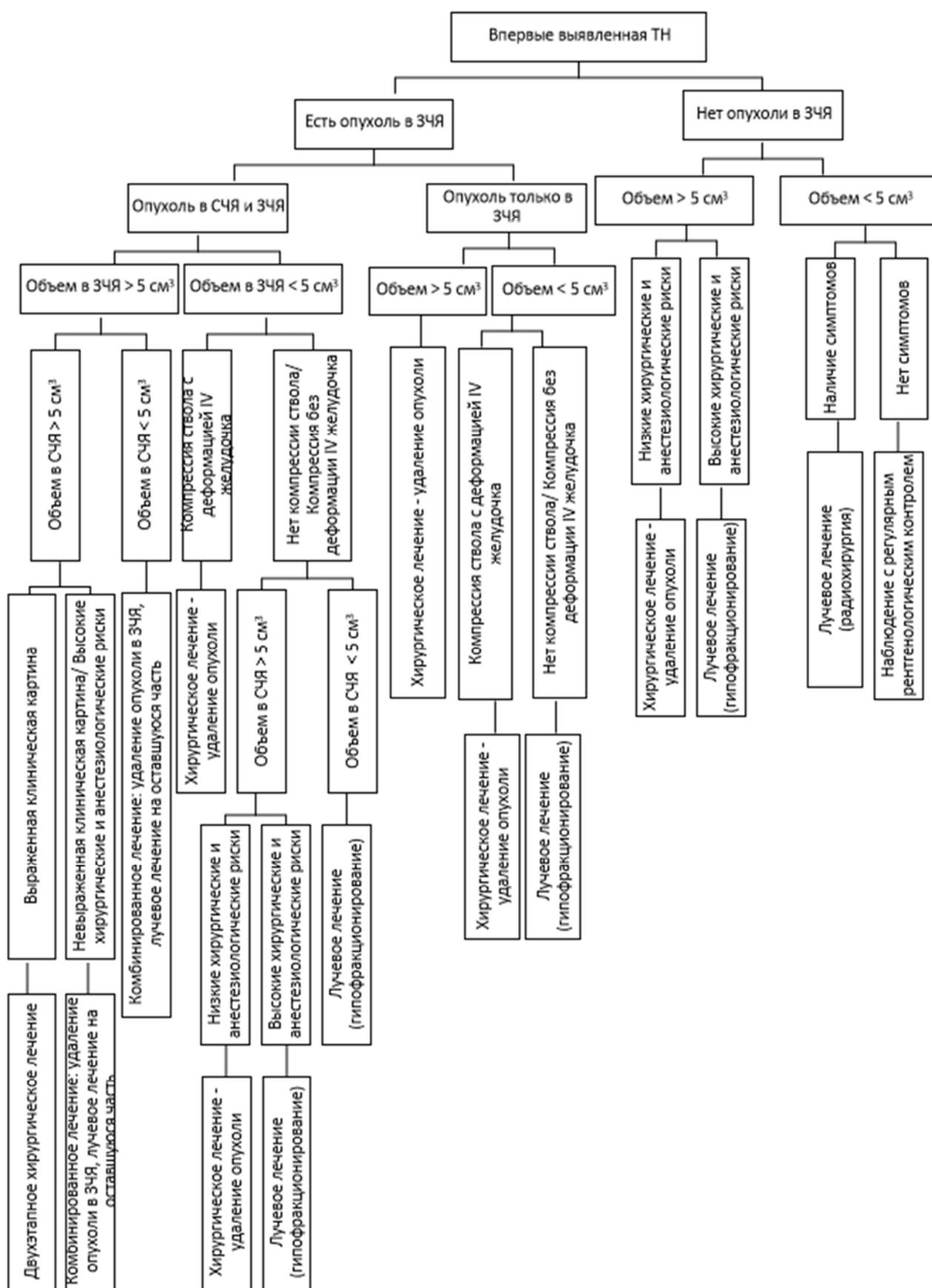


Рисунок 2 – Алгоритм выбора тактики лечения пациентов с тригеминальными невринами

ВЫВОДЫ

1. Выжидательная тактика с регулярным нейровизуализационным контролем является методом ведения пациентов с асимптомными невриномами тройничного узла и корешка тройничного нерва и может продолжаться в среднем до 34 месяцев. Критериями перехода к активным лечебным методам являются нарастание неврологической симптоматики и/или прогрессия опухоли по данным МРТ.

2. Комбинированное лечение (хирургическое + лучевое) пациентов с невриномами тройничного узла и корешка тройничного нерва характеризуется лучшими показателями общей и беспрогрессивной выживаемости, более низкой частотой интраоперационных и отдаленных осложнений, менее выраженным нарастанием неврологического дефицита после лечения в сравнении с группой хирургии ($p\text{-value} < 0,05$). В свою очередь в группе лучевой терапии не зафиксированы ранние осложнения, летальные исходы, процент отдаленных осложнений составил 5,9%; не выявлено каких-либо статистически значимых изменений в динамике клинических симптомов ($p\text{-value} > 0,05$).

3. Расположение опухоли более чем в одной черепной ямке (тип МР/МРЕ) связано с высокими рисками продолженного роста и необходимости повторного лечения ($p\text{-value} = 0,029$). Радикальное удаление невриномы тройничного узла и корешка тройничного нерва, которое возможно при наличии четких границ между опухолью и окружающими структурами и при отсутствии прилегания к магистральным артериям, снижает вероятность продолженного роста ($p\text{-value} = 0,006$). Признаки разрушения ската и пирамиды височной кости, расширенное круглое отверстие, выявленные по данным КТ до лучевого лечения, связаны с появлением и нарастанием гипестезии, невралгической или нейропатической боли ($p\text{-value} < 0,05$).

4. Недостаточность лицевого ($p\text{-value} = 0,023$) и блуждающего нервов ($p\text{-value} = 0,045$) до операции коррелирует с низкой радикальностью удаления невриномы тройничного узла и корешка тройничного нерва. Пациенты мужского пола имеют более высокие риски повторного лечения после операции

удаления (p -value = 0,04), а также ухудшения чувствительных нарушений на лице после облучения (p -value = 0,027). Наличие гипестезии лица до лучевой терапии коррелирует с прогрессией опухоли в отдаленном периоде (p -value = 0,007).

5. Наличие неврологического дефицита является основанием для проведения активных лечебных мероприятий: лучевое, хирургическое или комбинированное лечение. При малосимптомных опухолях у пациентов с отягощенным соматическим статусом показано проведение лучевого лечения. Расположение опухоли в одной черепной ямке и объем опухоли более 5 см³ рассматриваются в качестве ведущих критериев при выборе в пользу хирургической тактики. Распространение невриномы более чем в одной черепной ямке является основанием для выбора комбинированного метода лечения, в ряде случаев хирургического.

6. Предложенный алгоритм лечения пациентов с невринами тройничного узла и корешка тройничного нерва сформулирован на основании полученных статистически достоверных результатов исследования и данных литературы.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Пациентов, которым не удалось выполнить тотальное удаление опухоли, рекомендуется в течение 3 месяцев направить на консультацию радиотерапевта для планирования лучевого лечения с целью предотвращения прогрессии остаточной опухоли.

2. Для пациентов с опухолью в СЧЯ и ЗЧЯ размерами каждого узла более 2 см в диаметре и выраженной клинической симптоматикой – методом выбора является двухэтапное хирургическое лечение. При равных размерах опухолевых узлов первым этапом удаляется опухоль, вызывающая больший неврологический дефицит, как правило, это узел в задней черепной ямке, компримирующий ствол мозга. Интервал между первым и вторым этапами определяется клиническим состоянием пациента. Также возможно

использование комбинированного лечения – резекция узла опухоли большего размера, с последующим облучением части опухоли меньшего размера.

3. При наличии невралгической боли выбор может быть сделан в пользу радиохирургии при небольших размерах опухоли, что вероятно связано с выраженными деструктивными процессами в самом тройничном нерве после облучения.

4. При опухолях в пределах одной черепной ямки размером более 2 см в диаметре с выраженной клинической симптоматикой, а также при компрессии ствола мозга – хирургическое лечение является методом выбора. За исключением случаев наличия очевидного смещения или включения нейроваскулярных структур (магистральных артерий, черепных нервов) в состав опухоли по данным МРТ. В данном варианте необходимо заранее запланировать вторым этапом лучевое лечение на остаточную часть опухоли.

Список работ, опубликованных по теме диссертации

1. Безбородова Т.Ю., Шевченко К.В., Шиманский В.Н., Таняшин С.В. / Арезорбтивная гидроцефалия, ассоциированная с невриномой тройничного нерва // Сибирское медицинское обозрение. 2023;139(1):89-93.

2. Безбородова Т.Ю., Золотова С.В. / Тригеминальные невриномы: современная диагностика и лечение // Вопросы нейрохирургии имени Н.Н. Бурденко. 2023;87(1):104-110.

3. Безбородова Т.Ю., Шиманский В.Н., Таняшин С.В., Шевченко К.В., Карнаухов В.В., Пошатаев В.К., Султанов Р.А., Кугушев И.О., Колычева М.В. / Двухэтапное хирургическое лечение больных с «гантелевидными» невринами тройничного нерва // IX Всероссийский съезд нейрохирургов: сборник тезисов. Москва; 2021: 9.

4. Безбородова Т.Ю., Таняшин С.В., Шиманский В.Н., Пошатаев В.В., Шевченко К.В., Карнаухов В.В., Колычева М.В. / Динамика неврологических симптомов после микрохирургического удаления невринома тройничного нерва из задней черепной ямки // Российский нейрохирургический

журнал имени профессора А.Л. Поленова. Санкт-Петербург; 2022; Т. XIV: 16.

5. Безбородова Т.Ю., Таяшин С.В., Шиманский В.Н., Пошатаев В.К., Шевченко К.В., Карнаухов В.В. / Последовательность удаления опухолевых узлов при невриномах тройничного нерва по типу «песочных часов» // Российский нейрохирургический журнал имени профессора А.Л. Поленова. Санкт-Петербург; 2022: Т. XIV: 16-17.

Список сокращений

ЗЧЯ – задняя черепная ямка

КТ – компьютерная томография

МРТ – магнитная резонансная томография

СКТ – спиральная компьютерная томография

СЧЯ – средняя черепная ямка

ТН – тригеминальная невринома