

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ  
НАЦІОНАЛЬНИЙ УНІВЕРСИТЕТ ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ  
ІМЕНІ П. Л. ШУПИКА



КРУЧОК ІРИНА ВОЛОДИМИРІВНА

УДК 616-089: 615.849: 616.714.3-006.328

**СТЕРЕОТАКСИЧНА РАДІОХІРУРГІЯ МЕНІНГІОМ ОСНОВИ ЧЕРЕПА**

14.01.23 — променева діагностика та променева терапія

АВТОРЕФЕРАТ  
дисертації на здобуття наукового ступеня  
кандидата медичних наук

Київ — 2021

Дисертація є рукопис

Робота виконана в ДУ «Інститут нейрохірургії імені акад. А. П. Ромоданова НАМН України»

**Науковий керівник:** доктор медичних наук старший науковий співробітник **Чувашова Ольга Юріївна**, начальник відділу нейрорадіології та радіонейрохірургії Державної установи «Інститут нейрохірургії імені акад. А.П. Ромоданова НАМН України»,

**Офіційні опоненти:** доктор медичних наук професор **Козаренко Тетяна Маратівна**, професор кафедри радіології Національного медичного університету охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика МОЗ України,

доктор медичних наук **Сірко Андрій Григорович**, завідувач відділенням нейрохірургії №2 КП «Дніпропетровська обласна клінічна лікарня ім. І.І. Мечникова» ДОР, професор кафедри нервових хвороб та нейрохірургії факультету післядипломної освіти ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України»,

Захист відбудеться «21» квітня 2021 року о 11 годині 00 хвилин на засіданні спеціалізованої вченої ради Д 26.613.11 в Національному медичному університеті охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика МОЗ України за адресою: 04112, м. Київ, вул. Дорогожицька, 9.

З дисертацією можна ознайомитись у бібліотеці Національного медичного університета охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика МОЗ України (04112, м. Київ, вул. Дорогожицька, 9).

Автореферат розіслано «12» березня 2021 року.

Учений секретар  
спеціалізованої вченої ради  
к. мед. наук доцент

Г. М. Бондар

## ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

**Актуальність теми.** Менінгіоми посідають перше місце серед вперше виявлених первинних пухлин центральної нервової системи. Питома вага менінгіом становить від 15 до 36,6% всіх первинних інтракраніальних пухлин. [Buerki R.A. et al., 2018; Meling T.R. et al., 2019]. Ця патологія уражає найбільш працездатний прошарок населення, що обумовлює важливий медико-соціальний аспект проблеми. Максимальна захворюваність на менінгіоми визначається на шостому десятилітті життя, тобто у пацієнтів вікової групи, які мають підвищені ризики, пов'язані із супутньою соматичною патологією [Ostrom Q.T et al., 2013; Apra C. et al., 2018].

Менінгіоми основи черепа (МОЧ) становлять від 35 до 50% від всіх внутрішньочерепних менінгіом з частотою захворюваності 5 випадків на 100000 населення [Apra C. et al., 2018; Fatima N. et al., 2019]. МОЧ — позамозкові пухлини, що чітко відокремлені від оточуючих мозкових структур, клінічна симптоматика яких насамперед обумовлена компресією черепних нервів (ЧН) та стовбура головного мозку.

Основним методом лікування хворих на МОЧ залишається мікрохірургічне видалення пухлини. Однак через важкодоступну локалізацію, безпосередню близькість пухлини до важливих судинних та нервових структур, щільну консистенцію та виражене кровопостачання пухлини, а також нерідко інфільтративний характер росту новоутворення виконання тотальної резекції МОЧ пов'язане з досить високими рівнями летальності, інвалідизації та рецидивів [Iwai Y. et al., 2008; Brastianos P.K. et al., 2019].

На сьогодні у світі задля забезпечення контролю росту МОЧ та зниження ймовірності виникнення/поглиблення неврологічного дефіциту, в якості альтернативного самостійного методу лікування даної патології використовують стереотаксичну радіохірургію (CPX) [Bunevicius A. et al., 2020; Pikis S. et al., 2021]. CPX забезпечує контроль росту пухлини (відсутність прогресування або регрес) пухлини, збереження функції ЧН та покращення в неврологічному статусі хворих на МОЧ. Крім того, CPX є єдиною альтернативою для соматично-обтяжених і літніх хворих [Vera E. et al., 2014].

Локальний контроль (ЛК) росту пухлини (регрес або відсутність прогресії) при МОЧ досягається у 85–100% пацієнтів на 5 рік після CPX та 67–100% на 10 рік спостереження після CPX; показник виживаності без прогресії становить 78,0–98,9% та 53,1–97,2% на 5 і 10 рік спостереження, відповідно. Загальний контроль над неврологічними симптомами складає 92,3%, загальна токсичність — 8,1% [Starke R.M. et al., 2015; Rogers L. et al., 2015; Pinzi V. et al., 2017; Moraes F.Y. et al., 2017]. За даними літератури, показники локальних рецидивів на 2, 5, 10 та 15 рік після CPX МОЧ становлять 1,5%, 3,0%, 6,6% та 6,6% відповідно [Ruge M.I. et al., 2021].

Зростаючий інтерес до менінгіом, як однієї з найпоширеніших первинних пухлин головного мозку, покращив сучасне лікування цих пухлин. Однак і сьогодні бракує проспективних клінічних досліджень, що базуються на високому рівні доказовості й можуть бути підґрунтям для розробки відповідних лікувальних алгоритмів хворих на МОЧ. Актуальність даного дослідження обумовлена тим, що

на сьогодні у світі лікування значної частини хворих з МОЧ полягає в застосуванні променевих методів, таких як СРХ та стереотаксична радіотерапія (СРТ). Проведення глибокого аналізу результатів СРХ МОЧ, а саме: оцінка показників ЛК та його предикторів; визначення частоти псевдопрогресії та предикторного впливу таких факторів як призначена доза (ПД) і об'єм мішені; вивчення динаміки змін у функціональному статусі хворого після СРХ, дозволить створити діагностичний тест прогнозування безпечності радіохірургічного втручання і, тим самим, вдосконалити алгоритм ведення хворих з МОЧ.

Для пухлин даної локалізації існує нагальна необхідність визначення оптимальної ПД. В сучасній фаховій літературі обмежена кількість публікацій, що присвячена порівнянню низькодозового режиму ( $\text{ПД} \leq 12,5 \text{ Гр}$ ) з високодозовим ( $\text{ПД} \geq 12,5 \text{ Гр}$ ) щодо досягнення ЛК та частоти ускладнень у післяпроменевому періоді. Також відсутні публікації, присвячені розробці таких специфічних технологічних прийомів опромінення, як поєднання методик опромінення та створення їх модифікації, що могло б забезпечити кращий показник ЛК, з одного боку, та збереження при цьому високого рівню якості життя хворих з МОЧ, з іншого.

Оцінка ефективності та безпечності методу, аналіз найближчих та віддалених результатів дозволить адаптувати сучасні лікувальні можливості до реальних потреб клінічного використання, оптимізувати тактику лікування та мінімізувати небажані наслідки променевого лікування.

**Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.** Дисертаційна робота проводилася у рамках науково-дослідної роботи Державної установи «Інститут нейрохірургії імені акад. А.П. Ромоданова НАМН України» «Розробити лікувальну тактику поєднаних транскраніальних та радіохірургічних втручань при позамозкових краніобазальніх пухлинах» за № державної реєстрації 0113U000289 (2013–2015 рр.) та є її фрагментом.

**Мета роботи** — підвищення ефективності результатів радіохірургічного лікування менінгіом основи черепа шляхом удосконалення (модифікації) стереотаксичної методики опромінення та застосування низькодозового режиму опромінення.

#### **Завдання дослідження:**

1. Оцінити ефективність радіохірургічного лікування з позиції досягнення локального контролю росту пухлини та виявлення його предикторів.

2. Оптимізувати опромінення менінгіом основи черепа шляхом модифікації методики опромінення з модуляцією інтенсивності та конформної динамічної ротації (IMRT та MLC Dyn Arc) та оцінити її ефективність щодо досягнення локального контролю при менінгіомах основи черепа.

3. Дослідити вплив низькодозового (призначена доза  $<12,5 \text{ Гр}$ ) режиму опромінення на показник локального контролю росту пухлини у хворих з менінгіомами основи черепа та визначити оптимальні дози опромінення, необхідні для досягнення лікувального ефекту.

4. Дослідити вплив об'єму пухлини на результати стереотаксичної радіохірургії у хворих на менінгіоми основи черепа.

5. Оцінити безпечності методу СРХ з позиції динаміки змін в функціональному статусі, частоти псевдопрогресії та їх залежність від об'єму

пухлини та призначеної дози.

6. Розробити діагностичний тест для прогнозування безпечності радіохіургічного лікування хворих з менінгіомами основи черепа.

*Об'єкт дослідження — менінгіома основи черепа.*

*Предмет дослідження — клінічні дані щодо функціонального статусу, дані нейровізуалізуючих методів дослідження: магнітно-резонансної томографії на етапі встановлення діагнозу, при плануванні радіохіургічного лікування та у післяпроменевому періоді у хворих з менінгіомами основи черепа.*

**Методи дослідження:**

1. Магнітно-резонансна томографія (МРТ) із застосуванням внутрішньовенного парамагнітного підсилення для проведення планування СРХ, та протоколів, що дозволяють детально візуалізувати співвідношення пухлин з оточуючими ЧН, дослідження ЛК протягом післяпроменевого моніторингу.

2. Стереотаксична радіохіургія (СРХ).

3. Статистичний аналіз отриманих результатів із використанням спеціалізованого програмного забезпечення STATISTICA 64 ver.10.0.1011.0 StatSoft Inc.

**Наукова новизна одержаних результатів.** Проведено аналіз результатів СРХ МОЧ з використанням лінійного прискорювача «Trilogy» з стереотаксичною системою «BrainLab» на значному клінічному матеріалі (117 хворих).

Науковою особливістю роботи є дослідження ефектів лікування за допомогою модифікованого (довгострокового) показника ЛК росту пухлини, з урахуванням точності матриці для вимірювання характеристик пухлини. В дослідженні зосереджена увага на сталих довгострокових ефектах лікування, які спостерігалися в довгострокових показниках ЛК.

Досліджено вплив низькодозового режиму ( $\text{ПД} \leq 12,5 \text{ Гр}$ ), проведено статистичний аналіз ЛК росту пухлини при його застосуванні, визначено його вплив на частоту виникнення псевдопрогресії. Науково обґрунтовано, розроблено та впроваджено в лікування хворих на МОЧ нову модифікацію радіохіургічного опромінення, яка ґрунтується на поєднанні опромінення з модуляцією інтенсивності і конформної динамічної ротації (Dyn Arc + IMRT) та дозволяє підвищити рівень ЛК росту пухлини у порівнянні із стандартними методиками опромінення.

Досліджено вплив об'єму пухлини на ЛК та частоту виникнення псевдопрогресії після СРХ у хворих на МОЧ.

Розроблено діагностичний тест для прогнозування безпечності радіохіургічного лікування хворих з МОЧ з урахуванням локалізації процесу.

**Практичне значення отриманих результатів.** Впроваджено в клінічну практику лікування хворих на МОЧ нову модифікацію радіохіургічного опромінення, яка ґрунтується на поєднанні опромінення з модуляцією інтенсивності і конформної динамічної ротації (Dyn Arc + IMRT) та отримано патент України на корисну модель — винахідники: Чувашова ОЮ, Колесник СП, Рудиця ВІ, Земськова ОВ, Кручок ІВ. Патентовласник — ДУ «Інститут нейрохіургії ім. акад. А.П. Ромоданова НАМН України». Спосіб проведення радіохіургічного лікування хворих на позамозкові краніобазальні пухлини. Патент України на корисну модель №UA 89077U. 2014 квітень 10.

Удосконалено оцінку результатів СРХ у хворих на МОЧ шляхом впровадження нового показника ЛК – довгострокового локального контролю (ДЛК), який дозволяє коректним чином врахувати випадки псевдопрогресії.

За допомогою запропонованого в роботі низькодозового режиму вдалося оптимізувати дозовий режим радіохірургічного лікування хворих на МОЧ, забезпечивши при цьому досягнення ЛК росту пухлини з більшою частотою регресії пухлини після псевдопрогресії у післяпроменевому періоді.

Радіохірургічне лікування хворих на МОЧ дозволило покращити функціональний статус опромінених хворих, серед яких частка хворих із індексом Карновського 90 збільшилась до 70,9% у порівнянні із відповідним показником 41,9% до СРХ.

Визначено, що локалізація пухлини «середня черепна ямка + задня черепна ямка» (СЧЯ+ЗЧЯ) відповідає високому ризику ускладнень, а найбільш безпечним є варіантом є локалізація МОЧ в СЧЯ.

**Впровадження результатів дослідження в практику.** Матеріали дисертаційної роботи впроваджені в практику відділення радіонейрохірургії Державної установи «Інститут нейрохірургії ім. акад. А.П. Ромоданова НАМН України», клініки нейрохірургії Дніпропетровської Медичної Академії МОЗ України, Комунального Закладу “Дніпропетровська обласна клінічна лікарня ім. І.І. Мечнікова” (м. Дніпро), відділення нейрохірургії Комунального Закладу “Черкаська обласна лікарня Черкаської обласної ради” (м. Черкаси).

**Особистий внесок здобувача.** Дисертаційна робота є завершеним самостійним науковим дослідженням, в якому опрацювання основних теоретичних та практичних положень здобувач провела самостійно. За допомогою наукового керівника д-ра мед. наук Чувашової О.Ю. обрана тема, складена концепція та програма дослідження. Здобувач самостійно проводила радіохірургічне лікування хворих. Здобувачем самостійно проаналізовано і узагальнено дані вітчизняних та іноземних інформаційних ресурсів, виконано патентно-інформаційний пошук, проведено збір, вивчення, систематизація, аналіз та узагальнення клінічного матеріалу. Здобувачем створено комп’ютерну базу даних, що включає дані МРТ досліджень, а також характеристики радіохірургічного лікування хворих з МОЧ. Збір та систематизація даних для виконання статистичних розрахунків, статистичний аналіз даних за допомогою стандартних статистичних методів, узагальнення отриманих результатів були виконані здобувачем самостійно. Здобувачем самостійно визначено ефективність (показник довготривалого локального контролю росту пухлини) та безпечність радіохірургічного лікування хворих на МОЧ. Автором самостійно досліджено вплив низькодозового режиму опромінення, на підставі чого визначена оптимальна доза опромінення, необхідна для досягнення лікувального ефекту. Проведено статистичний аналіз щодо ефективності та безпечності використання поєднання методик IMRT та MLC Dyn Arc у хворих на МОЧ, що дозволяє покращити та оптимізувати радіохірургічне лікування у даної групи пацієнтів.

Усі розділи дисертації написані та оформлені здобувачем особисто, самостійно сформульовано наукові положення, висновки та практичні рекомендації.

Автором самостійно підготовлено статті до публікації в наукових фахових

виданнях за матеріалами проведених досліджень. Публікації, видані у співавторстві, не містять конфлікту інтересів.

**Апробація результатів дисертації.** Результати дисертаційної роботи були представлені на: конференції нейрохірургів України „Досягнення нейрохірургії останнього десятиріччя” в рамках міжнар. мед. форуму „Інновації в медицині — здоров'я нації” (Київ, 2012); V з'їзді нейрохірургів України (Ужгород, 2013); 15<sup>th</sup> World Congress of Neurosurgery “One World, One Neurosurgery” (Korea, Seoul, 2013); конгресе Российской ассоциации радиологов «Лучевая диагностика и терапия в реализации национальных проектов» (Россия, Москва, 2013); the European association of neurosurgical societies EANS (Czech Republic, Prague, 2014); науково-практичній конференції «Інновації в нейрохірургії» в рамках V Міжнародного медичного форуму «Інновації в медицині — здоров'я нації» (Київ, 2014); the European association of neurosurgical societies EANS (Spain, Madrid, 2015); 15th Interim Meeting of the World Federation of Neurosurgical Societies (Italy, Rome, 2015); 14<sup>th</sup> Congress of the ISRS (Brazil, Rio De Janeiro, 2019); VIII Національному конгресі з міжнародною участю «Радіологія в Україні» (Київ, 2020).

**Публікації.** За матеріалами дисертаційної роботи опубліковано 17 наукових робіт, з них 6 статей, з яких 5 — статей у фахових періодичних виданнях, рекомендованих МОН України, та які включені до міжнародних наукометричних баз, 1 — у періодичному зарубіжному виданні, 1 патент України на корисну модель, 10 тез доповідей на конгресах, з'їздах та конференціях.

**Структура та обсяг дисертації.** Дисертаційна робота складається із вступу, огляду літератури, 4 розділів власних досліджень, аналізу та узагальнення результатів дослідження, висновків, практичних рекомендацій, списку використаних літературних джерел, додатків. Роботу викладено на 205 сторінках друкованого тексту, ілюстрована 32 рисунками, містить 54 таблиці. Список використаних літературних джерел містить 161 посилання, з них 19 — кирилицею та 142 — латиницею.

## **ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ**

Основою роботи є результати радіохірургічного лікування 117 хворих, які були проліковані в період часу з 2010 року по 2014 рік за допомогою CPX з приводу МОЧ у відділі нейrorадіології та радіонейрохірургії, відділенні радіонейрохірургії Державної установи «Інститут нейрохірургії ім. акад. А.П. Ромоданова НАМН України».

**Матеріали та методи досліджень.** У досліджуваних 117 пацієнтів загалом було опромінено 119 МОЧ, за рахунок 2 випадків опромінення одразу 2 МОЧ у пацієнтів з менінгоматозом головного мозку.

Критерії включення у дослідження (покази до проведення CPX):

1. розміри менінгіоми, що не перебільшували 3,5 см в одному з максимальних вимірів та об'єм менінгіоми не більше 24 см<sup>3</sup>;
2. наявність клінічної симптоматики у поєднанні з типовою для менінгіом картиною МР- та МСКТ-томограмах;

3. асимптомні менінгіоми з прогресуючим ростом за даними МРТ та/або мультиспіральної комп'ютерної томографії (МСКТ) головного мозку;

4. наявність резидуальної частини після часткової резекції або рецидиву пухлини після тотальної резекції пухлини (гістологічно верифіковані менінгіоми);

5. молодий вік хворого: при очікуваній довгій тривалості життя, СРХ має на меті забезпечити високий рівень якості життя пацієнта за рахунок зниження ризику виникнення нового чи поглиблення вже існуючого неврологічного неврологічного дефіциту;

6. пацієнти похилого віку, з тяжкою супутньою соматичною патологією та при наявності протипоказань до проведення відкритого хірургічного втручання та анестезіологічного супроводу або пов'язаний з ним високий ризик для життя та здоров'я хворого;

7. рішення пацієнта при відсутності переваг хірургічного методу лікування.

Дослідження є обсерваційне різноспрямоване. Формування групи було частково здійснене за даними медичної документації (ретроспективно, N = 46 пацієнтів), а спостереження пацієнтів відбувалося впродовж планового терміну дослідження, що складав 3 календарні роки (проспективно, N = 71 пацієнт). Групи формувалися в клінічному, а не календарному часі за допомогою лівого відсічення та правого цензурування. Відлік часу спостереження був встановлений від моменту проведення СРХ. Серед хворих були 23 (19,7%) чоловіки та 94 (80,3%) жінки. Середній вік хворих становив 53,9 роки. Середній вік жінок становив 55,8 років, а середній вік чоловіків — 46,6 років.

Розподіл хворих за віковими групами та за гендерною ознакою наведено у табл. 1, яка показує, що серед досліджуваних хворих переважали жінки середнього віку (45–59 років).

Таблиця 1

**Розподіл хворих за віковими групами та за гендерною ознакою**

Вікова група	Жінки		Чоловіки		Всього	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
18–44 років	10	10,6	10	43,5	20	17,1
45–59 років	48	51,1	8	34,8	56	47,9
60–74 років	32	34	4	17,4	36	30,8
> 75 років	4	4,3	1	4,3	5	4,2
Всього	94	80,3	23	19,7	117	100

З 119 МОЧ у 49 (41,1%) випадках менінгіоми локалізувались в межах середньої черепної ями (СЧЯ), в 41 (34,5%) — задньої черепної ями (ЗЧЯ); суб-супратенторіальне поширення (в ЗЧЯ і СЧЯ) спостерігалось у 29 (24,4%) випадках.

Розподіл за локалізацією здійснювався на визначеному за даними нейровізуалізуючих досліджень місці походного росту пухлини. У випадках, коли пухлина мала великі розміри, поширювалась на сусідні анатомічні ділянки та неможливо було визначити місце походного росту новоутворення, локалізація

зазначалася за розміщенням більшої частини пухлини в тій чи іншій анатомічній ділянці.

Для конкретизації локалізації та більш коректного розподілу пухлини за діагнозом менінгіоми були поділені наступним чином:

1 – петроклиivalна локалізація — пухлина з розповсюдженням на скат потиличної кістки, верхівки пірамідки скроневої кістки;

2 –менінгіоми пікеристого синуса з локалізацією (чи місцем похідного росту) в межах пікеристого синуса;

3 –менінгіоми мосто-мозочкового кута (ММК);

4 –параселярні менінгіоми з наступними локалізаціями (місцем похідного росту): турецьке сідло; пагорбок турецького сідла; передній нахилений відросток.

Серед опромінених 119 МОЧ менінгіоми петроклиivalної локалізації зустрічались у 37 (31,1%) випадках; менінгіоми пікеристого синуса — у 50 (42%) хворих; менінгіоми ММК визначались в 19 (16%) випадках; параселярну локалізацію мали 13 (10,9%) менінгіом. У вибірці переважали менінгіоми пікеристого синуса, які є найважчою для хірургічного видалення локалізацією.

У більшої половини хворих мала місце компресія стовбуру головного мозку (53%), при цьому вона реєструвалась у всіх чоловіків. Компресія ЧН становила 22,2% від усіх випадків.

У 21 (17,6%) випадку СРХ проведена хворим після часткової резекції пухлини. З них в 12 (57,1%) випадках резидуальна частина менінгіоми локалізувалася в межах пікеристого синуса, в 5 (23,8%) — в ділянці ММК; в 4 (19,1%) мала місце петроклиivalна локалізація. Оскільки набір матеріалу для даного дослідження здійснювався з 2010 по 2014 рр. і ретроспективний аналіз імуногістохімічних досліджень був неможливий, в даній роботі використовувалась класифікація пухлин центральної нервової системи за ВООЗ 2007 року, а не 2016 р., тобто без зазначення молекулярно-генетичного субтипу. За даними гістологічного дослідження та згідно класифікації ВООЗ (2007 р.) у 6 випадках визначалась типова менінгіома (G I), в 13 — атипова менінгіома (G II), у 2 хворих мала місце анапластична менінгіома (G III).

У 98 (82,4%) випадках діагноз був встановлений на основі спостереження за динамікою росту пухлини не менш як 3 місяці, відповідних клінічних симптомів, визначеною типовою картиною доброкісної менінгіоми за даними МРТ та МСКТ.

Всім пацієнтам до СРХ, а також через 3, 6, 9, 12, 18, 24 після СРХ у післяпроменевому періоді, було проведено комплексне клінічне обстеження згідно із встановленої в Державній установі “Інститут нейрохірургії імені акад. А.П. Ромоданова НАМН України” схеми з обов’язковими неврологічними, нейроофтальмологічними оглядами.

Дефіцит ЧН мав місце у 94 (80,3%) пацієнтів. Загальномозкова симптоматика спостерігалася у 53 (45,3%) хворих, стато-координаторні розлади мали місце у 14 (12%) хворих (рис. 1).

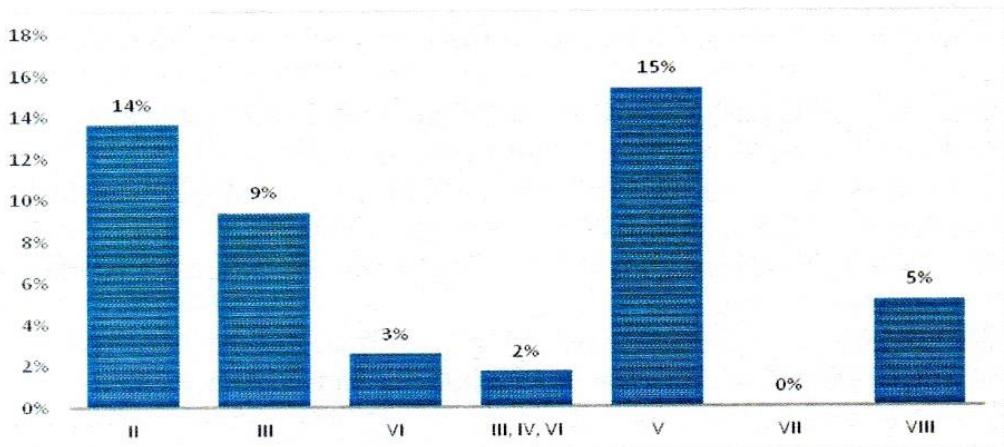


Рис. 1. Розподіл досліджуваних хворих за частотою дефіциту ЧН.

Порівняльний аналіз частоти проявів дозволяє зробити висновок, що клінічна симптоматика у хворих з МОЧ була представлена наступним чином:

I. Порушення чутливості на обличчі та/або язиці на стороні ураження (V).

II. Зниження зору (II).

III. Двоїння перед очима, птоз, екзофталм, розбіжна косоокість, відсутність руху ока догори, усередину та обмеження донизу (III).

Оцінка функціонального статусу проводилась за шкалою (індексом) Карновського (ІК, 0-100%). Наведено розподіл за ІК 117 хворих:

- 90% (хворий здатний до нормальної діяльності, незначні прояви або симптоми захворювання) — 49 (41,8%) хворих;

- 80% (нормальна активність можлива при додаткових зусиллях, помірно виражені симптоми захворювання) — 65 (55,6%) хворих;

- 70% (пациєнт обслуговує себе самостійно, але не здатен до нормальної діяльності або роботи) — 3 (2,6%) хворих.

Всім 117 пацієнтам виконано МСКТ головного мозку та МРТ головного мозку з в/в контрастуванням в радіохірургічному режимі в якості топометричної підготовки до СРХ. МРТ головного мозку проводилося на томографі “Intera 1,5 T1” (“Philips”, Нідерланди). МСКТ здійснювалась на мультиспіральному комп’ютерному томографі “Brilliance CT 64 slices” (“Philips”, Нідерланди), на етапі топометричної підготовки для проведення СРХ із використанням індивідуальної термопластичної маски/рамки хворого та локалайзера.

СРХ проводилась на лінійному прискорювачі «Trilogy» («Varian», США) з використанням стереотаксичної системи «BrainLab» («BrainLab», Німеччина), з енергією гальмівного випромінювання 6 MeB.

Топометрична підготовка до процедури СРХ включала:

1. Фіксацію стереотаксичної рамки (або індивідуальної термопластичної маски) на голові пацієнта, для відсутності рухів під час опромінення.
2. МСКТ-сканування з фіксуючою стереотаксичною рамкою (або індивідуальною термопластичною маскою) та використанням локалайзера.

3. Виконання планування на робочій станції Iplan з використанням для цього мультимодальних суміщених даних нейровізуалізуючих досліджень, проведених напередодні.

#### 4. Процедура опромінення.

Методики опромінення, що використовувались для підведення ПД при СРХ у досліджуваних хворих:

1. Методика опромінення конформними статичними полями з використанням конічного коліматора різного діаметру (Arc con) — 15 (13%) спостережень.

2. Методика опромінення з ротацією гентрі та динамічним налаштовуванням коліматора під форму пухлини (Dynamic Arc MLC) — 16 (13%) спостережень.

3. Методика опромінення з модуляцією інтенсивності (IMRT) — 43 (36%) спостережень.

4. Методика поєднання опромінення з модуляцією інтенсивності та конформної динамічної ротації (IMRT + MLC Dyn Arc) — 40 (34%) спостережень.

5. Методика опромінення конформними статичними полями з використанням мультипелюсткового коліматору (Conformal MLC) — 5 (4%) спостережень.

Розподіл хворих за статтю у залежності від використаної щодо них методики опромінювання наведено на рис. 2.

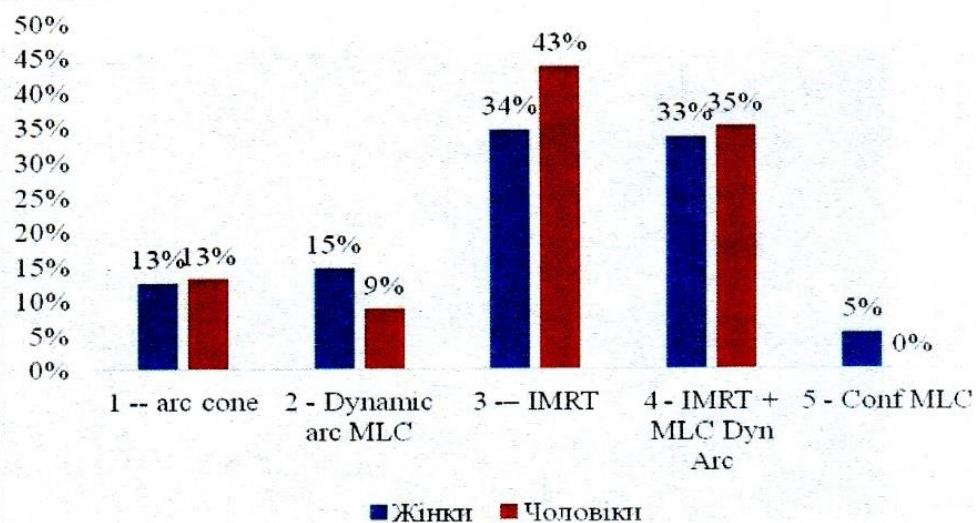


Рис. 2. Розподіл хворих за статтю у залежності від використаної щодо них методики опромінювання.

При виконанні СРХ середнє значення об'єму мішені дорівнювало  $7,41 \text{ см}^3$  з 95% CI [6,49; 8,34]. Середня ПД складала 12,55 Гр з 95% CI [12,40; 12,69]. При виконанні СРХ середнє значення відносного об'єму мішені, що отримав ПД,

дорівнювало 96,2% з 95% CI [95,37; 97,03]. Середнє значення максимальної дози складало 14,45 Гр з 95% CI [14,15; 14,76].

**Статистична обробка даних.** Групи, що вивчались у роботі, за основними ознаками відповідають тим даним, які можуть бути досліджені за допомогою методів аналізу виживання Каплана-Мейера та моделі пропорційних ризиків Кокса. Регрес пухлини, що був зареєстрований після CPX, розглядався як подія, що є позитивним результатом радіохіургічного лікування. Формалізація була здійснена введенням бінарної змінної, яка відображала ймовірність настання в часі такої позитивної події, як регрес пухлини.

Статистична однорідність груп хворих для кількісних показників була перевірена непараметричним критерієм Манна-Утні. Ретельне вивчення гендерного розподілу пов'язано з більшою розповсюдженістю МОЧ серед жінок: в нашому дослідженні всі показники знаходяться в однаковій питомій вазі при розподілі між жінками та чоловіками, що вказує на правильний дизайн дослідження.

Здійснювалося порівняння визначеного в роботі показника  $r$  з встановленим для статистичної значущості показника  $r$  зі значенням 5%. Статистичні розрахунки проводили за допомогою спеціалізованого програмного забезпечення STATISTICA 64 ver.10.0.1011.0 StatSoft Inc.

**Результати дослідження та їх обговорення.** Оцінка ефективності радіохіургічного лікування у хворих з МОЧ здійснювалась з позиції досягнення ЛК росту пухлини. Під поняттям ЛК росту пухлини розуміють зменшення або стабілізацію розмірів пухлини за даними проведених нейровізуалізуючих досліджень у післяпроменевому періоді (рис. 3).

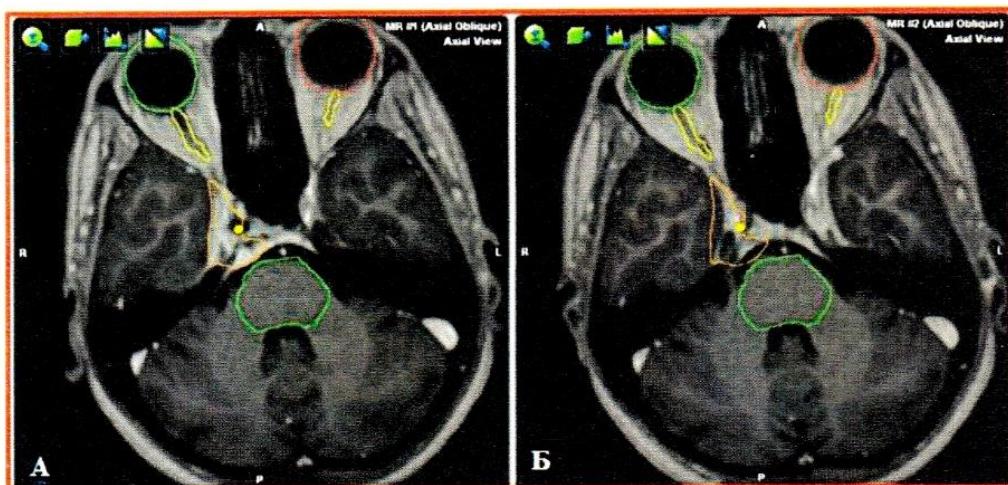


Рис. 3. Спостереження №10. Хвора С-ка, 22 роки, історія хвороби №133954. Петроклиival'na менінгіома праворуч. МРТ головного мозку (T133 + Gd): А — петроклиival'na менінгіома праворуч до CPX; Б — контрольне МРТ обстеження через 3 місяці після CPX.

Загальна кількість зменшення пухлини склала 96 або 81% випадків від загальної кількості (119 пухлин). При цьому стабілізації зазнали 10 пухлин (8%). Прогресія спостерігалася в 13 випадках (11%).

Дослідження довгострокових ефектів лікування проводилось за допомогою модифікованого (довгострокового) показника ЛК, з урахуванням точності матриці прибору для вимірювання характеристик пухлини. На відміну від інших досліджень короткострокового ЛК, в яких зазвичай фіксують строки першої або єдиної відповіді пухлини, в роботі концентрувалася увага на стаїх довгострокових ефектах лікування, які спостерігалися в довгострокових показниках ЛК. При цьому були коректним чином враховані ефекти псевдопрогресії пухлин. Під псевдопрогресією розуміли появу наступних ознак за даними МРТ: збільшення розміру пухлин поряд із структурними кістозно-некротичними змінами, що супроводжувались перифокальним набряком, збільшенням об'ємної дії та відповідно компресією оточуючих тканин, які зменшувались або нівелювались з часом. У таких хворих з МОЧ було теж досягнуто ЛК росту пухлини, але за більш тривалий період спостереження.

Згідно кривої Каплана-Майєра, через 43 місяці у 90% випадків досягнуто ЛК росту пухлини (рис. 4).

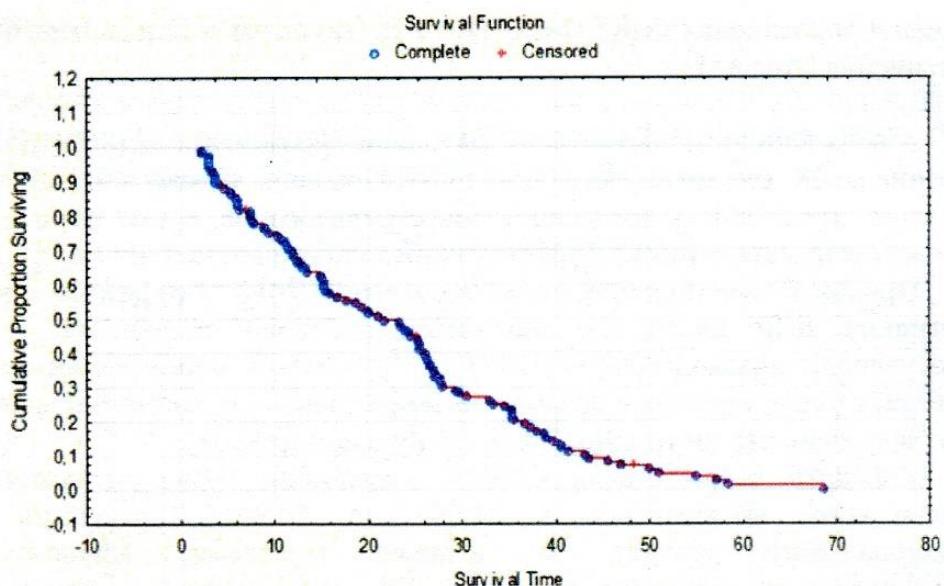


Рис. 4. Крива Каплана-Мейєра кумулятивного відсотка пацієнтів когорти, щодо яких не відбулося події ЛК в довгостроковому вимірі.

Відмічено, що у пацієнтів у яких застосувалась комплексна методика IMRT+MLC Dyn Arc, ефективність лікування була вища, в порівнянні з іншими стандартними методиками опромінення, оскільки при застосуванні модифікованої методики більша кількість випадків досягнення ЛК була зареєстрована у коротший період ( $p=0,041$ ). Рис.5. відображає результат досягнутого локального контролю росту пухлини у всіх пацієнтів з застосуванням модифікованою методикою опромінення через 40 місяців, згідно кривої Каплана-Мейєра, в той час, як у пацієнтів із стандартними методиками опромінення, ЛК зареєстрований лише через 52 місяці (90 % випадків).

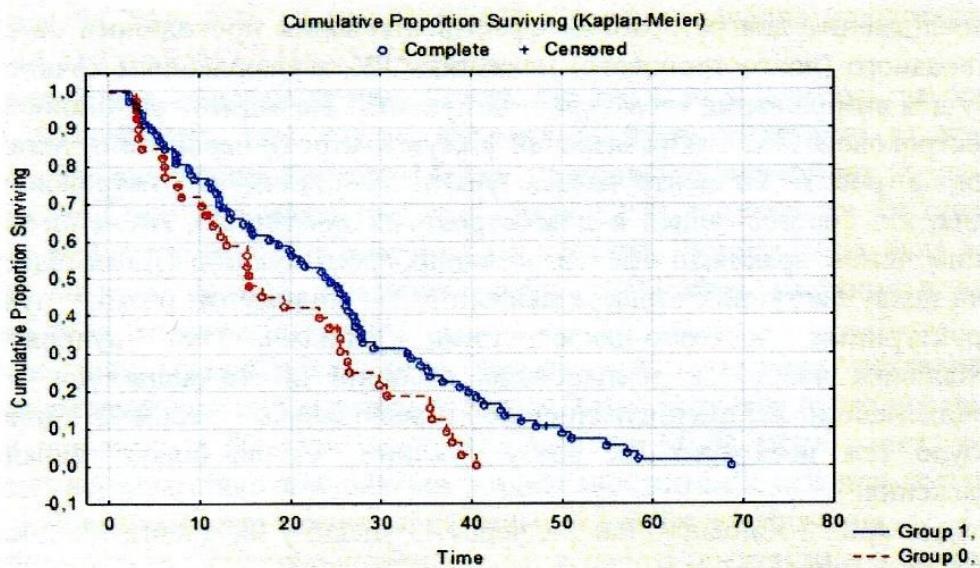


Рис. 5. Порівняння методом Каплана-Мейєра використання комплексної методики опромінення IMRT+MLC Dyn Arc (група=0) зі стандартними методиками опромінення (група=1).

Аналіз впливу модифікованої методики опромінення IMRT+MLC Dyn Arc на показник ДЛК (за моделлю пропорційних ризиків Кокса) виявив, що методика підвищує інтенсивність досягнення довготривалого ЛК в 1,61 разів в порівнянні з стандартними методиками радіохірургічного опромінення (HR=1,61 [1,1; 2,3]).

При дослідженні впливу низькодозового ( $\text{ПД}<12,5 \text{ Гр}$ ) режиму опромінення на досягнення ДЛК виявилося, що метод однаково ефективний у пацієнтів з застосуванням низькодозового ( $\text{ПД}<12,5 \text{ Гр}$ ) режиму опромінення, та групою, що лікувалася більш високими дозами: не зареєстровано статистично значущої різниці щодо ефективності досягнення ЛК росту пухлини ( $p=0,09$ ).

Кількість хворих після СРХ з показником 90% за шкалою (індексом) Карновського збільшується з 41,9% до 70,9%. Відсутність погіршення функціонального статусу за шкалою (індексом) Карновського після радіохірургічного лікування становить 97% спостережень, у тому числі у 50% хворих має місце покращення функціонального статусу.

Застосування низькодозового режиму опромінення асоціюється із збільшенням частоти регресу опроміненої пухлини після псевдопрогресії 30% проти 5,3% відповідно ( $p=0,04$ ) (рис. 6).

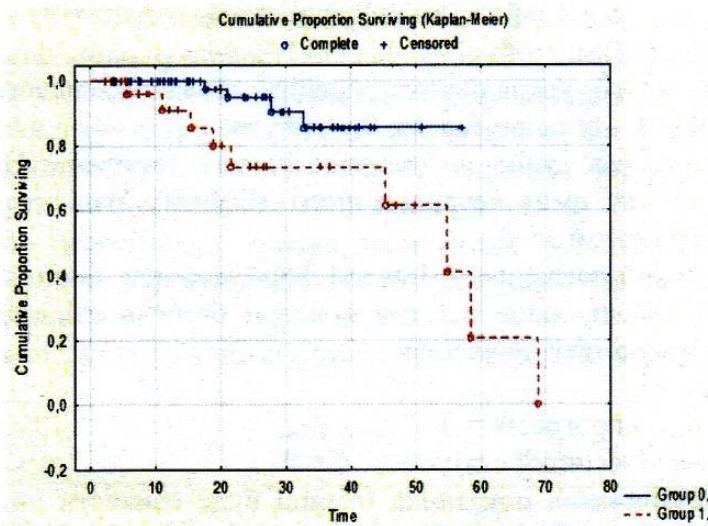


Рис. 6. Порівняння методом Каплана-Мейєра застосування низькодозового ( $\text{ПД} < 12,5 \text{ Гр}$ ) режиму опромінення (група 0) та високодозового ( $\text{ПД} > 12,5 \text{ Гр}$ ) режиму (група 1).

Зареєстровано наявність статистично значущої різниці між групою пацієнтів з великим об'ємом пухлини (більше  $8,3 \text{ см}^3$ ) та групою з меншим щодо частоти виникнення псевдопрогресії 21,1% проти 7,4% ( $p=0,004$ ) (рис. 7).

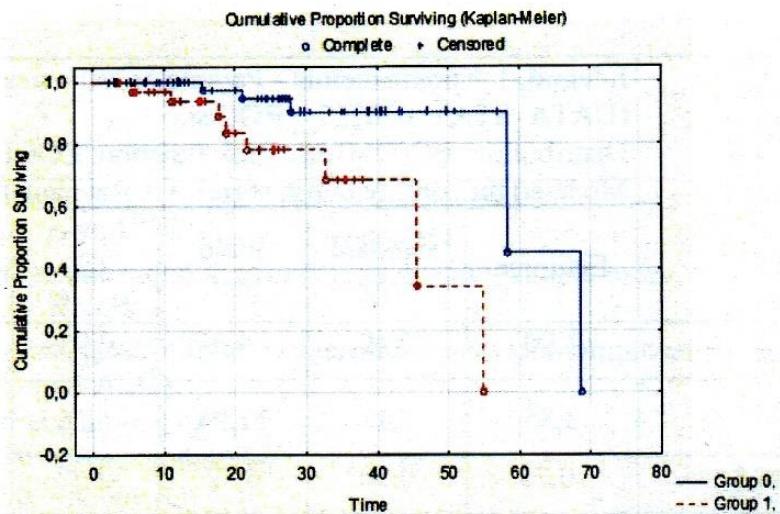


Рис. 7. Порівняння методом Каплана-Мейєра результатів лікування групи пацієнтів з великим об'ємом пухлини (більше  $8,3 \text{ см}^3$ ), Group=0.

Для узагальненого оцінювання безпечності CPX був побудований інтегральний показник, який враховував комплексний вплив лікування на стан пацієнта після CPX для тих пацієнтів, у яких локальний контроль був позитивний. Інтегральний показник базується на трьох критеріях щодо ступені безпечності CPX під плином часу:

- об'єктивної оцінки змін функціонального статусу за ІК: покращення = 1, погіршення або без змін = 0;
- наявного ускладнення перебігу післяпроменевого періоду у вигляді псевдопрогресії: 1 – спостерігалася, 0 - не було;
- динаміки змін в неврологічному статусі (НС), що відображає суб'єктивну оцінку змін неврологічного дефіциту пацієнтом: покращення = 1, погіршення або без змін = 0.

Інтегральний показник — Integral формується за таким правилом: Integral = 1 (покращення) тільки, якщо всі три критерії безпечності одночасно свідчать про позитивність результату лікування:

- ІК = 1,
- псевдопрогресія = 0
- неврологічний статус = 1.

Нульове значення показника Integral буде означати «не покращення» стану пацієнтів щодо яких ЛК виявився позитивним, тобто Integral буде характеризувати узагальнену загальну безпечність СРХ для позитивного ЛК.

Для побудови діагностичного тесту, що має надавати прогноз щодо ступені безпечності СРХ використовується логістична регресія. Дослідження впливу факторів на інтегральний показник безпечності після СРХ дало наступний результат (табл.2)

**Таблиця 2**  
**Дослідження впливу факторів на інтегральний показник безпечності після СРХ**

Effect	Integral, 1 = покращення - Parameter estimates (DATA_STAT_070717_ROC.sta) Distribution: BINOMIAL, Link function: LOGIT Modeled probability that Integral, 1 = покращення = 0					
	Estimate	Standard Error	Wald Stat.	Lower CL 95, %	Upper CL 95, %	p
Intercept	1,90	0,49	14,85	0,93	2,86	0,00
Відповідь пухлини	3,85	1,11	11,94	1,66	6,03	0,00
Групи V<8,3	-0,75	0,30	6,32	-1,33	-0,17	0,01
Локалізація СЧЯ	-0,83	0,38	4,70	-1,58	-0,08	0,03
Локалізація СЧЯ + ЗЧЯ	1,35	0,48	7,85	0,41	2,29	0,01

Тобто статистично значущими виявилися показники відповіді пухлини, групи по V<8,3 см<sup>3</sup> та показник «локалізація». Відповідь пухлини вимірювалась відносним показником за формулою:

$$\text{Відповідь пухлини} = (V \text{ після СРХ} - V \text{ до СРХ}) / V \text{ до СРХ}$$

Для дослідження властивостей діагностичного тесту побудуємо ROC криву, яка надає інформацію щодо чутливості та специфічності тесту.

Чутливість (sensitivity): частка позитивних результатів тесту в групі пацієнтів без ускладнень після лікування СРХ. Якщо тест чутливий він часто дає позитивний результат при відсутності ускладнень (виявляє пацієнтів без ускладнень). Однак, особливо інформативний він, коли дає негативний результат.

Специфічність (specificity): частка негативних результатів тесту в групі пацієнтів без ускладнень. Специфічний тест не часто дає позитивний результат при відсутності ускладнень.

Відповідна залежність між цими показниками наведена нижче (рис.8):

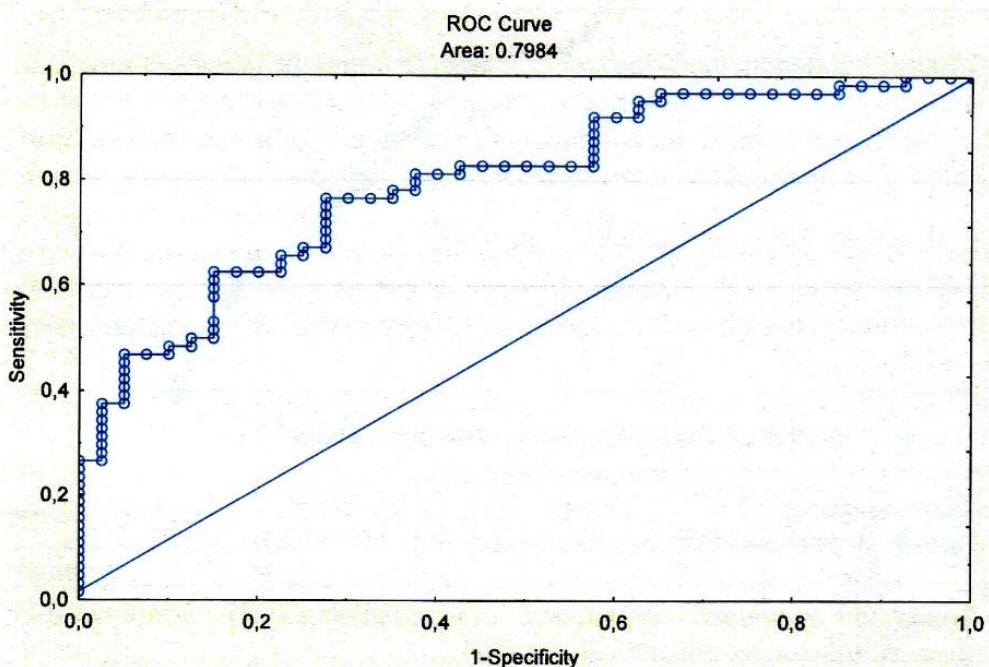


Рис. 8. ROC крива щодо чутливості та специфічності тесту.

Відповідно до традиційної академічної системи оцінювання тестів за Area Under Curve (критерій AUC):

- $0.90 - 1 =$  відмінно (A)
- $0.80 - 0.90 =$  дуже добре (B)
- $0.70 - 0.80 =$  добре (C)
- $0.60 - 0.70 =$  середньо (D)
- $0.50 - 0.60 =$  погано (F)

Таким чином, видно, що отриманий результат є граничним між грейдами «добре» та «дуже добре».

Для побудови діагностичного тесту маємо прийняти рішення щодо співвідношення між чутливістю та специфічністю. Зробити це можна різними способами за допомогою визначення порогу відсічення, тобто коли вважати, що пацієнт в групі ризику, коли ні.

Відшукаємо тест за умови балансу між чутливістю та специфічністю, для чого розрахуємо поріг відсічення (cut-off value) виходячи з рівняння:

$$\text{sensitivity} = \text{specificity}$$

Графічно cut-off value відповідає точки перетину графіків (рис. 9):

$$\text{sensitivity} = \text{sensitivity}(p) \text{ та } \text{specificity} = \text{specificity}(p)$$

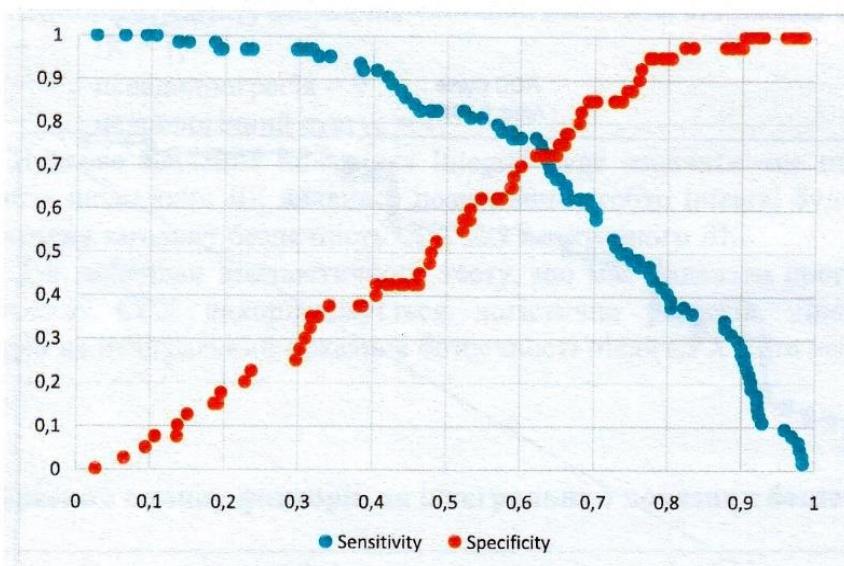


Рис. 9. Визначення порогу відсічення (cut-off value).

Знайдені значення чутливості та специфічності дорівнюють 0,72 та відповідають значенню cut-off value = 0,63.

Знайдене значення інтерпретується як порогове значення ймовірності, вище якої пацієнт з відповідними показниками відповіді пухлини, принадлежності до групи  $V < 8,3$  см<sup>3</sup> та певною локалізацією, може бути віднесений до групи низького ризику ускладнень після CPX. Тобто коли значення ймовірності вище ніж 0,63 вважаємо прогноз щодо виникнення ризиків небезпеки негативним.

Ймовірність відсутності ускладнень P розраховується за формулою, що побудована на основі логістичної регресії:

$$P = \frac{1}{1 + \exp(\sum_{j=1}^5 [E_j X_j + E_0])}$$

де коефіцієнти відображені у таблиці, що отримана зі статистичних оцінок параметрів логістичної регресії (табл. 3).

Таблиця 3  
Значення коефіцієнтів для розрахунків ймовірності відсутності ускладнень (Р)

	j	X <sub>j</sub>	E <sub>j</sub>
Intercept	0	1	1,90
Відповідь пухлини ( $\leq 0$ )	1	(V після CPX - V до CPX) / V до CPX	3,85
Групи V<8,3	2	1 для V < 8,3, 0 для V $\geq$ 8,3	-0,75
Локалізація СЧЯ	3	1, якщо ні 0	-0,83
Локалізація ЗЧЯ	4	1, якщо ні 0	1,35
Локалізація СЧЯ + ЗЧЯ	5	2, якщо ні 0	1,35

Показник відповіді пухлини може змінюватися безперервно, а інші показники змінюються дискретно (приймають фіксовані значення).

Тому можна звести формулу для ймовірності до залежності від двох змінних — величини відповіді пухлини та узагальненого показника, що характеризує підвищені ризики ускладнень.

Розглянувши для відповіді пухлини граничні та середнє значення будемо мати наступну табл. 4, що характеризує ступінь ризику ускладнень після CPX за допомогою знайденого значення порогу ймовірності 0,63 (cut-off value).

Таблиця 4  
Ступінь ризику ускладнень після CPX

Відповідь пухлини	об'єм < 8,3	СЧЯ	ЗЧЯ	СЧЯ+ЗЧЯ	ймовірність	ризик
стабілізація				так	0,010	високий
стабілізація	так			так	0,021	високий
середній=-0,34				так	0,036	високий
стабілізація			так		0,038	високий
середній=-0,34	так			так	0,073	високий
стабілізація	так		так		0,076	високий
середній=-0,34			так		0,126	високий
середній=-0,34	так		так		0,234	високий
стабілізація		так			0,257	високий
максимальний= -0,998				так	0,320	високий
стабілізація	так	так			0,422	високий
максимальний= -0,998	так			так	0,499	високий
середній=-0,34		так			0,561	високий
максимальний= -0,998			так		0,645	низький
середній=-0,34	так	так			0,730	низький
максимальний= -0,998	так		так		0,793	низький
максимальний= -0,998		так			0,941	низький
максимальний= -0,998	так	так			0,971	низький

Після проведення розрахунків доведено, що локалізація пухлини СЧЯ+ЗЧЯ завжди відповідає високому ризику ускладнень, незалежно від сили реакції пухлини на СРХ. Найбільш безпечним є варіант, коли локалізація відповідає СЧЯ (найбільш висока чутливість пухлини до СРХ).

## ВИСНОВКИ

В дисертаційній роботі на підставі наукових досліджень вирішено актуальне для променевої діагностики, радіаційної онкології та нейрохірургії завдання: підвищено ефективність радіохіургічного лікування менінгіом основи черепа.

1. Локальний контроль росту менінгіом основи черепа після стереотаксичної радіохірургії для медіані спостереження 43 місяці досягається у 90% випадків, що свідчить про високий показник ефективності методу для лікування даної патології.

2. Модифікована методика опромінення з модуляцією інтенсивності та конформної динамічної ротації (IMRT+MLC Dyn Arc) підвищує інтенсивність досягнення довготривалого локального контролю росту пухлини в 1,61 разів в порівнянні з стандартними методиками радіохіургічного опромінення ( $HR=1,61$  [1,1; 2,3]).

3. Застосування модифікованої методики опромінення з модуляцією інтенсивності та конформної динамічної ротації (IMRT+MLC Dyn Arc) є предиктором локального контролю росту пухлини ( $p=0,041$ ).

4. Кількість хворих після стереотаксичної радіохірургії з показником 90% за шкалою (індексом) Карновського збільшується з 41,9% до 70,9%. Відсутність погіршення функціонального статусу за шкалою (індексом) Карновського після радіохіургічного лікування складає 97% спостережень, у тому числі у 50% хворих має місце покращення функціонального статусу.

5. Між низькодозовим (призначена доза  $<12,5$  Гр) режимом опромінення та високодозовим (призначена доза  $> 12,5$  Гр) не зареєстровано статистично значущої різниці щодо ефективності досягнення локального контролю росту пухлини ( $p=0,09$ ).

6. Застосування низькодозового режиму опромінення асоціюється із збільшенням частоти регресу опроміненої пухлини після псевдопрогресії 30% проти 5,3% відповідно ( $p=0,04$ ).

7. Встановлена статистично значуча різниця між групою пацієнтів з великим об'ємом пухлини ( $> 8,3 \text{ см}^3$ ) та групи з меншим об'ємом ( $< 8,3 \text{ см}^3$ ) щодо частоти виникнення псевдопрогресії 21,1% проти 7,4% відповідно ( $p=0,004$ ).

8. Розроблений діагностичний тест для прогнозування безпечності радіохіургічного лікування дозволяє проводити стратифікацію хворих щодо вибору оптимальної лікувальної тактики із визначенням категорії хворих, для яких стереотаксична радіохірургія є кращою терапевтичною опцією.

## ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. Враховуючи високу ефективність та безпечність методу, СРХ може широко застосовуватись у пацієнтів з менінгіомами основи черепа, у яких є протипокази до

проведення хірургічного лікування, людей похилого віку та з супутньою соматичною патологією, для яких метод виходить на передній план у тактиці лікування.

2. Враховуючи однакову ефективність високих та більш низьких доз для досягнення локального контролю при типових менінгіомах, але різну безпечність щодо частоти виникнення псевдопрогресії, краще орієнтуватись на низькодозовий режим (призначена доза <12,5 Гр), який до того ж забезпечує дотримання толерантних рівнів опромінення для зорових структур, стовбура головного мозку та гіпофіза та попереджує появу нового неврологічного дефіциту чи ендокринопатії (зокрема, гіпоштутаризму) у майбутньому.

3. При виборі кандидата для стереотаксичної радіохіургії слід враховувати об'єм мішені (більше 8,3 см<sup>3</sup>). Стереотаксична радіохіургія у хворих з більшим об'ємом пухлини (> 8,3 см<sup>3</sup>) пов'язана з підвищеним ризиком виникнення явища псевдопрогресії з транзиторним чи перманентним поглиблennям неврологічного дефіциту і, при можливості (відсутності протипоказів), віддавати перевагу комбінованому методу лікування (хірургічне видалення пухлини з проведеним стереотаксичної радіохіургії на резидуальну частину).

4. У практиці слід віддавати перевагу застосуванню модифікованої (удосконаленої) методики опромінення з модуляцією інтенсивності та конформної динамічної ротації (IMRT+MLC Dyn Arc), яка покращує результати лікування хворих на менінгіоми основи черепа, а при застосуванні із використанням низькодозового режиму дозволяє забезпечити більш швидке досягнення локального контролю росту пухлини при зменшенні небажаних наслідків від променевого лікування.

5. Розроблений діагностичний тест для прогнозування безпечності радіохіургічного лікування дозволяє визначити в яких випадках краще віддавати перевагу хірургічному методу, а в яких СРХ є кращою опцією лікування пацієнта.

## **СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ**

1. Чувашова ОЮ, Кручок І. В. Стереотаксическая радиохирургия петроклиivalьных менингиом. Український нейрохіургічний журнал. 2012;2:62-65. Доступно на: [http://nbuv.gov.ua/UJRN/Unkhj\\_2012\\_2\\_14](http://nbuv.gov.ua/UJRN/Unkhj_2012_2_14)

(Особистий внесок дисертанта полягає у аналізі даних літератури, підборі клінічного матеріалу відповідно до тематики статті, виконанні радіохіургічних втручань, формулюванні висновків, підготовці статті до друку).

2. Чувашова ОЮ, Кручок ІВ. Стереотаксична радіохіургія менінгіом пікеристого синуса. Український нейрохіургічний журнал. 2013;3:39-42. Доступно на: [http://nbuv.gov.ua/UJRN/Unkhj\\_2013\\_3\\_9](http://nbuv.gov.ua/UJRN/Unkhj_2013_3_9)

(Особистий внесок дисертанта полягає у аналізі даних літератури, підборі клінічного матеріалу відповідно до тематики статті, виконанні радіохіургічних втручань, формулюванні висновків, підготовці статті до друку).

3. Кручок ІВ, Чувашова ОЮ, Вербова ЛМ. Роль стереотаксичної радіохіургії в лікуванні хворих з приводу менінгіом задньої черепної ямки. Український

нейрохіургічний журнал. 2014;4:32-36. Доступно на:  
[http://nbuv.gov.ua/UJRN/Unkhj\\_2014\\_4\\_7](http://nbuv.gov.ua/UJRN/Unkhj_2014_4_7)

*(Особистий внесок дисертанта полягає у аналізі даних літератури, підборі клінічного матеріалу відповідно до тематики статті, виконанні радіохіургічних втручань, формулюванні висновків, підготовці статті до друку).*

4. Кручок ІВ, Чувашова ОЮ, Вербова ЛМ, Грязов АБ. Лінійний прискорювач Trilogy з підведенням низьких доз опромінення в стереотаксичній радіохіургії менінгіом основи черепа. Український нейрохіургічний журнал. 2015;3:54-57. Доступно на: [http://nbuv.gov.ua/UJRN/Unkhj\\_2015\\_3\\_12](http://nbuv.gov.ua/UJRN/Unkhj_2015_3_12)

*(Особистий внесок дисертанта полягає у аналізі даних літератури, підборі клінічного матеріалу відповідно до тематики статті, виконанні радіохіургічних втручань, формулюванні висновків, підготовці статті до друку).*

5. Кручок ІВ. Стереотаксическая радиохирургия менингиом основания черепа больших размеров. Sciences of Europe (Praha, Czech Republic). 2017;1(16):29-34.

6. Кручок ІВ, Чувашова ОЮ. Ефективність та безпечності стереотаксичної радіохіургії на лінійному прискорювачі у хворих з менінгіомами краніобазальної локалізації. Український науково медичний молодіжний журнал. 2020;119(4):48-54. DOI: [https://doi.org/10.32345/USMYJ.4\(119\).2020.48-55](https://doi.org/10.32345/USMYJ.4(119).2020.48-55).

*(Особистий внесок дисертанта полягає у аналізі даних літератури, підборі клінічного матеріалу відповідно до тематики статті, виконанні радіохіургічних втручань, формулюванні висновків, підготовці статті до друку).*

7. Чувашова ОЮ, Колесник СП, Рудиця ВІ, Земськова ОВ, Кручок ІВ, винахідники. ДУ «Інститут нейрохіургії ім. акад. А.П. Ромоданова НАМН України», патентовласник. Спосіб проведення радіохіургічного лікування хворих на позамозкові краніобазальні пухлини. Патент України на корисну модель №UA 89077U. 2014 квітень 10.

*(Особистий внесок здобувача полягає у вивченні патентоспроможності розробки, участі у формуванні формули винаходу, написанні патенту).*

8. Чувашова ОЮ, Кручок ІВ. Эффективность стереотаксической радиохирургии при менингиомах петроклиivalной локализации. В: Тези Конференції нейрохіургів України „Досягнення нейрохіургії останнього десятиріччя” в рамках міжнар. мед. форуму „Інновації в медицині – здоров'я нації”; 2012 верес. 26–27; Київ. К.; 2012, с. 105.

*(Особистий внесок дисертанта полягає у пошуку літературних джерел, аналізі діагностичних даних, відборі клінічного матеріалу, участі в проведенні радіохіургії, підготовці тез до друку).*

9. Чувашова ОЮ, Кручок ІВ. Эффективность стереотаксической радиохирургии при краинобазальных менингиомах. В: Матеріали V з'їзду нейрохіургів України; 2013 черв. 25-28; м. Ужгород. Ужгород; 2013, с. 202.

*(Особистий внесок дисертанта полягає у пошуку літературних джерел, аналізі діагностичних даних, відборі клінічного матеріалу, участі в проведенні радіохіургії, підготовці тез до друку).*

10. Kruchok I, Chuvashova O. Linac Radiosurgery for Petroclival Meningiomas: Short-term Results in 17 Patients. In: 15<sup>th</sup> World Congress of Neurosurgery “One World, One Neurosurgery”; 2013 September 8–13; Seoul, Korea, p.298, FA1364.

*(Особистий внесок дисертанта полягає у пошуку літературних джерел, аналізі діагностичних даних, відборі клінічного матеріалу, участі в проведенні радіохірургії, підготовці тез до друку).*

11. Кручок ІВ, Чувашова ОЮ, Вербова ЛН. Роль стереотаксической радиохирургии в лечении больных с менингиомами основания черепа малых размеров. В: Конгресс Российской ассоциации радиологов «Лучевая диагностика и терапия в реализации национальных проектов»; 2013 ноября 7–9; Москва, Россия. М.; 2013, с.181-183.

*(Особистий внесок дисертанта полягає у пошуку літературних джерел, аналізі діагностичних даних, відборі клінічного матеріалу, участі в проведенні радіохірургії, підготовці тез до друку).*

12. Chuvashova O, Verbova L, Kruchok I. Linac radiosurgery for posterior fossa meningiomas: short-term results in 38 patients. In: EANS 2014. 2014 October 12–17; Prague, Czech Republic, E-Posters, p. 266, 1787.

*(Особистий внесок дисертанта полягає у пошуку літературних джерел, аналізі діагностичних даних, відборі клінічного матеріалу, участі в проведенні радіохірургії, підготовці тез до друку).*

13. Кручок ІВ, Чувашова ОЮ, Вербова ЛМ. LINAC стереотаксична радіохірургія з підведенням низьких доз опромінення менінгітом задньої черепної ямки. В: Тези науково-практичної конференції «Інновації в нейрохірургії» в рамках V Міжнародного медичного форуму «Інновації в медицині – здоров'я нації»; 2014 жовт. 14–15; Київ. К.: Задруга; 2014, с. 28.

*(Особистий внесок дисертанта полягає у пошуку літературних джерел, аналізі діагностичних даних, відборі клінічного матеріалу, участі в проведенні радіохірургії, підготовці тез до друку).*

14. Chuvashova O, Verbova L, Kruchok I, Gryazov A. Low-dose linac radiosurgery for cavernous sinus meningiomas: short-term results in 30 patients. In: EANS 2015 Annual Meeting; 2015 October 18-21; Madrid, Spain. N 743-0017-00039.

*(Особистий внесок дисертанта: збирання, аналіз та узагальнення результатів дослідження).*

15. Chuvashova O, Kruchok I, Zozulya Yu, Verbova L. Role of the method of stereotactic radiosurgery in the tactic of treatment of patients with posterior fossa meningiomas. In: 15th Interim Meeting of the World Federation of Neurosurgical Societies; 2015 September 8–12; Rome, Italy. P0516.

*(Особистий внесок дисертанта: збирання, аналіз та узагальнення результатів дослідження).*

16. Buryk V, Chuvashova O, Mezeckis M, Aksiks I, Saukuma D, Skromanis M, Nikolajeva J, Kruchok I. Long term results of stereotactic radiosurgery treatment for cavernous sinus meningiomas on multiple devices. In: 14<sup>th</sup> Congress of the ISRS; 2019 June 9–13; Rio De Janeiro, Brazil, № 17739.

*(Особистий внесок дисертанта: збирання, аналіз та узагальнення результатів дослідження).*

17. Кручок ІВ, Чувашова ОЮ, Грязов АБ. Можливості стереотаксичного радіохірургічного лікування менінгітом задньої черепної ями. В: VIII Національний конгрес з міжнародною участю «Радіологія в Україні»; 2020 липень 1–3; Київ.

(Особистий внесок дисертанта: збирання, аналіз та узагальнення результатів дослідження).

## АНОТАЦІЯ

**Кручок І.В. Стереотаксична радіохіургія менінгіом основи черепа. — Рукопис.**

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук зі спеціальності 14.01.23 — променева діагностика та променева терапія. — Національна медична академія післядипломної освіти ім. П.Л. Шутика МОЗ України, Київ, 2021.

Дисертаційна робота присвячена вирішенню актуальної наукової задачі підвищення ефективності радіохіургічного лікування менінгіом основи черепа.

В дисертаційній роботі на підставі аналізу результатів радіохіургічного лікування 117 пацієнтів з менінгіомами основи черепа та даних післяпроменевого нейровізуалізуючого моніторингу підвищено ефективність результатів радіохіургічного лікування шляхом удосконалення (модифікації) стереотаксичної методики опромінення та обґрунтуванням застосування низькодозового режиму опромінення.

Доведено, що локальний контроль росту менінгіом основи черепа після стереотаксичної радіохіургії для медіані спостереження 43 місяці досягається у 90% випадків, що свідчить про високий показник ефективності методу для лікування даної патології.

В роботі обґрунтовано застосування модифікованої методики опромінення з модуляцією інтенсивності та конформної динамічної ротації (IMRT+MLC Dyn Arc), яка підвищує інтенсивність досягнення довготривалого локального контролю росту пухлини в 1,61 разів в порівнянні з стандартними методиками радіохіургічного опромінення ( $HR=1,61 [1,1; 2,3]$ ) і є предиктором для досягнення ЛК ( $p=0,041$ ).

Встановлено, що кількість хворих після стереотаксичної радіохіургії з показником 90% за шкалою (індексом) Карновського збільшується з 41,9% до 70,9%. Відсутність погіршення функціонального статусу за шкалою (індексом) Карновського після радіохіургічного лікування складає 97% спостережень, у тому числі у 50% хворих має місце покращення функціонального статусу.

Між низькодозовим (призначена доза  $<12,5$  Гр) режимом опромінення та високодозовим (призначена доза  $> 12,5$  Гр) не зареєстровано статистично значущої різниці щодо ефективності досягнення локального контролю росту пухлини ( $p=0,09$ ). Застосування низькодозового режиму опромінення асоціюється із збільшенням частоти регресу опроміненої пухлини після псевдопрогресії 30% проти 5,3% відповідно ( $p=0,04$ ).

В роботі встановлена статистично значуча різниця між групою пацієнтів з великим об'ємом пухлини ( $> 8,3 \text{ см}^3$ ) та групи з меншим об'ємом ( $< 8,3 \text{ см}^3$ ) щодо частоти виникнення псевдопрогресії 21,1% проти 7,4% відповідно ( $p=0,004$ ).

Розроблено діагностичний тест для прогнозування безпечності СРХ згідно якого локалізація пухлини «задня черепна ямка + середня черепна ямка» завжди відповідає високому ризику ускладнень, а найбільш безпечним є варіант, коли

локалізація відповідає середній черепній ямці (найбільш висока чутливість пухлини).

**Ключові слова:** менінгіома, основа черепа, стереотаксична радіохірургія, призначена доза, локальний контроль, методика IMRT+MLC Dyn Arc.

## АННОТАЦІЯ

**Кручок І.В. Стереотаксическая радиохирургия менингиом основания черепа. — Рукопись.**

Диссертация на соискание учёной степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.23 — лучевая диагностика и лучевая терапия. Национальная медицинская академия последипломного образования им. П.Л. Шупика МЗ Украины, Киев, 2021.

Диссертация посвящена решению актуальной научной задачи повышения эффективности радиохирургического лечения менингиом основания черепа.

В диссертационной работе на основании анализа результатов радиохирургического лечения 117 пациентов с менигиомами основания черепа и данных постлучевого нейровизуализирующего мониторинга повышена эффективность результатов радиохирургического лечения путем усовершенствования (модификации) стереотаксической методики облучения и обоснованием применения низкодозового режима облучения.

Доказано, что локальный контроль роста менингиом основания черепа после стереотаксической радиохирургии для медианы наблюдения 43 месяца достигается в 90% случаев, что свидетельствует о высоком показателе эффективности метода для лечения данной патологии.

В работе обосновано применение модифицированной методики облучения с модуляцией интенсивности и конформной динамической ротации (IMRT + MLC Dyn Arc), которая повышает интенсивность достижения длительного локального контроля роста опухоли в 1,61 раз по сравнению со стандартными методиками радиохирургического облучения ( $HR = 1,61 [1,1; 2,3]$ ) и является предиктором для достижения ЛК ( $p=0,041$ ).

Установлено, что количество больных после СРХ с показателем 90% по шкале (индексом) Карновского увеличивается с 41,9% до 70,9%. Отсутствие ухудшения функционального статуса по шкале (индексом) Карновского после радиохирургического лечения составляет 97% наблюдений, в том числе у 50% больных имеет место улучшение функционального статуса.

Между низкодозным (предписанная доза  $<12,5$  Гр) режимом облучения и высокодозным (предписанная доза  $> 12,5$  Гр) не зарегистрировано статистически значимой разницы в эффективности достижения ЛК ( $p=0,09$ ). Применение низкодозного режима облучения ассоциируется с увеличением частоты регресса облученной опухоли после псевдопрогрессии 30% против 5,3% соответственно ( $p=0,04$ ).

В работе установлена статистически значимая разница между группой пациентов с большим объемом опухоли ( $> 8,3 \text{ см}^3$ ) и группы с меньшим объемом

( $<8,3 \text{ см}^3$ ) по частоте возникновения псевдопрогрессии 21,1% против 7,4% соответственно ( $p=0,004$ ).

Разработан диагностический тест для прогнозирования безопасности СРХ согласно которому локализация опухоли «задняя черепная ямка + средняя черепная ямка» всегда соответствует высокому риску осложнений, а наиболее безопасным является вариант, когда локализация соответствует средней черепной ямке (наиболее высокая чувствительность опухоли).

**Ключевые слова:** менингиома, основание черепа, стереотаксическая радиохирургия, предписанная доза, локальный контроль, методика IMRT + MLC Dyn Arc.

## ABSTRACT

**Kruchok Iryna V. Stereotactic radiosurgery for skull base meningiomas.** — Manuscript.

Dissertation for the degree of candidate of Medical Sciences, specialty 14.01.23 — Radiation Diagnosis and Radiation Therapy. — P.L. Shupik National Medical Academy of Post-Graduate Education, Kyiv, Ukraine, 2021.

The dissertation is based on the analysis of the results of treatment of 117 patients who were treated in the period from 2010 to 2014 with stereotactic radiosurgery for skull base meningiomas in the Department of Radioneurosurgery of the State Institution "Institute of Neurosurgery named after. acad. A.P. Romodanov NAMS of Ukraine".

The dissertation is devoted to the decision of an actual scientific problem of increase of efficiency of radiosurgical treatment of meningiomas of a basis of a skull.

In the dissertation, based on the analysis of the results of radiosurgical treatment of 117 patients with skull base meningiomas and post-radiation neuroimaging monitoring data, the effectiveness of radiosurgical treatment results is increased by improving (modifying) stereotactic irradiation techniques and justifying the use low-dose irradiation.

In our material, there were 23 (19,7%) men and 94 (80,3%) women among the patients, ie there was a predominance of women. The average age of patients in general was 53,9 years.

Among the irradiated 119 SBM meningiomas of petroclival localization occurred in 37 (31,1%) cases; meningiomas of the cavernous sinus — in 50 (42%) patients; meningiomas with localization in the area of the pons-cerebellar angle (PCA) were registered in 19 (16%) cases; 13 (10,9%) meningiomas had paracellar localization.

In 21 (17,6%) cases, SRS was performed in patients after subtotal resection of the tumor. The diagnosis of SBM was confirmed histologically in 21 (17,6%) cases after open surgery. In another 98 (82,4%) cases, the diagnosis was established on the basis of long-term history, relevant clinical symptoms, instrumental examination data and neuroimaging studies.

When performing SRS, the mean value of the target volume was 7,41 cm<sup>3</sup> with 95% CI [6,49; 8,34]. The average prescribed dose was 12,55 Gy with 95% CI [12,40; 12,69]. The average value of the relative volume of the target that received PD was 96,2% with 95% CI [95,37; 97,03]. When performing SRS, the maximum dose averaged 14,45 Gy with 95% CI [14,15; 14,76].

Among the techniques used in the performance of SRS, dominated by 70% using irradiation techniques such as the Intensity-modulated radiotherapy (IMRT) and the method of combining irradiation with intensity modulation and conformal dynamic rotation (IMRT + MLC Dyn Arc) at 36% and 34% respectively. in only 4% of cases the method of static conformal irradiation (Conf MLC) was used. Other techniques, such as the technique of irradiation with conformal static fields using collimators of different diameters (Arc cone) and the technique of irradiation with rotation of the gentry and dynamic adjustment of the collimator to the shape of the tumor (Dynamic Arc MLC) were used in 13% of cases each.

The local control (LC) of the growth of the skull base meningiomas after SRS for a median follow-up of 43 months is achieved in 90% of cases, indicating a high efficiency of the method for the treatment of this pathology.

The paper substantiates the use of a modified irradiation technique with intensity modulation and conformal dynamic rotation (IMRT + MLC Dyn Arc), which increases the intensity of achieving long-term LC by 1,61 times compared with standard methods of radiosurgical irradiation [HR = 1.61 [1,1; 2,3]] and is a predictor for achieving LC ( $p=0,041$ ).

The number of patients after stereotactic radiosurgery with a rate of 90% on the scale (index) Karnofski increases from 41,9% to 70,9%. The absence of deterioration of functional status on the scale (index) of Karnofski after radiosurgical treatment is 97% of observations, including 50% of patients have an improvement in functional status.

There was no statistically significant difference between the low-dose (prescribed dose <12,5 Gy) irradiation regimen and the high-dose irradiation regimen (prescribed dose > 12,5 Gy) in terms of the effectiveness of achieving local tumor growth control ( $p=0,09$ ). The use of low-dose irradiation is associated with an increase in the frequency of regression of the irradiated tumor after pseudoprogression of 30% vs. 5,3%, respectively ( $p=0,04$ ).

There was a statistically significant difference between the group of patients with a large tumor volume ( $> 8,3 \text{ cm}^3$ ) and the group with a smaller volume ( $< 8,3 \text{ cm}^3$ ) relative to the incidence of pseudoprogression 21,1% vs. 7,4%, respectively ( $p=0,004$ ).

A diagnostic test has been developed to predict the safety of SRH treatment, shows that the location of the tumor "posterior cranial fossa + middle cranial fossa" always corresponds to a high risk of complications, regardless of the strength of the tumor response to CPH. The safest option is when the localization corresponds to the middle cranial fossa (the highest sensitivity of the tumor).

**Key words:** meningioma, skull base, stereotactic radiosurgery, prescribed dose, local control, method IMRT + MLC Dyn Arc.

#### ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ ТА СКОРОЧЕНЬ

ДЛК	— довгостроковий локальний контроль
ЗЧЯ	— задня черепна ямка
ІК	— індекс Карновського
ЛК	— локальний контроль

ММК	—	мосто-мозочковий кут
МОЧ	—	менінгіоми основи черепа
МРТ	—	магнітно-резонансна томографія
МСКТ	—	мультиспіральна комп'ютерна томографія
ПД	—	призначена доза
СРТ	—	стереотаксична радіотерапія
СРХ	—	стереотаксична радіохіургія
СЧЯ	—	середня черепна ямка
T133	—	зважене по T1 зображення МРТ
T133+Gd	—	зважені по T1 МРТ зображення із застосуванням внутрішньовенного парамагнітного контрастування препаратами гадолінію
ЧН	—	черепні нерви
95% CI [a;b]	—	95% довірчий інтервал з нижньою границею «a» та верхньою «b»
Arc con	—	методика опромінення конформними статичними полями
Dynamic	—	методика опромінення з ротацією гентрі та динамічним налаштовуванням коліматора під форму пухлини
Arc MLC	—	методика опромінення з модуляцією інтенсивності
IMRT	—	модифікована (удосконалена) методика опромінення з модуляцією інтенсивності та конформної динамічної ротації
IMRT + MLC Dyn	—	
Arc	—	
LINAC	—	лінійний прискорювач

ДЛЯ НОТАТОК

## ДЛЯ НОТАТОК

Підписано до друку 17 березня 2021 р.

Формат 60x90<sup>1</sup>/16. Папір офсетний. Друк різографічний.

Кількість умовних друкованих аркушів 0,9

Тираж 100 екз. Замовлення №10008.

Суб'єкт видавничої діяльності занесено до державного реєстру №620049 13.10.2008,  
ПРІНТЦЕНТР, м.Київ, вул. Політехнічна, 16