

НАЦІОНАЛЬНА АКАДЕМІЯ МЕДИЧНИХ НАУК УКРАЇНИ

Державна установа

«Інститут нейрохірургії ім. акад. А.П. Ромоданова НАМН України»

Кваліфікаційна наукова

праця на правах рукопису

КРУЧОК ІРИНА ВОЛОДИМИРІВНА

УДК 616-089: 615.849: 616.714.3-006.328

ДИСЕРТАЦІЯ

СТЕРЕОТАКСИЧНА РАДІОХІРУРГІЯ МЕНІНГІОМ ОСНОВИ


ЧЕРЕПА

14.01.23 — променева діагностика та променева терапія

Подається на здобуття наукового ступеня

кандидата медичних наук

Дисертація містить результати власних досліджень. Використання ідей, результатів і текстів інших авторів мають посилання на відповідне джерело


_____ Кручок І.В.

Науковий керівник:

Чувашова Ольга Юріївна

доктор медичних наук,

старший науковий співробітник

Київ — 2021

АНОТАЦІЯ

Кручок І.В. Стереотаксична радіохірургія менінгіом основи черепа. — Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.23 — променева діагностика та променева терапія. — Державна установа «Інститут нейрохірургії ім. акад. А.П. Ромоданова НАМН України», Київ, 2021.

Дисертаційна робота виконана на основі аналізу результатів лікування 117 хворих, які були проліковані в період часу з 2010 року по 2014 рік за допомогою стереотаксичної радіохірургії з приводу менінгіом основи черепа у відділенні радіонейрохірургії Державної установи «Інститут нейрохірургії ім. акад. А.П.Ромоданова НАМН України». Менінгіоми — найбільш поширені доброякісні пухлини головного мозку. Менінгіоми основи черепа (МОЧ) становлять 35–50% від усіх внутрішньочерепних менінгіом. 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. Виконання тотальної резекції менінгіом даної локалізації пов'язане з досить високими рівнями летальності, інвалідизації та рецидивів 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. Стереотаксична радіохірургія (СРХ) забезпечує: локальний контроль росту пухлини (відсутність прогресування або регрес пухлини); неврологічне збереження та якість життя пацієнта (збереження функції черепних нервів та контроль над неврологічними симптомами або покращення в неврологічному статусі хворих);

альтернативність для соматично-обтяжених і літніх хворих; неінвазивність лікування.

У досліджуваних 117 хворих загалом було опромінено 119 МОЧ, за рахунок 2 випадків опромінення одразу 2 МОЧ у пацієнтів з менінгоматозом головного мозку.

Метою роботи було підвищення ефективності результатів радіохірургічного лікування менінгіоми основи черепа шляхом удосконалення (модифікації) стереотаксичної методики опромінення та застосування низькодозового режиму опромінення.

Серед хворих були 23 (19,7%) чоловіки та 94 (80,3%) жінки, тобто мало місце переважання жінок. Середній вік хворих в цілому становив 53,9 роки [52,7; 55,1]. Середній вік жінок становив 55,8 років [54,7; 56,9], а середній вік чоловіків — 46,6 років [43,2; 50,0].

Дані хворих склалися з наступних показників: ідентифікатор хворого, вік на момент проведення СРХ, стать, індекс Карновського (ІК) до та після СРХ, дата СРХ, локалізація пухлини, об'єм пухлини до СРХ, призначена доза (ПД), максимальна доза (Д max), відсоток об'єму мішені, що отримував ПД ($V\%$ ПД), методика опромінення, дати контрольних нейровізуалізуючих обстежень, розміри та об'єм МОЧ при контрольних МРТ обстеженнях в післяпроменевому періоді.

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. Серед опромінених 119 МОЧ менінгіоми петрокливальної локалізації зустрічались у 37 (31,1%) випадках; менінгіоми печеристого синуса — у 50 (42%) хворих; менінгіоми мосто-мозочкового кута (ММК) визначались в 19 (16%) випадках; параселлярну локалізацію мали 13 (10,9%) менінгіоми.

У 21 (17,6%) випадку СРХ проводилась пацієнтам після часткової резекції пухлини. 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).

Діагноз МОЧ було підтверджено гістологічно в 21 (17,6%) випадках після відкритого хірургічного втручання. У інших 98 (82,4%) випадках діагноз ставився на основі тривалого анамнезу, відповідних клінічних симптомів, даних інструментального обстеження та нейровізуалізуючих досліджень. Неврологічні та нейроофтальмологічні огляди обов'язково проводились до СРХ та через 3, 6, 9, 12, 18, 24, 36, 48 місяців після опромінення. При виникненні або поглибленні неврологічного дефіциту контрольні клінічні огляди були проведені позапланово для виявлення причин погіршення стану пацієнта. До СРХ всім 117 пацієнтам виконано мультиспіральну комп'ютерну томографію (МСКТ) головного мозку та магнітно-резонансну томографію (МРТ) головного мозку з в/в контрастуванням в радіохірургічному режимі. При катамнестичному спостереженні пацієнтів після СРХ МОЧ контрольні МРТ головного мозку з внутрішньовенним контрастуванням проводились через 3, 6, 9, 12, 18, 24, 36 та 48 місяців після опромінення. Оцінка МРТ-динаміки розмірів МОЧ проводилась наступним чином: співставлення максимальних лінійних розмірів у трьох площинах, співставлення об'єму МОЧ до та після опромінення.

При виконанні СРХ середнє значення об'єму мішені становило $7,41 \text{ см}^3$ з 95% СІ [6,49;8,34]. Середня призначена доза дорівнювала 12,55 Гр з 95% СІ [12,40; 12,69]. Середнє значення відносного об'єму мішені, що отримала ПД, склало 96,2% з 95% СІ [95,37; 97,03]. При виконанні СРХ максимальна доза в середньому дорівнювала 14,45 Гр з 95% СІ [14,15; 14,76] (Гр). Серед методик, що застосовувалися при виконанні СРХ, домінували із 70% використанням такі методики опромінення як методика опромінення з модуляцією інтенсивності (IMRT) та методика поєднання опромінення з модуляцією інтенсивності та конформної динамічної ротації (IMRT+MLC

Дун Arc) за частками 36% та 34%; при цьому лише в 4% випадків використовувалась методика статичного конформного опромінення (Conf MLC). Інші методики, такі як методика опромінення конформними статичними полями з використанням коліматорів різного діаметру (Arc cone) та методика опромінення з ротацією гентрі та динамічним підлаштуванням коліматора під форму пухлини (Dynamic Arc MLC) використовувалась у 13% випадках кожна.

Збирання та обробка статистичних даних була здійснена у відповідності до вимог національних (ДСТУ) та міжнародних стандартів (ISO) за модулем «Основні поняття біологічної статистики. Збирання даних» та модулем «Використання різних видів аналізу при проведенні досліджень». Групи, що вивчались у роботі, за основними ознаками відповідають тим даним, які можуть бути досліджені за допомогою методів аналізу виживання Каплана-Мейєра та моделі пропорційних ризиків Кокса. Регрес пухлини, що був зареєстрований після СРХ, розглядався як подія, що є позитивним результатом радіохірургічного лікування. Формалізація була здійснена введенням бінарної змінної, яка відображала ймовірність настання в часі такої позитивної події, як регрес пухлини. Показники локального контролю, визначалися уніваріантним методом Каплана-Мейєра, а для вивчення впливу факторів використовувалися статистичні критерії Гехана-Вилкоксона, F-тест Кокса та тест Кокса-Мантела, Пето & Пето-Вилкоксона, та Лог-Ранк тест. Вплив вибраних в роботі предикторів досліджувався за допомогою моделі пропорційних ризиків Кокса (proportional hazards, PH). Для кількісних показників статистична однорідність груп перевірялася непараметричним критерієм Манна-Уїтні. У випадках прийняття гіпотези щодо нормального розподілу використовувався тест Стьюдента для нерівних дисперсій — критерій Уелча (Welch's t-test). Рішення приймалося на основі порівняння показника p із встановленим рівнем статистичної значущості 5%. Статистичні розрахунки здійснювались за допомогою спеціалізованого програмного забезпечення STATISTICA 64 ver.10.0.1011.0 StatSoft Inc.

Основною метою радіохірургічного лікування є локальний контроль росту пухлини (зменшення або стабілізація розмірів пухлини за даними післяпроменевого нейровізуалізуючого моніторинга). В роботі проведена оцінка ефективності СРХ у відношенні досягнення локального контролю росту МОЧ. Згідно кривої Каплана-Майєра, показник локального контролю росту менінгіом основи черепа після СРХ для медіани спостереження 43 місяці досягається у 90% випадків, що свідчить про високий показник ефективності методу для лікування даної патології.

Доведено, що застосування модифікованої методики опромінення з модуляцією інтенсивності та конформної динамічної ротації (IMRT+MLC Dyn Arc) є предиктором локального контролю росту пухлини ($p=0,041$). Натомість, з рівнем статистичної значущості 5%, не зареєстровано предиктивного впливу на локальний контроль таких коваріат, як вік, стать, індекс Карновського, об'єм пухлини, призначена доза, попереднє хірургічне лікування.

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

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 радіохірургічного 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 ($p=0,04$).

Встановлена статистично значуща 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 лікування, що враховує наступні три критерії: об'єктивну оцінку змін функціонального статусу за індексом Карновського; перенесену псевдопрогресію; динаміку змін в неврологічному статусі, що відображає суб'єктивну оцінку змін неврологічного дефіциту пацієнтом. Було знайдено значення чутливості та специфічності, що дорівнюють 0,72 та відповідають значенню cut-off value = 0,63. Знайдене значення інтерпретувалося як порогове значення ймовірності, вище якої пацієнт з відповідними показниками відповіді пухлини, приналежності до групи $V < 8,3 \text{ см}^3$ та певною локалізацією, був віднесений до групи низького ризику ускладнень після СРХ. Тобто коли значення ймовірності вище ніж 0,63 вважали прогноз щодо виникнення ризиків небезпеки негативним. Ймовірність відсутності ускладнень P розраховувалась за формулою, що побудована на основі логістичної регресії, згідно якої локалізація пухлини «задня черепна яма + середня черепна яма» відповідає високому ризику ускладнень, незалежно від сили реакції пухлини на СРХ. Найбільш безпечним варіантом є локалізація МОЧ в СЧЯ (найбільш висока чутливість пухлини до СРХ).

В роботі визначено покази до СРХ лікування хворих на краніобазальні менінгіоми та визначено місце СРХ в комплексному підході до даної патології, який може бути застосований в якості як самостійного, так і допоміжного до хірургічного методу лікування.

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

SUMMARY

Kruchok Iryna V. Stereotactic radiosurgery for skull base meningiomas. — Qualifying Research Paper as a Manuscript.

Thesis for a candidate degree in medical sciences by specialty 14.01.23 — radiotherapy and radiology. — State institution "Institute of Neurosurgery named after Academician AP Romodanov NAMS of Ukraine", Kyiv, 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". Meningiomas are the most common benign tumors of the brain. Skull base meningiomas (SBM) account for 35–50% of all intracranial meningiomas. The pathology affects the most able-bodied population, and as a result is an important social problem. The maximum incidence is in the sixth decade of life, ie in patients with concomitant somatic pathology. Performing total resection of meningiomas of this localization is associated with fairly high levels of mortality, disability and recurrence due to hard-to-reach localization, close proximity of the tumor to important vascular and nervous structures, dense consistency and pronounced blood supply to the tumor, and often infiltrative growth. Stereotactic radiosurgery provides: local control of tumor growth (no tumor progression or regression); neurological preservation and quality of life of the patient (preservation of cranial nerve function and control of neurological symptoms or improvement in the neurological status of patients); alternative for somatically burdened and elderly patients; non-invasive treatment.

A total of 119 SBM were irradiated in the 117 patients, due to 2 cases of irradiation of 2 SBM at once in patients with meningomatosis of the brain.

The aim of the work was to increase the effectiveness of the results of radiosurgical treatment of meningiomas of the skull base by improving

(modifying) the stereotactic method of irradiation and justifying the use of 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 [52,7; 55,1]. The average age of women was 55,8 years [54,7; 56,9], and the average age of men — 46,6 years [43,2; 50,0].

Data on patients consisted of such indicators as patient ID, age at the time of stereotactic radiosurgery (SRS), sex, Karnofski index before and after SRS, date of SRS, tumor volume before SRS, tumor location, prescribed dose (PD), maximum dose, percentage of target volume which received PD (V% PD), irradiation technique, dates of control neuroimaging examinations, sizes and volume of SBM at control MRI examinations during post-radiation monitoring.

Of the 119 SBM in 49 (41,2%) cases, meningiomas were localized within the middle cranial fossa (MCF), in 41 (34,5%) — posterior cranial fossa (PCF); sub-supratentorial spread (in MCF and PMF) was observed in 29 (24,4%) cases. 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 paracellular localization.

In 21 (17,6%) cases, SRS was performed in patients after subtotal resection of the tumor. According to histological examination and according to the WHO classification (2007), in 6 cases typical meningioma (G I) was determined, in 13 — atypical meningioma (G II), in 2 patients anaplastic meningioma (G III) took place.

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.

Otoneurological and neuroophthalmologic examinations were performed before SRS and 3, 6, 12, 18, 24, 48 months after irradiation. If neurological deficits occur or worsen, follow-up clinical examinations were performed outside the

established plan to determine the causes of the patient's deterioration. Prior to SRS all 117 patients underwent multislice computed tomography (MSCT) of the brain and magnetic resonance imaging (MRI) of the brain with intravenous contrast in radiosurgical mode. In the follow-up of patients after SRS for SBM, control MRI of the brain with intravenous contrast was performed 3, 6, 9, 12, 18, 24, 36 and 48 months after irradiation. The MRI dynamics of SBM dimensions was assessed both by comparing the maximum linear dimensions in the three planes and by comparing the SBM volume before and after irradiation, ie volumetrically.

When performing SRS, the mean value of the target volume was 7,41 cm³ 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 collection and processing of statistical data was carried out in accordance with the requirements of national (National Standard of Ukraine) and international standards (ISO) module "Basic concepts of biological statistics. Data collection" and the module "Using different types of analysis in research". The groups studied in the work, according to the main features, correspond to the data that can be investigated using the methods of Kaplan-Meier survival analysis and the Cox model of proportional risks. The detected regression of the tumor after SRS is considered as an event that can be registered as a positive result of

radiosurgical treatment. Observations in which SBM regression was not recorded, or the patient died of causes unrelated to the study disease, or the connection with the patient was lost were considered censored. Formalization is carried out by introducing a binary variable that reflects the probability of occurrence in time of such a positive event as tumor regression. Indicators of local control were constructed by the Kaplan-Meier method, and to study the influence of factors in this case used statistical criteria of Hehan-Wilcoxon, F-test Cox and Cox-Mantel test, Peto & Peto-Wilcoxon, and Log-Rank test. The influence of selected predictors (predictors) was also studied using the model of proportional hazards Cox (proportional hazards, PH). For quantitative indicators, the statistical homogeneity of the groups was checked by the nonparametric Mann-Whitney test, and for categorical variables, the Yelttts-corrected chi-square test was used. In cases where the hypothesis of a normal distribution was accepted, the Student's test for unequal variances, the Welch's t-test, was used. The decision was made by comparing the indicator p with the level of statistical significance of 5% established in the work. To ensure caution, the conclusions used statistical calculations for the worst test, the statistics of which are given in the paper. Statistical calculations were performed using specialized software STATISTICA 64 ver.10.0.1011.0 StatSoft Inc.

The main purpose of SRS is to achieve local control of tumor growth (reduction or stabilization of tumor size according to post-radiation neuroimaging monitoring). The paper evaluates the effectiveness of SRS in achieving local control of growth of the skull base meningiomas. According to the Kaplan-Mayer curve, the rate of local control 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.

It is proved that the use of a modified irradiation technique with intensity modulation and conformal dynamic rotation (IMRT + MLC Dyn Arc) is a predictor of local control of tumor growth ($p=0,041$). Instead, with a level of statistical significance of 5%, no predictive effect on local control of such

covariates as age, sex, Karnofski index, tumor volume, prescribed dose, previous surgical treatment was registered.

Developed and implemented a modified technique of irradiation with intensity modulation and conformal dynamic rotation (MRT + MLC Dyn Arc) increases the intensity of long-term local control of tumor growth by 1,61 times compared to standard methods of radiosurgical irradiation.

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, which takes into account the following three criteria: an objective assessment of changes in functional status according to the Karnovsky index; postponed pseudoprogression; dynamics of changes in neurological status, which reflects the subjective assessment of changes in neurological deficit by the patient. Sensitivity and specificity values equal to 0,72 and corresponding to cut-off value = 0,63 were found. The value found is interpreted as the threshold value of the probability above which a patient with appropriate tumor response rates, belonging to group V

<8,3 cm³ and a certain localization, can be attributed to a group of low risk of complications after CFS. That is, when the probability value is higher than 0,63, we consider the forecast of the risk of danger to be negative. The probability of no complications P is calculated by the formula based on logistic regression, which 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).

The dissertation identifies indications for SRS treatment of patients with skull base meningiomas and identifies the place of SRS in a comprehensive approach to this pathology, which can be used as both stand-alone and adjunctive to surgical treatment.

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

СПИСОК РОБІТ, ОПУБЛІКОВАНИХ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Чувашова ОЮ, Кручок ІВ. Стереотаксическая радиохирургия петрокливальных менингиом. Український нейрохірургічний журнал. 2012;2:62-65. Доступно на: http://nbuv.gov.ua/UJRN/Unkhj_2012_2_14
2. Чувашова ОЮ, Кручок ІВ. Стереотаксична радіохірургія менингіом печеристого синуса. Український нейрохірургічний журнал. 2013;3:39-42. Доступно на: http://nbuv.gov.ua/UJRN/Unkhj_2013_3_9
3. Кручок ІВ, Чувашова ОЮ, Вербова ЛМ. Роль стереотаксичної радіохірургії в лікуванні хворих з приводу менингіом задньої черепної ямки. Український нейрохірургічний журнал. 2014;4:32-36. Доступно на: http://nbuv.gov.ua/UJRN/Unkhj_2014_4_7
4. Кручок ІВ, Чувашова ОЮ, Вербова ЛМ, Грязов АБ. Лінійний прискорювач Trilogy з підведенням низьких доз опромінення в стереотаксичній радіохірургії менингіом основи черепа. Український нейрохірургічний журнал. 2015;3:54-57. Доступно на: http://nbuv.gov.ua/UJRN/Unkhj_2015_3_12
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 безпечність стереотаксичної радіохірургії на лінійному прискорювачі у хворих з менингіомами краніобазальної локалізації. Український 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).
7. Чувашова ОЮ, Колесник СП, Рудиця ВІ, Земскова ОВ, Кручок ІВ, винахідники. ДУ «Інститут нейрохірургії ім. акад. А.П. Ромоданова НАМН України», патентовласник. Спосіб проведення радіохірургічного лікування хворих на позамозкові краніобазальні пухлини. Патент України на корисну модель №UA 89077U. 2014 квітень 10

8. Чувашова ОЮ, Кручок ИВ. Эффективность стереотаксической радиохирургии при менигиомах петрокливальной локализации. В: Тези Конференції нейрохірургів України „Досягнення нейрохірургії останнього десятиріччя” в рамках міжнар. мед. форуму „Інновації в медицині – здоров’я нації”; 2012 верес. 26–27; Київ. К.; 2012, с. 105.

9. Чувашова ОЮ, Кручок ИВ. Эффективность стереотаксической радиохирургии при краниобазальных менигиомах. В: Матеріали V з’їзду нейрохірургів України; 2013 черв. 25-28; м. Ужгород. Ужгород; 2013, с. 202.

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

11. Кручок ИВ, Чувашова ОЮ, Вербова ЛН. Роль стереотаксической радиохирургии в лечении больных с менигиомами 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.

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.

13. Кручок ИВ, Чувашова ОЮ, Вербова ЛМ. LINAC стереотаксична радіохірургія з підведенням низьких доз опромінення менингітом 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.

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.

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.

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: 14th Congress of the ISRS; 2019 June 9–13; Rio De Janeiro, Brazil, № 17739.

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

ЗМІСТ

	Стор.
ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ	21
ВСТУП	23
РОЗДІЛ 1. СТЕРЕОТАКСИЧНА РАДІОХІРУРГІЯ МЕНІНГІОМ ОСНОВИ ЧЕРЕПА (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)	32
РОЗДІЛ 2. МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ	63
2.1. Загальна характеристика хворих досліджуваних груп	63
2.2. Описові статистичні характеристики групи хворих, що досліджується	74
2.3. Покази та протипокази до проведення стереотаксичної радіохірургії	75
2.4. Нейровізуалізуючі методи дослідження головного мозку до стереотаксичної радіохірургії	76
2.5. Стереотаксична радіохірургія на лінійному прискорювачі «Trilogy»	77
2.6. Характеристики стереотаксичної радіохірургії	84
2.6.1. Об'ємні показники мішені до стереотаксичної радіохірургії	84
2.6.2. Призначена доза на край пухлини при плануванні стереотаксичної радіохірургії	86
2.6.3. Об'єм мішені, який отримав призначену дозу при плануванні стереотаксичної радіохірургії	88
2.6.4. Максимальна доза при плануванні стереотаксичної радіохірургії	90
2.6.5. Характеристики застосованих методів опромінювання	91
2.7. Динамічний контроль у післяпроменевому періоді	93
2.8. Статистичні методи та моделі, що використовувались для обробки отриманих результатів дослідження	94

2.8.1. Перевірка статистичних гіпотез	96
РОЗДІЛ 3. ЛОКАЛЬНИЙ КОНТРОЛЬ ПІСЛЯ РАДІОХІРУРГІЧНОГО ЛІКУВАННЯ У ХВОРИХ НА МЕНІНГІОМИ ОСНОВИ ЧЕРЕПА	105
3.1. Показник локального контролю росту пухлин	105
3.1.1. Розрахунки дескриптивних статистик та медіан часу спостереження для довгострокового локального контролю	109
3.1.2. Аналіз впливу факторів на рівень локального контролю росту пухлини	111
3.1.3. Дослідження кількісних факторів методом пропорційних ризиків Кокса	117
3.2. Динаміка зміни розмірів та об'єму пухлини після стереотаксичної радіохірургії	122
3.3. Динаміка характеристик МР-сигналу, накопичення контрасту пухлиною та ступеню компресії після стереотаксичної радіохірургії	125
3.4. Клінічні випадки з досягненням локального контролю після стереотаксичної радіохірургії менінгіом основи черепа	126
РОЗДІЛ 4. ОЦІНКА БЕЗПЕЧНОСТІ СТЕРЕОТАКСИЧНОЇ РАДІОХІРУРГІЇ МЕНІНГІОМ ОСНОВИ ЧЕРЕПА	135
4.1. Поняття безпечності стереотаксичної радіохірургії для менінгіом основи черепа	135
4.2. Оцінка безпечності стереотаксичної радіохірургії	135
4.2.1. Критерій А. Об'єктивна оцінка динаміки змін у функціональному статусі за індексом Карновського	138
4.2.2. Критерій В. Наявність псевдопрогресії	142
4.3. Оцінка функціонального стану хворих та показники до та після лікування	149
4.3.1. Функціональний стан хворих	149
4.3.2. Неврологічний статус хворих до та після лікування	150

4.3.3. Перифокальний набряк у хворих до та після лікування	151
4.4. Клінічний випадок псевдопрогресії після стереотаксичної радіохірургії менінгіом основи черепа	152
РОЗДІЛ 5. ДІАГНОСТИЧНИЙ ТЕСТ ДЛЯ ПРОГНОЗУВАННЯ БЕЗПЕЧНОСТІ РАДІОХІРУРГІЧНОГО ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ З МЕНІНГІОМАМИ ОСНОВИ ЧЕРЕПА	155
5.1. Інтегральна оцінка безпечності стереотаксичної радіохірургії	155
5.2. Прогноз з використанням інтегрального показника безпечності лікування	156
АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ	162
ВИСНОВКИ	166
ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ	168
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ЛІТЕРАТУРНИХ ДЖЕРЕЛ	170
ДОДАТОК А	189
ДОДАТОК Б	194
ДОДАТОК В	202

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

ДЛК	—	довгостроковий локальний контроль
ГН	—	гамма ніж
ЗЧЯ	—	задня черепна яма
ІК	—	індекс Карновського
КТ	—	комп'ютерна томографія
ЛК	—	локальний контроль
ММК	—	мосто-мозочковий кут
МОЧ	—	менінгіоми основи черепа
МРТ	—	магнітно-резонансна томографія
МСКТ	—	мультиспіральна комп'ютерна томографія
ПД	—	призначена доза
ПТ	—	променева терапія
СРТ	—	стереотаксична радіотерапія
СРХ	—	стереотаксична радіохірургія
СЧЯ	—	середня черепна яма
T133	—	зважене по T1 зображення МРТ
		зважені по T1 МРТ зображення із застосуванням
T133+Gd	—	внутрішньовенного парамагнітного контрастування препаратами гадолінію
T233	—	зважене по T2 зображення МРТ
ТМО	—	тверда мозкова оболона
ЧН	—	черепні нерви
95% CI [a;b]	—	95% довірчий інтервал з нижньою границею «а» та верхньою «b»
Arc con	—	методика опромінення конформними статичними полями
Dynamic Arc MLC	—	методика опромінення з ротацією гентрі та динамічним налаштуванням коліматора під форму

		пухлини
IMRT	—	методика опромінення з модуляцією інтенсивності
IMRT +		модифікована (удосконалена) методика опромінення
MLC Dyn	—	з модуляцією інтенсивності та конформної
Arc		динамічної ротації
LINAC	—	лінійний прискорювач

ВСТУП

Актуальність теми. Менінгіоми основи черепа — позамозкові, в більшості доброякісні (90%) повільно зростаючі пухлини мозкових оболонок, що походять із клітин арахноїдендотелія, що вистилає тверду і павутинну оболонки основи черепа під базальною поверхнею головного мозку від даху орбіти до великого потиличного отвору. Менінгіоми — найбільш поширені доброякісні пухлин головного мозку, питома вага яких становить від 15 до 30% всіх первинних інтракраніальних пухлин [1–5, 142]. Менінгіоми основи черепа (МОЧ) становлять від 35 до 50% від всіх внутрішньочерепних менінгіом з частотою захворюваності 1,3 до 8,3 випадків на 100,000 населення [6–11]. МОЧ — пухлини, що чітко відокремлені від оточуючих мозкових структур, клінічна симптоматика яких насамперед обумовлена компресією черепних нервів (ЧН) та стовбура головного мозку. Оскільки МОЧ характеризуються повільним ростом з поступовим наростанням клінічної симптоматики, такі пацієнти пізно звертаються за медичною допомогою (в середньому, цей період складає від 3 до 5 років від моменту появи клінічної симптоматики до постановки діагнозу) [11–13].

Ця патологія уражає найбільш працездатний прошарок населення, що обумовлює важливий медико-соціальний аспект проблеми. Максимальна захворюваність на МОЧ визначається на шостому десятилітті життя (медіана віку на момент встановлення діагнозу становить 65 років), тобто у пацієнтів вікової групи, які мають підвищені ризики, пов'язані із супутньою соматичною патологією [8, 9]. У жінок менінгіоми зустрічаються в 1,5–3 рази частіше, ніж у чоловіків [9, 14, 15].

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 менінгіом даної локалізації пов'язане з досить високими рівнями летальності, інвалідизації та рецидивів [16–19]. Рівень післяопераційної летальності становить від 0% до 13%, рівень інвалідизації — 13–56%, частота рецидивів складає від 12% до 91% (25% на 10 рік після тотальної резекції) [9, 18, 19].

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 (СРХ) [20, 21]. СРХ забезпечує контроль росту (відсутність прогресування або регрес) пухлини, збереження функції черепних нервів та покращення в неврологічному статусі хворих на МОЧ. Крім того, СРХ є єдиною альтернативою для соматично-обтяжених і літніх хворих [9].

Локальний контроль (ЛК) росту пухлини (відсутність прогресії) при МОЧ досягається у 85–100% пацієнтів на 5 рік після СРХ та 67–100% на 10 рік спостереження після СРХ; 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% [17–19, 22–28]. За даними літератури, показники локальних рецидивів на 2, 5, 10 та 15 рік після СРХ МОЧ становлять 1,5%, 3%, 6,6% та 6,6% відповідно [29].

F.Y. Moraes та C. Chung (2017) у великому огляді літератури при аналізі 10 досліджень СРХ менінгіом краніобазальної локалізації 1 ступеню шкали ВООЗ, вказали на високий рівень досягнення ЛК, який становив на 5 та 10 роки спостереження 89,7–99% та 79–83% відповідно при медіані спостереження 46–86 місяців. Токсичність, пов'язана з лікуванням, зокрема післяпроменевої некроз, виникнення або прогресування черепно-мозкових невропатій, зниження рівня пам'яті, дефіцит функцій мозочка, порушення чутливості тіла, симптоматичний набряк після СРХ реєструвались в середньому менш ніж в 10% випадків (діапазон, 1–17%). На основі ретроспективних серій високі показники ЛК досягались при призначеній дозі

12–16 Гр, при 50–80% охопленню мішені ізодозною лінією, залежно від методики опромінення при СРХ [9, 28]. F.Y. Moraes та C. Chung вказали, що в найбільшій серії від R.M. Starke та ін. проаналізовано 255 МОЧ та надані результати лікування при середньому періоді спостереження 78 місяців, середній призначеній дозі 14 Гр і ЛК росту пухлини 96% та 79% на 5 і 10 роки спостереження [9, 28].

Щодо менінгіом 2 ступеня злоякісності за класифікацією ВООЗ висвітлено 8 невеликих серій СРХ, яка проводилась після первинної СРХ, радіотерапії або при рецидивах після хірургії. Медіана або середній період спостереження складав 26–82 місяці, середня доза СРХ становила 12,4–18 Гр, рівень ЛК росту пухлини на 5 рік спостереження склав від 58 до 83% для трьох вказаних вище досліджень. Найбільша серія СРХ для пацієнтів із менінгіомами 3 ступеня злоякісності за класифікацією ВООЗ, повідомляла про результати лікування 50 пацієнтів, з яких 40% пацієнтів мали рецидивні менінгіоми (незважаючи на попередню дистанційну променевою терапію (ПТ) з сумарною вогнищевою дозою 54,0 Гр). Медіана спостереження складала 38 місяців, 5-річний рівень ЛК становив 40% [9, 28].

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 (ПД $\leq 12,5$ Гр) з високкодозовим (ПД $\geq 12,5$ 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 проводилась 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 краніобазальних 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 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 безпечність 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 радіохірургічного 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 радіохірургічного 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 радіохірургія (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 ($ПД \leq 12,5$ 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 радіохірургічного 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 радіохірургічного лікування хворих з МОЧ з урахуванням локалізації процесу.

Практичне значення одержаних результатів. Впроваджено в клінічну практику лікування хворих на МОЧ нову модифікацію радіохірургічного 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, Земскова ОВ, Кручок ІВ. Патентовласник — ДУ «Інститут нейрохірургії ім. акад. А.П. Ромоданова НАМН України». Спосіб проведення радіохірургічного 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 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); 15th World Congress of Neurosurgery “One World, One Neurosurgery” (Korea, Seoul, 2013); конгресі Російської асоціації радіологів «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); 14th 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 204 сторінках друкованого тексту, ілюстрована 32 рисунками, містить 54 таблиці. Список використаних літературних джерел містить 161 посилання, з них 19 — кирилицею та 142 — латиницею.

РОЗДІЛ 1

СТЕРЕОТАКСИЧНА РАДІОХІРУРГІЯ МЕНІНГІОМ ОСНОВИ ЧЕРЕПА (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)

Менінгіоми — це повільно зростаючі пухлини, які зазвичай виникають із клітин павутинної оболони, які оточують і проростають до твердої мозкової оболонки (ТМО), і тому ці пухлини можуть виникати в різних анатомічних ділянках центральної нервової системи. МОЧ являють собою особливу проблему для ПТ через їх близькість до стовбура мозку, зорового апарату та ряду ЧН, створюючи ризик розвитку симптомів у міру прогресування пухлини та більший ризик функціональної токсичності після місцевих методів лікування, таких як хірургічне втручання та опромінення [30].

Вперше термін «менінгіома» був введений Н. Cushing в 1922 році [14]. З 1940 по 1960 роки у вітчизняній літературі використовувався термін «арахноендотеліома», що був введений Л.І. Смирновим та вказував на походження пухлини з клітин арахноїдальних відщеплень [31]. В Державній установі «Інститут нейрохірургії імені акад. А.П. Ромоданова НАМН України» проблемі вивчення анатомії та лікування менінгіом завжди приділялась особлива увага [3, 31–40].

Менінгіоми посідають перше місце серед всіх вперше виявлених первинних пухлин центральної нервової системи [14]. Частота виявлення менінгіом складає 36,6% (для гліом — 33%) [41]. Щорічно в США виявляється близько від 1,3 до 8,3 менінгіом на 100 000 населення [6, 7]. При цьому в країнах з широким охопленням населення нейровізуалізуючими дослідженнями до 70% менінгіом виявляються випадково [6].

МОЧ становлять 35–50% усіх внутрішньочерепних менінгіом з частотою захворюваності 5 випадків на 100,000 населення [8, 10].

У жінок менінгіоми зустрічаються в 1,5–3 рази частіше, ніж у чоловіків [14, 15]. Максимальна захворюваність на менінгіоми визначається на

шостому десятилітті життя (медіана віку на момент постановки діагнозу становить 65 років) [6, 8, 9].

МОЧ можуть локалізуватися в передній черепній ямці, середній черепній ямці (СЧЯ), задній черепній ямці (ЗЧЯ) [11–13, 22, 42].

Менінгіоми розташовуються переважно інтракраніально. Основні локалізації та їхня частота наведені в табл. 1.1 [43].

Таблиця 1.1

Частота виявлення базальних менінгіом головного мозку щодо їх локалізації

Анатомічна ділянка	Частота виявлення, %		
	H. Cushing і співавт.	F. DeMonte і співавт.	M. Rohringer і співавт. (за КТ)
Фалькс/парасагітально	23	25	22
Конвекситально	17	19	34
Крила основної кістки	17	17	17
Ольфакторна ямка	9	8	3
Пагорбок турецького сідла/супраселярно	9	9	3
ЗЧЯ	7	8	8
Намет мозочка	6	3	4
Хребетний канал	6	—	—
Інтравентрикулярно	2	1–2	5
СЧЯ / Меккелева порожнина	2	4	—
Великий потиличний отвір	3	1–2	1
Оболонка зорового нерва/орбіта	3	1–2	2
<i>torcular herophili</i>	—	3	—

Менінгіоми слід розглядати як спонтанні пухлини, що не успадковуються. На цей момент не виявлено жодних расових чи географічних факторів, пов'язаних з ризиком розвитку менінгіом [6, 14, 43].

Єдиною встановленою причиною розвитку менінгіом є іонізуюче випромінювання. Поява пухлин через багато років відноситься до стохастичних ефектів радіації [26]. Вбачається зв'язок між ростом менінгіом та жіночими статевими гормонами. Менінгіоми частіше виявляються у жінок у постменопаузі, можуть маніфестувати під час вагітності, у ряді випадків асоціюються з раком молочної залози [6]. Роль черепно-мозкової травми у розвитку менінгіом дискутується [6].

Менінгіоми відповідно до класифікації Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ) поділяються на 3 ступеня злоякості. До першого ступеня належать такі гістологічні варіанти менінгіоми: менінготеліоматозна, фіброзна (фібробластична), змішаної будови, псамомматозна, ангіоматозна, мікрокістозна, секреторна, з лімфоплазмоцитарними інфільтратами, метапластична. До другого ступеня за ВООЗ належать хордоїдна, світлоклітинна і атипична менінгіоми. Папілярна, рабдоїдна та анапластична менінгіоми відносяться до 3 ступеня злоякості і володіють найбільш агресивною поведінкою і/або високою здатністю до рецидиву. З цих менінгіом з документально підтвердженим ступенем за класифікацією ВООЗ 81,1% становлять менінгіоми I ступеня (типові), 16,9% — II ступеня (атипові) і 1,7% — III ступеня (анапластичні) [6]. Середній час подвоєння об'єму пухлини залежить від гістології і становить 425 днів (139–1045) для I ступеня, 178 днів (34–551) — для II, і 205 (30–472) для III [44].

Вибір оптимальної тактики щодо ведення менінгіоми багато в чому залежить від правильного уявлення про біологію цих пухлин — їхнього природного перебігу, темпів росту, ймовірності рецидивування.

У багатьох дослідженнях показано, що випадково виявлені внутрішньочерепні менінгіоми ростуть повільно, а пацієнти не відчують симптомів протягом тривалого періоду спостереження [44–47]. Кілька спостережних досліджень показали лінійний темп зростання 2–4 мм/рік для безсимптомної менінгіоми [14]. При чому природний темп росту МОЧ повільніший ніж менінгіом іншої локалізації [48].

J.V. Hunter та співавтори опублікували результати нейровізуалізуючого спостереження 34 нелікованих петроклівальних менінгіом за середній період 44,5 місяці. Дослідження показало, що 88% менінгіом збільшились в розмірах з середнім об'ємним темпом приросту 2,38 см/рік [49].

В дослідженні J. Kuratsu і співавторів серед 63 пацієнтів у 43 (68%) не було зафіксовано росту пухлини при середньому періоді спостереження — 36,6 місяців, а у тих, що залишилися 20 пацієнтів відмічено ріст пухлини із середньою швидкістю — 2,4 мм/рік при середньому періоді спостереження — 27,8 місяців [45]. Автори виявили, що менінгіоми з кальцифікатами (за даними комп'ютерної томографії (КТ)) менш схильні до росту, що було підтверджено в інших дослідженнях [44, 46]. Y. Yoneoka і співавтори виявили, що ймовірність росту пухлини значно вище у пацієнтів молодого віку і при великому об'ємі пухлини на момент встановлення діагнозу [47].

M. Nakamura і група оцінювали абсолютний ріст (см³/рік), відносний ріст (%/рік) і час подвоєння пухлини у 47 пацієнтів з випадково виявленими менінгіомами [46]. При середньому періоді спостереження 43 місяці 6 (12,8%) пацієнтів пройшли хірургічне лікування, решта — спостерігалися. Абсолютний ріст склав 0,03–2,2 см/рік (в середньому 0,8 см/рік), відносний ріст — 0,48–72,8%/рік (в середньому 14,6%/рік), а час подвоєння — 1,27–143,5 років (21,6 років у середньому). При цьому у 27 пацієнтів (66%) швидкість абсолютного росту пухлини не перевищувала 1 см/рік. Також автори відзначили велику швидкість росту пухлин у пацієнтів молодше 60 років у порівнянні пацієнтами старшого віку [43, 44, 46]. Для кращої оцінки динаміки та швидкості росту менінгіоми були розроблені різні стратегії такі як лінійна оцінка (2D) проти об'ємної (3D), але жодна із них не є стандартом [50, 51].

Менінгіоми розрізняються біологічною поведінкою, а саме темпами росту та схильністю до рецидивування. Швидке зростання, високий інвазивний потенціал, схильність до рецидиву зустрічаються не тільки в злоякісних варіантах, але і в доброякісних [43].

Для визначення тактики у неоперованих пацієнтів мають значення вік пацієнта, динаміка симптомів і нейровізуалізаційні дані.

За відсутності гістологічної верифікації можливо встановлення діагнозу на підставі даних анамнезу, неврологічного, нейроофтальмологічного та нейровізуалізаційних досліджень.

Менінгіоми можуть маніфестувати вогнищевою симптоматикою, епілептичними нападами, підвищенням внутрішньочерепного тиску або виявляться, як випадкова знахідка. Повільний ріст з поступовим наростанням клінічної симптоматики обумовлюють пізні звернення пацієнтів з базальними менінгіомами (в середньому 3–5 років від моменту перших симптомів до постановки діагнозу). Виникнення/прогресування клінічної симптоматики пов'язано з підвищенням внутрішньочерепного тиску, залученням в патологічний процес черепно-мозкових нервів, компресією мозочка, стовбура головного мозку [9, 11–13].

Виявлені при обстеженні симптоми повністю залежать від локалізації патологічного процесу і фактично не специфічні для даної пухлини. Для менінгіом характерним є тривале існування симптоматики до постановки діагнозу та/або початку лікування. У частини пацієнтів менінгіоми можуть бути випадковою знахідкою, виявленої при проведенні КТ або МРТ з приводу інших захворювань (травма, судинні захворювання головного мозку та ін.). У цій ситуації у пацієнтів може не бути ні скарг, ні симптомів, пов'язаних з пухлиною. В табл. 1.2 представлені симптоми, виявлені у пацієнтів з МОЧ за даними різних досліджень [43].

Симптоми менінгіом основи черепа [43]

Симптоми		С. F. Litre і співав.	Н. Dufour і співав.	М. Brell і співав.	У. Iwai і співав.
Диплопія	III ЧН	50	35	57	21
	IV ЧН		6,5		5
	VI ЧН		19		26
Цефалгія		19,5	—	20	—
Екзофтальм		30	—	13	—
Тригемінальний больовий синдром		34	16	40	42
Оніміння на обличчі		—		—	
Зорові порушення		57	58	47	21
Ураження VII ЧН		—	6,5	10	2
Зниження слуху		—	6,5	—	5
Епісиндром		—	—	3,3	—
Хиткість		—	—	10	5

Комп'ютерна томографія (КТ) і МРТ — основні дослідження в діагностичному комплексі при підозрі на позамозкові краніобазальні пухлини мозку. При проведенні КТ без контрастного підсилення 60–75% менінгіом мають гіперденсний сигнал. Крім того, при КТ без контрастного підсилення можна побачити надлишкову кальцифікацію різних розмірів (дрібні, великі, аж до кальцифікації всієї пухлини), дифузну або вогнищеву у вигляді піщинок, грудочок, обідка. Кальцифікати виявляються в 20–30% випадків. У 10% випадків зустрічаються повністю петрифіковані менінгіоми. КТ дозволяє оцінити зміни прилеглих до пухлини кісток: гіперостоз (досить типове для МОЧ потовщення та ущільнення підлеглих кісткових структур), деструкцію, інвазію, гіперпневматизація прилеглої пазухи. У 90% випадків менінгіоми інтенсивно (до 40–45 одиниць Хаунсфілда) і однорідно накопичують контрастну речовину [43, 52–54].

Доброякісна менингіома характеризується певним набором нейровізуалізаційних характеристик, які відзначаються при дослідженнях різних модальностей і визначаються характером росту даної пухлини [43, 55, 56]:

- позамозкове новоутворення, яке має широку основу, звернену до ТМО та кістки, що прилягає;
- походить з ТМО та розташовується між мозком і кістковими структурами, зміщує прилеглі відділи головного мозку, лікворні простори і судини;
- конвексимальні менингіоми часто мають округлу або овальну форму; МОЧ зазвичай мають більш складну форму;
- має чітку межу з прилеглою речовиною мозку;
- часто відзначається потовщення й ущільнення кісткових структур, що прилягають — гиперостоз, який добре виявляється при порівнянні симетричних ділянок; набагато рідше відзначається остеолізис;
- при менингіомах виявляються кальцифікати у стромі пухлини;
- зазвичай менингіоми мають гомогенний вигляд як при МРТ, так і при КТ;
- менингіоми інтенсивно і гомогенно накопичують контрастну речовину (при МРТ і КТ) за рахунок відсутності в капілярах менингіом гематоенцефалічного бар'єру, типового для мозкових капілярів;
- рідко (8–23%) гомогенний вид може порушуватися внаслідок нерівномірності кровопостачання, крововиливів, мікрокіст, некрозів;
- у частині випадків (60%), частіше при конвексимальних менингіомах і набагато рідше при МОЧ (при КТ і МРТ), виявляється перифокальний набряк, вираженість якого не має чіткої залежності від розміру пухлини та її характеру;
- при МРТ виявляється симптом "дурального хвоста" — потовщення і контрастування з прилеглих до пухлинного вузла мозкових оболонок.

Численні фахові публікації свідчать про те, що МРТ з внутрішньовенним контрастуванням є стандартом діагностики при даній патології, що дозволяє не лише встановити розміри пухлини, особливості її топографії, взаємовідношення зі стовбуром мозку і мозочковими структурами, оцінити ступінь їх стиснення і зміщення, а й визначити структуру пухлини, встановити залучення крупних венозних колекторів в пухлину. МРТ практично із 100% специфічністю та чутливістю діагностує менінгіоми, навіть при пухлинах дуже малих розмірів. Променева семіотика менінгіом добре вивчена [43, 54, 56–61]. Типовими сигнальними характеристиками менінгіом на МРТ є: ізоінтенсивний (в 50% випадків) або незначно гіперінтенсивний (в 35–40% випадків) МР-сигнал на T233, та ізоінтенсивний (в 60–90% випадків) або інколи дещо гіпоінтенсивний (10–40%) щодо сірої речовини головного мозку МР-сигнал на T133 [43, 61, 62]. Зазвичай, контури пухлини рівні і чіткі. Як правило, менінгіоми інтенсивно і однорідно накопичують парамагнетик за рахунок відсутності гематоенцефалічного бар'єру в капілярах менінгіоми. Пухлина має широку основу, що прилягає до ТМО. У 60–72% випадках менінгіом виявляють двобічний дуральний хвіст, який є смужкою двостороннього накопичення контрасту, що оточує основну масу пухлини [54]. У разі утворення звапнень, кістозно-некротичних змін, пухлина дає гетерогенний сигнал. У 80% випадків виявляється лікворна щілина по зовнішньому контуру пухлини. Характерною ознакою позамозкових пухлин є наявність анатомічних структур між пухлиною і деформованою мозковою речовиною [54, 56]. Перераховані КТ- та МРТ-ознаки є типовими для менінгіом і в 80% випадків дають можливість встановити діагноз без необхідності проведення біопсії для гістологічної верифікації пухлини. МР-ангіографія дозволяє точно оцінити взаємовідношення функціонально-важливих артеріальних судин з пухлиною і виявляє судини, що кровопостачають пухлину.

При ангіографічному дослідженні виявляється рясне кровопостачання менінгіоми, які отримують кров, як з оболонкових артерій, так і з піальних

гілок артерій інтракраніального басейну. При цьому виявляється досить специфічний патерн наповнення судин (раннє виражене капілярне контрастування, що зберігається і в венозній фазі). Велике значення ангіографія має при плануванні операції.

Якщо на підставі наявної інформації діагноз залишається неясним — обговорюється питання про проведення оперативного втручання з метою верифікації новоутворення. Варто зазначити, що окрім прямої операції з проведенням трепанації, для новоутворень основи черепа, можливі менш травматичні способи отримання гістологічного матеріалу. По-перше, при поширенні пухлини в основну пазуху, порожнину носа або турецьке сідло, можлива трансназальна біопсія [63]. При розповсюдженні пухлини в порожнину орбіти можливе отримання гістологічного матеріалу шляхом пункції [64]. Ще один оригінальний підхід — біопсія новоутворень з локалізацією в ділянці печеристого синуса через овальний отвір [65–67]. Застосування сучасних технологій нейронавігації і стереотаксису роблять методику пункційної біопсії новоутворень основи черепа високоінформативною і порівняно безпечною. При цьому частота ускладнень входить у порівняння з такою при звичайній стереотаксичній біопсії [66, 68].

Основні підходи до лікування менінгіом включають спостереження в динаміці, радикальну хірургічну операцію, радикальну або часткову хірургічну операцію з подальшою ПТ та лише ПТ [69–71].

Показання до лікування повинні бути індивідуальними та враховувати такі фактори, як вік, коморбідність, тривалість життя, рішення пацієнта, гістологічний ступінь, молекулярні фактори, місце розташування пухлини та ступінь резекції.

Різноманітні методи лікування менінгіом переслідують дві основні мети — вплив на клінічну симптоматику та зміну природного перебігу захворювання.

Доброякісний та повільний природний перебіг МОЧ створює умови для тривалого консервативного спостереження безсимптомних менінгіом.

Хворий з менінгіомою невеликих розмірів, з вираженою петрифікацією, безсимптомним перебігом та для якого пухлина стала випадковою знахідкою при нейровізуалізуючому дослідженні, навряд чи потребуватиме активного лікування та, скоріше, потребуватиме тривалого моніторингу [72]. При цьому такі ознаки як діаметр пухлини ≥ 3 см, перитуморальний набряк, вік < 60 років, відсутність кальцифікації, гіперінтенсивність ураження на T2 ЗЗ суттєво корелюють з ризиком прогресування менінгіоми [73–75].

МОЧ характеризуються глибинним розташуванням, залученням в пухлину ЧН, магістральних судин, щільною консистенцією, рясним кровопостачанням, інфільтративним характером росту і спаяністю з анатомічними структурами. Пухлини цієї локалізації часто важко піддаються тотальній резекції через обмежений хірургічний доступ та інтимну асоціацію з критичними нервово-судинними структурами [17]. Мікрохірургія традиційно вважається лікуванням вибору для більшості симптоматичних МОЧ, хоча частота рецидивів може досягати 25% через 10 років після тотальної резекції [18]. Частота рецидивів може бути значно більшою після субтотальних резекцій [17, 18]. Крім того, хірургічна резекція несе значний ризик пошкодження ЧН, особливо у випадках, що стосуються локалізації в ділянці печеристого синуса, рівень післяопераційної захворюваності коливається в межах від 30 до 40% [18, 19].

Видалення менінгіом з залученням дурального синуса, кровоносних судин або ЧН, особливо при менінгіомах що походять з клиновидного відростка, печеристого синуса, турецького сідла пов'язані з високим ризиком для хірургічного втручання [76]. Петроклівальна ділянка — це місце, де сходяться ЧН, кавернозний синусовий сегмент внутрішньої сонної артерії, базилярна артерія, верхня мозочкова артерія і задня мозкова артерія. Менінгіоми турецького сідла, як правило, залучають зоровий нерв та передню мозкову артерію. Ці складні структури часто обвивають поверхню пухлини і щільно прилягають до неї. Нейроанатомічне розташування диктує хірургічний підхід до менінгіом [15, 70].

З часу публікації основної роботи Д. Сімпсона, метою оперативного лікування менінгіом була максимальна резекція. Д. Сімпсон визначив 5 ступенів резекції, що були пов'язані з різними показниками рецидиву. Повнота хірургічного видалення послідовно була визначена як важлива прогностична ознака, а успішність хірургічного лікування, у вигляді досягнення ЛК росту пухлини, безпосередньо залежить від ступеня резекції пухлини [77–80]. Зокрема, в дослідженні А. Nanda загальний показник рецидивів пухлини для резекції Сімпсона I, II, III та IV ступенів становили 5%, 22%, 31% та 35% відповідно [81].

В роботі R.O. Mirimanoff і співавторів при тривалому катамнестичному спостереженні 225 пацієнтів, прооперованих з приводу менінгіом різних інтракраніальних локалізацій, 5-, 10- і 15-річна безрецидивна виживаність склала 93%, 80% і 68% при тотальному видаленні менінгіом і 63%, 45% і 9% — при частковому, відповідно [82].

У ранніх роботах частота тотального видалення менінгіом ділянки печеристого синуса досягала 80% [83, 84]. Висока радикальність видалення в цих серіях супроводжувалася значною частотою ускладнень (до 38%) і смертністю (до 9%). Ускладнення виникали переважно внаслідок пошкодження ЧН та судинних структур. Серед ускладнень були відзначені поява чи посилення нейропатії II, III, IV, V та VI ЧН, геміпарези і геміплегії, мовні порушення, епізоди ліквореї. Нейроофтальмологічне обстеження пацієнтів після подібних операцій підтвердило високу частоту погіршення зорової (до 30%) і окоорухової (до 100%) функцій [85].

Пізніше були сформовані критерії, що визначають можливість радикального видалення менінгіом медіальних відділів СЧЯ. Основним фактором, що перешкоджав повному видаленню, є включення в пухлину внутрішньої сонної артерії [86, 87]. Менінгіоми печеристого синуса не тільки охоплюють внутрішню сонну артерію, а й інфільтрують її стінку [88]. За рахунок ретельного відбору пацієнтів в останніх роботах вдалося значно знизити частоту ускладнень (до 16–18%) і уникнути летальних наслідків. В

залежності від критеріїв відбору пацієнтів частота тотального видалення склала 20% і 63,2% [86, 87].

Значний внесок у зниження частоти ускладнень внесли хірургічний мікроскоп, технологія нейронавігації, інтраопераційний нейрофізіологічний моніторинг, інтраопераційна візуалізація, адаптивна гібридна хірургія та кавітаційні ультразвукові аспіратори, що значно покращили рівень успішності операції [15, 141]. Однак й досі є проблематичним повністю видалити пухлини, які тісно прилягають до венозних синусів або нервово-судинних структур основи черепа без серйозних ускладнень [15, 25, 43]. В даний час субтотальна резекція приймається все частіше нейрохірургами як стратегія збереження цілісності вен та нервової функції [15].

Відбулася зміна парадигми в бік «консервативної» хірургії МОЧ [86, 90]. Мета лікування — контроль росту пухлини і зменшення симптомів, а не тотальне видалення пухлини [13]. Консервативний підхід також передбачає відмову від хірургічного втручання при явному перевищенні ризику над очікуваною користю від операції.

Все частіше використовуються наступні покази для хірургічного втручання при МОЧ [43, 90]:

- декомпресія ЧН з метою покращення функціонального результату;
- зменшення об'єму пухлини для подальшого проведення радіохірургічного лікування;
- отримання гістологічного діагнозу;
- екзентерація кавернозного синуса, включаючи ВСА, у пацієнтів з відсутністю зору і вираженим порушеннями окорухових функцій при неуспішності попередніх хірургічних втручань і методів ПТ.

Консервативна хірургічна тактика передбачає проведення променевого лікування після субтотального видалення з метою запобігання продовженого росту пухлини [86, 91].

У хірургічних серіях частота покращення функції ЧН — 14–25%, включає в себе результати променевого лікування, яке частина пацієнтів отримувала у післяопераційний період [43, 84, 86].

ПТ МОЧ має певні потенційні переваги перед традиційними хірургічними підходами. Субтотальна резекція з подальшим ад'ювантним опроміненням може зменшити хірургічну захворюваність (інвалідизацію), зберегти неврологічну функцію, і потенційно може забезпечити кращий контроль росту пухлини. СРХ як самостійне лікування може дати результати, подібні до резекції за Сімпсоном ступеня I для менінгіом малих та середніх розмірів [92]. ПТ із застосуванням традиційно фракціонованої зовнішньої ПТ або СРХ, як правило, розглядається як первинна терапія, коли ризики перевищують переваги хірургічної резекції через супутні захворювання пацієнта або якщо повна тотальна резекція неможлива через локалізацію (близькість до важливих критичних структури). Ад'ювантна ПТ після хірургічного втручання рекомендується при пухлинах 3 ступеня та в окремих випадках пухлин 1 або 2 ступеня. Метою променевого лікування є зупинка або стабілізація росту пухлини з метою мінімізації прогресування симптомів. Впровадження модульованої за інтенсивністю ПТ (IMRT) та однофракційного підходу СРХ зіграли важливу роль у поліпшенні терапевтичного співвідношення опромінення МОЧ, забезпечивши підведення конформних доз опромінення для охоплення дозою об'єму пухлини, не пошкоджуючи при цьому навколишні нормальні тканини [5, 71, 93–96].

В основі променевих методів лікування лежить дія іонізуючого випромінювання на тканини і клітини. При опроміненні клітини фотонним пучком велика частина фотонів взаємодіє з молекулами води, в результаті чого відбувається утворення швидкого електрона, йона водню H^+ і вільного гідроксильного радикала $OH\cdot$. Електрони і гідроксильні радикали пошкоджують ДНК, що призводить до репродуктивної клітинної загибелі під час клітинного циклу чи до апоптозу у відповідь на пошкодження ДНК. Крім

прямого впливу на пухлинні клітини додатковим механізмом є індукція склеротичних процесів в судинах пухлини [97].

Багато з доброякісних пухлин головного мозку, в тому числі менінгіоми, складаються з непроліферуючих диференційованих пухлинних або стромальних клітин. В цих пухлинах частка проліферуючих клітин може бути дуже невелика, тому регрес пухлини після опромінення дуже повільний або може взагалі не бути. Як наслідок при багатьох доброякісних пухлинах ефект ПТ полягає в зупинці росту новоутворення і стабілізації неврологічних симптомів [43].

Всі пухлини та нормальні органи і тканини мають внутрішню радіобіологічну характеристику — коефіцієнт α/β . Він відображає внесок разових летальних впливів і суми сублетальних впливів в загибель клітини після опромінення [43]. Менінгіоми характеризуються невисоким коефіцієнтом $\alpha/\beta = 2,7-3,85$ Гр (при розрахунках зазвичай використовують середнє значення — 3,3 Гр) [98]. Даний коефіцієнт відображає чутливість тканини до фракціонування. У разі менінгіоми низький α/β означає, що фракціонування не має переваги перед СРХ стосовно забезпечення контролю росту пухлини [43].

При дистанційному опроміненні застосовують два види іонізуючого випромінювання: енергію тканинам може передавати потік фотонів з енергією 6–15 МеВ або потік частинок (протонів, нейтронів, електронів і ін.). Найбільш розповсюдженим є фотонне опромінення.

Розрізняють два види дистанційного опромінення: разове і фракційне, що в свою чергу характеризуються різними ступенями точності та конформності. До разового прецизійного високодозового дистанційного опромінення, з високою конформністю, відносять СРХ. Однак застосування безрамкової фіксації з використанням стереотаксичної маски дозволяє проводити СРХ в декілька сеансів [99, 100]. Фракційне високоточне дистанційне опромінення, з високою конформністю, включає СРТ в стандартному режимі та режимі гіпофракціонування та СРТ з модуляцією

інтенсивності випромінювання. Фракційне дистанційне опромінення, з обмеженою точністю та конформністю, це конвекційна ПТ в стандартному режимі опромінення.

За точністю опромінення підрозділяється на конвенційне і стереотаксичне конформне опромінювання. Стереотаксис — це методика точного наведення на ціль у тривимірному просторі. Під конформністю зазвичай розуміють відповідність форм дозового розподілу та мішені.

Конвекційна ПТ — одна з найбільш простих і старих методик [101]. При конвекційній ПТ опромінення здійснюється кількома пучками зазвичай розташованими в одній площині. Планування опромінення виконується у двовимірному просторі на підставі виконаних рентгенограм. При проведенні конвекційної ПТ опроміненню піддаються значні об'єми нормальних тканин за рахунок відносно невисокої точності і конформності.

Більш досконала методика — стереотаксичне конформне опромінення включає в себе фіксацію пацієнта і подальше наведення, а також планування на підставі МРТ і КТ у тривимірній системі координат з підведенням випромінювання з різних площин і кутів [101]. Конформність досягається різними шляхами: за рахунок множинних ізоцентрів з сферичним дозовим розподілом на апараті "Gamma Knife" (Elekta), за рахунок безлічі ковзаючих пусків на апараті "Cyber Knife" (Accuray), за рахунок відповідності профілю пучка формі пухлини на лінійних прискорювачах, таких як "Novalis" (Varian), "Primus" (Siemens), "Synergy" (Elekta) та інших. Така методика дозволяє підводити до пухлини ефективну дозу зі значним зниженням променевого навантаження на нормальні тканини.

Опромінювання з модуляцією інтенсивності (IMRT) — наступний етап розвитку апаратів для ПТ. При IMRT відбувається зміна інтенсивності випромінювання всередині кожного пучка, що дозволяє збільшити конформність і селективність при опроміненні мішеней складної форми з безпосереднім контактом з критичними структурами [5].

Всі описані вище методи стереотаксичної ПТ можуть застосовуватися у вигляді режиму стандартного фракціонування, гіпофракціонування або гіперфракціонування.

Радіохірургія — еталон стереотаксичного конформного опромінення. Стереотаксична радіохірургія — одна з методик ПТ, яка полягає в прецизійному одноразовому опроміненні патологічного вогнища високою дозою іонізуючого випромінювання з метою досягнення бажаного біологічного ефекту в мішені при мінімальному впливі на навколишні тканини за рахунок високого градієнта дози. Точність опромінення при СРХ становить десятки частки міліметра.

Протягом більш як 2 десятиліть гамма-ніж (ГН) та лінійний прискорювач (LINAC) широко використовуються в радіохірургічному лікуванні МОЧ та забезпечують однаково ефективні результати лікування [102].

Менінгіоми є особливо придатні пухлини для лікування методом СРХ для досягнення тривалого ЛК росту пухлини з мінімальною захворюваністю та максимальними функціональними результатами, оскільки вони часто малі за розмірами на момент постановки діагнозу, чітко обмежені, точно визначаються за допомогою КТ або МРТ [18, 19, 24].

Першочергова роль радіохірургії — контроль малих добре обмежених (окреслених) уражень при збереженні функції оточуючих тканин мозку та сусідніх черепних нервів. Основні категорії хворих, для яких може бути СРХ розглянута як стратегія первинного або вторинного лікування, це: хворі з протипоказанням до проведення хірургічної операції, пацієнти з пухлинами малого розміру або резидуальною пухлиною після її часткової резекції, хворі з менінгіомами печеристого синуса та рецидивуючою менінгіомою [25].

Менінгіоми часто трапляються у літніх пацієнтів, чії супутні захворювання можуть підвищувати хірургічні або анестезіологічні ризики. Тобто під категорію пацієнтів, яким не може бути проведене хірургічне лікування підпадають хворі літнього віку з супутньою соматичною

патологією, а також ті, у яких застосування анестезії пов'язано з високим ризиком. В таких випадках радіохірургія є первинною [25].

У молодих пацієнтів метою первинного лікування є при можливості видалення пухлини хірургічним шляхом, комбінація хірургічного втручання та СРХ або лише СРХ, оскільки це забезпечує кращі довгострокові результати, ніж консервативне динамічне спостереження. Однак залежно від очікуваної тривалості життя та соматичного статусу пацієнта, зупинка росту пухлини є розумною метою і для пацієнтів похилого віку. Пацієнтам літнього віку, у яких проведення загальної анестезії через соматичний статус неможливе, метод радіохірургії є єдиною альтернативою активного лікування. Крім того, радіохірургія є методом вибору для тих пацієнтів, які не бажають переносити операцію [25].

Для менінгіом невеликих розмірів (середній діаметр < 3 см) або залишкової МОЧ, СРХ забезпечує високі показники ЛК росту пухлини [23, 25, 93]. Ретроспективне дослідження результатів лікування 5300 хворих на менінгіоми, поданих з 15 центрів показало, що показники ЛК на 5 і 10 роки були 95,2–97% та 88,6–94% відповідно [103].

Крім того, менінгіоми неасоційовані з перифокальним набряком або ті, що супроводжуються мінімальним набряком, при умові відсутності підвищеного внутрішньочерепного тиску та вираженого неврологічного дефіциту підходять для проведення радіохірургії. Для великих МОЧ (середнього діаметру > 3 см) або з локалізацією в критичних місцях, повідомляється, що СРХ забезпечує показники стійкого ЛК росту пухлини при низькому рівні захворюваності, порівняні із показником захворюваності після фракціонованої ПТ, а, отже, може бути безпечним способом лікування як після хірургії, так і як первинне лікування у пацієнтів із супутніми соматичними захворюваннями. Кілька серій продемонстрували, що доброякісні МОЧ з об'ємом пухлини не менше як 10 см^3 асоціюються з вищим показником частоти рецидивів, виникнення набряку та появою перманентного неврологічного дефіциту, що свідчить про те, що ці пухлини

повинні спочатку бути прооперовані для усунення мас-ефекту, а потім піддаватись СРХ. Зменшення пухлини шляхом хірургічної резекції перед радіохірургічним втручанням призводить до переваг для проведення СРХ [23, 25, 93, 104].

Менінгіоми, що локалізовані в печеристому синусі та навколо нього, важко видаляються через високий ризик розвитку нервово-судинних захворювань та ушкоджень, особливо якщо вони залучають ЧН, внутрішню сонну артерію (ВСА) або гіпофіз [23, 93, 105, 106]. Радіохірургія, через свій високий рівень контролю пухлини та мінімальний рівень захворюваності, виявилась ефективним та безпечним методом лікування. Через високий рівень хірургічної захворюваності та високий показник ефективності радіохірургії, первинна СРХ є оптимальним методом вибору при менінгіомах печеристого синуса діаметром <3 см. Однак потрібно розрізняти менінгіоми суто печеристого синуса та менінгіоми бічної стінки печеристого синуса, останні є резектабельні і чудово видаляються хірургічним шляхом [23, 25, 93, 105, 106].

У випадках, коли є невеликий об'єм залишкової пухлини мостомозочкового кута (ММК), який не видалений, щоб зберегти функції обличчя та слуху, СРХ можна використовувати для лікування резидуальної частини. На додаток до цих показів, ще кілька ситуацій можуть вважатися оптимальними для проведення СРХ як первинного методу в окремих випадках. Оптимальне лікування петрокливальних менінгіом залишається суперечливим, деякі автори аргументують основним лікуванням резекцію при невеликих пухлинах з ад'ювантною радіохірургією для зменшення частоти рецидивів, оскільки повторна операція є технічно складною [107]. Інші визначають, що первинна тотальна резекція можлива лише у меншості випадків, а отже, і первинна СРХ є найкращою початковою стратегією лікування [106]. Петрокливальна менінгіома майже завжди локалізована медіально до п'ятого ЧН і щільно прилягає до павутинної оболони стовбура мозку. Однак, досвідом авторів, видалення пухлини можливо переднім або

заднім петрозальним підходом, або комбінацією обох. Будь-яка залишкова пухлина лікується за допомогою радіохірургічного методу для запобігання росту та рецидивів [106].

Менінгіоми великого потиличного отвору, які уражають хребтову артерію або черепні нерви також піддаються частковій резекції, за залишковою пухлиною можуть спостерігати (у молодих здорових пацієнтів) або проліковувати за допомогою методу СРХ (особливо у пацієнтів старшого віку) [107]. При рецидивуючих менінгіомах великого потиличного отвору, радикальна операція не завжди можлива, оскільки операція може призвести дефіциту ІХ та Х пар ЧН та вимагати тривалого перебування в лікарні. У цих випадках СРХ є кращим методом лікування через дуже низький ризик ускладнень. Нарешті, радіохірургія може бути використана для лікування злоякісних менінгіом, хоча деякі вважають фракціоновану ПТ кращим варіантом лікування цих менінгіом вищого ступеня злоякісності [27, 132, 136, 137]. Таким чином, СРХ є ефективною первинною альтернативою хірургічній резекції доброякісних МОЧ малого та середнього розміру та як допоміжна терапія для зменшення ризику розвитку рецидиву пухлини та рівня хірургічної захворюваності (інвалідизації) [93].

На відміну від різноманітності показів до СРХ, існують лише кілька відносних протипоказів до СРХ МОЧ. До речі, в епоху збільшення доступності МРТ виявлені невеликі безсимптомні пухлини слід лікувати консервативно [104]. Довга історія перебігу доброякісних менінгіом, яка може тривати до 10 років, свідчить що рутинно рекомендованим є клінічне та рентгенологічне спостереження людей похилого віку з обмеженими фізичними можливостями, у яких є менінгіома, яка навряд чи спричинить загострення хвороби або призведе до смерті [19].

Щодо асимптомних менінгіом публікації останніх років свідчать про високі показники досягнення ЛК після СРХ та забезпечення неврологічного збереження пацієнта [20, 108, 109]. Зокрема в дослідженні S. Pikiš та інших у всіх 40 пацієнтів з асимптомними менінгіомами було досягнуто ЛК росту

пухлини після СРХ на ГН через 5 років катamnестичного спостереження. З них зменшення об'єму пухлини відзначено в 62,5% (25/40) випадках і у 37,5% (15/40) він залишався стабільним. Лише у 3% випадків був зареєстрований новий перманентний неврологічний дефіцит [20]. А. Gupta та співавтори опублікували свої результати лікування 122 асимптомних менінгіом у 117 пацієнтів з рівнем ЛК росту пухлини 97% та 94,4% на 5 рік та 10 рік відповідно [108]. Це робить метод СРХ розумною стратегією лікування асимптомних менінгіом.

Коли ризик СРХ є неприпустимо високим, наприклад, при великих пухлинах або таких, що знаходяться в межах 2–4 мм від критичних структур (наприклад, зоровий апарат або стовбур мозку), інший спосіб, такий як СРТ є потенційно кращим методом лікування [17, 23, 43]. У випадках МОЧ малого та середнього розміру (в середньому діаметром <3 см), що супроводжуються неврологічною симптоматикою можливо кращою стратегією лікування є хірургічна декомпресія з наступним проведенням СРХ на залишкову частину пухлини [23, 93, 104, 110]. Рекомендується хірургічна резекція у пацієнтів із наростаючим неврологічним дефіцитом, а особливе занепокоєння приділяється швидко прогресуючій втраті зору через стиснення мозку, стовбура мозку або зорового апарату. Пацієнти з перифокальним набряком перед лікуванням також повинні пройти таку операцію, оскільки ризик наростання набряку у післяпроменевому періоді та появи перманентного неврологічного дефіциту більший при СРХ ніж первинній хірургічній резекції. СРХ новоутворень об'ємом > 10 см³ асоціюється з нижчими показниками контролю росту пухлини і вищою захворюваністю, з ускладненнями після СРХ до 13% [25, 111]. Пацієнтам з нетиповими для менінгіом ознаками за результатами нейровізуалізуючих досліджень спочатку варто пройти операцію для отримання гістологічної верифікації пухлини [25].

Плануючи лікування СРХ, МРТ є найбільш корисним для визначення пухлини, але КТ дозволяє проводити пряме вимірювання ослаблення фотонів

тканиною, що необхідно для розрахунку точної необхідної для лікувального ефекту дози. Таким чином, для менінгіом менших та середніх розмірів, комбіноване використання КТ та МРТ найкраще, оскільки воно надає найбільшу інформацію для оптимального лікування. Визначення оптимальної ПД повинно враховувати об'єм пухлини, близькість до органів ризику (критичних структур) та попереднє опромінення [24, 106]. Враховуючи, що МОЧ розташовані в ділянці, що включає критичні структури (наприклад, ЧН, стовбур мозку, малі та великі судини, венозні пазухи та структури внутрішнього вуха), необхідне ретельне планування для забезпечення конформності ізодози, яка повністю покриває пухлину при мінімальному рівні впливу на навколишні структури [24, 110, 112].

Середні дози опромінення 12, 12,6 і 13 Гр на МОЧ корелювали з 5-річним показником виживаності без прогресування (PFS) — 98,5%, 97,9% та 93% відповідно [19, 23, 29]. W. Kreil та співавтори [19] повідомили про низький рівень ускладнень, що становив від 2,5 до 4% при граничній дозі від 12 до 14 Гр; Y. Iwai та ін. повідомили про 6% частоту ускладнень і 10-річний показник виживаності без прогресування у 86% пацієнтів, які отримували дози від 8 до 12 Гр [17]. Ці результати свідчать про те, що доза на межі пухлини має бути 18 Гр для менінгіом діаметром <1 см, 16 Гр для діаметрів пухлини від 1 до 3 см і від 12 до 14 Гр для діаметру пухлини > 3 см [23, 106]. Невеликі пухлини отримують більшу дозу на край пухлини через більш круте падіння градієнту радіації при менших об'ємах. Враховуючи, що інвазія дурального хвоста зазвичай розповсюджується на 1–2 мм поза пухлиною, перші кілька міліметрів сусідньої ТМО слід також оконтурити, тобто включити в мішень опромінення [23].

Частково опромінені пухлини частіше рецидивують. Огляд радіохірургічного лікування менінгіом печеристого синуса при опроміненні ПД 14 Гр забезпечує показник ЛК близько 100%, на відміну від тих, що опромінені лише 10–12 Гр з рівнем ЛК 80% [25]. В іншому дослідженні дози <12 Гр були пов'язані із більш низьким рівнем ЛК, тоді як дози >16 Гр були

пов'язані із посиленням набряків без поліпшення рівня ЛК росту пухлини, з особливим ризиком для менінгіом передньої черепної ями і парасагітальними менінгіомами [25]. Кондзьолка та його колеги також виявили, що граничні дози >15 Гр не забезпечують кращого рівню ЛК росту пухлини [104]. Таким чином, виявляється, що граничні дози між 12 і 16 Гр забезпечують найкращий баланс між високим рівнем ЛК з прийнятною післяпроменевою токсичністю [17, 23, 25]. На додаток до цих загальних міркувань, конкретні міркування стосуються необхідності враховувати при плануванні СРХ променеве навантаження на критичні структури, зокрема стовбур мозку, ЧН, гіпофіз та судини.

Різні класи ЧН мають різну толерантність до опромінення. Спеціальні сенсорні нерви (наприклад, зоровий нерв) здатні витримувати дози від 8 до 10 Гр при мінімальному граничному рівні ризиків, тоді як соматичні еферентні нерви (наприклад, окоруховий нерв) може витримувати дозу, що перевищує 20 Гр [17, 19, 23, 24, 110, 102]. Трійчастий нерв має поріг толерантності до опромінення 19 Гр, і сьомий і восьмий ЧН, що залучені до складу менінгіоми не повинні піддаватися дозі опромінення >12 Гр [23, 25, 106]. А. Morita та співавтори спостерігали частоту дисфункцій трійчастого нерва 13% та 7% при дозах > 19 Гр та < 19 Гр, відповідно до печери Меккеля [25]. Тому слід використовувати коліматори малих пучків для слухового проходу та для частини печеристої пазухи поблизу зорового нерва або хіазми [110]. Менінгіома ЗЧЯ повинна отримувати максимум від 12 до 16 Гр [106].

Через тендітну структуру зорового апарату і підвищений ризик неврологічних пошкоджень, пов'язаних з хірургічною резекцією, СРХ може забезпечити збереження зору у пацієнтів з менінгіомами, що включають або межують з зоровим апаратом [17, 105, 107]. Для первинного радіохірургічного лікування оптимальним є ситуація, коли пухлина локалізується в межах 2 мм від зорового апарату, при відповідному розмірі пухлини. Максимальна доза опромінення від 8 до 10 Гр зазвичай використовуються для зорових структур [106]. Радіаційно-індукованої

нейропатії зорового нерва, можливо, можна уникнути за допомогою опромінення дозою для зорових шляхів до 10 Гр [17, 113]. При дозах від 10 до 15 Гр частота радіаційно-індукованої оптичної нейропатії досягає 26,7%, а при дозах 15 Гр, захворюваність зростає до 77,8%. Захворюваність, пов'язана з дефіцитом зорового нерва і спричинена радіацією повідомляється в діапазоні від 1,1% до 1,3% випадках для дози на зоровий нерв <12 Гр і <8 Гр з максимальною дозою 13 Гр, відповідно [25, 110].

Стовбур мозку може переносити максимальну дозу 15 Гр, хоча така доза ризикує пошкодити слуховий та лицевий нерви. Таким чином, високі граничні дози опромінення обмежені для менінгіом ММК та петроклиивальної локалізації. Збереження функції стовбура мозку досягається легше, коли є простір між пухлиною і бічною поверхнею стовбура мозку. Пацієнти з безсимптомним перебігом і без компресії стовбура мозку добре підходять для радіохірургічного лікування, при якому пухлина може повільно відступати від поверхні стовбура мозку [110].

Судинні ускладнення після радіохірургічного втручання, що включають ішемію та крововиливи, виникають у 1,1–2,3% випадків [25]. Дози опромінення > 25 Гр збільшують ризик оклюзії. S.L. Stafford та ін. зареєстрували постійний неврологічний дефіцит в результаті ушкодження ВСА (стеноз та оклюзія) у 2 з 66 пацієнтів (3%) з менінгіомами печеристого синуса, опромінені дозою >25 Гр при СРХ [114]. Судинні пошкодження печеристого синуса трапляються рідко, але повідомлялося про це виникнення до 60 місяців після лікування [25].

Хоча СРХ асоціюється з меншою частотою перманентного неврологічного дефіциту у порівнянні з мікрохірургічною резекцією, необхідно взяти до уваги кілька міркувань щодо безпечності методу [93]. Неврологічні симптоми після радіохірургічного втручання зазвичай виникають протягом перших 2–3 років і частіше зустрічаються після лікування менінгіом печеристого синуса та петроклиивальних менінгіом [25, 104]. Значна токсичність спостерігається в <5% випадків [93]. Фактори, що

впливають на потенційну токсичність після радіохірургії включають первинну або супутню терапію (включаючи ПТ, хіміотерапію та/або хірургічне втручання), індивідуальні фактори (наприклад, вік чи супутні захворювання) та ідіосинкратичні реакції [113]. Найбільш поширеним побічним ефектом СРХ є виникнення набряку як наслідок інвазії в мозок, пошкодження гематоенцефалічного бар'єру та вивільнення запальних цитокінів від пошкоджених пухлинних клітин після впливу високих доз радіації [115]. Набряки частіше виникають при невеликих менінгіомах, тоді як великі пухлини можуть бути пов'язані з набряком, якщо вони піддаються навіть низьким дозами опромінення [106, 115]. У дослідженні 50 МОЧ 6% мали перифокальні набряки; 2% з них були симптоматичними [25]. Фактори, що роблять пацієнтів більш схильними до розвитку перифокального набряку після лікування: (1) наявність попереднього неврологічного дефіциту, (2) пухлина об'ємом $> 10 \text{ см}^3$, (3) ПД $> 16 \text{ Гр}$, (4) вік > 60 років, (5) жодної попередньої операції, (6) перифокальний набряк до радіохірургічного втручання та (7) пухлини в передній черепній ямці [25, 115]. Враховуючи, що перитуморальний набряк має тенденцію виникати після 3 місяців, якщо буде проведено друге опромінення, це слід робити принаймні через 3 місяці після першого.

Ризик невдалого радіохірургічного лікування підвищений при пухлинах, що мають вищий ступінь злоякісності за ВООЗ та для тих пацієнтів, які перенесли попередню операцію [25]. Рецидивуючий ріст пухлини після СРХ, який може статися в тривалий проміжок часу (до 14 років) після лікування, як правило, агресивний, і тому було запропоновано, щоб усі пацієнти, які перенесли СРХ спостерігалися після лікування > 10 років після радіохірургії [116]. Одна з переваг СРХ полягає в тому, що повторна додаткова радіохірургія для лікування пухлини може бути запропонована без додаткових ризиків захворюваності, пов'язаної з лікуванням.

Ризик радіаційно-індукованих пухлин, особливо у пацієнтів при доброякісних ураженнях є потенційним, але не типовою небезпекою [25].

Ризик СРХ для МОЧ низький (<1 на 1000) через обмежений об'єм радіаційного опромінення та малого числа фракцій опромінення [26, 25, 104]. Злоякісна трансформація після радіохірургії частіше є наслідком природного перебігу хвороби, а не результатом самої радіохірургії [17]. Спостереження після радіохірургічного лікування доброякісних менінгіом повинно включати спостереження за допомогою проведення МРТ головного мозку з в/в контрастуванням через 6 і 12 місяців, а потім раз на рік [23].

СРХ може бути співставлений з хірургічною резекцією з точки зору ефективності [29, 93]. Частота неврологічного покращення або стабільності після СРХ коливається в межах від 62 до 96% за даними літератури [25, 28, 32, 35, 91, 99, 100, 117]. В.Е. Pollock та S.L. Stafford повідомили, що майже у третини пацієнтів з менінгіомами печеристого синуса, та пов'язаною з пухлиною нейропатією ЧН, після СРХ зареєстровано поліпшення в неврологічному статусі [118]. Зокрема, у дослідженні D. Ruess та ін. при опроміненні 116 пацієнтів з менінгіомами печеристого синуса ПД 12,6 Гр у 26,7% пацієнтів спостерігалось поліпшення в неврологічному статусі. При цьому рівень ЛК росту пухлини склав 98% через 2 і 5 років і 90% через 10 років після СРХ [119].

Р.Н. Roche та його колеги повідомили, що СРХ, на відміну від хірургічного втручання, забезпечує перевагу у відновленні окоорухового нерва при петрокливальних менінгіомах або менінгіомах печеристого синуса [120]. Радіохірургія МОЧ з використанням системи «Гамма ніж» продемонструвала рівень контролю від 82 до 100% у період спостереження >6 років, із частотою появи нового неврологічного дефіциту від 0 до 27%. Подібні дослідження з використанням LINAC дали подібні результати показника досягнення ЛК росту пухлини від 92 до 100% з неврологічними ускладнення в діапазоні від 4,7 до 24% [25]. Ці показники ЛК росту пухлини подібні до таких для повністю резектованих менінгіом малих або невеликих розмірів, а також безсимптомних МОЧ.

В дослідженні К. Gousias та ін. розглянута роль агресивної резекції в сучасній тактиці ведення хворих з менінгіомами з наведенням рівня безрецидивної виживаності на 5 та 10 роки 92,6% та 86% відповідно [121]. Хірургічну резекцію порівнювали із СРХ як основною опцією лікування у двох ретроспективних серіях. М.Е. Linskey та колеги обстежили 74 пацієнта з менінгіомами, з яких лікували 38 (51%) за допомогою СРХ та 35 (47%) проведено хірургічне втручання [25]. Результатом радіохірургії є частота ЛК росту пухлини 97%, з одним рецидивом протягом періоду спостереження та 5% випадків перманентного неврологічного дефіциту, у порівнянні з 93% рівнем ЛК та 8,5% випадків перманентного неврологічного дефіциту в хірургічній групі. В.Е. Pollock та його колеги вивчали результати лікування 188 доброякісних менінгіом малого розміру, з приводу яких проведена резекція різного ступеню (126 пухлин) або застосована лише радіохірургія (62 пухлини) [25]. 7-річна безрецидивна виживаність (PFS) для радіохірургії та резекції I ступеня Сімсона були еквівалентні (95% та 96% відповідно); рецидиви були більше поширені в хірургічній групі (12% проти 2%). Радіохірургія може стабілізувати, а не покращити передопераційні симптоми, тоді як операція може з більшою ймовірністю покращити симптоми, оскільки це може зменшити мас-ефект швидше і в більш повному обсязі. Тим не менше, СРХ може бути відповідним первинним лікуванням для значної групи МОЧ [23].

Хірургічна резекція пов'язана з вищими показниками захворюваності і рецидиву МОЧ через критичне розташування цих пухлин. Як таке, здійснення хірургічного втручання без значного потенційного ризику постійного неврологічного дефіциту є важко досяжним лікуванням. Радіохірургія є ефективним методом для забезпечення ЛК росту пухлини, що забезпечує мінімальну захворюваність порівняно з хірургічним втручанням.

Як первинна, так і допоміжна СРХ, дозволяє досягти високого рівню контролю росту пухлини і низьких показників захворюваності. Негайна хірургічна декомпресія ЧН з резекцією пухлини з подальшим

радіохірургічним лікуванням резидуальної частини може бути розглянута як тактика лікування у відповідних випадках. Допоміжна СРХ помітно знижує рівень захворюваності, який би інакше супроводжував первинну хірургічну резекцію.

Прагнучи мінімізувати захворюваність, пов'язану з хірургічним втручанням, радикальну хірургічну резекцію слід замінити на субтотальну хірургічну резекцію. Однак це рішення не може бути прийняте заздалегідь, має завжди ґрунтуватися на основі інтраопераційного судження, продиктованого структурою пухлини, планом висічення новоутворення з врахуванням межування з сусідніми структурами. Тоді резидуальну частину пухлини можна безпечно пролікувати СРХ. L. Davidson та його колеги відзначили, що 44% з 36 пацієнтів продемонстрували неврологічне поліпшення після радіохірургічного лікування резидуальної частини пухлини або рецидивуючої доброякісної МОЧ після однієї або більше хірургічних процедур [25]. Частота безрецидивної виживаності становила 100% на 5 рік та 94,7% на 10 рік.

Післяопераційне контрастне підсилення може допомогти у визначенні залишкової частини пухлини під час нейровізуалізації [23]. З цієї причини ад'ювантну СРХ слід проводити через кілька тижнів після хірургічної резекції. В.Р. Subach та співавтори проаналізували 62 випадки петрокливальних менінгіом, що були проліковані радіохірургією, з них 63% пройшли принаймні одну попередню резекцію [122]. Неврологічне покращення спостерігалось у 21% випадків, погіршення у 13% та новий дефіцит ЧН розвинувся протягом 2 років після СРХ у 8% пацієнтів. Н.В. Jung та співавтори повідомили про 5-річний рівень безрецидивної виживаності у 40% пацієнтів, у яких були петрокливальні менінгіоми після субтотальної резекції [25]. Рецидивів МОЧ після операції не так багато [81, 121]. Однак ризик рецидиву може бути зменшений або навіть можна його уникнути шляхом проведення радіохірургічної операції [18]. Рецидив може

виникати через багато років після лікування, а отже, продовжують подальше спостереження пацієнтів > 10 років [116].

Атипові та злоякісні менінгіоми мають високі показники рецидивів, прогресування, захворюваності та смертності, незалежно від способу лікування [25, 123, 124]. Як повідомляється частота рецидивів для атипових менінгіом сягає від 3 до 40%. Загальний рівень виживання за п'ять років коливається від 59 до 76% у пацієнтів з атиповими менінгіомами та від 0% до 59% у пацієнтів зі злоякісними менінгіомами. СРХ асоціюється з різними показниками виживаності в залежності від ступеня злоякісності пролікованої пухлини [116, 123]. А.Е. Harris та його колеги повідомили про 5-річний рівень безрецидивної виживаності 83% та 72% для атипових та анапластичних менінгіом відповідно [25]. Інші дослідження повідомляють про 5-річний рівень ЛК від 40 до 77% для атипових менінгіом та від 0 до 26% для анапластичних менінгіом [25, 105, 124, 123]. Більш сприятливі результати були досягнуті при невеликих пухлинах та у молодих пацієнтів [25, 123, 124]. Атипові менінгіоми у літніх пацієнтів або великих об'ємів (об'єм >8 см³) менше піддаються радіохірургічному лікуванню.

Для досягнення кращих результатів можуть знадобитися більш високі дози опромінення для досягнення ЛК росту пухлини у пацієнтів з атиповими або злоякісними менінгіомами. S.G. Ojemann та ін. повідомили про показники 2-річного та 5-річного безрецидивного виживання 75% та 0% відповідно для пацієнтів із злоякісними менінгіомами, що були опромінені дозами <15 Гр. Ті, які лікували дозою > 15 Гр мали 2-річну та 5-річну безрецидивну виживаність 69% та 50% відповідно [124]. Троє з 22 пацієнтів S.G. Ojemann мали рецидив, і всі 3 лікувались дозами 18 Гр.

З проаналізованої літератури видно, що СРХ є особливо корисною опцією для тих пацієнтів, у яких є МОЧ, що не можуть бути повністю видалені через високий ризик погіршення неврологічного дефіциту. СРХ забезпечує чудовий тривалий контроль росту пухлини з мінімальною захворюваністю, що пов'язана з лікуванням. Радіохірургія показує свою

ефективність як первинне лікування безсимптомних менінгіом малих та середніх розмірів, рецидивуючих пухлин, а також в якості доповнення до хірургічної резекції та для пацієнтів з факторами ризику для проведення відкритої хірургічної резекції. Менінгіоми, які є безсимптомними, без ознак активного росту та, що не включають критично важливі нервово-судинні структури, можуть бути піддані клінічному та нейровізуалізаційному спостереженню. СРХ також розглядається як відносно безпечний метод лікування для пацієнтів з МОЧ після хірургічного видалення. За даними літератури, радіохірургія є першим варіантом лікування для більшості менінгіом суто печеристого синуса. Метод СРХ обмежений розмірами пухлини та близькістю до особливо важливих структур, зокрема зорового апарату.

Менінгіоми медіальних відділів СЧЯ це досить поширені пухлини: згідно з теоретичними розрахунками в Україні такі пухлини виявляються в середньому у 1093 осіб щорічно. Раніше стосовно цих пухлин була прийнята агресивна хірургічна тактика, тобто радикальне видалення, пов'язане зі значною частотою ускладнень [84, 87]. Консервативний підхід прийшов на зміну агресивній тактиці. Під ним розуміють декомпресію ЧН і зменшення розмірів пухлини або відмову від оперативного лікування з подальшим застосуванням променевих методів — СРХ і ПТ [86, 90, 125].

Аналіз поточного стану проблеми виявляє збереження значного інтересу до хірургії МОЧ. У всіх опублікованих алгоритмах лікування МОЧ головна роль відводиться хірургічному лікуванню, а променеві методи грають другорядну роль [25, 126]. Ретельний аналіз дозволяє припустити, що роль хірургічного лікування і потреба в ньому значно переоцінені. Променеві методи забезпечують більш високий ЛК росту пухлини і, як мінімум, не поступаються хірургії за впливом на неврологічну симптоматику (нейропатії ЧН) при меншій частоті ускладнень.

Застосування променевих методів лікування — ПТ і СРХ дозволяє забезпечити досягнення високого показника контролю росту пухлини при

невеликій частоті постійних ускладнень — 0–17% і 0–10,5%, відповідно [127–140].

Незважаючи на те, що основною метою лікування є контроль росту пухлини, а не її усунення, опромінення дозволяє домогтися клінічного поліпшення в 20–71% при ПТ і в 25–66% при СРХ.

Хірургічне лікування безперечно необхідно в досить рідкісних випадках, коли великі менингіоми медіальних відділів СЧЯ викликають внутрішньочерепну гіпертензію та/або рухові порушення. У всіх інших випадках можливе проведення променевого лікування. Після опромінення можливе поліпшення функції II–VI ЧН, тому необхідність в декомпресивній операції є предметом дискусії і вимагає проведення відповідних досліджень.

Зростаючий інтерес до менингіом, 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. У вітчизняній літературі немає чіткої позиції щодо показів та протипоказів до СРХ у лікуванні хворих на МОЧ та чіткого визначення місця СРХ в комплексному підході до лікування даної патології. В публікаціях є дані щодо показника ЛК росту пухлини, що враховує «першу» чи єдину відповідь пухлини на опромінення, проте визначення показника ЛК, що включав би всі спостереження кожного з пацієнтів в літературних джерелах не було знайдено.

У вітчизняних джерелах не проводилась оцінка ефективності СРХ у відношенні контролю росту МОЧ, аналіз впливу різних факторів (вік, стать, індекс Карновського (ІК), об'єм пухлини, ПД, методики опромінення, попереднє оперативне втручання) на показник ЛК росту пухлини; оцінка безпечності методу з визначенням динаміки неврологічних функцій, частоти ускладнень та їх залежність від об'єму пухлини, ПД, методики опромінення.

В зв'язку з складністю локалізації МОЧ і труднощів лікування не лише хірургічним, а й променевим методом, вище вказане створює умови для пошуку шляхів оптимізації планування та здійснення опромінення при СРХ МОЧ.

В сучасній фаховій літературі обмежена кількість публікацій, що присвячена порівнянню низькодозового режиму (ПД $\leq 12,5$ Гр) з високодозовим (ПД $\geq 12,5$ Гр) щодо досягнення ЛК та частоти ускладнень у післяпроменевому періоді. Для пухлин даної локалізації існує нагальна необхідність визначення оптимальної ПД.

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.

Також відсутні дані щодо результатів лікування хворих з МОЧ методикою опромінення з модуляцією інтенсивності та конформної динамічної ротації (IMRT+MLC Dyn Arc) та не проводився аналіз її предикторного впливу на показник ЛК росту пухлини, частоту ускладнень в післяпроменевому періоді та функціональний стан пацієнта після СРХ.

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.

РОЗДІЛ 2

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

2.1. Загальна характеристика хворих досліджуваних груп

Робота виконувалась в Державній установі «Інститут нейрохірургії ім. акад. А.П. Ромоданова НАМН України», у відділі нейрорадіології та радіонейрохірургії, відділенні радіонейрохірургії. У дослідження були включені результати радіохірургічного лікування 117 хворих, які були проліковані в період часу з 2010 року по 2014 рік за допомогою стеретаксичної радіохірургії з приводу МОЧ.

У досліджуваних 117 пацієнтів загалом було опромінено 119 МОЧ, за рахунок 2 випадків опромінення одразу 2 МОЧ у пацієнтів з менінгомадозом головного мозку.

Дослідження розпочалося 17 листопада 2012 року. Спочатку досліджувана група була сформована на основі даних історій хвороб та амбулаторних карт хворих, які були проліковані за допомогою СРХ раніше початку дослідження, та таких, у кого дати контрольних нейровізуалізуючих обстежень передували даті початку дослідження. В результаті на дату початку дослідження нами була сформована первинна група з 46 хворих, яка є ретроспективною. Аналіз розподілу часових проміжків в первинній групі дозволив запланувати термін проведення дослідження у 3 календарні роки, виходячи з міркувань отримання даних щодо рівня ЛК за 5-річний термін (частина цього терміну припадає на первинну групу).

Критерії включення у дослідження (покази до проведення СРХ):

1. розміри, що не перебільшують 3,5 см в одному з максимальних вимірів та об'єм менінгіоми не більше 24 см³;
2. наявність клінічної симптоматики у поєднанні з типовою для менінгіом картиною на МР- та МСКТ-сканах;

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.

Дані хворих склалися з наступних показників: ідентифікатор пацієнта (ID), вік на момент проведення СРХ, стать, дата проведення СРХ, локалізація пухлини, об'єм пухлини до СРХ, ПД, максимальна доза (Д max), відсоток об'єму мішені, що отримував ПД (V% ПД), методика опромінення, дати контрольних МРТ досліджень головного мозку з в/в контрастуванням, розміри та об'єм МОЧ при контрольних МРТ обстеженнях в післяпроменевому періоді.

Серед хворих були 23 (19,7%) чоловіки та 94 (80,3%) жінки. Середній вік хворих становив 53,9 роки [52,7; 55,1]. Середній вік жінок становив 55,8 років [54,7; 56,9], а середній вік чоловіків — 46,6 років [43,2; 50,0].

За віковими групами та за гендерною ознакою 117 хворих, які були опромінені за допомогою СРХ, були розподілені згідно класифікації ВООЗ на наступним чином:

- молодого віку (18–44 років),
- середнього віку (45–59 років),

- похилого віку (60–74 років),
- старечого віку (>75 років).

Розподіл хворих за вказаними віковими групами та за гендерною ознакою наведено у табл. 2.1. та 2.2 та проілюстровано на рис. 2.1, з чого видно, що серед досліджуваних хворих переважали жінки середнього віку (45–59 років).

Таблиця 2.1

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

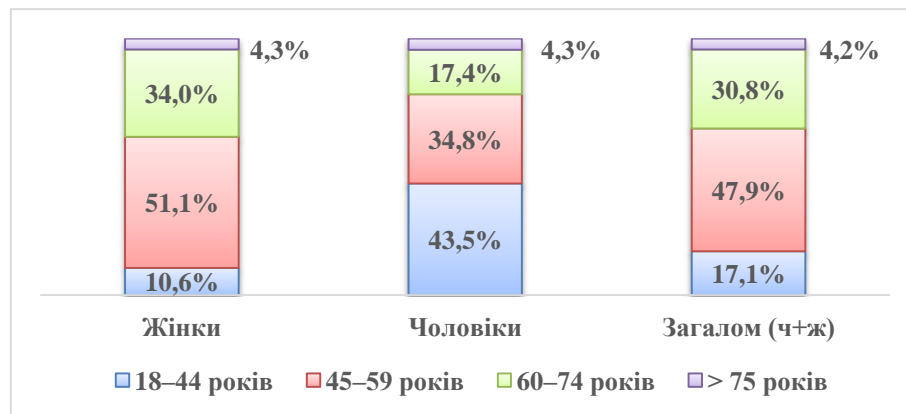


Рис. 2.1. Розподіл досліджуваних хворих за гендерною ознакою та за віковими групами.

Наведена вище описова статистика показує певну неоднорідність розподілу хворих за віком в групах, що мають різні гендерні ознаки.

З 119 МОЧ у 49 (41,1%) випадках менінгіоми локалізувались в межах СЧЯ, в 41 (34,5%) — ЗЧЯ; суб-супратенторіальне поширення (в ЗЧЯ і СЧЯ) спостерігалось у 29 (24,4%) випадках. Наведена та ілюстрована на рис. 2.2 описова статистика показує певну неоднорідність в локалізації менінгіом хворих в групах, що мають різні гендерні ознаки. Пухлини передньої черепної ями не були включені в дослідження через їх малу кількість на момент його проведення.

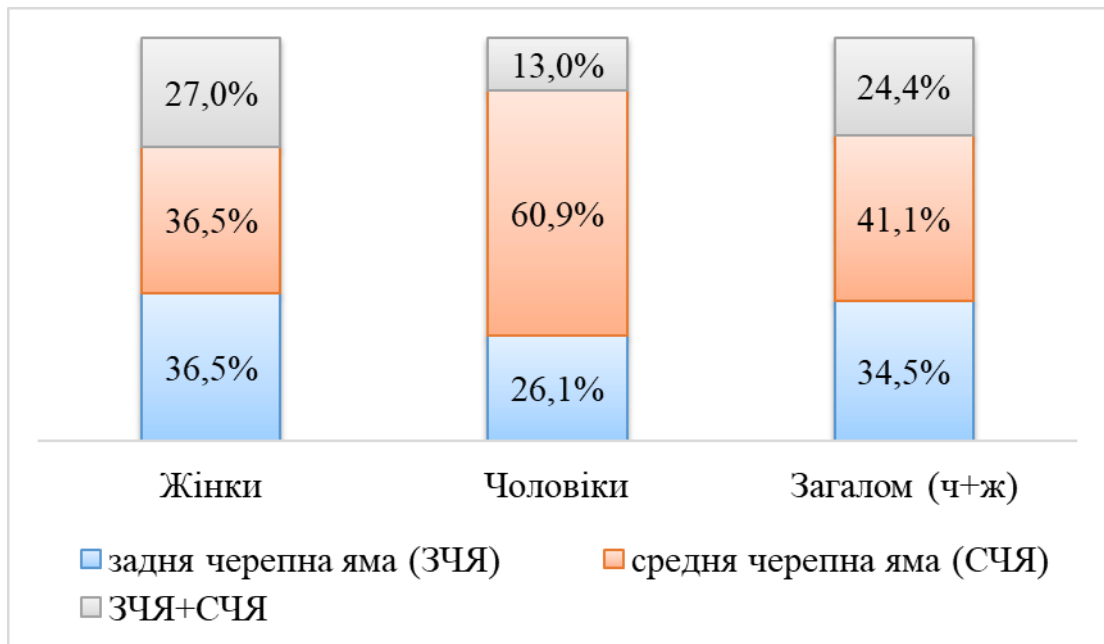


Рис. 2.2. Розподіл локалізація менінгіоми у досліджуваних хворих за гендерною ознакою.

Розподіл за локалізацією здійснювався на визначеному за даними нейровізуалізуючих досліджень місці похідного росту пухлини. У випадках, коли пухлина мала великі розміри, поширювалась на сусідні анатомічні ділянки та неможливо було визначити місце похідного 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 — петрокливальна локалізація — пухлина з розповсюдженням на скат потиличної кістки, верхівки пірамідки скроневої кістки;

2 — менінгіоми печеристого синуса з локалізацією (чи місцем похідним росту) в межах печеристого 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 петрокливальної локалізації зустрічались у 37 (31,1%) випадках; менінгіоми печеристого синуса — у 50 (42%) хворих; менінгіоми ММК визначались в 19 (16%) випадках; параселярну локалізацію мали 13 (10,9%) менінгіом (рис 2.3).

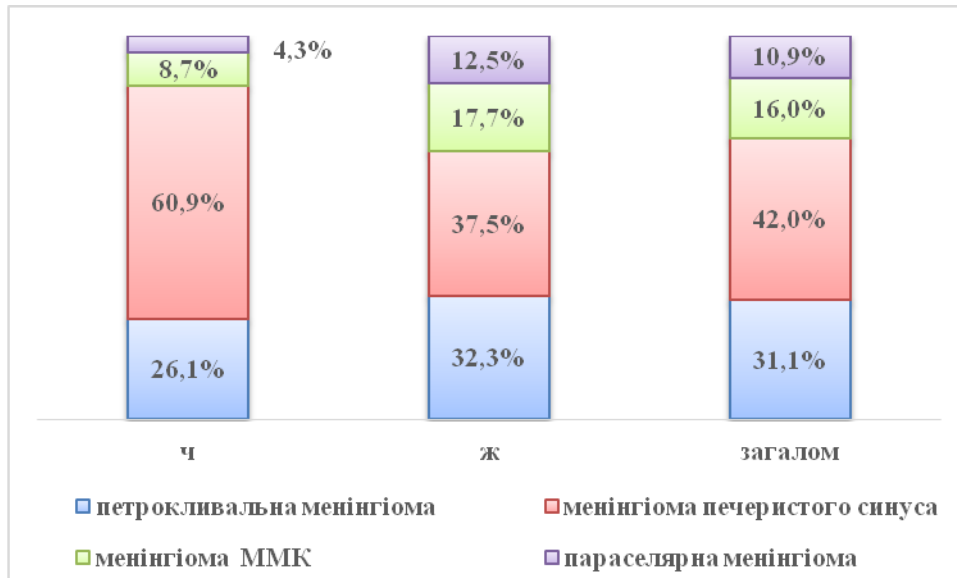


Рис. 2.3. Розподіл частот за діагнозом у досліджуваних хворих за гендерною ознакою.

Наведена вище описова статистика показує певну неоднорідність в локалізації менінгіом хворих в групах, що мають різні гендерні ознаки. У вибірці переважали менінгіоми печеристого синуса, як найважча для хірургічного методу локалізація.

Розглядаються характеристики вибірки за наявністю компресій різних типів та випадків комплексних компресій, що наведено нижче в описових статистичних показниках кількості та процентних співвідношеннях (табл. 2.2).

**Розподіл частот за видом компресії у досліджуваних хворих за
гендерною ознакою**

Вид компресії	Жінки		Чоловіки		Всього	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Компресія стовбуру	39	41	23	100	62	53
Компресія лікворід. шляхів	29	31	5	22	34	29
Компресія гіпофіза	33	35	7	30	40	34
Компресія ЧН (загалом)	23	24,5	3	13,0	26	22,2
Компресія II ЧН або хіазми	11	11,7	2	8,7	13	11,1
Компресія V ЧН	10	10,6	1	4,4	11	9,4
Компресія хіазми та V ЧН	1	1,1	0	0	1	0,9
Компресія VII, VIII ЧН	1	1,1	0	0	1	0,9

Наведена вище описова статистика показує певну неоднорідність за типами компресії у хворих в групах, що мають різні гендерні ознаки. У більшості хворих мала місце компресія стовбуру головного мозку (53%), зокрема видно, що у всіх чоловіків мала місце компресія стовбуру головного мозку. Компресія ЧН становила 22,2% від усіх випадків.

У 21 (17,6%) випадку СРХ проведена хворим після часткової резекції пухлини. Порівняльний частотний аналіз дозволяє зробити висновок, що за наявності операції до СРХ домінують хворі, що не підлягали операційному втручанню до СРХ.

Оскільки набір матеріалу для даного дослідження здійснювався з 2010 р. по 2014 р. 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) (табл. 2.3.).

Таблиця 2.3

**Розподіл менінгіом за результатами патгістологічного заключення
(гістологічний тип менінгіоми)**

Ознака	Кількість	
	абс.	%
G I – типова	6	5
G II – атипова	13	10,9
G III – анапластична	2	1,7

21 хворому була виконана часткова резекція пухлини, оскільки мав місце швидкий ріст пухлини за даними нейровізуалізуючих досліджень, великі розміри новоутворення, компресія оточуючих структур з наростанням клінічної симптоматики за рахунок об'ємної дії менінгіоми. З них в 12 (57,1%) випадках резидуальна частина менінгіоми локалізувалася в межах печеристого синуса, в 5 (23,8%) — ММК; в 4 (19,1%) мала місце петрокливальна локалізація.

Проведення радіохірургії вимагає впевненості в діагнозі, який повинен бути підтверджений гістологічно (за результатами проведеної попередньо операції) або клініко-нейровізуалізаційними даними, тобто визначеною типовою картиною доброякісної менінгіоми за даними МРТ та МСКТ, а також на підставі клініки і анамнезу.

Діагноз МОЧ було підтверджено гістологічно в 21 (17,6%) випадках після хірургічного лікування. У інших 98 (82,4%) випадках діагноз був встановлений на основі спостереження за динамікою росту пухлини не менш як 3 місяці, відповідних клінічних симптомів, даних інструментального обстеження та нейровізуалізуючих досліджень. Основні риси менінгіоми при МРТ і МСКТ, за якими був встановлений діагноз менінгіоми:

- екстрааксіальне новоутворення, яке мало широку основу, звернену до ТМО та прилягаючої кістки;
- пухлина зміщувала прилеглі відділи головного мозку, лікворні простори і судини;
- новоутворення мало чітку межу з прилеглою речовиною мозку;
- часто відзначалося потовщення і ущільнення кісткових структур, що прилягають — гиперостоз;
- в більшості випадків були присутні кальцифікати в стромі пухлини;
- новоутворення мало гомогенний вид як при МРТ, так і при КТ;
- пухлина інтенсивно і гомогенно накопичувала контрастну речовину (при МРТ і КТ);
- у всіх випадках відзначався симптом «дурального хвоста».

Для зручності в роботі введений термін «функціональний статус» — оцінка загального стану онкологічного хворого (Performance status) за шкалою (індексом) Карновського (0-100%). Одним з критерієм для проведення СРХ є ІК від 70 до 100%. 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% (пацієнт обслуговує себе самостійно, але не здатен до нормальної діяльності або роботи) — 3 (2,6%) хворих.

Всім пацієнтам до радіохірургічного лікування, а також протягом післяпроменевого періоду, було проведено комплексне клінічне обстеження згідно із встановленою в Державній установі “Інститут нейрохірургії ім. акад. А.П. Ромоданова НАМН України” схеми з обов’язковими неврологічними, нейроофтальмологічними оглядами.

Дефіцит ЧН до СРХ мав місце у 94 (80,3%) пацієнтів. Загально мозкова симптоматика спостерігалась у 53 (45,3%) хворих, стато-координаторні розлади мали місце у 14 (12%) хворих.

Найбільш часто у досліджуваних 117 хворих спостерігались клінічні симптоми МОЧ, які наведені у табл. 2.6.

Таблиця 2.4

Найчастіші клінічні симптоми у хворих з МОЧ

Клінічні симптоми (дефіцит ЧН)	Кількість спостережень		Кількість спостережень з додатковими ускладненнями	
	абс.	%	абс.	%
Зниження зору (II)	16	14	28	24
Двоїння перед очима, птоз, екзофтальм, розбіжна косоокість, відсутні рухи ока догори, усередину та обмежені донизу (III)	11	9	26	22
Двоїння перед очима, збіжна косоокість (VI)	3	3	4	3
Тотальна офтальмоплегія (III, IV, VI)	2	2	0	0
Порушення чутливості на обличчі та/або язичі на стороні ураження (V)	18	15	28	24
Дисфункція лицьового нерва (VII)	0	0	1	1
Зниження слуху на стороні ураження (VIII)	6	5	0	0
Всього хворих	117	100	117	100

Розподіл хворих за частотою дефіциту ЧН проілюстровано на рис. 2.4.

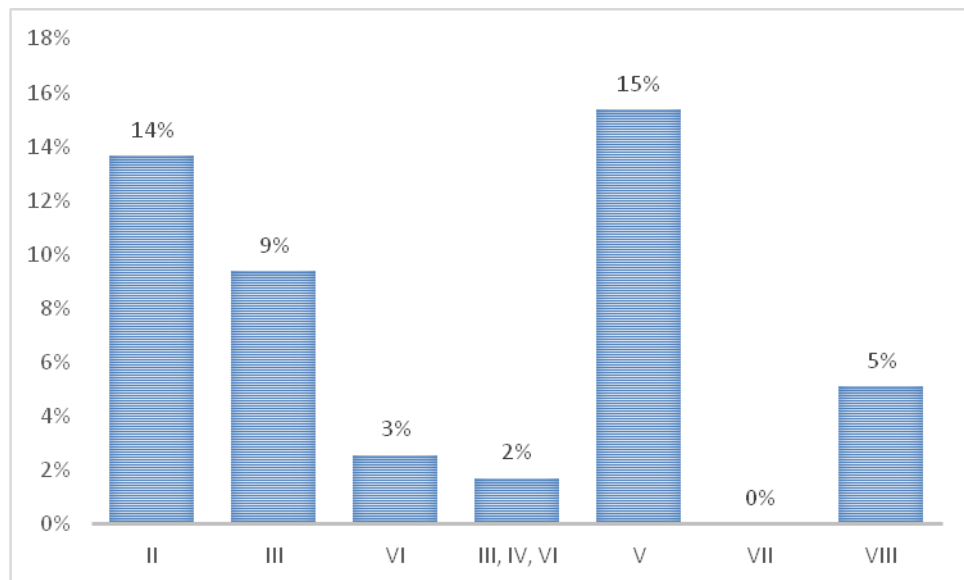


Рис. 2.4. Розподіл досліджуваних хворих за частотою дефіциту ЧН.

Порівняльний частотний аналіз дозволяє зробити висновок, що клінічна симптоматика у хворих з МОЧ може бути представлена за частотою проявів наступним чином:

- I. Порушення чутливості на обличчі та/або язичі на стороні ураження (V).
- II. Зниження зору (II).
- III. Двоїння перед очима, птоз, екзофтальм, розбіжна косоокість, відсутні рухи ока догори, усередину та обмежені донизу (III).

Отоневрологічні та нейроофтальмологічні огляди обов'язково проводились на етапі до проведення СРХ та через 3, 6, 9, 12, 18, 24 місяці після опромінення. При виникненні або поглибленні неврологічного дефіциту контрольні клінічні огляди здійснювались позапланово для виявлення причин погіршення стану пацієнта.

Всім 117 пацієнтам виконано МСКТ головного мозку в якості топографічної підготовки до СРХ та МРТ головного мозку з в/в контрастуванням в радіохірургічному режимі (на етапі встановлення діагнозу та топографії для СРХ).

Визначення розмірів пухлини до СРХ за даними МРТ здійснюється вимірюванням максимального розміру пухлини за одним з трьох лінійних розмірів (табл. 2.5).

Таблиця 2.5

Визначення максимального лінійного розміру пухлини до СРХ за даними МРТ головного мозку з в/в контрастуванням

Ознака	Кількість	
	абс.	%
1) малі ($d < 2,0$ см)	26	21,8
2) середні ($d = 2,1 - 3,0$ см)	93	78,2
3) великі ($d > 3,1$ см)	0	0,0
Всього	119	100

В роботі досліджувався об'єм пухлини, як один із факторів впливу на ефективність та безпечність лікування, тому в подальшому розміри пухлини визначалися за об'ємом новоутворення, що є більш точним і коректним вимірюванням (табл. 2.6).

Таблиця 2.6

Визначення розміру пухлини за об'ємом до СРХ за даними МРТ головного мозку з в/в контрастуванням

Ознака	Кількість	
	абс.	%
1) малі (від 0,1 до 4,0 см ³)	40	33,6
2) середні (від 4,1 до 8,3 см ³)	36	30,3
3) великі (більше 8,3 см ³)	43	36,1
Всього	119	100

Згідно значень об'ємних показників видно, що у вибірці представлені майже рівні частки пухлин різних розмірів.

2.2. Описові статистичні характеристики групи хворих, що досліджується

В дослідженні розглянуто описові статистичні характеристики досліджуваної групи пацієнтів. Розглядаються об'ємні показники мішені до СРХ, що показані нижче в табл. 2.8 як загалом за вибіркою, так і в розрізі окремих діагнозів з вказуванням відповідних 95% довірчих інтервалів для середнього значення.

Таблиця 2.7

Дескриптивні статистики групи з 117 хворих за об'ємом МОЧ до СРХ в розрізі діагнозів

Діагноз	Об'єм до СРХ, см ³					
	Обсяг вибірки	Середньо-арифметичне значення	95% нижня границя довірчого інтервалу	95% верхня границя довірчого інтервалу	Мінімальне значення	Максимальне значення
загалом всі діагнози	119	7,41	6,49	8,34	0,85	22,10
1 — петрокливальна менінгіома	37	7,07	5,40	8,74	0,85	22,10
2 — менінгіома печеристого синуса	50	8,09	6,64	9,54	2,13	20,90
3 — менінгіома ММК	19	7,11	4,63	9,59	1,70	19,20
4 — параселярна менінгіома	13	6,21	2,94	9,47	1,30	16,70

2.3. Покази та протипокази до проведення стереотаксичної радіохірургії

Основним методом лікування МОЧ залишається мікрохірургічне видалення, при можливості його виконання та відсутності протипоказів. Показами до хірургічного лікування є можливість безпечного тотального видалення пухлини, часткове видалення пухлини для нівелювання або зменшення мас-ефекта та симптомів пов'язаних з ним (внутрішньочерепна гіпертензія, рухові порушення), необхідність в біопсії, можливість безпечно зменшити об'єм пухлини з радіотерапевтичного до радіохірургічного.

Однак з більш широким впровадженням радіохірургії в світову практику СРХ може використовуватися як самостійне первинне лікування. Показами до проведення радіохірургічного лікування в нашому дослідженні були наступні: наявність пухлини, що супроводжується клінічною симптоматикою або ріст новоутворення при динамічному нейровізуалізаційному спостереженні при відсутності клінічної симптоматики. При відсутності симптомів і збільшення розмірів менінгіоми рішення про необхідність лікування може бути прийнято на підставі наступних факторів: молодий вік, велика передбачувана довга тривалість життя, рішення пацієнта. Променеве лікування проводиться при відсутності показань до хірургії, при наявності протипоказання до операції; після нерадикального видалення пухлини. Радіотерапевтичне опромінення проводиться при великому обсязі пухлини (більше 24 см³), або при компресії передніх відділів зорового шляху.

Протипоказами до проведення радіохірургії є важкий соматичний і неврологічний стан пацієнта, тобто ІК менше 70 балів; наявність іншого захворювання, що обмежує очікувану тривалість життя в більшій мірі, ніж наявна менінгіома; наявність внутрішньочерепної гіпертензії; виражене зміщення серединних структур; виражена компресія стовбура головного мозку; великий об'єм пухлини.

2.4. Нейровізуалізуючі методи дослідження головного мозку до стереотаксичної радіохірургії

Всім 117 пацієнтам виконано МСКТ головного мозку та МРТ головного мозку з в/в контрастуванням в радіохірургічному режимі. Ці обстеження використовувались як на етапі постановки діагнозу, спостереження в динаміці для виставлення показів до радіохірургічного лікування, так і на етапі топографічної підготовки хворого до планування СРХ, що здійснювалось шляхом суміщення знімків. Після чого проводилось контурування, тобто визначення мішені опромінення та критичних структур.

МРТ головного мозку проводилося на томографі “Intera 1,5 T1” (“Philips”, Нідерланди). В протокол МРТ обстеження хворого були занесені наступні послідовності: T2 зважені зображення (T2 weighted fast field echo sequence), T1 зважені зображення (T1 weighted fast field echo sequence) імпульсні послідовності швидкого градієнтного ехо; T2W-FLAIR (T2 weighted Fluid Attenuated Inversion Recovery sequence) імпульсна послідовність інверсії-відновлення, T1W-3D-TFE (T1 weighted turbo field echo sequence) імпульсна послідовність швидкого градієнтного ехо, що здійснюється із внутрішньовенним введенням препарату Гадолінію.

При катанестичному спостереженні пацієнтів після СРХ МОЧ контрольні МРТ головного мозку з внутрішньовенним контрастуванням проводились через 3, 6, 9, 12, 18, 24, 36 та 48 місяців після опромінення. Оцінка МРТ-динаміки розмірів МОЧ проводилась наступним чином: співставлення максимальних лінійних розмірів у трьох площинах, співставлення об'єму пухлини до та після опромінення.

У випадках, коли пацієнтам здійснювали обстеження (контрольне МРТ головного мозку з в/в контрастуванням) поза межами Державної установи «Інститут нейрохірургії ім. акад. А.П. Ромоданова НАМН України», оцінка отриманих даних проводилась на основі представлених МРТ-зображень, записаних на диск у форматі DICOM 3.0 (Digital Imaging and Communications in Medicine).

Отримані дані динаміки змін функціонального статусу хворих за

шкалою (індексом) Карновського, а також волюметричні і лінійні виміри менінгіом при контрольних обстеженнях були внесені в розроблену табличну форму в додатку “Excel” до стандартного програмного забезпечення “Microsoft Office”.

МСКТ здійснювалась на мультиспіральному комп’ютерному томографі “Brilliance CT 64 slices” (“Philips“, Нідерланди), на етапі топометричної підготовки для проведення СРХ з використанням локалайзера. Оскільки у післяпроменевому періоді не всім пацієнтам необхідне було проведення рентгенівської МСКТ оцінка динаміки пухлини здійснювалась за даними МРТ головного мозку.

2.5. Стереотаксична радіохірургія на лінійному прискорювачі «Trilogy»

СРХ проводилась на лінійному прискорювачі «Trilogy» («Varian», США) з використанням стереотаксичної системи «BrainLab» («BrainLab», Німеччина), з енергією гальмівного випромінювання 6 MeV (рис. 2.5).



Рис. 2.5. Лінійний прискорювач «Trilogy», на якому здійснювалась СРХ МОЧ.

Дія високого магнітного поля прискорює рух електронів в голівці лінійного прискорювача, які починають бомбардування тонкої вольфрамової пластину, та вибивають при цьому гамма-кванти, які пізніше фокусуються коліматорною системою. Лінійний прискорювач “Trilogy” забезпечений кінчними коліматорами різного діаметру і багатопелюстковим коліматором. Багатопелюстковий коліматор представляє собою систему, що складається з 120 пелюстків, центральні з яких мають товщину 5 мм, периферійні — 10 мм. Точність позиціонування при цьому становить 0,1 мм. Система стереотаксичного позиціонування забезпечує націлювання на мішень і триває 2–3 хвилини, після чого відбувається процедура опромінення [143].

При опроміненні МОЧ на лінійному прискорювачі використовується один ізоцентр, а конформність, забезпечується за рахунок відкривання пелюсток коліматора, які повторюють контури пухлини зі сторони проходження пучка фотонів.

У табл. 2.8 наведено характеристику пучків фотонів 6 МеВ поля 10 x 10 лінійного прискорювача “Trilogy” [143].

Таблиця 2.8

Характеристики пучків фотонів 6 МеВ поля 10 x10 лінійного прискорювача “Trilogy”[143]

Технічні параметри пучків фотонів	Показники
R_{max}	14,03 мм
R_{50}	150,96 мм
$D_{10\text{ см}}$	66,09%
$D_{20\text{ см}}$	37,92%
QI	0,6661

При використанні сучасних методик опромінення час лікування на лінійному прискорювачі можна зменшити. Загалом тривалість процедури у хворих з МОЧ складає від 15 до 25 хвилин, в залежності від методики, що застосовується.

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

1. Методика опромінення конформними статичними полями (Arc con) — реалізація опромінення відбувається за допомогою конічних коліматорів різного діаметру (4; 7,5; 10; 12,5; 15; 17,5; 20; 25; 30 мм). Гентрі лінійного прискорювача обертається навколо вісі у заданому діапазоні кутів при різних кутах столу (270, 315, 0, 50, 100, 150 кутових градусів). Ця методика є оптимальною для опромінення сферичних пухлин, оскільки досягається майже сферичний однорідний розподіл дози у об'ємі визначеної мішені опромінення. Поряд з вище вказаним при використанні методики досить важко регулювати величину захисту критичних структур. Але оскільки пенумбра конічних коліматорів дещо менша, ніж у багатопелюсткового коліматора MLC120 є можливість зменшити дозу опромінення нормальних оточуючих тканин.

2. Методика опромінення з ротацією гентрі та динамічним налаштуванням коліматора під форму пухлини (Dynamic Arc MLC) — методика є оптимальною для опромінення мішеней різної форми. Гентрі прискорювача здійснює оберти по дузі, через кожні 3 градуси якої відбувається опромінення конформним полем; пелюстки щелеп коліматора раз у раз формують нове поле, що максимально конформно охоплює визначену мішень з мінімальною затратаю часу. Енергія випромінювання концентрується тільки у мішені, що знижує ризик променевого навантаження на оточуючі здорові тканини, які по ходу пучка все ж отримують певну дозу. На гістограмі доза-об'єм отримуємо неоднорідний розподіл дози опромінення.

3. Методика опромінення з модуляцією інтенсивності (IMRT) — методика реалізується опроміненням кількома пучками, що виходять з різних напрямків з модуляцією інтенсивності кожного для забезпечення високої однорідності опромінення мішені та захист критичних до опромінення структур. Ця методика створює умови для зменшення об'єму опромінення

(відбувається максимальне виключення нормальних тканин та підведення високої поглинутої дози до мішені опромінення). При використанні методики опромінення з модуляцією інтенсивності забезпечуються умови однорідного розподілу ПД по всьому об'єму визначеної мішені, з мінімальним градієнтом дози у центральній та периферійній частинах мішені. Методика є більш дорогавартісною, оскільки займає більше часу для опромінення, та характеризується неоднорідним просторовим розподілом дози.

4. Методика поєднання опромінення з модуляцією інтенсивності та конформної динамічної ротації (IMRT + MLC Dyn Arc) — ця методика СРХ характеризується тим, що 80–95% ПД відпускається методикою опромінення з ротацією гентрі та динамічним налаштуванням коліматора під форму пухлини (Dynamic Arc MLC), а 5–20% залишкової ПД, відпускається методикою інтенсивно-модульованої радіотерапії (IMRT). Тим самим забезпечується максимальна однорідність дозового і просторового розподілу ПД у мішенях різної форми та мінімізується опромінення критичних структур, таких як зорові нерви, зорові тракти, хіазма, стовбур головного мозку, гіпофіз, а також нормальної оточуючої мозкової тканини. За рахунок такого поєднання методик скорочується час радіохірургічної операції.

Топометрична підготовка до процедури СРХ включає:

1. Фіксацію стереотаксичної рамки (або індивідуальної термопластичної маски) на голові пацієнта, для знерухомлення під час опромінення.
2. МСКТ-сканування з фіксуючою стереотаксичною рамкою (або індивідуальною термопластичною маскою) та використанням локалайзером.
3. Виконання планування на робочій станції Iplan з використанням для цього мультимодальних суміщених даних нейровізуалізуючих досліджень, проведених напередодні.
4. Процедура опромінення.

Імобілізація здійснюється за допомогою фіксації стереотаксичної рамки (або термопластичної маски) на голові пацієнта. Стереотаксична рамка знерухомлює голову пацієнта в процесі лікування та за допомогою локалайзера задає систему координат, в якій визначається розташування мішені опромінення у просторі. При використанні індивідуальної термопластичної маски, забезпечення точності не страждає від того і становить до 0,5 мм, більше того, ця вказана похибка враховується на етапі планування. Перевагами застосування індивідуальної термопластичної маски є неінвазивність і відсутність больових відчуттів та відчуття дискомфорту на етапі виготовлення та закріплення стереотаксичної маски. Фіксація стереотаксичної рамки відбувається у чотирьох точках на голові пацієнта. Ця процедура здійснюється під місцевою анестезією, після обов'язкового попереднього проведення алергологічної шкірної проби. При фіксації стереотаксичної рамки основне кільце орієнтовано у площині, паралельної до орбіто-меатальної лінії. При виготовленні індивідуальної термопластичної стереотаксичної маски виготовлення і фіксація маски на голові пацієнта не вимагає місцевої анестезії, що нівелює алергічні реакції, хворий на етапі створення плану не перебуває у фіксуючій системі. Після процедури пацієнту не потрібно дезінфікувати місця фіксації ще декілька днів через порушення цілісності шкіряного покриву, що в свою чергу нівелює приєднання інфекції.

Після фіксації стереотаксичної рамки хворому проводиться МСКТ-сканування з використанням локалайзера "BrainLab". Локалайзер оснащений металевими стержнями, які розміщені на передній та боковій гранях, і забезпечують рентгенконтрасність довірчих міток при нативному МСКТ-скануванні. Координати міток локалайзера відносно стереотаксичної рамки мають точно визначені значення [143].

Топометрична МРТ головного мозку з парамагнітним в/в контрастуванням для планування СРХ проводилась не пізніше як за 14 днів до опромінення.

Топометричне та дозиметричне планування опромінення включає передачу сканів виконаних нейровізуалізуючих досліджень в систему планування комп'ютерної сітки в стандарті DICOM. Планування виконувалось на робочій станції «IPlan» та включало розпізнавання локалайзера плануючою системою координат; суміщення сканів МСКТ та МРТ (image-fusion); контурування менінгіоми (мішені опромінення) та критичних структур головного мозку (органів ризику) на кожному із зрізів (slice-by-slice) за допомогою автосегментації і вручну. В ході планування визначались мішені опромінення та критичні структури, проводилась оцінка ПД та максимальною дози (Д max) опромінення на мішень, однорідність розподілення дози у мішені, променеве навантаження за даними доза-об'єм гістограма (рис 2.6).

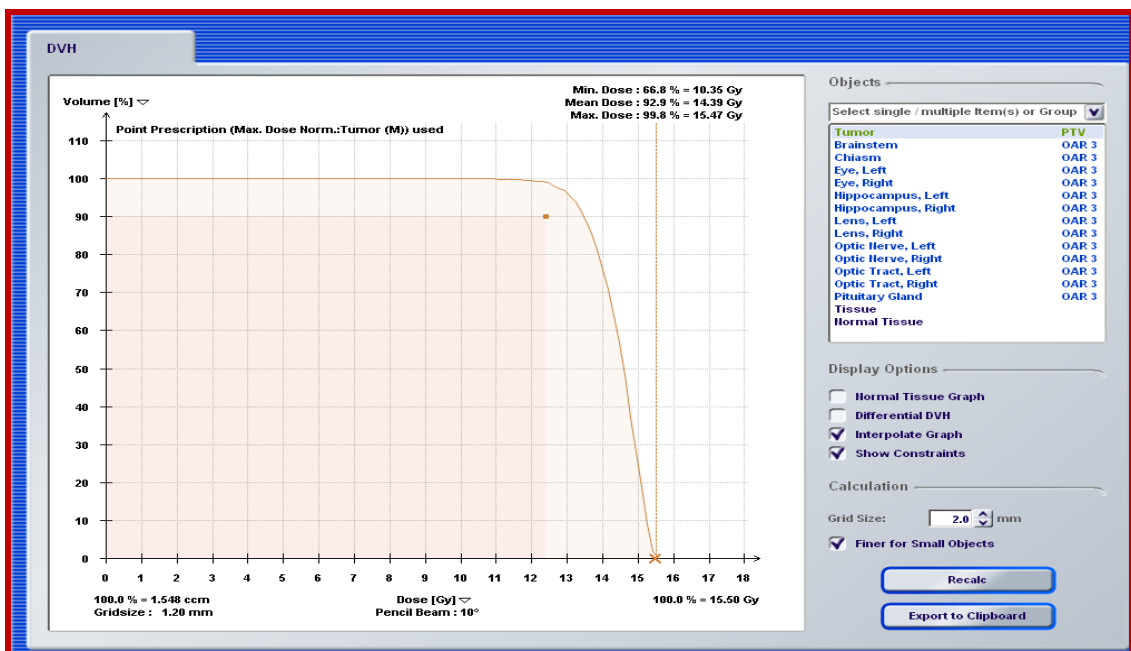


Рис. 2.6. Доза–об'єм гістограма для мішені опромінення — МОЧ.

Толерантність критичних структур, чутливих до опромінення, є лімітуючим фактором для визначення можливої ПД при СРХ. При радіохірургічному лікуванні хворих з МОЧ критичними структурами, тобто такими що мають найбільшу чутливість до опромінення, є стовбур головного мозку, зорові нерви та тракти, хіазма, гіпофіз. Стандартно позначаються як

критичні структури очні яблука, кришталіки. При плануванні СРХ основним завданням промених терапевтів, разом із медичними фізиками є створення максимально гомогенної та конформної лікувальної дози в мішені опромінення та мінімізація впливу опромінення на оточуючі здорові тканини, насамперед, критичні структури.

В ході планування здійснювалась обов'язкова перевірка контурів на зображеннях різної модальності і площинах, при необхідності до процесу були залучені лікарі-радіологи, для максимальної точності визначення мішені опромінення.

Після закінчення контурування проводилось дозиметричне планування та підготовка плану опромінення для передачі плану на лінійний прискорювач. Оцінка ізодозного розподілу з визначенням оптимальної методики радіохірургічного опромінення в кожному індивідуальному випадку здійснювалась на підставі доза-об'єм гістограм. Після погодження, план СРХ відправлявся на лінійний прискорювач для здійснення сеансу опромінення (рис. 2.7).

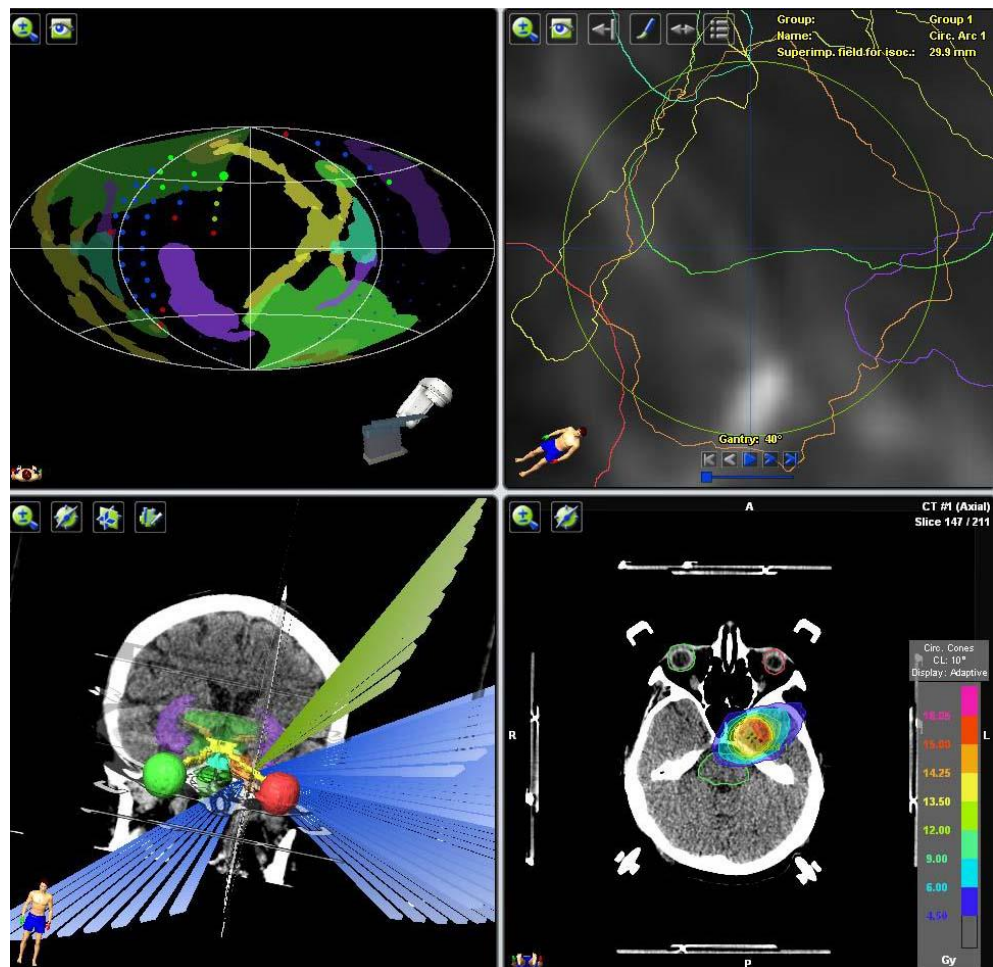


Рис. 2.7. План СРХ менінгіоми лівого печеристого синуса на робочій станції лінійного прискорювача.

2.6. Характеристики стереотаксичної радіохірургії

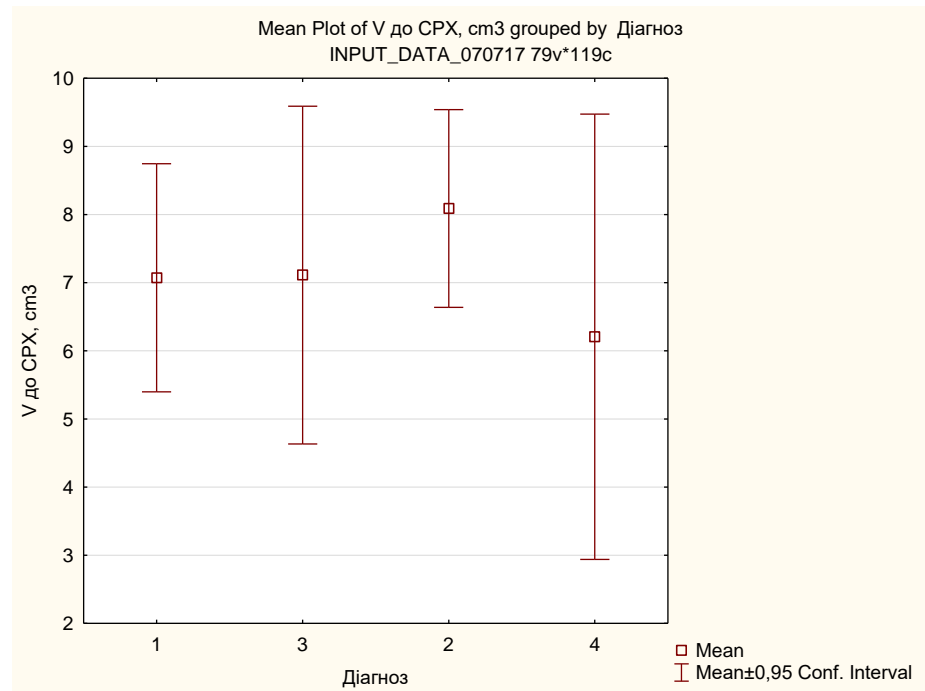
2.6.1. Об'ємні показники мішені до стереотаксичної радіохірургії

Розглядаються об'ємні показники мішені до СРХ, що показані нижче в табл. 2.9 як загалом за вибіркою, так і в розрізі окремих діагнозів з вказанням відповідних 95% довірчих інтервалів для середнього значення.

Об'єми мішені (МОЧ) до СРХ в розрізі діагнозів

Діагноз	Об'єм (V) до СРХ, см ³					
	Обсяг вибірки	Середньо-арифметичне значення	95% нижня границя довірчого інтервалу	95% верхня границя довірчого інтервалу	Мінімальне значення	Максимальне значення
1–петрокливальна менінгіома	37	7,07	5,40	8,74	0,85	22,10
2–менінгіома печеристого синуса	50	8,09	6,64	9,54	2,13	20,90
3–менінгіома ММК	19	7,11	4,63	9,59	1,70	19,20
4–параселярна менінгіома	13	6,21	2,94	9,47	1,30	16,70
Загалом всі діагнози	119	7,41	6,49	8,34	0,85	22,10

При виконанні СРХ середнє значення об'єму мішені дорівнювало 7,41 см³ з 95% СІ [6,49;8,34] (см³). Нижче показані середні значення об'ємних показників мішені до СРХ з їх довірчими інтервалами в розрізі діагнозів (рис. 2.8.)



1—петрокливальна менінгіома; 2—менінгіома кавернозного синуса;
3—менінгіома ММУ; 4—параселярна менінгіома

Рис. 2.8. Середні значення об’ємних показників мішені до СРХ з їх довірчими інтервалами за діагнозами.

Порівняльний аналіз середніх об’ємних показників мішені до СРХ з їх довірчими інтервалами демонструє домінування середнього об’ємного показника мішені для менінгіом печеристого синуса та щодо найнижчого показника об’єму для параселярних менінгіом. Середні значення об’єму для петрокливальних менінгіом та менінгіом ММК незначно відрізняються від загального показника вибірки в менший бік, проте довірчий інтервал для менінгіом ММК діагнозу ширший за загальний. Останнє свідчить про більш високу варіабельність об’ємів мішені для менінгіом ММК.

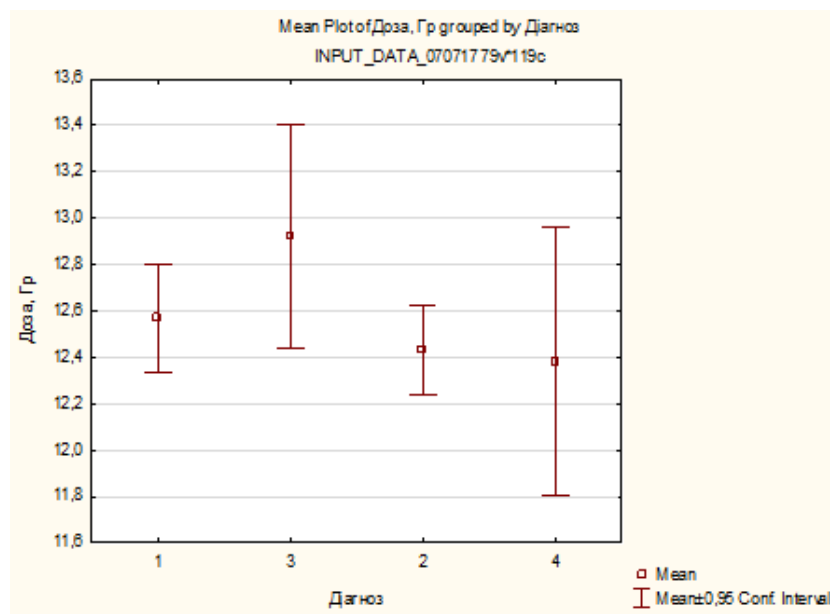
2.6.2. Призначена доза на край пухлини при плануванні стереотаксичної радіохірургії

Розглядаються ПД, що показані нижче в табл. 2.10 як загалом за вибіркою, так і в розрізі окремих діагнозів з вказанням відповідних 95% довірчих інтервалів для середнього значення.

Призначена доза в розрізі діагнозів (в залежності від локалізації?) (Гр)

Діагноз	Призначена доза (ПД), Гр					
	Обсяг вибірки	Середньо-арифметичне значення	95% нижня границя довірчого інтервалу	95% верхня границя довірчого інтервалу	Мінімальне значення	Максимальне значення
1–петрокливальна менінгіома	37	12,57	12,34	12,80	11,0	14,0
2–менінгіома печеристого синуса	50	12,43	12,24	12,62	11,0	14,0
3–менінгіома ММК	19	12,92	12,44	13,40	12,0	15,0
4–параселярна менінгіома	13	12,38	11,80	12,97	11,0	14,0
Загалом всі діагнози	119	12,55	12,40	12,69	11,0	15,0

При виконанні СРХ середня ПД дорівнювала 12,55 Гр з 95% СІ [12,40; 12,69]. Нижче показані середні показники ПД з їх довірчими інтервалами в розрізі діагнозів (рис. 2.9.).



1–петрокливальна менінгіома; 2–менінгіома кавернозного синуса;
3–менінгіома ММУ; 4–параселярна менінгіома

Рис. 2.9. Середні ПД з їх довірчими інтервалами за діагнозами.

Порівняльний аналіз ПД з довірчими інтервалами продемонстрував, що у вибірці домінують середні значення ПД для діагнозу менінгіом ММК.

Довірчі інтервали для діагнозів менінгіоми ММК та менінгіом параселярної локалізації значно ширші за інші. Останнє свідчить про більш високу варіабельність ПД для вказаних діагнозів.

2.6.3. Об'єм мішені, який отримав призначену дозу при плануванні стереотаксичної радіохірургії

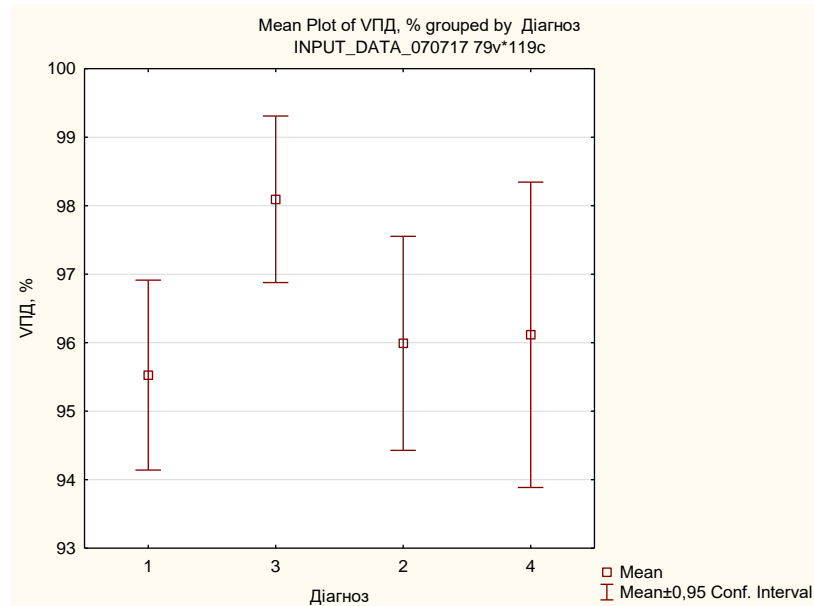
Розглядаються відносні об'ємні показники мішені, який отримав ПД (ВПД, %), що показані нижче в табл. 2.11 як загалом за вибіркою, так і в розрізі окремих діагнозів з вказанням відповідних 95% довірчих інтервалів для середнього значення.

Таблиця 2.11

Відносні об'єми мішені, що отримали ПД в розрізі діагнозів (в залежності від локалізації?) (%)

Діагноз	V ПД, %					
	Обсяг вибірки	Середньо-арифметичне значення	95% нижня границя довірчого інтервалу	95% верхня границя довірчого інтервалу	Мінімальне значення	Максимальне значення
1–петрокливальна менінгіома	37	95,53	94,14	96,91	81,0	100,0
2–менінгіома кавернозного синуса	50	95,99	94,43	97,55	70,0	99,8
3–менінгіома ММУ	19	98,09	96,88	99,31	90,0	100,0
4–параселярна менінгіома	13	96,12	93,89	98,34	87,6	99,8
Загалом всі діагнози	119	96,20	95,37	97,03	70,0	100,0

При виконанні СРХ середнє значення відносного об'єму мішені, що отримав ПД, дорівнювало 96,2% з 95% СІ [95,37; 97,03]. Нижче показані відповідні показники з їх довірчими інтервалами в розрізі діагнозів (рис. 2.10.).



1–петрокливальна менінгіома; 2–менінгіома кавернозного синуса;
3–менінгіома ММУ; 4–параселярна менінгіома

Рис. 2.10. Середні відносні об'ємні показники мішені, що отримала ПД, з довірчими інтервалами за діагнозами.

Порівняльний аналіз показників з їх довірчими інтервалами вказує на домінування показника об'єму мішені, що отримав ПД для діагнозу менінгіоми ММК.

Довірчий інтервал діагнозу «параселярна менінгіома» ширший за інші, що свідчить про більш високу варіабельність відносного об'єму мішені, що отримала ПД, для цього діагнозу.

2.6.4. Максимальна доза при плануванні стереотаксичної радіохірургії

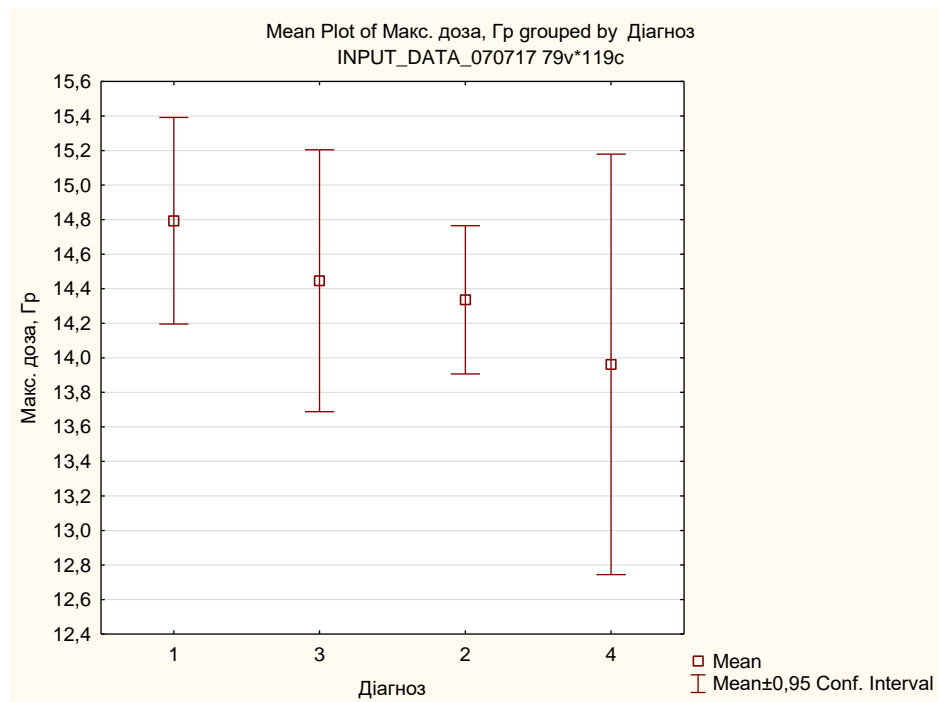
Розглядаються показники максимальної дози (МД), що показані нижче в табл. 2.12 як загалом за вибіркою, так і в розрізі окремих діагнозів з вказанням відповідних 95% довірчих інтервалів для середнього значення.

Таблиця 2.12

Максимальна доза (МД) в розрізі діагнозів

Діагноз	Макс. доза, Гр					
	Обсяг вибірки	Середньо-арифметичне значення	95% нижня границя довірчого інтервалу	95% верхня границя довірчого інтервалу	Мінімальне значення	Максимальне значення
1–петрокливальна менінгіома	37	14,79	14,20	15,39	12,71	20,00
2–менінгіома печеристого синуса	50	14,34	13,91	14,76	12,30	19,00
3–менінгіома ММК	19	14,45	13,69	15,20	12,80	18,20
4–параселярна менінгіома	13	13,96	12,74	15,18	12,30	17,60
Загалом всі діагнози	119	14,45	14,15	14,76	12,30	20,00

При виконанні СРХ максимальна доза в середньому дорівнювали 14,45 Гр з 95% СІ [14,15; 14,76]. Нижче показані відповідні показники з їх довірчими інтервалами в розрізі діагнозів (рис. 2.11).



1–петрокливальна менінгіома; 2–менінгіома кавернозного синуса;
3–менінгіома ММУ; 4–параселярна менінгіома

Рис. 2.11. Максимальна доза з довірчими інтервалами за діагнозами.

Порівняльний аналіз максимальна доза з довірчими інтервалами вказує на домінування максимальної дози для діагнозу «петрокливальна менінгіома» та щодо найнижчого показника для параселярних менінгіом. Середні значення для діагнозів «менінгіома печеристого синуса» та «менінгіома ММК» незначно відрізняються, проте довірчий інтервал діагнозу «параселярна менінгіома» ширший за інші. Останнє свідчить про більш високу варіабельність максимальної дози для цього діагнозу.

2.6.5. Характеристики застосованих методів опромінювання

Розподіл хворих за статтю у залежності від використаної щодо хворих методик опромінення при проведенні радіохірургічного лікування показаний нижче в табл. 2.13.

Таблиця 2.12

**Розподіл пацієнтів за статтю у залежності від використаної методики
опромінення (абсолютні та відносні показники)**

Стать	Методики											
	1-Arc cone		2-Dynamic arc MLC		3-IMRT		4-IMRT+MLC Dyn Arc		5-Conf MLC		Всього	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Жінки	12	13	14	15	33	34	32	33	5	5	96	100
Чоловіки	3	13	2	9	10	43	8	35	0	0	23	100

Загалом розподіл за методиками був наступним: домінували з 70% використанням (у 83 випадках) такі методики СРХ як IMRT та IMRT+MLC Dyn Arc за частками 36% та 34% та абсолютними показниками 43 та 40 випадків, відповідно. При цьому лише у 4% (5 випадків) використовувалась методика Conf MLC, а інші методики, такі як Arc cone та Dynamic arc MLC використовувались у 13% випадків кожен, з абсолютними показниками 15 та 16 випадків відповідно.

Розподіл за гендерною ознакою проте дещо інший (див. рис. 2.13 нижче). У чоловіків частіше використовується IMRT — 43% проти 34% у жінок, проте у жінок частіше використовується IMRT+MLC Dyn Arc — 15% проти 9% у чоловіків. Метод Conf MLC для чоловіків не застосовувався.

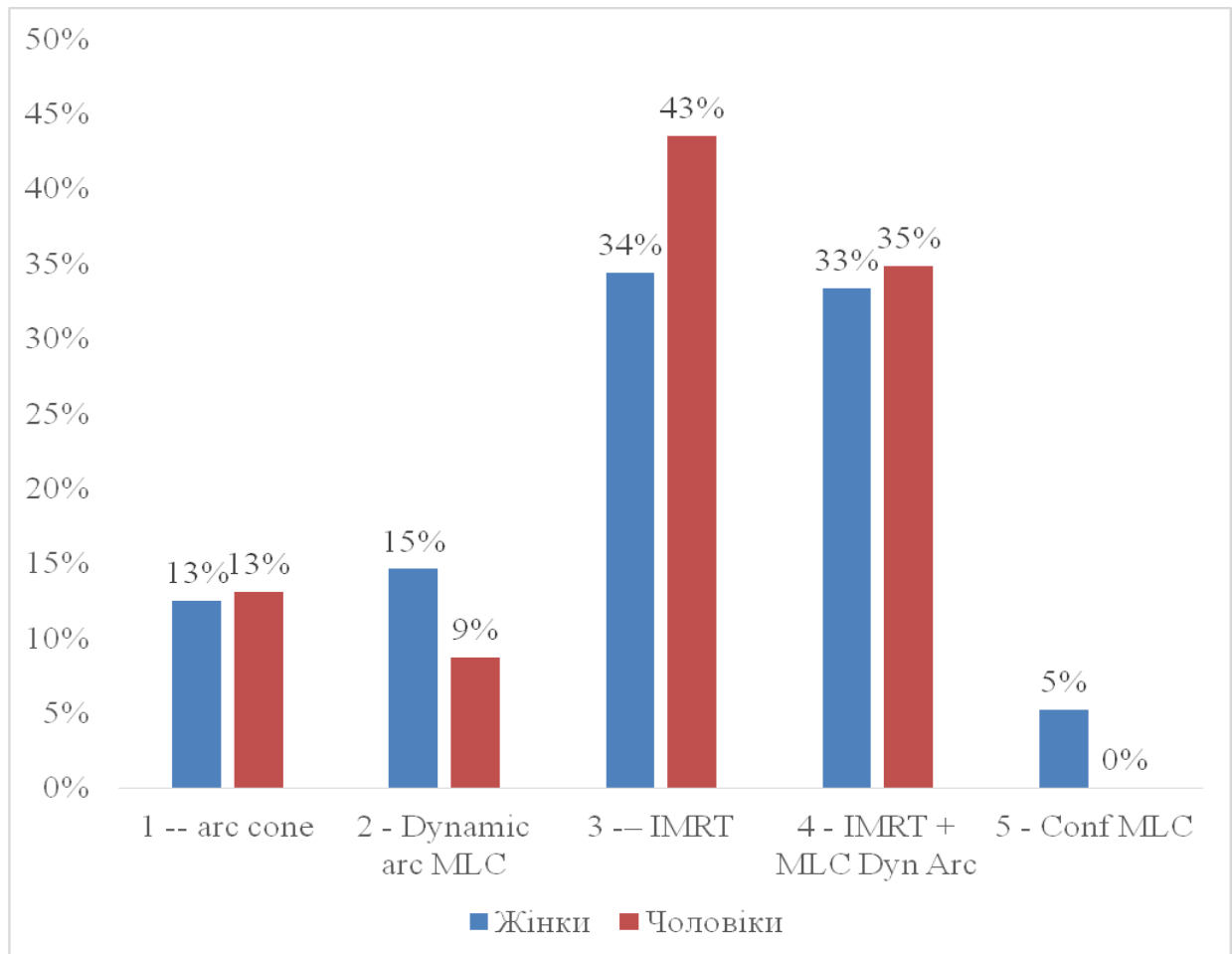


Рис. 2.13. Розподіл хворих за статтю у залежності від використаної щодо них методики опромінювання.

2.7. Динамічний контроль у післяпроменевому періоді

При катамнестичному спостереженні за пацієнтами ми дотримувалися такого порядку контрольних обстежень: кожні 3 місяці протягом першого року після лікування, далі раз на півріччя протягом другого року, щороку до 3 років після опромінення і потім раз на два роки. Такі терміни були вибрані з урахуванням даних літератури щодо перебігу післяпроменевого періоду та інтенсивності прояву вазогенного ефекту після опромінення та часу, коли виникнення перифокального набряку є найбільш ймовірним.

У сумнівних ситуаціях або при необхідності більш ретельного нейровізуалізаційного або контролю за неврологічною симптоматикою призначалися додаткові обстеження. Стандартне обстеження включає в себе

MPT без і з контрастним підсиленням (з наданням знімків в електронному вигляді в форматі DICOM), клінічне обстеження, нейроофтальмологічне обстеження. Інші обстеження призначалися при необхідності (огляд неврологом, отоневрологів).

Для оцінки знімків, представлених в електронному вигляді в форматі DICOM був розроблений спеціальний алгоритм.

2.8. Статистичні методи та моделі, що використовувались для обробки отриманих результатів дослідження

Дослідження, що проводилось було обсерваційне різноспрямоване: формування групи частково було проведено ретроспективно, проте спостереження пацієнтів відбувалося впродовж планового терміну дослідження, що складав 3 календарні роки (проспективно). Групи формувалися в клінічному часі за допомогою лівого відсічення та правого цензурування.

Збирання та обробка статистичних даних здійснювалася у відповідності до вимог національних (ДСТУ) та міжнародних стандартів (ISO) за модулем «Основні поняття біологічної статистики. Збирання даних» та модулем «Використання різних видів аналізу при проведенні досліджень»: ДСТУ ISO 3494:2007 Статистичне опрацювання даних. Потужність статистичних критеріїв, що стосуються середніх значень і дисперсій (ISO 3494-1976, IDT), ДСТУ ISO 3534-1:2008 Статистика. Словник термінів і позначки. Частина 1. Загальні статистичні терміни та терміни теорії ймовірностей (ISO 3534-1:2006, IDT), ДСТУ ISO 10576-1:2006 Статистичні методи. Настанови щодо оцінювання відповідності заданим вимогам. Частина 1. Загальні положення (ISO 10576-1:2003, IDT), ДСТУ ISO 2854:2008 Статистичне опрацювання даних. Методи оцінювання та перевірки гіпотез про середні значення та дисперсії (ISO 2854:1976, IDT), ДСТУ ISO 3534-2:2008 Статистика. Словник термінів і позначки. Частина 2. Прикладна

статистика (ISO 3534-2:2006, IDT), ДСТУ ISO 3534-3:2005 Статистика. Словник термінів і позначення. Частина 3. Планування експерименту (ISO 3534-3:1999, IDT), ДСТУ ISO 11453:2004 Статистичний аналіз даних. Критерії та довірчі інтервали для частки у генеральній сукупності (ISO 11453:1996, IDT).

Групи, що були досліджені у роботі, за основними ознаками відповідають тим даним, які можуть бути досліджені за допомогою методів аналізу виживання Каплана-Мейера та моделі пропорційних ризиків Кокса [144, 145].

Регрес пухлини, що був зареєстрований після СРХ, розглядався як подія, що є позитивним результатом радіохірургічного лікування. Формалізація була здійснена введенням бінарної змінної, яка відображала ймовірність настання в часі такої позитивної події, як регрес пухлини.

Показники ЛК, визначалися уніваріантним методом Каплана-Мейера [145, 146], а для аналізу впливу факторів були застосовані статистичні критерії Гехана-Вилкоксона [147–150], F-тест Кокса та тест Кокса-Мантела [150], Пето & Пето-Вилкоксона [150], та Лог-Ранк тест [151].

Вплив вибраних в роботі предикторів досліджувався за допомогою моделі пропорційних ризиків Кокса (proportional hazards, PH) [144].

У відповідності до рекомендацій про виконання перевірки незалежності предикторів від часу, було проведено перевірку припущення моделі щодо пропорційності ризиків [152].

Статистична однорідність груп хворих для кількісних показників була перевірена непараметричним критерієм Манна-Уїтні. Здійснювалося порівняння визначеного в роботі показника p з встановленим для статистичної значущості показника p зі значенням 5%. Статистичні розрахунки здійснювались за допомогою спеціалізованого програмного забезпечення STATISTICA 64 ver.10.0.1011.0 StatSoft Inc.

2.8.1. Перевірка статистичних гіпотез

Для того щоб забезпечити достовірність результатів дослідження досліджувались властивості вибірки.

Перевірка всіх статистичних гіпотез, висунутих у цьому розділі, здійснюється за зафіксованим рівнем статистичної значущості 95%, який був прийнятий для всієї роботи в цілому.

Перевірялася гіпотеза H_0 про відсутність статистично значущої різниці між гендерними групами за такими показниками:

- вік (Вік на момент СРХ, років);
- об'єм пухлини до СРХ (V до СРХ, cm^3);
- ПД (Доза, Гр);
- об'єм пухлини, що отримав ПДУ (ВПД, %);
- максимальна доза (Макс. доза, Гр);
- ІК до СРХ (ІК після СРХ).

Для перевірки застосовується тест Манна-Уїтні, результати якого представлені в табл. 2.13, що наведена нижче.

Таблиця 2.13

Тест Манна-Уїтні за змінною стать, ч-ж

Показники	Сума рангів по чоловічій статі	Сума рангів по жіночій статі	Статистика U	Статистика Z	Значення p	Модифікована Z	Значення p	Кількість спостережень (ч)	Кількість спостережень (ж)
Вік на момент СРХ, років	1007	5896,0	731,0	-2,40	0,02	-2,40	0,02	23	94
V до СРХ, cm^3	1119	5784,5	842,5	-1,63	0,10	-1,63	0,10	23	94
Доза, Гр	1191	5712,0	915,0	-1,14	0,26	-1,19	0,24	23	94
ВПД, %	1555	5348,5	883,5	1,35	0,18	1,35	0,18	23	94
Макс. доза, Гр	1296	5607,0	1020,0	-0,41	0,68	-0,42	0,68	23	94
ІК після СРХ	1298	5605,5	1021,5	-0,40	0,69	-0,51	0,61	23	94

За результатами тестування гіпотезу H_0 про відсутність статистично значущої різниці за віком хворих ("Вік на момент СРХ, років") в різних гендерних групах слід відхилити, тобто прийняти альтернативну статистичну гіпотезу H_1 про наявність статистично значущої різниці у віці хворих в різних групах, виділених за гендерною ознакою. Тобто за середнім віком жінки та чоловіки відрізнялись, а за іншими показниками може бути прийнята гіпотеза H_0 про відсутність статистично значущої різниці між гендерними групами.

Перевірялася гіпотеза H_0 про відсутність статистично значущої різниці у хворих при використанні комплексної методики опромінення IMRT+MLC Dyn Arc за такими показниками:

- вік (Вік на момент СРХ, років);
- об'єм пухлини до СРХ (V до СРХ, cm^3);
- ПД (Доза, Гр);
- об'єм пухлини, що отримав ПДУ ($V_{\text{ПД}}$, %);
- максимальна доза (Макс. доза, Гр);
- ІК до СРХ (ІК після СРХ).

Для перевірки застосовується тест Манна-Уїтні, результати якого представлені в табл. 2.14, що наведена нижче.

**Тест Манна-Уїтні в залежності від використання модифікованої
методики IMRT+MLC Dyn Arc, група 2**

Показники	Сума рангів (група 1)	Сума рангів (група 2)	Статистика U	Статистика Z	Значення p	Модифікована Z	Значення p	К-ть спостережень (стандартні методики)	К-ть спостережень (IMRT+MLC Dyn Arc)
Вік на момент СРХ, років	4627	2513,0	1467,0	-0,63	0,53	-0,63	0,53	79	40
V до СРХ, см ³	4208	2932,0	1048,0	-2,99	0,00	-2,99	0,00	79	40
Доза, Гр	5527	1613,5	793,5	4,42	0,00	4,62	0,00	79	40
ВПД, %	3732	3408,5	571,5	-5,67	0,00	-5,67	0,00	79	40
Макс. доза, Гр	5673	1467,5	647,5	5,24	0,00	5,25	0,00	79	40
ІК до СРХ	4787	2353,5	1533,5	0,26	0,80	0,30	0,77	79	40

За результатами тестування гіпотезу H_0 про відсутність статистично значущої різниці за такими показниками як об'єм пухлини до СРХ (V до СРХ, см³), ПД (Доза, Гр), об'єм пухлини, що отримав ПДУ (ВПД, %) та максимальна доза (Макс. доза, Гр) у хворих, для яких була використана комплексна методика опромінення IMRT+MLC Dyn Arc та тими, кому були застосовані інші методики, слід відхилити, тобто прийняти альтернативну статистичну гіпотезу H_1 про наявність статистично значущої різниці за всіма показниками, крім віку та ІК у хворих, для яких була використана комплексна методика опромінення IMRT+MLC Dyn Arc та тими, кому були застосовані інші методики.

Перевірялася гіпотеза H_0 про відсутність статистично значущої різниці між групами при використанні попереднього оперативного втручання за такими показниками:

- вік (Вік на момент СРХ, років);
- об'єм пухлини до СРХ (V до СРХ, cm^3);
- ПД (Доза, Гр);
- об'єм пухлини, що отримав ПДУ (ВПД, %);
- максимальна доза (Макс. доза, Гр);
- ІК до СРХ (ІК після СРХ).

Для перевірки застосовується тест Манна-Уїтні, результати якого представлені в табл. 2.15, що наведена нижче.

Таблиця 2.15

**Тест Манна-Уїтні в залежності від проведеного попереднього
хірургічного лікування, група 2**

Показники	Сумма рангів (група 1)	Сумма рангів (група 2)	Статистика U	Статистика Z	Значення p	Модифікована Z	Значення p	Кількість спостережень (група 1)	Кількість спостережень (група 2)
Вік на момент СРХ, років	6271	869	638,0	2,72	0,01	2,72	0,01	98	21
V до СРХ, cm^3	5787	1353	936,0	-0,64	0,52	-0,64	0,52	98	21
Доза, Гр	6064	1076	845,0	1,28	0,20	1,34	0,18	98	21
ВПД, %	5824	1317	972,5	-0,39	0,70	-0,39	0,70	98	21
Макс. доза, Гр	6131	1009	778,0	1,75	0,08	1,75	0,08	98	21
ІК до СРХ	5944	1196	965,0	0,44	0,66	0,51	0,61	98	21

За результатами тестування гіпотезу H_0 про відсутність статистично значущої різниці за віком хворих (Вік на момент СРХ, років) у хворих, яким було проведено оперативне втручання та тими, кому таке лікування не проводилося, слід відхилити, тобто прийняти альтернативну статистичну гіпотезу H_1 про наявність статистично значущої різниці у віці хворих, яким

було проведене оперативне втручання. За іншими показниками може бути прийнята гіпотеза H_0 про відсутність статистично значущої різниці між хворими, яким було проведено попереднє оперативне втручання та тими, кому таке лікування не проводилося.

Перевірялася гіпотеза H_0 про відсутність статистично значущої різниці між групами впливу низькодозового (ПД<12,5 Гр) режиму опромінення на результати СРХ за такими показниками:

- вік (Вік на момент СРХ, років);
- об'єм пухлини до СРХ (V до СРХ, cm^3);
- ПД (Доза, Гр);
- об'єм пухлини, що отримав ПДУ (ВПД, %);
- максимальна доза (Макс. доза, Гр);
- ІК до СРХ (ІК після СРХ).

Для перевірки застосовується тест Манна-Уїтні, результати якого представлені в табл. 2.16, що наведена нижче.

Таблиця 2.16

Тест Манна-Уїтні в залежності від застосування низькодозового режиму (ПД<12,5 Гр), група 1

Показники	Сумма рангів (група 1)	Сумма рангів (група 2)	Статистика U	Статистика Z	Значення p	Модифікована Z	Значення p	Кількість спостережень (група 1)	Кількість спостережень (група 2)
Вік на момент СРХ, років	4849	2292	1527,5	-0,06	0,95	-0,06	0,95	81	38
V до СРХ, cm^3	5200	1940	1199,0	1,94	0,05	1,94	0,05	81	38
Доза, Гр	3321	3819	0,0	-8,77	0,00	-9,17	0,00	81	38
ВПД, %	5415	1726	984,5	3,16	0,00	3,16	0,00	81	38
Макс. доза, Гр	3651	3489	330,0	-6,89	0,00	-6,89	0,00	81	38
ІК до СРХ	4976	2165	1423,5	0,66	0,51	0,75	0,45	81	38

За результатами тестування гіпотезу H_0 про відсутність статистично значущої різниці за такими показниками як ПД (Доза, Гр), об'єм пухлини, що отримав ПД (ВПД, %) та максимальна доза (Макс. доза, Гр) у хворих, для яких був використаний низькодозовий (ПД<12,5 Гр) режим опромінення та тих, кому було застосовано інші режими, слід відхилити, тобто прийняти альтернативну статистичну гіпотезу H_1 про наявність статистично значущої різниці у віці хворих та за ІК в різних групах: у хворих, для яких був використаний низькодозовий (ПД<12,5 Гр) режим опромінення та тих, кому було застосовано інші режими. За іншими показниками може бути прийнята гіпотеза H_0 про відсутність статистично значущої різниці.

Перевірялася гіпотеза H_0 про відсутність статистично значущої різниці між гендерними групами, наведеними нижче у табл. 2.17, впливу використання комплексної методики опромінення IMRT+MLC Dyn Arc.

Таблиця 2.17

Факторна таблиця розподілу чоловіків та жінок за застосуванням поєднаної методики опромінення IMRT+MLC Dyn Arc

Групи	IMRT+MLC Dyn Arc	Стандартні методики	Всього
Чоловіки	6,84%	12,82%	19,66%
Жінки	27,35%	52,99%	80,34%
Загалом	34,19%	65,81%	100,00%

Для перевірки застосовуються тести односторонній точний тест Фішера та двосторонній точний тест Фішера, за результатами яких ($p=0,56$ та $p=1,00$) може бути прийнята гіпотеза H_0 про відсутність статистично значущої різниці між гендерними групами впливу використання комплексної методики опромінення IMRT+MLC Dyn Arc. Клінічно це означає, що частота застосування комплексної методики опромінення IMRT+MLC Dyn Arc у жінок і чоловіків однакова.

Перевірялася гіпотеза H_0 про відсутність статистично значущої різниці

між гендерними групами, наведеними нижче у табл. 2.18, впливу попереднього оперативного втручання на результати СРХ.

Таблиця 2.18

Факторна таблиця розподілу чоловіків та жінок за виконаним попереднім хірургічним лікуванням

Групи	Без попереднього оперативного втручання	Проведена операція до СРХ	Всього
Чоловіки	14,53%	5,13%	19,66%
Жінки	67,52%	12,82%	80,34%
Загалом	82,05%	17,95%	100,00%

Для перевірки застосовуються тести односторонній точний тест Фішера та двосторонній точний тест Фішера, за результатами яких ($p=0,20$ та $p=0,36$) може бути прийнята гіпотеза H_0 про відсутність статистично значущої різниці між гендерними групами впливу попереднього оперативного втручання на результати СРХ. Це означає, що попереднє оперативне втручання однаково застосовувалось у жінок та чоловіків, що говорить про правильний дизайн дослідження.

Перевірялася гіпотеза H_0 про відсутність статистично значущої різниці між гендерними групами, наведеними нижче у табл. 2.19, впливу великого об'єму пухлини (більше $8,3 \text{ см}^3$) на результати СРХ.

Таблиця 2.19

Факторна таблиця розподілу чоловіків та жінок за об'ємом

Групи	Групи по $V < 8,3 \text{ см}^3$	Групи по $V > 8,3 \text{ см}^3$	Всього
Чоловіки	15,38%	4,27%	19,66%
Жінки	47,86%	32,48%	80,34%
Всього	63,25%	36,75%	100,00%

Для перевірки застосовуються тести односторонній точний тест Фішера та двосторонній точний тест Фішера, за результатами яких ($p=0,07$ та $p=0,15$) може бути прийнята гіпотеза H_0 про відсутність статистично значущої різниці між гендерними групами впливу великого об'єму пухлини

(більше 8,3 см³) на результати СРХ. Це означає, що об'єм більше 8,3 см³ однаково зустрічався у жінок та чоловіків, що говорить про правильний дизайн дослідження.

Перевірялася гіпотеза Н₀ про відсутність статистично значущої різниці між гендерними групами, наведеними нижче у табл. 2.20, впливу низькодозового (ПД<12,5 Гр) режиму опромінення на результати СРХ.

Таблиця 2.20

Факторна таблиця розподілу чоловіків та жінок ПД

Групи	Групи за ПД≤12,5 Гр	Групи за ПД≥12,5 Гр	Всього
Чоловіки	15,38%	4,27%	19,66%
Жінки	52,99%	27,35%	80,34%
Всього	68,38%	31,62%	100,00%

Для перевірки застосовуються тести односторонній точний тест Фішера та двосторонній точний тест Фішера, за результатами яких ($p=0,19$ та $p=0,32$) може бути прийнята гіпотеза Н₀ про відсутність статистично значущої різниці між гендерними групами впливу низькодозового (ПД<12,5 Гр) режиму опромінення на результати СРХ. Тобто низькодозовий (ПД<12,5 Гр) режим опромінення однаково застосовувався, як у жінок так і чоловіків.

Перевірялася гіпотеза Н₀ про відсутність статистично значущої різниці між гендерними групами, наведеними нижче у табл. 2.21, впливу великого об'єму пухлини (більше 8,3 см³) та низькодозового (ПД <12,5 Гр) режиму опромінення на результати СРХ.

Таблиця 2.21

Факторна таблиця розподілу чоловіків та жінок за ПД та з урахуванням об'єму пухлини

Групи	Групи за ПД≤12,5 Гр	Групи за ПД≥12,5 Гр	Всього
Чоловіки	41,18%	22,69%	63,87%
Жінки	26,89%	9,24%	36,13%
Всього	68,07%	31,93%	100,00%

Для перевірки застосовуються тести односторонній точний тест Фішера та двосторонній точний тест Фішера за результатами яких ($p=0,18$ та $p=0,31$) може бути прийнята гіпотеза H_0 про відсутність статистично значущої різниці між гендерними групами впливу великого об'єму пухлини (більше $8,3 \text{ см}^3$) та низькодозового (ПД $<12,5 \text{ Гр}$) режиму опромінення на результати СРХ.

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.

РОЗДІЛ 3

ЛОКАЛЬНИЙ КОНТРОЛЬ ПІСЛЯ РАДІОХІРУРГІЧНОГО ЛІКУВАННЯ У ХВОРИХ НА МЕНІНГІОМИ ОСНОВИ ЧЕРЕПА

1.1. Показник локального контролю росту пухлини

Оцінка ефективності радіохірургічного 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. 3.1).

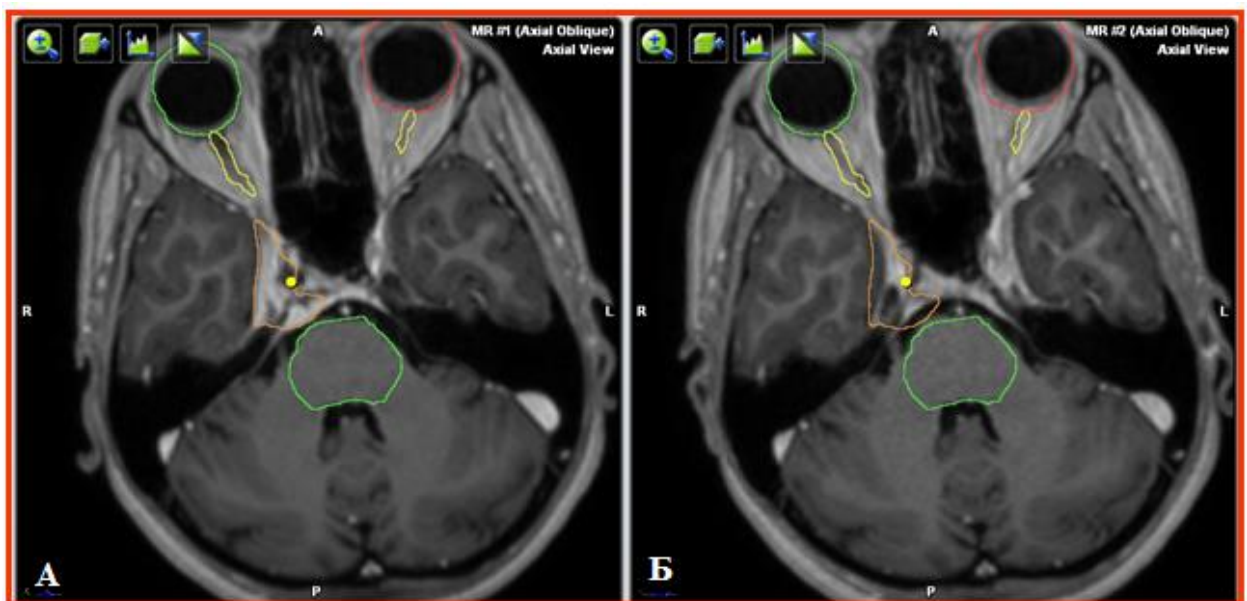


Рис. 3.1. Спостереження №10. Хвора С-ка, 22 роки, історія хвороби №133954. Петрокливальна менінгіома праворуч. МРТ головного мозку (T133 + Gd): А — петрокливальна менінгіома праворуч до СРХ; Б — контрольне МРТ обстеження через 3 місяці після СРХ. Контур петрокливальної менінгіоми окреслено помаранчевим кольором, контур стовбуру головного мозку — зеленим.

За даними наукових публікацій [28], що присвячені аналізу результатів СРХ у хворих з МОЧ при тривалому спостереженні, рівень ЛК досягається у 89,3–98% випадків на 3–5 рік спостереження (табл. 3.1).

Таблиця 3.1

Результати СРХ менінгіом основи черепа

Дослідження, рік	Кількість досліджень	Ступінь агітії	Попереднє оперативне втручання, %	СРХ технологія	Середня ПД, Гр	Середній період спостереження, місяці	ЛК, %	Пізня токсичність, %
S.L. Stafford та ін., 2001	190	88% G I	59	ГН	16	47	93% на 5 рік	13
A. Nicolato та ін., 2002	156	G I	52	ГН	14,6	48,9	96,5% на 5 рік	4
A. Kollová та ін., 2007	368	G I	30	ГН	12,5	60	98% на 3 рік	15,9
G.C. Feigl та ін., 2007	214	G I чи G II	43	ГН	13,6	24	86,3% на 4 рік	6,7
C.C. Chuang та ін., 2004	43	G I	–	LINAC	17	74,5	89,7% на 5 рік	11
M.A. Dos Santos, 2011	88	G I	46,6	LINAC	14	87	92,5% на 5 рік	19,3
K.R. Unger та ін., 2012	173	G I	49	LINAC	15	21	89,3% на 5 рік	8,5

Примітка. ГН — гамма ніж; G — grade; LINAC — лінійний прискорювач

Результати радіохірургічного лікування МОЧ, що проводилося на гамма ножі, представлені у 36 серіях, що загалом включали 12 431 пацієнта, пролікованих в період між 2000 та груднем 2018 рр. [153–158, 159] представлені у табл. 3.2.

Результати СРХ лікування МОЧ за допомогою гамма ножа

Дослідження, рік	ЛК на 5 рік, %	Середній час спостереження, місяці	Середній об'єм пухлини, см ³	Середня ПД, Гр	Число пацієнтів	Локалізація
G. Harrison та ін., 2016 [153]	93	19,5	3,54	10-18	252	Різна
O. Cohen-Inbar та ін., 2016 [154]	88,1	102,5	4,7	15	135	Основа черепа
S. Lee та ін., 2016 [156]	92,1	46,1	0,57	13,3	113	Різна
M. Kim та ін., 2017 [157]	92,2	118,9	3,0	12,6	771	Різна
O. Cohen-Inbar та ін., 2018 [155]	91,5	71	5,6	14	189	Параселярна
M.R. Patibandla та ін., 2017 [158]	83,4	66	4,9	14	219	СЧЯ

В ході нашого дослідження було проаналізовано рівень ЛК після СРХ у 117 хворих, яким загалом було опромінено 119 МОЧ. Нагадаємо, що відмінність у загальній кількості хворих та опромінених МОЧ була обумовлена наявністю 2 випадків менінгіоматозу головного мозку, тобто наявності двох менінгіом у одного пацієнта.

В даному дослідженні оцінка досягнення ЛК здійснювалась за результатами МРТ дослідження головного мозку з в/в контрастуванням в радіохірургічному режимі. Досягнення ЛК росту пухлини виключає необхідність подальшого активного лікування, в тому числі хірургічного лікування.

Дослідження довгострокових ефектів лікування проводилось за

допомогою модифікованого (довгострокового) показника ЛК, з урахуванням точності матриці прибору для вимірювання характеристик пухлини. ЛК — це визначення події, що досліджується. Будемо вважати, що показник ЛК досягнутий (ЛК=1) тоді, коли відносна зміна об'єму пухлини ΔV менше або дорівнює значенню — 1%, що обумовлено точністю матриці прибору:

$$\Delta V = \frac{V_{\text{після}} - V_{\text{до}}}{V_{\text{після}}} \leq -1\%$$

Оскільки нами очікувався відомий для опроміненої пухлини ефект псевдопрогресії пухлин в когорті були включені кілька спостережень (обстежень) у одного пацієнта. Зазвичай, кількість таких спостережень коливалася від 3 до 12 у одного пацієнта.

Надалі реєструвалася або не реєструвалася подія ЛК (можливо множинна). Кінцевим терміном вважалася дата останнього МРТ з відповідним позитивним (ЛК=1) або негативним кінцевим результатом, який вважався цензурованим за визначенням (ЛК=0).

Таким чином, на відміну від інших досліджень короткострокового ЛК, в яких зазвичай фіксують строки першої або єдиної відповіді пухлини, в роботі концентрувалася увага на сталих довгострокових ефектах лікування, які спостерігалися в довгострокових показниках ЛК. При цьому, звичайно, 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.

Слід зауважити, що випадок, при якому розміри пухлини залишаються стабільними після радіохірургічного лікування, коли не фіксується збільшення або зменшення розмірів пухлини за даними МРТ при порівнянні

з розмірами до опромінення, відносять до позитивного результату СРХ та включають в розрахунки показника рівня ЛК (рис. 3.2).

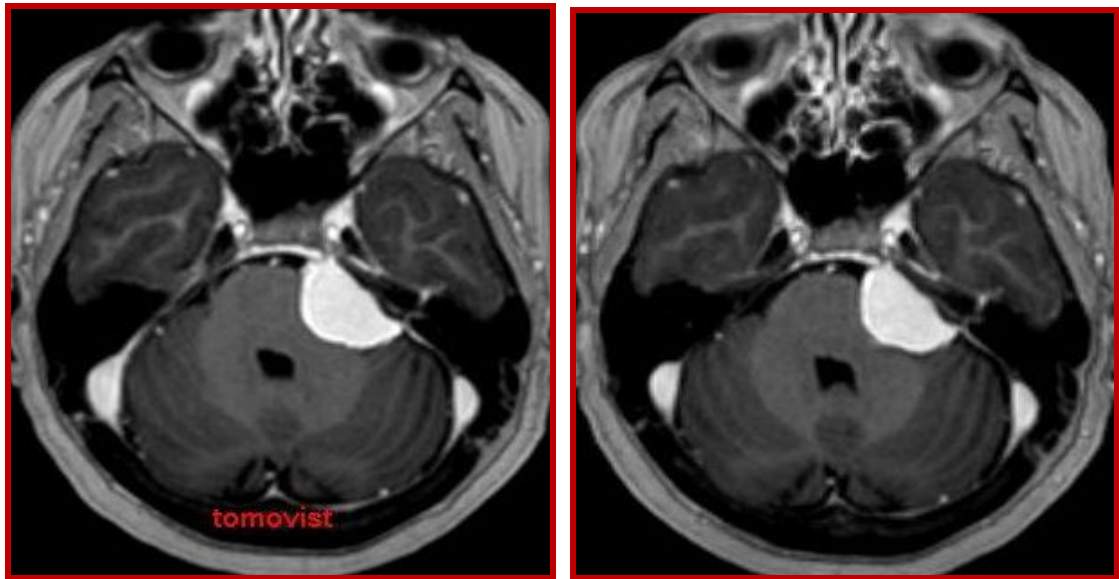


Рис. 3.2. Спостереження №5. Хвора 3-ко, 52 роки, історія хвороби №1219. Петрокливальна менінгіома ліворуч. МРТ головного мозку (T133 + Gd): А — петрокливальна менінгіома ліворуч до СРХ; Б — контрольне МРТ обстеження через 24 місяці після СРХ. Стабільні розміри пухлини.

Тобто рівень ЛК росту пухлини розраховується з урахуванням як зменшення так і стабілізації розмірів новоутворення після СРХ.

3.1.1. Розрахунки дескриптивних статистик та медіан часу спостереження для довгострокового локального контролю

Дослідження є ретроспективним (частково проспективним), когортним та цензурованим.

Важливими показниками є кватилі виживаності (особливо медіана показника ЛК — виживаності), що показують час, за який досліджувана когорта буде налічуватиме 50% своєї первинної чисельності (overall survival median) та медіана часу спостереження (median follow-up). Останній показник надає оцінку центральній тенденції часу спостереження в когорті.

Така оцінка важлива для подальшого порівняння рівнів показника ЛК під впливом різних чинників.

Згідно кривої Каплана-Мейєра, через 43 місяці у 90% випадків досягається ЛК росту пухлини (рис. 3.3).

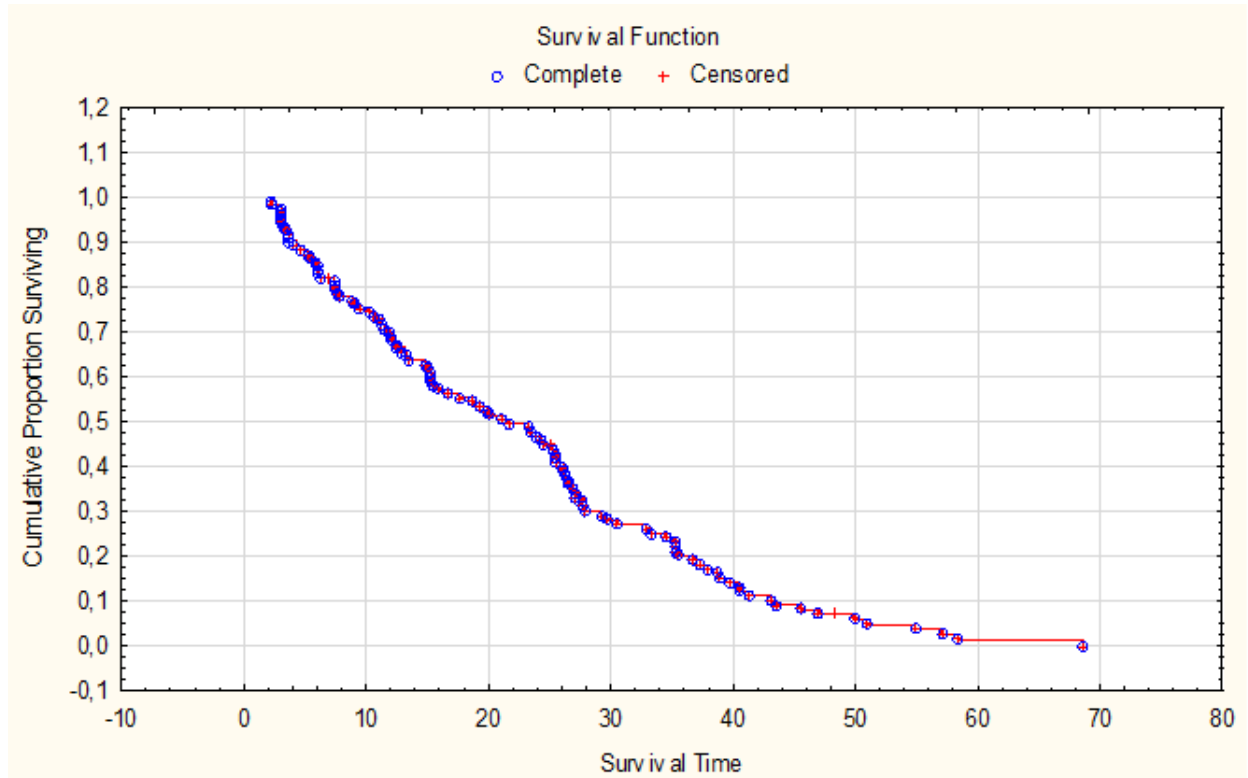


Рис. 3.3. Крива Каплана-Мейєра кумулятивного відсотка пацієнтів когорти, щодо яких не відбулося події ЛК в довгостроковому вимірі.

З табл. 3.3 видно, що через 9,5 місяців у 25% випадків було зареєстровано ЛК росту пухлини. Надалі через 21,3 місяців в когорті залишилося 50% випадків, де ще не відмічено регресу пухлини. Через 33,3 місяці в 75% випадків відмічено ЛК.

Таблиця 3.3

Статистика щодо перцентилей для кривої виживаності

Перцентилі (% випадків)	Survival — Time
Нижній кuartіль (25%)	9,50
Медіана (50%)	21,33
Верхній кuartіль	33,33

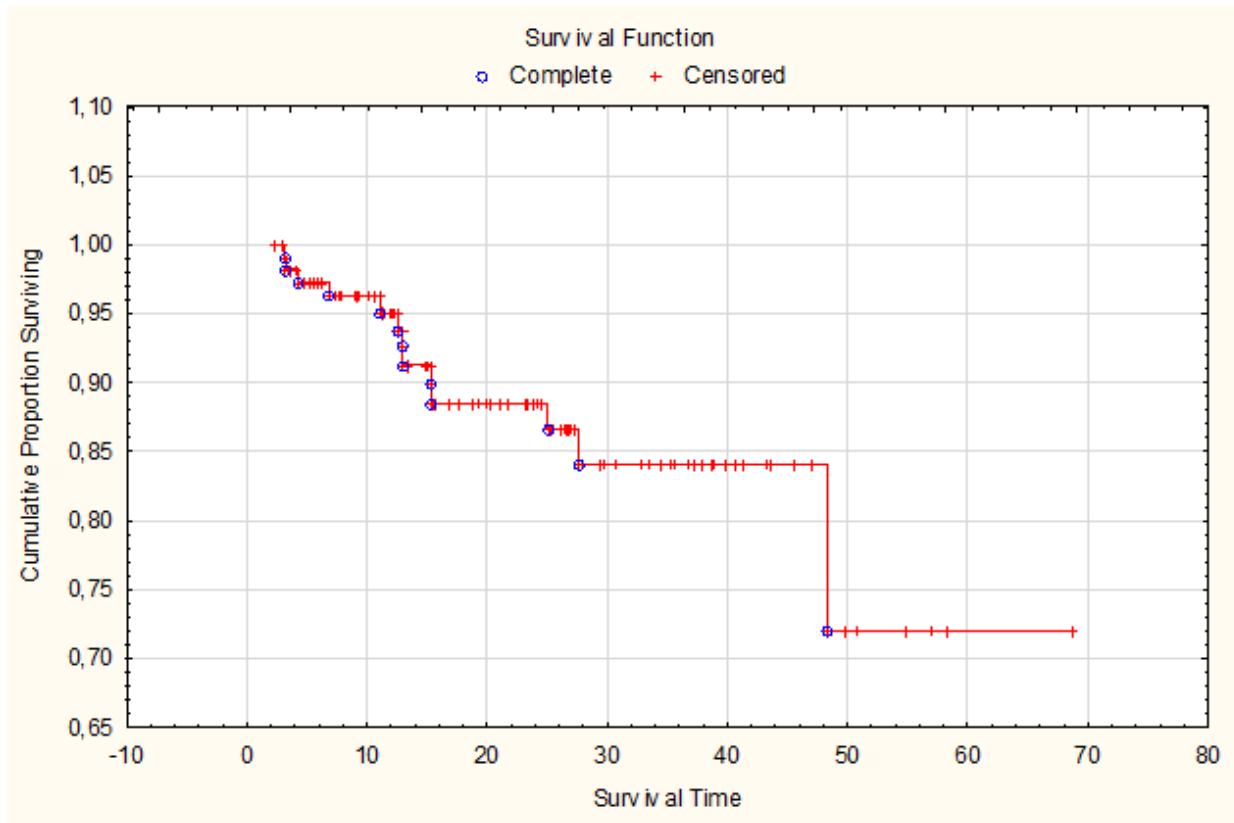


Рис. 3.4. Визначення median follow-up зворотним методом Каплана-Мейєра в довгостроковому вимірі.

Таким чином, на проміжку часу 43 місяці, який є медіана часу спостереження (median follow-up), розрахованою зворотнім методом Каплана-Мейєра ми можемо зробити висновок про випадки ЛК у 90% пацієнтів (рис. 3.4). Проте за межами цього інтервалу статистично значущих висновків робити вже не можна. У проміжку > 43 місяці у 10% пацієнтів висновків про досягнення ЛК робити не можна, однак й не можна виключити той факт, що ця подія відбудеться.

3.1.2. Аналіз впливу факторів на рівень локального контролю росту пухлини

В роботі проводилося вивчення предиктивний впливу на ефективність радіохірургічного лікування, тобто впливу наступних факторів на рівень ЛК:

- вік пацієнта на момент СРХ;
- стать;
- використання модифікованої методики опромінення з модуляцією інтенсивності та конформної динамічної ротації (IMRT + MLC Dyn Arc);
- попереднє хірургічне лікування;
- об'єм пухлини до СРХ;
- ПД;
- максимальна доза;
- об'єм пухлини, що отримав ПД;
- ІК до СРХ;
- вплив низькодозового (ПД <12,5 Гр) режиму опромінення;
- вплив великого об'єму пухлини (більше 8,3 см³)

Спочатку уніваріантним методом Каплана-Мейєра досліджувалися категоріальні фактори, які приймають значення 0 або 1:

- стать;
- використання комплексної методики опромінення IMRT+MLC Dyn Arc;
- попереднє хірургічне лікування;
- вплив низькодозового (ПД <12,5 Гр) режиму опромінення;
- вплив великого об'єму пухлини (більше 8,3 см³).

При аналізі впливу різних факторів на рівень довгострокового локального контролю (ДЛК) всього з 119 пухлин зафіксовано 13 (10,9%) пухлин з негативним результатом ЛК=0, що вважався цензурованим за визначенням, а загалом 106 (89,1%) пухлин регресувало в результаті лікування (ЛК=1).

1). Дослідження впливу гендерного фактору на показник ДЛК показало наступне: в групі чоловіків регресувало 19 (82,6%) пухлин з 23, а в групі жінок — 87 (90,6%) з 96. Гіпотеза Н0 про відсутність статистично значущої різниці між гендерними групами за результатами лікування може бути

прийнята за тестом Лог-Ранк (Log-Rank) зі значенням $p=0,32>0,05$ ($WW=-3,94$; $Sum=100,74$; $Var=15,84$; $Test\ statistic=-0,99$). Тобто з вище вказаного видно, що метод однаково ефективний у жінок та чоловіків, тобто ЛК досягається незалежно від статті.

2). Дослідження впливу використання модифікованої методики опромінення IMRT+MLC Dyn Arc на досягнення ДЛК. При застосуванні методики опромінення IMRT+MLC Dyn Arc регресували 36 (90%) пухлин з 40, а за всіма іншими методиками — 70 (88,6%) з 79, однак останній показник був досягнутий за довший період.

Гіпотезу H_0 про відсутність статистично значущої різниці між групою, що лікувалася за методикою IMRT+MLC Dyn Arc, та групою, що лікувалася іншими методами слід відхилити за тестом Лог-Ранк (Log-Rank) зі значенням $p=0,041<0,05$ ($WW=-9,73$; $Sum=100,74$; $Var=22,67$; $Test\ statistic=-2,04$). Тобто може бути прийнята альтернативна гіпотеза H_1 про наявність статистично значущої різниці між результатами лікування комплексною методикою IMRT+MLC Dyn Arc та результатами лікування іншими методиками.

Таким чином, у пацієнтів у яких застосовувалась комплексна методика IMRT+MLC Dyn Arc ефективність лікування була вища, в порівнянні з усіма іншими стандартними методами, оскільки при застосуванні модифікованої методики більша кількість випадків досягнення ЛК була зареєстрована у коротший період. Згідно кривої Каплана-Мейєра в той час, як через 40 місяців у всіх пацієнтів з застосованою при СРХ модифікованою методикою опромінення IMRT+MLC Dyn Arc було досягнуто ЛК росту пухлини, а у пацієнтів із застосованими стандартними методиками опромінення через 52 місяці ЛК зареєстрований у 90% випадків (рис. 3.5).

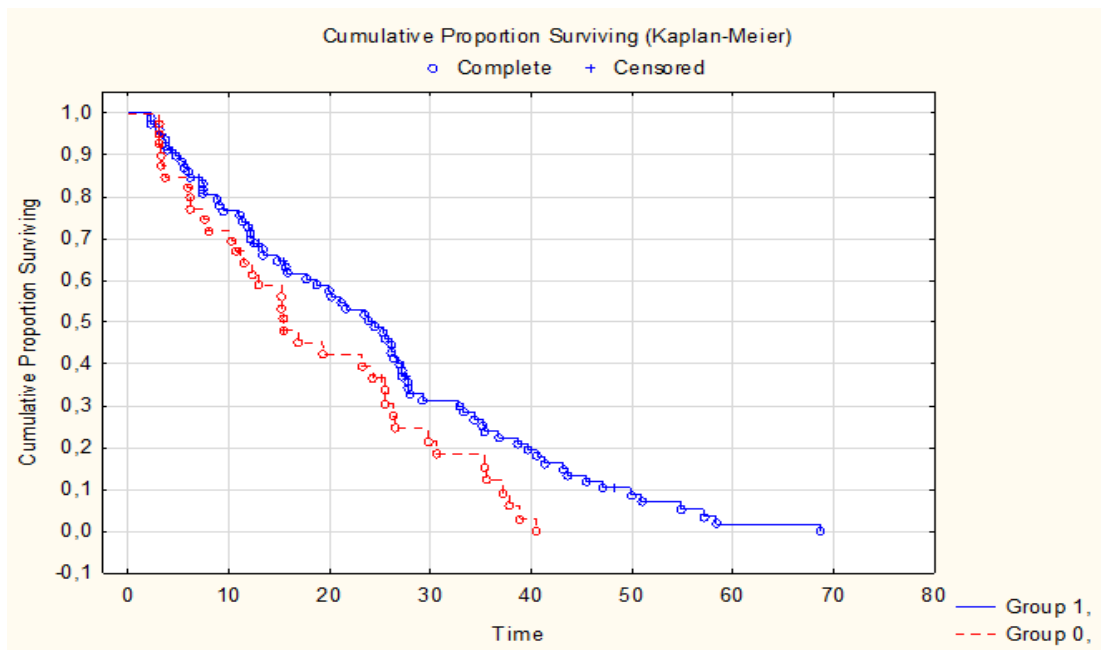


Рис. 3.5. Порівняння методом Каплана-Мейєра використання комплексної методики опромінення IMRT+MLC Dyn Arc (група=0) зі стандартними методиками опромінення (група=1).

3). Дослідження впливу попереднього хірургічного лікування на досягнення ДЛК показало наступне: після попереднього хірургічного лікування з проведенням СРХ в подальшому регресувало 16 (76,2%) пухлин з 21, а при виконанні СРХ в якості первинного методу — 90 (91,8%) з 98.

Гіпотеза H_0 про відсутність статистично значущої різниці між групою, у якій було застосоване попереднє хірургічне лікування, та групою, що лікувалася СРХ в якості первинного методу, може бути прийнята за тестом Log-Rank із значенням $p=0,11 > 0,05$ ($WW=-6,20$; $Sum=100,74$; $Var=14,76$; $Test\ statistic=1,61$). Тобто з вище вказаного видно, що метод однаково ефективний у пацієнтів з проведеним попереднім хірургічним лікуванням та у пацієнтів, у яких попереднє втручання не проводилось щодо досягнення ЛК.

4). Дослідження впливу низькодозового (ПД<12,5 Гр) режиму опромінення на результати СРХ щодо досягнення ДЛК продемонструвало: при застосуванні низькодозового (ПД<12,5 Гр) режиму опромінення регресувало 30 (79%) пухлин з 38, а при підведенні вищих доз — 76 (93,8%) з

81.

Гіпотеза H_0 про відсутність статистично значущої різниці між групою, що лікувалася з застосуванням низькодозового (ПД<12,5 Гр) режиму опромінення, та групою, що лікувалася з застосуванням високодозового режиму, може бути прийнята за тестом Log-Rank зі значенням $p=0,09>0,05$ ($WW=7,87$; $Sum=100,74$; $Var=22,08$; $Test\ statistic=1,67$). Тобто з вище вказаного видно, що метод однаково ефективний (щодо досягнення ЛК) у пацієнтів з застосуванням низькодозового (ПД<12,5 Гр) режиму опромінення, та групою, що лікувалася більш високими дозами.

5). Дослідження впливу великого об'єму пухлини (більше 8,3 см³) на результати СРХ за ДЛК показало наступне: 38 (88,4%) пухлин з 43 регресувало в групі пацієнтів з великим об'ємом пухлини (більше 8,3 см³), а 68 (89,5%) з 76 — в групі з меншим об'ємом пухлини.

Гіпотеза H_0 про відсутність статистично значущої різниці між групою пацієнтів з великим об'ємом пухлини (більше 8,3 см³) та групою з меншим об'ємом пухлини може бути прийнята за тестом Log-Rank зі значенням $p=0,22>0,05$ ($WW=-5,96$; $Sum=100,74$; $Var=23,45$; $Test\ statistic=-1,23$). Тобто з вище вказаного видно, що метод однаково ефективний у пацієнтів з великим об'ємом пухлини (більше 8,3 см³) та групою пацієнтів з меншим об'ємом пухлини.

Перевіримо вплив виявлених факторів на показник ДЛК за моделлю пропорційних ризиків Кокса. Результати моделювання наведені нижче у табл. 3.4.

**Оцінка параметрів моделі пропорційних ризиків Кокса за
низькодозовим режимом та методикою IMRT+MLC Dyn Arc**

одномоментно

Параметр	Оцінка параметра	Стандартна похибка	Хі-квадрат	Значення р	95% нижня границя довірчого інтервалу	95% верхня границя довірчого інтервалу	Коефіцієнт ризику	95% нижня границя довірчого інтервалу для коефіцієнту ризику	95% верхня границя довірчого інтервалу для коефіцієнту ризику
Групи за ПД \leq 12,5, ID=0	0,12	0,13	0,79	0,37	-0,14	0,38	1,27	0,75	2,15
IMRT+MLC Dyn Arc	0,19	0,10	4,03	0,04	0,00	0,38	1,47	1,01	2,15

При цьому групи за ПД \leq 12,5, ID=0 за моделлю Кокса не є статистично значущими ($p=0,37>0,05$), тому слід залишити тільки коваріату, що відповідає за методику, врахувавши, що показник для групи за ПД \leq 12,5, ID=0 більше 0,05.

Результати стратифікації за групами ПД \leq 12,5, ID=0 також підтверджує залежність ризиків ЛК від методики, але додатково свідчить про невелику різницю в функціях базового ризику для груп ПД \leq 12,5, ID=0.

Результати для нестратифікованої когорти за групами ПД \leq 12,5, ID=0 підтверджує залежність ризиків лікування від застосованої методики лікування (табл. 3.5).

**Оцінка параметрів моделі пропорційних ризиків Кокса за
методикою IMRT+MLC Dyn Arc**

Параметр	Оцінка параметра	Стандартна похибка	Хі-квадрат	Значення p	95% довірчого інтервалу		Коефіцієнт ризику	95% довірчого інтервалу для коефіцієнту ризику	
					нижня	верхня		нижня	верхня
IMRT+MLC Dyn Arc	0,24	0,11	4,81	0,03	0,03	0,45	1,61	1,05	2,47

Таким чином застосування іншої методики ніж IMRT+MLC Dyn Arc наражає пацієнтів на потенційний ризик зі значенням коефіцієнту ризику (Hazard Ratio) = 1,61 [1,1; 2,3]. Тобто з вищевказаного видно, що інтенсивність досягнення ЛК вища в 1,61 рази при застосуванні модифікованої методики опромінення з модуляцією інтенсивності та конформною динамічною ротацією ніж при застосуванні інших стандартних методик.

3.1.3. Дослідження кількісних факторів методом пропорційних ризиків Кокса

Кількісні фактори досліджувались безпосередньо методом пропорційних ризиків Кокса з урахуванням досліджень факторів впливу уніваріантним методом Каплана-Мейєра.

Для цього було стратифіковано когорту за знайденими методом Каплана-Мейєра статистично значущими факторами, щоб врахувати в моделі Кокса відмінності в базових функціях ризику. Цим фактором є використання

комплексної методики опромінення IMRT+MLC Dyn Arc для ДЛК.

Дослідження було проведено за такими показниками:

- вік (Вік на момент СРХ, років);
- об'єм пухлини до СРХ (V до СРХ, cm^3);
- ПД (Доза, Гр);
- об'єм пухлини, що отримав ПДУ (ВПД, %);
- максимальна доза (Макс. доза, Гр);
- ІК до СРХ (ІК після СРХ).

Для статистичної адекватності розрахунків була побудована кореляційна матриця для виділення слабо корельованих чинників, які перевірялися на роль коваріат в моделі пропорційних ризиків Кокса.

Кореляційна матриця представлена нижче у табл. 3.6. та показує взаємну кореляцію між показниками, які досліджуються.

Таблиця 3.6

Кореляційна матриця взаємного впливу досліджуваних показників

Параметр	Вік на момент СРХ, років	V до СРХ, cm^3	Доза, Гр	ВПД, %	Макс. доза, Гр	ІК до СРХ
Вік на момент СРХ, років	1,00	0,05	0,06	0,13	0,08	-0,01
	$p=---$	$p=0,61$	$p=0,48$	$p=0,16$	$p=0,41$	$p=0,93$
V до СРХ, cm^3	0,05	1,00	-0,18	0,10	-0,19	0,06
	$p=0,61$	$p=---$	$p=0,05$	$p=0,30$	$p=0,04$	$p=0,54$
Доза, Гр	0,065	-0,18	1,00	-0,06	0,63	-0,08
	$p=0,48$	$p=0,05$	$p=---$	$p=0,49$	$p=0,00$	$p=0,36$
ВПД, %	0,13	0,10	-0,06	1,00	-0,44	-0,05
	$p=0,16$	$p=0,30$	$p=0,49$	$p=---$	$p=0,00$	$p=0,63$
Макс. доза, Гр	0,08	-0,19	0,63	-0,44	1,00	-0,04
	$p=0,41$	$p=0,04$	$p=0,00$	$p=0,00$	$p=---$	$p=0,69$
ІК до СРХ	-0,01	0,06	-0,08	-0,05	-0,04	1,00
	$p=0,93$	$p=0,54$	$p=0,36$	$p=0,63$	$p=0,69$	$p=---$

Таким чином, наступні пари чинників, наведені нижче у табл. 3.7, слід моделювати окремо, оскільки не можна одночасно використовувати в моделях корельовані величини через ефект мультиколінеарності. Показники з p більше 0,05 виключаються з таблиці.

Таблиця 3.7

**Дослідження кількісних факторів мультиваріантним методом
пропорційних ризиків Кокса**

Параметр	V до СРХ, см ³	Доза, Гр	ВПД, %	Макс. доза, Гр
V до СРХ, см ³	—	—	—	-0,19; p=0,04
Доза, Гр	—	—	—	0,63; p=0,00
ВПД, %	—	—	—	-0,44; p=0,00
Макс. доза, Гр	-0,19; p=0,04	0,63; p=0,00	-0,44; p=0,00	—

Проведено дослідження загального впливу за стратифікованою когортою за показником використання комплексної методики опромінення IMRT+MLC Dyn Arc (табл. 3.8).

Таблиця 3.8

**Оцінка параметрів моделі пропорційних ризиків Кокса за віком,
об'ємом, ПД, ВПД, ІК для методики IMRT+MLC Dyn Arc**

Параметр	Оцінка параметра	Стандартна похибка	Хі-квадрат	Значення p	95% нижня границя довірчого інтервалу	95% верхня границя довірчого інтервалу	Коефіцієнт ризику	95% нижня границя довірчого інтервалу для коефіцієнту ризику	95% верхня границя довірчого інтервалу для коефіцієнту ризику
Вік на момент СРХ, років	0,02	0,01	8,19	0,0	0,01	0,04	1,02	1,01	1,04
V до СРХ, см ³	0,01	0,02	0,15	0,7	-0,03	0,05	1,01	0,97	1,05
Доза, Гр	-0,42	0,15	7,90	0,0	-0,71	-0,13	0,66	0,49	0,88
ВПД, %	0,04	0,02	2,90	0,09	-0,01	0,08	1,04	0,99	1,09

ІК до СРХ	-0,01	0,02	0,44	0,51	-0,05	0,03	0,99	0,95	1,03
-----------	-------	------	------	------	-------	------	------	------	------

Проведено дослідження загального впливу методом пошуку кращого предиктора (Stepwise) за стратифікованою когортою за показником використання комплексної методики опромінення IMRT+MLC Dyn Arc (табл. 3.9).

Таблиця 3.9

**Оцінка параметрів моделі пропорційних ризиків Кокса за віком, та ПД
для методики IMRT+MLC Dyn Arc**

Параметр	Оцінка параметра	Стандартна похибка	Хі-квадрат	Значення р	95% нижня границя довірчого інтервалу	95% верхня границя довірчого інтервалу	Коефіцієнт ризику	95% нижня границя довірчого інтервалу для коефіцієнту ризику	95% верхня границя довірчого інтервалу для коефіцієнту ризику
Вік на момент СРХ, років	0,02	0,01	10,49	0,00	0,01	0,04	1,02	1,01	1,04
Доза, Гр	-0,38	0,15	6,37	0,01	-0,67	-0,08	0,69	0,51	0,92

Таким чином, вік на момент СРХ та доза є статистично значущими коваріатами для ДЛК при застосуванні поєднаної методики IMRT+MLC Dyn Arc. Тобто при правильному підборі ПД ефективність від застосування модифікованої методики може бути збільшена.

Проведемо дослідження загального впливу за стратифікованою когортою за показником використання комплексної методики опромінення IMRT+MLC Dyn Arc з використанням чинника максимальної дози методом пошуку кращого предиктора (Stepwise) (табл. 3.8.).

**Оцінка параметрів моделі пропорційних ризиків Кокса за віком,
максимальною дозою та ІК для методики IMRT+MLC Dyn Arc**

Параметр	Оцінка параметра	Стандартна похибка	Хі-квадрат	Значення p	95% нижня границя довірчого інтервалу	95% верхня границя довірчого інтервалу	Коефіцієнт ризику	95% нижня границя довірчого інтервалу для коефіцієнту ризику	95% верхня границя довірчого інтервалу для коефіцієнту ризику
Вік на момент СРХ, років	0,02	0,01	11,27	0,00	0,01	0,04	1,02	1,01	1,04
Макс. доза, Гр	-0,23	0,08	9,07	0,00	-0,38	-0,08	0,79	0,68	0,92
ІК до СРХ	-0,02	0,02	0,58	0,44	-0,05	0,02	0,98	0,95	1,02

Дослідження загального впливу методом Stepwise проведемо за стратифікованою когортою за показником використання комплексної методики опромінення IMRT+MLC Dyn Arc з використанням чинника максимальної дози (табл. 3.9).

Таблиця 3.9

**Оцінка параметрів моделі пропорційних ризиків Кокса за віком та
максимальною дозою для методики IMRT+MLC Dyn Arc**

Параметр	Оцінка параметра	Стандартна похибка	Хі-квадрат	Значення p	95% нижня границя довірчого інтервалу	95% верхня границя довірчого інтервалу	Коефіцієнт ризику	95% нижня границя довірчого інтервалу для коефіцієнту ризику	95% верхня границя довірчого інтервалу для коефіцієнту ризику
Вік на момент СРХ, років	0,02	0,01	11,55	0,00	0,01	0,04	1,03	1,01	1,04
Макс. доза, Гр	-0,23	0,08	8,81	0,00	-0,37	-0,08	0,80	0,69	0,93

Таким чином можна зробити висновок, що змінні вік на момент СРХ та максимальна доза є статистично значущими коваріатами для ДЛК при застосуванні поєднаної методики IMRT+MLC Dyn Arc. Тобто підбір оптимальної максимальної дози може покращити результати радіохірургічного лікування при використанні поєднаної модифікованої методики опромінення IMRT+MLC Dyn Arc.

Для статистично значущих коваріат ($p < 0,05$) проведено дослідження щодо коректності застосування методу Кокса з перевіркою гіпотези про залежність коваріат від часу. Для цього використано коваріати зі штучною залежністю від часу та перевірено гіпотезу H_0 щодо цих штучно введених коефіцієнтів.

3.2. Динаміка зміни розмірів та об'єму пухлини після стереотаксичної радіохірургії

Загальний результат лікування відображає динаміка зміни розмірів пухлини за результатами МРТ головного мозку з в/в контрастуванням у хворих на МОЧ представлена нижче на рис 3.6.



Рис. 3.6. Динаміка зміни розмірів пухлини за результатами МРТ головного мозку з в/в контрастуванням у хворих на МОЧ.

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

Динаміку зміни розмірів пухлини в залежності від діагнозу (локалізації пухлини) за результатами МРТ головного мозку з в/в контрастуванням у хворих на МОЧ показано нижче в табл. 3.10.

Таблиця 3.10

Динаміка зміни розмірів пухлини (абсолютні та відносні показники) за результатами МРТ головного мозку з в/в контрастуванням у хворих на краніобазальні менінгіоми

Діагноз	Кількість випадків зменшення розмірів пухлини		Кількість випадків стабілізації розмірів пухлини		Кількість випадків збільшення розмірів пухлини		Всього пухлин	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Петрокливальна менінгіома	30	31	4	40	3	23	37	31
Менінгіома печеристого синуса	40	42	4	40	6	47	50	42
Менінгіома ММК	15	16	2	20	2	15	19	16
Параселярна менінгіома	11	11	0	0	2	15	13	11
Всього	96	100	10	100	13	100	119	100

Аналіз показує, що найбільш чутливим до лікування виявились хворі з діагнозами «петрокливальна менінгіома» та «менінгіома печеристого синуса», оскільки вони вносять найбільший вклад у загальну кількість пухлин, які регресували (відповідно 31% та 42%) та мають найбільші впливи на кількість стабільних та прогресуючих пухлин.

Все це дозволяє припустити, що хворі з такими діагнозами більш

чутливі до проведення СРХ, що відображено нижче на рис. 3.7.

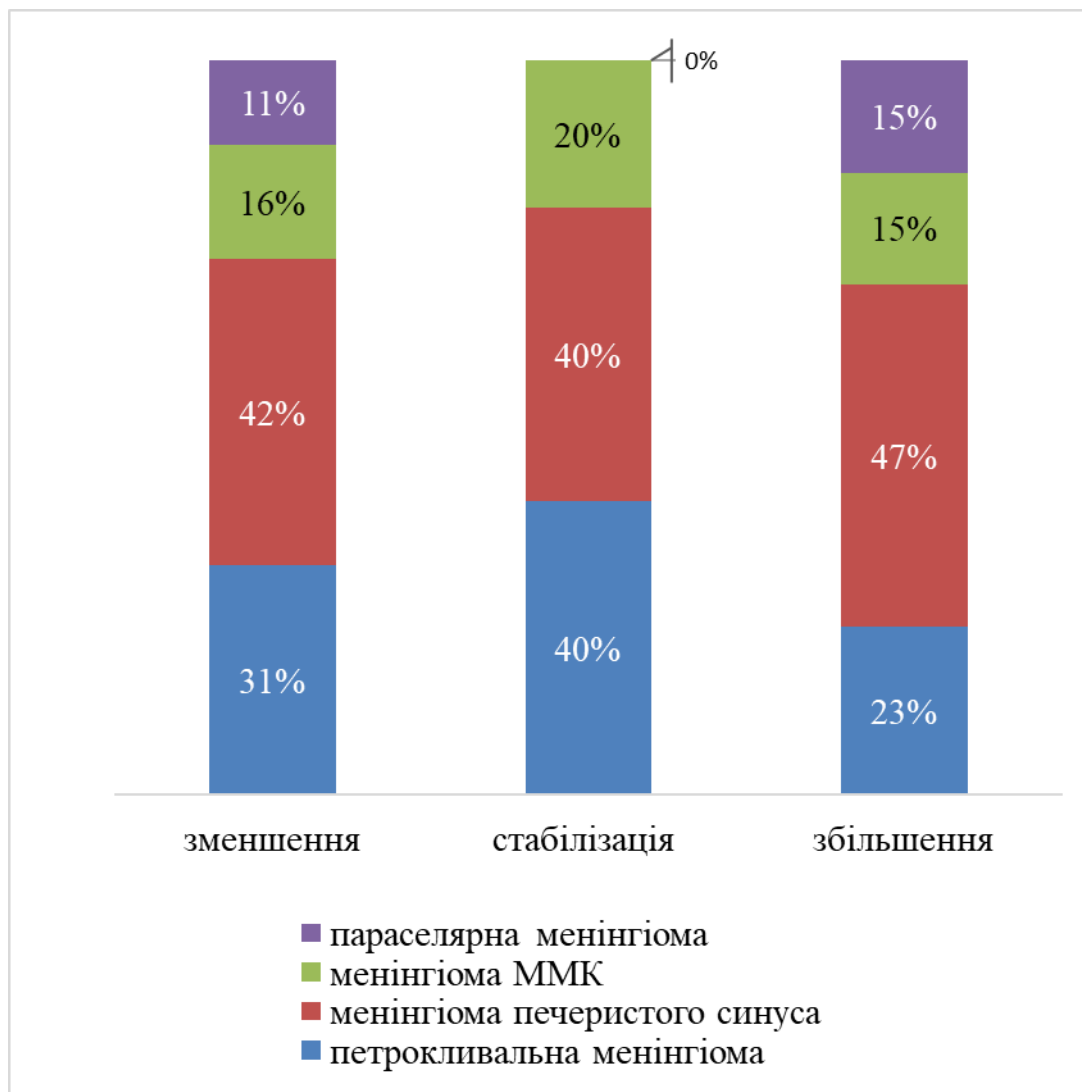


Рис. 3.7. Динаміка зміни розмірів пухлини у % за результатами МРТ головного мозку з в/в контрастуванням у хворих на МОЧ.

Розглядаються об'ємні показники мішені після СРХ, що показані нижче в табл. 3.11 як загалом за вибіркою, так і в розрізі окремих діагнозів з вказанням відповідних 95% довірчих інтервалів для середнього значення.

Об'єми мішені після СРХ в розрізі діагнозів

Діагноз	Об'єм V після СРХ, см ³					
	Обсяг вибірки	Середньо-арифметичне значення	95% нижня границя довірчого інтервалу	95% верхня границя довірчого інтервалу	Мінімальне значення	Максимальне значення
1–петрокливальна менінгіома	37	5,14	3,76	6,53	0,01	16,60
2–менінгіома кавернозного синуса	50	5,80	4,34	7,25	0,04	21,60
3–менінгіома ММУ	19	5,47	3,19	7,76	0,90	14,70
4–параселярна менінгіома	13	5,27	2,04	8,51	0,71	17,60
Загалом всі діагнози	119	5,48	4,62	6,35	0,01	21,60

Після СРХ середнє значення об'єму мішені дорівнювало 5,48 см³ з 95% СІ [4,62; 6,35]. При цьому об'єм мішені в середньому зменшився на -2,63 [-3,18, -2,07] см³ для тих випадків, коли було зареєстровано зменшення.

3.3. Динаміка характеристик МР-сигналу, накопичення контрасту пухлиною та ступеню компресії після стереотаксичної радіохірургії

МР-сигнал за даними МРТ головного мозку змінився у 6 хворих (5%), не змінився у 113 хворих (95%).

Інтенсивність накопичення контрасту пухлиною: більш інтенсивне — 4 (3,4%) хворих, менш інтенсивне — у 17 (14,3%) хворих та не змінилась — у 98 (82,4%) хворих.

Компресія структур головного мозку зменшилась у 34 хворих (28,6%), збільшилась у 4 хворих (3,4%) та не змінилась у 81 хворих (68,1%).

3.4. Клінічні випадки з досягненням локального контролю після стереотаксичної радіохірургії менінгіом основи черепа

Клінічний випадок МІ. Спостереження №1. Пацієнт Б-аш, 20 років, історія хвороби №6851.

Хворий скаржився на інтенсивний, нападаподібний біль в лівій половині обличчя з іррадіацією в ліве очне яблуко та слъзотечею. Поява головного болю була пов'язана зі зміною погодних умов (особливо холодна, вітряна погода). Інтенсивність болю не зменшувалась на фоні прийому нестероїдних протизапальних препаратів. У хворого встановлений клінічний діагноз: невралгія трійчастого нерва. За даними офтальмологічного та отоневрологічного дослідження мала місце вікова норма. За даними МРТ головного мозку з в/в контрастуванням від грудня 2012 р.: петрокливальна менінгіома зліва, розмірами 1,53 x 1,54 x 1,59 см, що викликала дефект цистерни мосту і компресію мосту зліва. В грудні 2012 р. міждисциплінарним консилиумом прийняте рішення щодо проведення СРХ петрокливальної менінгіом зліва. За даними МРТ головного мозку з в/в контрастуванням через 44 місяців після СРХ мала місце позитивна динаміка у вигляді: зменшення розмірів на 92% з 1,99 см³ до 0,16 см³ після опромінення (в лінійних розмірах до 0,3 x 0,5 x 0,4 см), накопичення контрасту майже відсутнє. Міст інтактний (рис. 3.8). В неврологічному статусі: нівелювання больового синдрому.

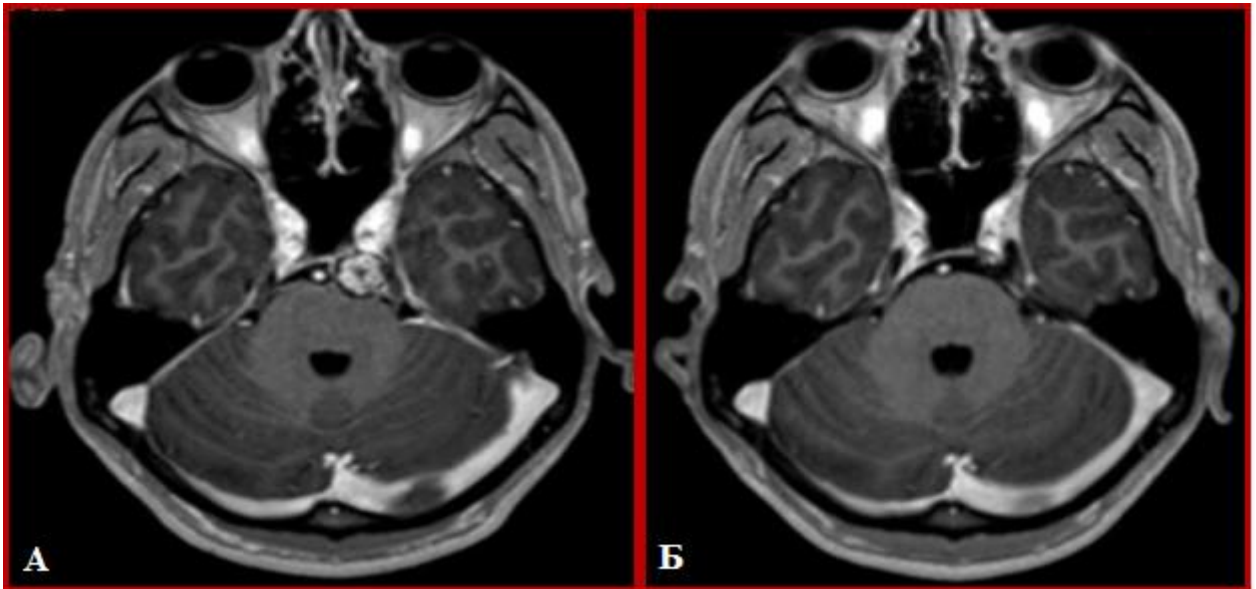


Рис. 3.8. Спостереження №1. Хворий Б-аш, 20 років, історія хвороби № 6851. МРТ головного мозку до (А) та через 44 місяців (Б) після СРХ (Т1 ЗЗ з парамагнітним контрастуванням).

ПД була 12,5 Гр на 95% об'єму пухлини, об'єм пухлини становив 1,99 см³, методика опромінення Arc cone Ø 20 mm, максимальна доза 14,54 Гр (рис. 3.9). Дотримані толерантні рівні опромінення критичних структур.

Слід відмітити, що перша відповідь пухлини зареєстрована через 19 місяців після СРХ у вигляді значного зменшення пухлини за даними МРТ головного мозку з в/в контрастуванням, а також покращення в неврологічному статусі.

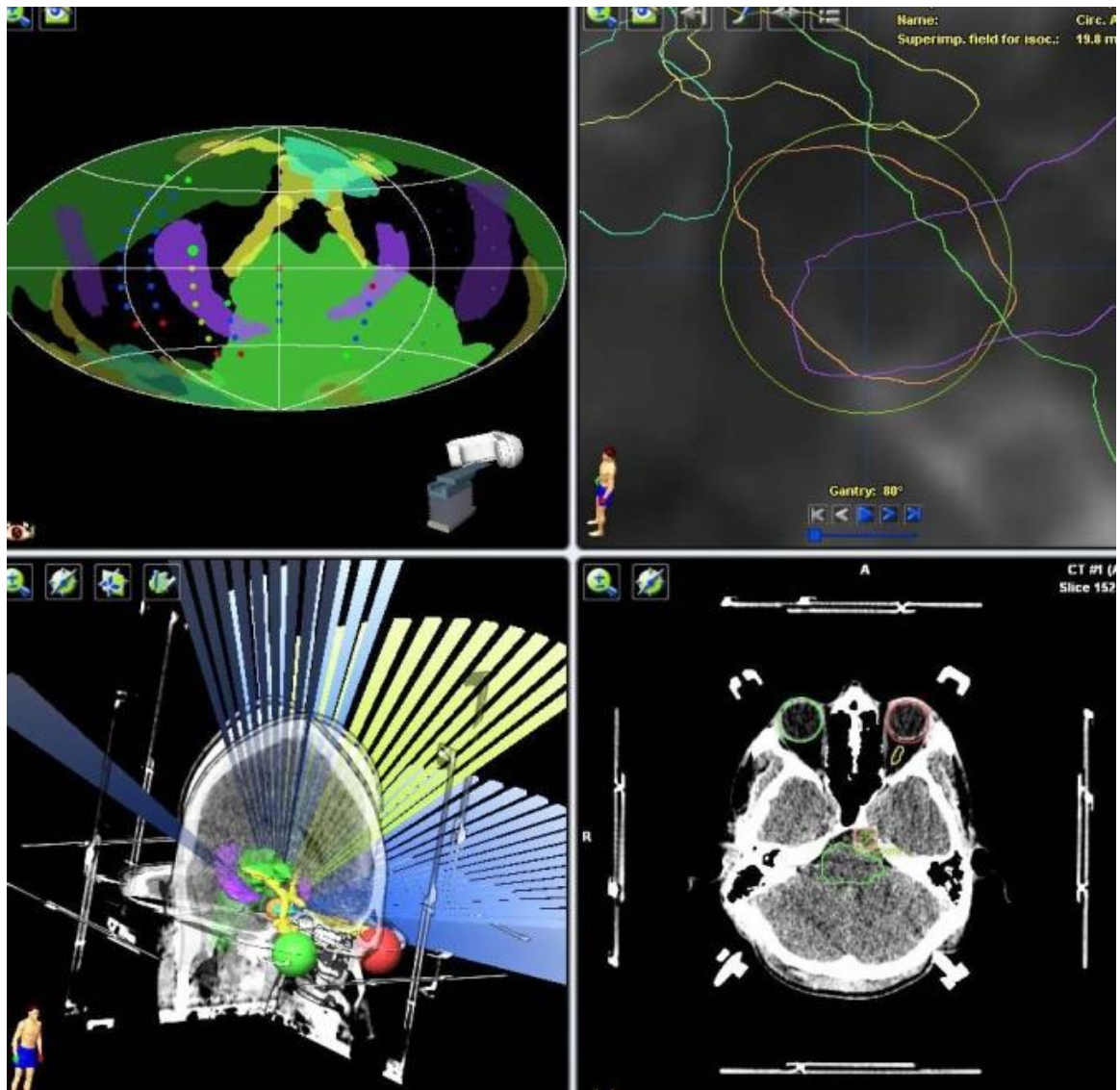


Рис. 3.9. План проведення СРХ петрокливальної менінгіоми.

Клінічний випадок М2. Спостереження № 10. Пацієнтка С-ка, 22 років, історія хвороби №133954.

У пацієнтки були скарги на головний біль, двоїння перед очима, порушення рухливості правого очного яблука. За даними офтальмологічного та отоневрологічного обстеження має місце ураження n.abducens, n.oculomotorius справа. За даними МРТ головного мозку з в/в контрастуванням проведеного до лікування мала місце петрокливальна менінгіома з розповсюдженням у правий печеристий синус, розмірами 2,1 x 2,0 x 2,22 см; міст був інтактний; хіазма не була компримованою; стебель гіпофізу був зміщений вліво. За даними МРТ головного мозку з в/в

контрастуванням вже через 6 місяців зареєстрована після СРХ позитивна динаміка: зменшення розмірів пухлини, що не візуалізувалася при дослідженні (рис. 3.10). В неврологічному статусі: повне відновлення функції n.abducens, n.oculomotorius справа.

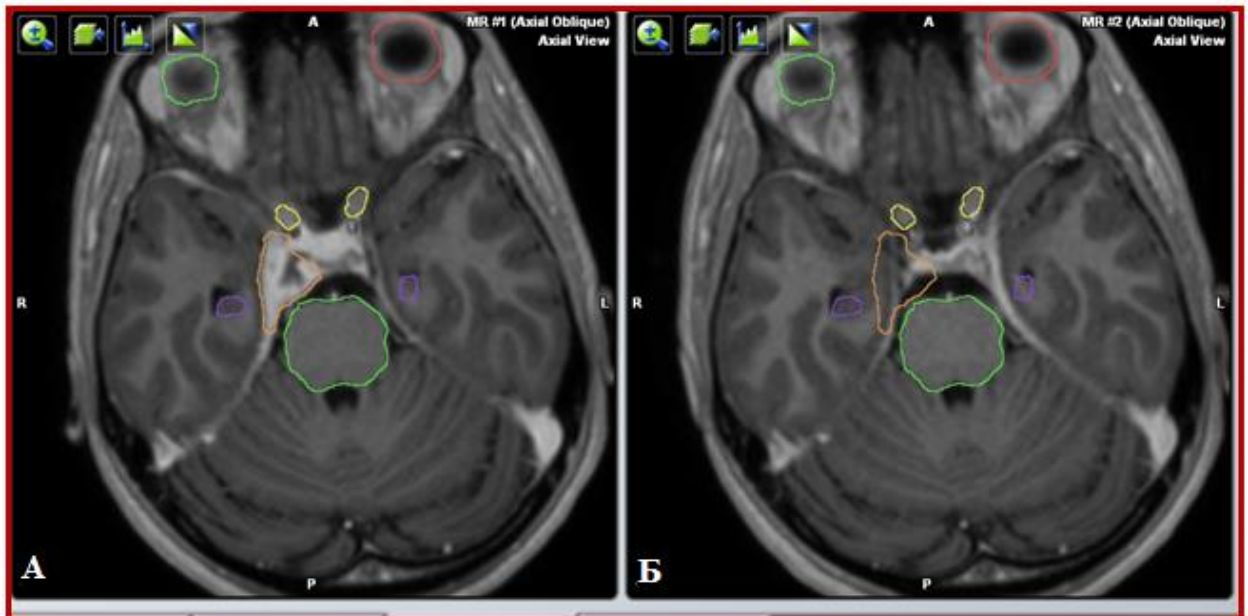


Рис. 3.10. Спостереження № 10. Хворий С-ка, 22 років, історія хвороби № 133954. МРТ головного мозку до (А) та через 6 місяців (Б) після СРХ (Т1 33 з парамагнітним контрастуванням).

ПД була 12,5 Гр на 95,4% об'єму пухлини, об'єм пухлини становив 5,62 см³, методика опромінення IMRT+MLC Дуп Агс, максимальна доза 13,43 Гр (рис. 3.11). Дотримані толерантні рівні опромінення критичних структур.

Подібна МР-картина мала місце через 12 місяців після опромінення.

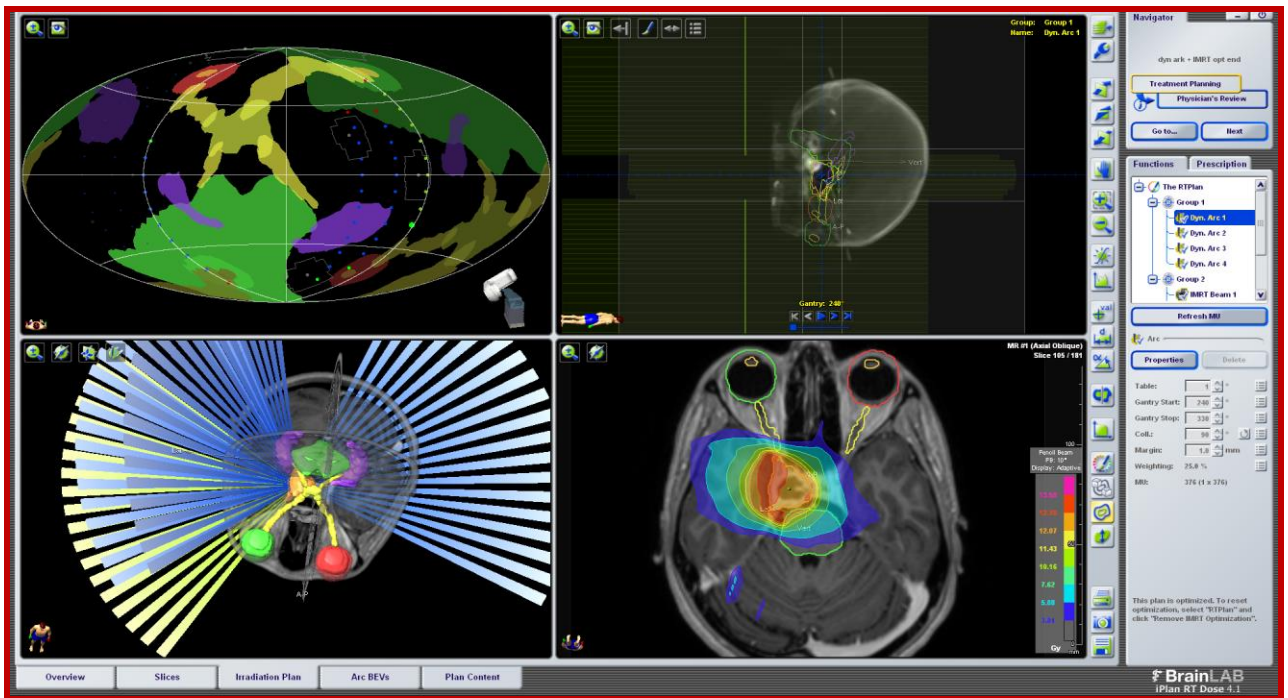


Рис. 3.11. План СРХ менингіоми печеристого синуса.

Клінічний випадок МЗ. Спостереження № 45. Пацієнтка Л-ко, 52 роки, історія хвороби №113846.

У пацієнтки були скарги на головний біль, запаморочення, двоїння перед очима. За даними офтальмологічного обстеження: OD=0,3/0,8 OS=0,3/1,0 з корекцією sph +1,5 D, поле зору в нормі; визначено ураження n.abducens, n.oculomotorius справа. За даними МРТ головного мозку з в/в контрастуванням проведеного до лікування мала місце менингіома печеристого синуса справа, розмірами 2,93 x 2,98 x 2,58 см, що проростала печеристий синус, поширювалась ендоселярно, здавлюючи гіпофіз. За даними МРТ головного мозку з в/в контрастуванням через 18 місяців після СРХ зареєстрована позитивна динаміка: зменшення розмірів на 78% з 10,5 см³ до 2,22 см³ після опромінення (в лінійних розмірах до 1,38 x 1,39 x 2,23) (рис. 3.12 та 3.13). В неврологічному статусі покращення у вигляді збільшення гостроти зору: OD=0,6/1,0 OS=0,3/1,0 з корекцією sph +1,5 D, поле зору в нормі; має місце враження n.abducens, n.oculomotorius справа.



Рис. 3.12. Спостереження № 45. Пацієнтка Л-ко, 52 роки, історія хвороби №113846. МРТ головного мозку до (А) та через 18 місяців (Б) після СРХ (Т1 ЗЗ з парамагнітним контрастуванням), сагітальна проекція.

ПД була 12,5 Гр на 94,8% об'єму пухлини, об'єм пухлини становив 10,45 см³, методика опромінення IMRT + MLC Дуп Arc, максимальна доза 18,44 Гр. Дотримані толерантні рівні опромінення критичних структур.

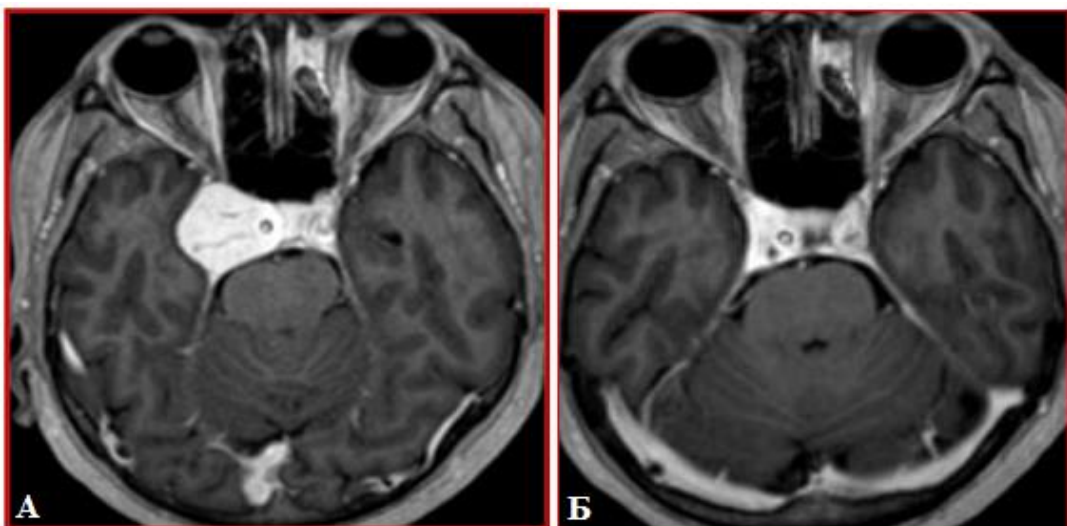


Рис. 3.13. Спостереження № 45. Пацієнтка Л-ко, 52 роки, історія хвороби №113846. МРТ головного мозку до (А) та через 18 місяців (Б) після СРХ (Т1 ЗЗ з парамагнітним контрастуванням), аксіальна проекція.

Клінічний випадок М4. Спостереження №41. Пацієнт Д-кий, 18 років, історія хвороби №7022.

Пацієнт попередньо прооперований (за рік до СРХ) з частковим видаленням пухлини (за даними патгістологічного заключення — типова доброякісна менингіома G1). В неврологічному статусі: правосторонній помірний геміпарез, легка хиткість у позі Ромберга. Пацієнт також скаржився на періодичні головні болі. За даними офтальмологічного та отоневрологічного дослідження мала місце вікова норма. За даними МРТ головного мозку з в/в контрастуванням проведеного до лікування виявлена резидуальна частина менингіоми лівого печеристого синуса, розмірами 2,3 x 2,1 x 2,2 см, що поширювалась супраселярно, здавлюючи гіпофіз та ліву 1/2 хіазми, деформуючи III шлуночок. За даними МРТ головного мозку з в/в контрастуванням через 36 місяців зареєстрована позитивна динаміка після СРХ: зменшення об'єму пухлини на 24,3% з 3,7 см³ до 2,8 см³ після опромінення (рис. 3.14). В неврологічному статусі: без погіршення.

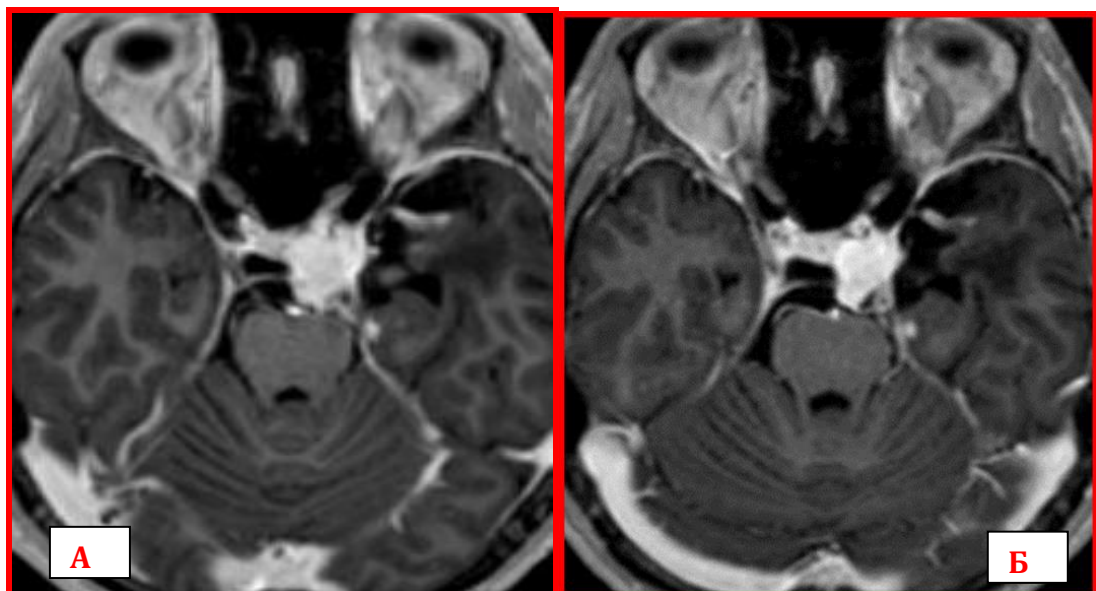


Рис. 3.14. Спостереження №41. Пацієнтка Д-кий, 18 років, історія хвороби №7022. МРТ головного мозку до (А) та через 36 місяців (Б) після СРХ (Т1 ЗЗ з парамагнітним контрастуванням), аксіальна проекція.

Таким чином, згідно кривої Каплана-Майєра через 43 місяці після СРХ у 90% випадків хворих з МОЧ досягається ЛК росту пухлини.

Дослідження предикторного впливу факторів на ефективність методу з позиції досягнення ЛК показало, що:

1. метод однаково ефективний у жінок та чоловіків;
2. у пацієнтів у яких застосовувалась модифікована методика IMRT+MLC Dyn Arc ефективність лікування була вища, ніж за усіма іншими стандартними методиками: більша кількість випадків досягнення ЛК у коротший період.
3. метод однаково ефективний у пацієнтів з проведеним попереднім оперативним втручанням та у пацієнтів, у яких попереднє втручання не проводилось.
4. метод однаково ефективний у пацієнтів з застосуванням низькодозового (ПД<12,5 Гр) режиму опромінення, та групою, що лікувалася більш високими дозами.
5. метод однаково ефективний у пацієнтів з великим об'ємом пухлини (більше 8,3 см³) та групою з меншим об'ємом пухлини.
6. при перевірці впливу виявлених факторів на показник ДЛК за моделлю пропорційних ризиків Кокса було виявлене наступне: методика опромінення з модуляцією інтенсивності та конформної динамічної ротації (MRT+MLC Dyn Arc) підвищує інтенсивність досягнення довготривалого ЛК росту пухлини в 1,61 рази (Hazard Ratio=1,61 [1,1; 2,3]) в порівнянні зі стандартними методиками радіохірургічного опромінення.
7. найбільш чутливим до лікування виявилися петрокливальні менінгіоми та менінгіоми печеристого синуса, оскільки вони дають найбільший вклад у загальну кількість пухлин, які регресували (відповідно 31% та 42%).

Дані, викладені в розділі 3, представлені автором в наступних публікаціях:

1. Чувашова ОЮ, Кручок ИВ. Стереотаксическая радиохирургия

петрокливальних менингиом. Український нейрохірургічний журнал. 2012;2:62-65. Доступно на: http://nbuv.gov.ua/UJRN/Unkhj_2012_2_14

2. Чувашова ОЮ, Кручок ІВ. Стереотаксична радіохірургія менингіом печеристого синуса. Український нейрохірургічний журнал. 2013;3:39-42. Доступно на: http://nbuv.gov.ua/UJRN/Unkhj_2013_3_9

3. Кручок ІВ, Чувашова ОЮ, Вербова ЛМ. Роль стереотаксичної радіохірургії в лікуванні хворих з приводу менингіом задньої черепної ямки. Український нейрохірургічний журнал. 2014;4:32-36. Доступно на: http://nbuv.gov.ua/UJRN/Unkhj_2014_4_7

4. Кручок ІВ, Чувашова ОЮ, Вербова ЛМ, Грязов АБ. Лінійний прискорювач Trilogy з підведенням низьких доз опромінення в стереотаксичній радіохірургії менингіом основи черепа. Український нейрохірургічний журнал. 2015;3:54-57. Доступно на: http://nbuv.gov.ua/UJRN/Unkhj_2015_3_12

РОЗДІЛ 4

ОЦІНКА БЕЗПЕЧНОСТІ СТЕРЕОТАКСИЧНОЇ РАДІОХІРУРГІЇ МЕНІНГІОМ ОСНОВИ ЧЕРЕПА

4.1. Поняття безпечності стереотаксичної радіохірургії для менінгіом основи черепа

Як один з важливих критеріїв оцінки радіохірургічного лікування для будь-яких пухлин, застосовують поняття «безпечності», під яким розуміють мінімізацію частоти післяпроменевих ускладнень: зі сторони ЧН (післяпроменевих нейропатій); зі сторони оточуючої здорової мозкової тканини (виникнення кістозно-некротичних змін; поява перифокального набряку), що супроводжуються транзиторним або перманентним неврологічним дефіцитом у хворого. Особливо актуальним цей критерій є для МОЧ, пухлин, що безпосередньо межують з ЧН, стовбуром головного мозку та магістральними судинами.

Для забезпечення мінімізації променевого ураження вище перерахованих структур у всіх випадках були дотримані наступні толерантні рівні опромінення критичних структур: максимальна доза на зорові структури (зорові нерви, хіазма та зорові тракти) не перевищувала 12,3 Гр, на стовбур головного мозку – не більше 12 Гр на 1 см³, на гіпофіз не більше 8 Гр на 5 % об'єму.

4.2. Оцінка безпечності стереотаксичної радіохірургії

Спочатку була створена нова вибірка з виключенням всіх випадків з негативним ЛК (ЛК=0). Тобто дослідження на безпечність СРХ проводяться для пацієнтів, для яких СРХ виявилася дієвою, тобто було досягнуто ЛК росту пухлини. На новій виборці, що описує стан пацієнтів з позитивними

результатами для ЛК, проведено дослідження за визначеними нижче критеріями ступенів безпечності лікування .

Проведемо аналіз таких критеріїв ступенів безпечності СРХ під плином часу:

А. Об'єктивна оцінка динаміки функціонального статусу за ІК: покращення (ІК=1); погіршення або без змін (ІК=0). Тобто ІК=0 є цензурованою змінною.

В. Наявність псевдопрогресії: 1 — спостерігалась; 0 — не спостерігалась (є цензурованою змінною).

Оскільки для наведених критеріїв у новій когорті є цензуровані змінні проведено дослідження тими самими методами, що використовувалися для ЛК.

Досліджуємо спочатку уніваріантним методом Каплана-Мейєра та мультиваріантним методом пропорційних ризиків Кокса вплив категоріальних факторів на результати СРХ з позиції безпечності:

- стать;
- використання модифікованої методики опромінення IMRT+MLC Dyp Arc;
- попереднє хірургічне втручання;
- вплив низькодозового (ПД <12,5 Гр) режиму опромінення;
- вплив великого об'єму пухлини (більше 8,3 см³).

Кількісні фактори досліджено мультиваріантним методом пропорційних ризиків Кокса з урахуванням досліджень факторів впливу уніваріантним методом Каплана-Мейєра. Для цього стратифіковано когорту за знайденими методом Каплана-Мейєра статистично значущими факторами, щоб врахувати в методі пропорційних ризиків Кокса відмінності в базових функціях ризику.

Для статистичної адекватності розрахунків побудована кореляційна матриця (табл. 4.1) для виділення слабо корельованих чинників, які будемо розглядати на роль коваріат в моделі пропорційних ризиків Кокса.

Кореляційна матриця взаємного впливу досліджуваних показників

Параметр	Вік на момент СРХ, років	V до СРХ, см ³	Доза, Гр	ВПД, %	Макс. доза, Гр	ІК до СРХ
Вік на момент СРХ, років	1,00	0,02	0,11	0,16	0,09	-0,04
	p= ---	p=0,86	p=0,25	p=0,09	p=0,38	p=0,66
V до СРХ, см ³	0,02	1,00	-0,16	0,09	-0,16	0,06
	p=0,86	p= ---	p=0,09	p=0,34	p=0,10	p=0,51
Доза, Гр	0,11	-0,16	1,00	-0,10	0,66	-0,07
	p=0,25	p=0,09	p= ---	p=0,33	p=0,00	p=0,51
ВПД, %	0,16	0,09	-0,10	1,00	-0,42	0,02
	p=0,09	p=0,34	p=0,33	p= ---	p=0,00	p=0,88
Макс. доза, Гр	0,09	-0,16	0,66	-0,42	1,00	-0,07
	p=0,38	p=0,10	p=0,00	p=0,00	p= ---	p=0,46
ІК до СРХ	-0,04	0,06	-0,07	0,02	-0,07	1,00
	p=0,66	p=0,51	p=0,51	p=0,88	p=0,46	p= ---

Таким чином, наступні пари чинників, наведені нижче у табл. 4.2, слід моделювати окремо, оскільки не можна одночасно використовувати в моделях корельовані величини через ефект мультиколінеарності. Показники з p більше 0,05 виключаються.

Таблиця 4.2

Дослідження кількісних факторів мультиваріантним методом пропорційних ризиків Кокса

	Доза, Гр	ВПД, %	Макс. доза, Гр
Доза, Гр	—	—	0,66; p=0,00
ВПД, %	—	—	-0,42; p=0,00
Макс. доза, Гр	0,66; p=0,00	-0,42; p=0,00	—

З табл. 3.11. видно, що доза, ВПД, макс. доза, мають $p < 0.05$, тобто наведені фактори мають розглядатися окремо.

4.2.1. Критерій А. Об'єктивна оцінка динаміки змін у функціональному статусі за індексом Карновського

Для об'єктивної оцінки динаміки змін у функціональному статусі за ІК при ДЛК проведемо дослідження таких факторів:

- стать;
- використання модифікованої методики опромінення IMRT+MLC Dyn Arc;
- попереднє хірургічне втручання;
- вплив низькодозового (ПД $< 12,5$ Гр) режиму опромінення;
- вплив великого об'єму пухлини (більше $8,3 \text{ см}^3$).

Загальна кількість регресів пухлини складає 96 випадків або 81% від загальної кількості 119 пухлин. При цьому стабілізації зазнали 10 пухлин або 8%. Прогресія спостерігалася в 13 випадках або 11%. Тому для оцінки безпечності ми використовували вибірку з 106 випадків, де досягнуто ЛК.

1). Дослідження впливу гендерного фактору (статі) на покращення у функціональному показало наступне: в групі чоловіків покращення у 11 (57,9%) випадків з 19, а в групі жінок — 33 (37,9%) з 87.

Гіпотеза H_0 про відсутність статистично значущої різниці між гендерними групами за результатами лікування може бути прийнята за тестом Log-Rank зі значенням $p = 0,39 > 0,05$ ($WW = 2,15$; $Sum = 42,01$; $Var = 6,24$; $Test\ statistic = 0,86$). Тобто на покращення у функціональному статусі не впливає фактор статі.

2). Дослідження впливу використання модифікованої методики опромінення IMRT+MLC Dyn Arc на покращення у функціональному статусі пацієнта демонструє: при застосуванні модифікованої методики опромінення

IMRT+MLC Dyn Arc покращення у 14 (38,9%) випадків з 36, а за всіма іншими стандартними методиками — 30 (42,9%) з 70.

Гіпотеза H_0 про відсутність статистично значущої різниці між групою, що лікувалася за комплексною методикою IMRT+MLC Dyn Arc, та групою, що лікувалася іншими стандартними методиками опромінення може бути прийнята за тестом Log-Rank зі значенням $p=0,26>0,05$ ($WW=-3,47$; $Sum=42,01$; $Var=9,51$; $Test\ statistic=-1,12$). Тобто не виявлено впливу застосування модифікованої методики IMRT+MLC Dyn Arc на покращення у функціональному статусі.

3). Дослідження впливу попереднього хірургічного втручання на покращення в функціональному статусі хворого показало наступне: після попереднього хірургічного втручання з проведенням СРХ покращення відмічено у 6 (37,5%) випадках з 16, при СРХ, як первинному методі лікування — 38 (42,2%) з 90.

Гіпотеза H_0 про відсутність статистично значущої різниці між групою, у якій було застосоване попереднє хірургічне втручання, та групою, де була проведена лише СРХ, може бути прийнята за тестом Log-Rank зі значенням $p=0,37>0,05$ ($WW=2,11$; $Sum=42,01$; $Var=5,44$; $Test\ statistic=0,91$). Тобто на покращення в функціональному статусі після СРХ не впливає застосування попереднього хірургічного лікування.

4). Дослідження впливу вплив низькодозового (ПД<12,5 Гр) режиму опромінення виявило наступне: при застосуванні низькодозового (ПД<12,5 Гр) режиму опромінення покращення у функціональному статусі відмічено у 11 (36,7%) випадках з 30, а при використанні високодозового (ПД>12,5 Гр) — 33 (43,4%) з 76.

Гіпотеза H_0 про відсутність статистично значущої різниці між групою, що лікувалася з застосуванням низькодозового (ПД<12,5 Гр) режиму опромінення, та групою, що лікувалася з використанням високодозового режиму (ПД>12,5 Гр), може бути прийнята за тестом Log-Rank зі значенням $p=0,24>0,05$ ($WW=3,45$; $Sum=42,01$; $Var=8,61$; $Test\ statistic=1,18$). Тобто на

покращення в функціональному статусі після СРХ не впливає застосування низькодозового (ПД<12,5 Гр) режиму опромінення.

5). Дослідження впливу великого об'єму пухлини (більше 8,3 см³) на результати СРХ щодо покращення в функціональному статусі виявило: в групі пацієнтів з великим об'ємом пухлини (більше 8,3 см³) покращення відмічено у 11 (29%) випадках з 38, а в групі з меншим об'ємом пухлини — 33 (48,5%) з 68.

Гіпотеза H₀ про відсутність статистично значущої різниці між групою пацієнтів з великим об'ємом пухлини (більше 8,3 см³) та групою з меншим об'ємом пухлини може бути прийнята за тестом Log-Rank зі значенням $p=0,62>0,05$ (WW=1,56; Sum=42,01; Var=9,75; Test statistic=0,50). Тобто на покращення в функціональному статусі не впливає об'єм пухлини.

Для підтвердження зроблених висновків проведено дослідження методом Кокса, результати якого наведені нижче у табл. 4.3.

Таблиця 4.3

Оцінка параметрів моделі пропорційних ризиків Кокса за статтю, об'ємом, ПД, IMRT+MLC Dyn Arc та попередньою операцією

Параметр	Оцінка параметра	Стандартна похибка	Хі-квадрат	Значення p	95% нижня границя довірчого інтервалу	95% верхня границя довірчого інтервалу	Коефіцієнт ризику	95% нижня границя довірчого інтервалу для коефіцієнту ризику	95% верхня границя довірчого інтервалу для коефіцієнту ризику
Стать-фактор, ч=1	-0,15	0,19	0,62	0,43	-0,51	0,22	0,75	0,36	1,54
Групи по V<8 см ³ , ID=0	0,08	0,19	0,19	0,66	-0,28	0,44	1,17	0,57	2,43
Групи за ПД≤12,5, ID=0	0,11	0,23	0,25	0,62	-0,33	0,56	1,26	0,52	3,06
IMRT+MLC Dyn Arc	0,22	0,17	1,80	0,18	-0,10	0,55	1,57	0,81	3,02
Операція до СРХ	0,27	0,19	1,86	0,17	-0,12	0,65	1,70	0,79	3,65

Кількісні фактори досліджено мультіваріантним методом пропорційних ризиків Кокса з урахуванням досліджень факторів впливу уніваріантним методом Каплана-Мейєра (табл. 4.4, табл. 4.5, табл. 4.6) :

- вік пацієнта на момент СРХ;
- об'єм пухлини до СРХ;
- ПД;
- максимальна доза;
- об'єм пухлини, що отримав ПД;

Таблиця 4.4

Дослідження кількісних факторів мультіваріантним методом пропорційних ризиків Кокса

Параметр	Доза, Гр	ВПД, %	Макс. доза, Гр
Доза, Гр	—	—	0,66; p=0,00
ВПД, %	—	—	-0,42; p=0,00
Макс. доза, Гр	0,66; p=0,00	-0,42; p=0,00	—

Таблиця 4.5

Оцінка параметрів моделі пропорційних ризиків Кокса за віком, об'ємом, ПД та об'ємом мішені, що отримав ПД

Параметр	Оцінка параметра	Стандартна похибка	Хі-квадрат	Значення p	95% нижня границя довірчого інтервалу	95% верхня границя довірчого інтервалу	Коефіцієнт ризику	довірчого інтервалу для коефіцієнту	довірчого інтервалу для коефіцієнту
Вік на момент СРХ, років	0,02	0,02	2,51	0,11	-0,01	0,05	1,02	0,99	1,06
V до СРХ, см ³	-0,05	0,04	2,01	0,16	-0,12	0,02	0,95	0,88	1,02
Доза, Гр	-0,32	0,24	1,82	1	-0,78	0,14	0,73	0,46	1,16
ВПД, %	0,02	0,03	0,26	0,61	-0,04	0,07	1,02	0,96	1,08

Таблиця 4.6

**Оцінка параметрів моделі пропорційних ризиків Кокса за віком,
об'ємом, ПД та максимальною дозою**

Параметр	Оцінка параметра	Стандартна похибка	Хі-квадрат	Значення p	95% нижня границя довірчого інтервалу	95% верхня границя довірчого інтервалу	Коефіцієнт ризику	95% нижня границя довірчого інтервалу для коефіцієнту	95% верхня границя довірчого інтервалу для коефіцієнту
Вік на момент СРХ, років	0,03	0,02	2,77	0,10	0,00	0,05	1,03	1,00	1,06
V до СРХ, см ³	-0,05	0,04	1,74	0,19	-0,12	0,02	0,95	0,88	1,02
Макс. доза, Гр	-0,12	0,10	1,67	0,20	-0,31	0,06	0,88	0,73	1,07

З таблиць 4.5 та 4.6 видно, що для покращення в функціональному статусі не мають значення такі фактори як вік на момент СРХ, об'єм до СРХ, максимальна доза, ПД та об'єм мішені, що отримав ПД, оскільки $p > 0,05$.

4.2.2. Критерій В. Наявність псевдопрогресії

Під псевдопрогресією розуміли появу наступних ознак за даними МРТ: збільшення пухлин з появою в її тканині некротично-кістозних змін, що супроводжувались перифокальним набряком та компресією оточуючих тканин, які зменшувались або нівелювались з плином часу. Зазвичай у хворих з псевдопрогресією розвивається транзиторний неврологічний дефіцит, ступінь вираженості якого зменшується на фоні застосування консервативної кортикостероїдної терапії.

Для оцінки наявних ускладнень у вигляді псевдопрогресії при ДЛК було проведено дослідження таких факторів:

- стать;
- використання модифікованої методики опромінення IMRT+MLC Dyn Arc;

- попереднє хірургічне лікування;
- вплив низькодозового (ПД <12,5 Гр) режиму опромінення;
- вплив великого об'єму пухлини (більше 8,3 см³).

Загальна кількість регресів пухлини складає 96 випадків або 81% від загальної кількості 119 пухлин. При цьому стабілізації зазнали 10 пухлин або 8%. Прогресія спостерігалася в 13 випадках або 11%. Тому для оцінки наявних ускладнень у вигляді псевдопрогресії в роботі використовувалась вибірка з 106 випадків, де досягнуто ЛК.

1). Дослідження впливу гендерного фактору (стать) на наявність ускладнень у вигляді псевдопрогресії показало наступне: в групі чоловіків псевдопрогресія виникла в 1 (5,3%) випадку з 19, а в групі жінок — 12 (13,8%) з 87.

Гіпотеза H₀ про відсутність статистично значущої різниці між гендерними групами за результатами лікування може бути прийнята за тестом Log-Rank зі значенням $p=0,44>0,05$ (WW=-0,98; Sum=10,94; Var=1,62; Test statistic=-0,77). Немає ніякої різниці між гендерними групами щодо виникнення псевдопрогресії.

2). Дослідження впливу використання модифікованої методики опромінення IMRT+MLC Dyn Arc на наявність ускладнень у вигляді псевдопрогресії виявило: при застосуванні методики опромінення IMRT+MLC Dyn Arc псевдопрогресія виникла в 0 (0%) випадках з 36, а при застосуванні усіх інших стандартних методик опромінення у 13 (18,6%) випадках з 70.

Гіпотеза H₀ про відсутність статистично значущої різниці між групою, що лікувалася за методикою IMRT+MLC Dyn Arc, та групою, що лікувалася іншими методиками може бути прийнята за тестом Log-Rank зі значенням $p=0,11>0,05$ (WW=2,50; Sum=10,94; Var=2,48; Test statistic=1,59). Немає

ніякої різниці між групами, де застосовувалась методика IMRT+MLC Dyn Arc, та групою, що лікувалася іншими методиками стосовно виникнення псевдопрогресії.

3). Дослідження впливу попереднього хірургічного втручання на частоту виникнення псевдопрогресії показало наступне: після попереднього хірургічного втручання псевдопрогресія виникала в 2 (12,5%) випадках з 16, а при первинній СРХ — 11 (12,2%) з 90.

Гіпотеза H_0 про відсутність статистично значущої різниці між групою, у якій було застосоване попереднє оперативне втручання, та групою, що лікувалася іншими методами, може бути прийнята за тестом Log-Rank зі значенням $p=0,88>0,05$ ($WW=-0,17$; $Sum=10,94$; $Var=1,41$; $Test\ statistic=-0,15$). Немає різниці щодо виникнення псевдопрогресії між хворим, які були прооперовані з подальшим проведенням СРХ та тими, що лікувалися лише СРХ.

4). Дослідження впливу низькодозового (ПД<12,5 Гр) режиму опромінення щодо псевдопрогресії виявило, що при застосуванні низькодозового (ПД<12,5 Гр) режиму опромінення регрес пухлини відбувався швидше і частіше ніж при високодозовому режимі 30% проти 5,3%, відповідно.

Гіпотезу H_0 про відсутність статистично значущої різниці між групою, що лікувалася з застосуванням низькодозового (ПД<12,5 Гр) режиму опромінення, та групою, що лікувалася іншими методами, слід відхилити за тестом Log-Rank зі значенням $p=0,04<0,05$ ($WW=-3,06$; $Sum=10,94$; $Var=2,24$; $Test\ statistic=-2,04$). Тобто може бути прийнята альтернативна гіпотеза H_1 про наявність статистично значущої різниці між результатами застосування низькодозового (ПД<12,5 Гр) режиму опромінення та результатами лікування високодозовим. Тобто у групі, де був застосований низькодозовий (ПД<12,5 Гр) режим опромінення регресія пухлини після явищ псевдопрогресії відбувалася частіше і швидше ніж при застосуванні високодозового режиму і ця різниця є статистично значущою (рис. 4.1)

Згідно кривої Каплана-Мейєра при застосуванні низькодозового режиму явища псевдопрогресії нівелюються вже на 57 місяці і досягається ЛК, тоді як для високодозового режиму цей показник сягає 69 місяців.

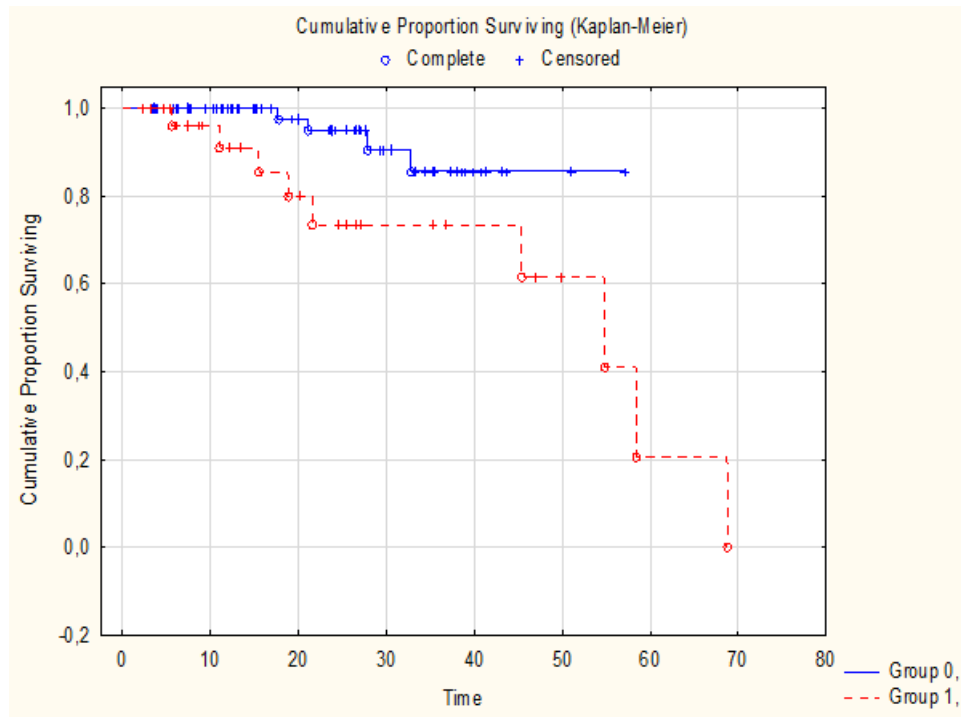


Рис. 4.1. Порівняння методом Каплана-Мейєра застосування низькодозового (ПД<12,5 Гр) режиму опромінення (група 0) та високодозового (ПД>12,5 Гр) режиму (група 1).

5). Дослідження впливу великого об'єму пухлини (більше $8,3 \text{ см}^3$) на частоту псевдопрогресії демонструє: в групі пацієнтів з великим об'ємом пухлини (більше $8,3 \text{ см}^3$) псевдопрогресія виникала в 8 (21,1%) випадках з 38, а в групі з меншим об'ємом пухлини — у 5 (7,4%) з 68.

Гіпотезу H_0 про відсутність статистично значущої різниці між результатами лікування групи пацієнтів з великим об'ємом пухлини (більше $8,3 \text{ см}^3$) та групи з меншим об'ємом пухлини слід відхилити за тестом Log-Rank зі значенням $p=0,004 < 0,05$ ($WW=-4,57$; $Sum=10,94$; $Var=2,54$; $Test\ statistic=-2,87$). Тобто може бути прийнята альтернативна гіпотеза H_1 про наявність статистично значущої різниці щодо виникнення псевдопрогресії у групи пацієнтів з великим об'ємом пухлини (більше $8,3 \text{ см}^3$) та групи з меншим об'ємом пухлини (на рис. 4.2).

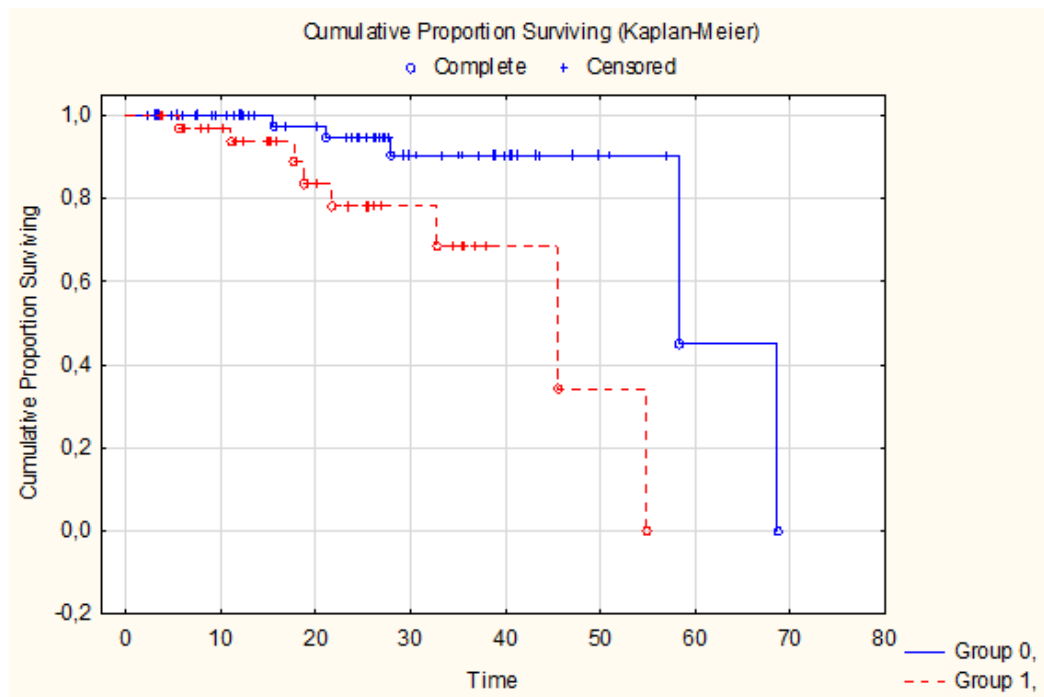


Рис. 4.2. Порівняння методом Каплана-Мейєра результатів лікування групи пацієнтів з великим об'ємом пухлини (більше 8,3 см³), Group=0.

Для підтвердження зроблених вище висновків було проведено дослідження методом Кокса, результати якого наведені нижче у табл. 4.7.

Таблиця 4.7

Оцінка параметрів моделі пропорційних ризиків Кокса за об'ємом

Параметр	Оцінка параметра	Стандартна похибка	Хі-квадрат	Значення p	95% нижня границя довірчого інтервалу	95% верхня границя довірчого інтервалу	Коефіцієнт ризику	95% нижня границя довірчого інтервалу для коефіцієнту ризику	95% верхня границя довірчого інтервалу для коефіцієнту ризику
Групи по V<8,3, ID=0	-0,89	0,32	7,59	0,01	-1,53	-0,26	0,17	0,05	0,60

Кількісні фактори досліджено мультиваріантним методом пропорційних ризиків Кокса з урахуванням досліджень факторів впливу уніваріантним методом Каплана-Мейєра за такими факторами:

- вік пацієнта на момент СРХ;
- об'єм пухлини до СРХ;
- ПД;
- максимальна доза;
- об'єм пухлини, що отримав ПД.

Результати досліджень наведені нижче у табл. 4.7–4.10.

Таблиця 4.7

Дослідження кількісних факторів мультиваріантним методом пропорційних ризиків Кокса

Параметр	Доза, Гр	ВПД, %	Макс. доза, Гр
Доза, Гр	—	—	0,66; p=0,00
ВПД, %	—	—	-0,42; p=0,00
Макс. доза, Гр	0,66; p=0,00	-0,42; p=0,00	—

Таблиця 4.8

Оцінка параметрів моделі пропорційних ризиків Кокса за віком, об'ємом, ПД, об'ємом, що отримав ПД та ІК до СРХ

Параметр	Оцінка параметра	Стандартна похибка	Хі-квадрат	Значення p	95% нижня границя довірчого інтервалу	95% верхня границя довірчого інтервалу	Коефіцієнт ризику	95% нижня границя довірчого інтервалу для коефіцієнту ризику	95% верхня границя довірчого інтервалу для коефіцієнту ризику
Вік на момент СРХ, років	0,05	0,02	3,86	0,05	0,00	0,09	1,05	1,00	1,10
V до СРХ, см ³	0,09	0,04	5,63	0,02	0,02	0,17	1,09	1,02	1,18
Доза, Гр	0,62	0,31	3,97	0,05	0,01	1,24	1,87	1,01	3,44
ВПД, %	-0,08	0,04	3,06	0,08	-0,16	0,01	0,93	0,85	1,01
ІК до СРХ	-0,08	0,05	2,62	0,11	-0,18	0,02	0,92	0,84	1,02

Таблиця 4.9

**Оцінка параметрів моделі пропорційних ризиків Кокса за віком,
об'ємом, ПД**

Параметр	Оцінка параметра	Стандартна похибка	Хі-квадрат	Значення р	95% нижня границя довірчого інтервалу	95% верхня границя довірчого інтервалу	Коефіцієнт ризику	95% нижня границя довірчого інтервалу для коефіцієнту ризику	95% верхня границя довірчого інтервалу для коефіцієнту ризику
Вік на момент СРХ, років	0,05	0,02	3,85	0,05	0,00	0,09	1,05	1,00	1,10
V до СРХ, см ³	0,08	0,04	4,26	0,04	0,00	0,15	1,08	1,00	1,17
Доза, Гр	0,57	0,31	3,41	0,06	-0,03	1,17	1,76	0,97	3,21

Таблиця 4.10

**Оцінка параметрів моделі пропорційних ризиків Кокса за віком, та
об'ємом**

Параметр	Оцінка параметра	Стандартна похибка	Хі-квадрат	Значення р	95% нижня границя довірчого інтервалу	95% верхня границя довірчого інтервалу	Коефіцієнт ризику	95% нижня границя довірчого інтервалу для коефіцієнту ризику	95% верхня границя довірчого інтервалу для коефіцієнту ризику
V до СРХ, см ³	0,09	0,04	4,84	0,03	0,01	0,16	1,09	1,01	1,18
Вік на момент СРХ, років	0,05	0,02	5,23	0,02	0,01	0,09	1,05	1,01	1,10

З таблиць видно, що на частоту виникнення псевдопрогресії впливають вік на момент СРХ та об'єм до СРХ.

4.3. Оцінка функціонального стану хворих та показники до та після лікування

4.3.1. Функціональний стан хворих

Функціональний статус хворих (Performance status) оцінювався за шкалою (індексом) Карновського. З метою порівняльного аналізу нижче наведені у табл. 4.11 отримані результати до та після лікування.

Таблиці 4.11

ІК хворих до та після проведення СРХ

ІК	Кількість хворих на МОЧ			
	До СРХ		Після СРХ	
	абс.	%	абс.	%
100	0	0	3	2,6
90	49	41,9	83	70,9
80	65	55,6	30	25,6
70 та менше	3	2,5	1	0,9
Всього	117	100	117	100

Аналіз вказує на наявність покращення стану хворих після лікування, як показано нижче на рис. 4.3 із збільшенням питомої ваги хворих з показником ІК=90% з 41,9% до 70,9%.

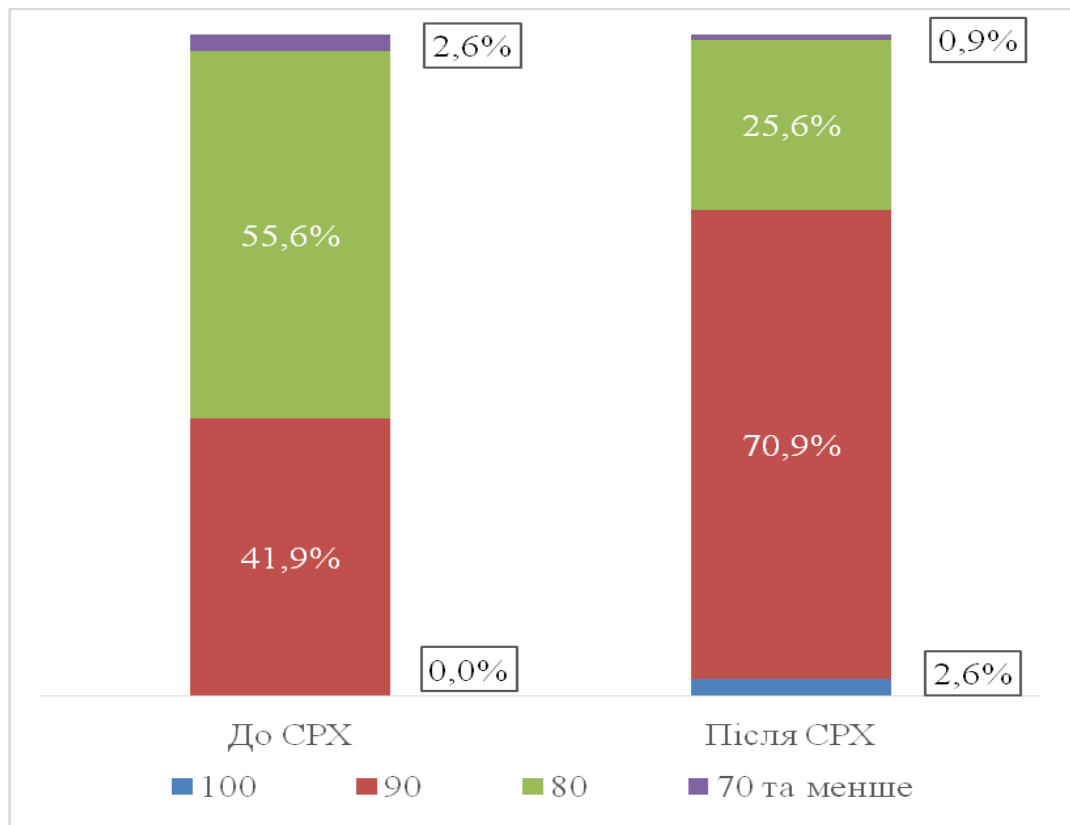


Рис. 4.3. ІК хворих до та після проведення СРХ.

4.3.2. Неврологічний статус хворих до та після лікування

Дефіцит ЧН в неврологічному статусі до СРХ мав місце у 94 пацієнтів або у 80,3%.

Динаміку змін неврологічного статусу до та після лікування показано нижче у табл. 4.12.

Таблиця 4.12

Динаміка змін неврологічного статусу до та після лікування

НС	Кількість	
	абс.	%
покращення	58	50
погіршення	4	3
без змін	55	47
Всього	117	100

Динаміка змін неврологічного статусу до та після лікування відображає певний позитивний результат лікування, що дає показник відсутності погіршення стану у 97% хворих після лікування.

4.3.3. Перифокальний набряк у хворих до та після лікування

Динаміка змін перифокального набряку до та після лікування виражено проявлялася збільшенням показника з 3,4% до проти 8,5% після лікування, що пов'язано з явищами післяпроменевого патоморфозу та вазогенного ефекту СРХ. (табл. 4.13).

Таблиця 4.13

Динаміка змін перифокального набряку до та після лікування в розрізі гендерних ознак та загалом у вибірці

Стать	набряк до СРХ		набряк після СРХ	
	абс.	%	абс.	%
жінки	3	2,6	9	7,7
чоловіки	1	0,9	1	0,9
загалом	4	3,4	10	8,5

В більшості випадків виникнення перифокального набряку супроводжувалося виникненням або поглибленням неврологічного дефіциту, що мав транзиторний характер та зменшувався або нівелювався призначенням консервативної протинабрякової терапій (глюкокортикостероїдів).

4.4. Клінічний випадок псевдопрогресії після стереотаксичної радіохірургії менінгіом основи черепа

Клінічний випадок М5. Спостереження №6. Пацієнтка К-ва, 55 років, історія хвороби №709.

У пацієнтки були скарги на оніміння лівої половини обличчя, погіршення слуху на ліве вухо. В неврологічному статусі мали місце гіпалгезія в зоні I та II гілок лівого трійчастого нерва, невротатії лівого вестибуло-кохлеарного нерву та лівого лицевого нерва. За даними МРТ головного мозку з в/в контрастуванням: петрокливальна менінгіома зліва, розмірами 2,77 x 1,36 x 2,9 см, що викликала незначну деформацію мосту зліва. Проведена СРХ. ПД була 13 Гр на 93% об'єму пухлини, об'єм пухлини становив 8,9 см³, методика опромінення Arc cone Ø 30 mm, максимальна доза 16,5 Гр. Дотримані толерантні рівні опромінення критичних структур. Через 11 місяців після СРХ за даними МРТ головного мозку з в/в контрастуванням: розміри вогнища збільшились до 2,6 x 2,7 x 2,8 см, з'явився перифокальний набряк шириною до 2,0 см, вогнище почало неоднорідно накопичувати контраст, за рахунок кістозно-некротичних змін. В неврологічному статусі спостерігалось поглиблення неврологічного дефіциту, який носив транзиторний характер і зменшився на фоні прийому курсу глюкокортикостероїдів (дексаметазону). Через 15 місяців після СРХ реакції післяпроменевого патоморфозу зменшились: зареєстровано зменшення розмірів пухлини, зменшення набряку та зменшення кістозно-некротичних змін (рис. 4.4.1). Даний випадок є ілюстрацією псевдопрогресії.

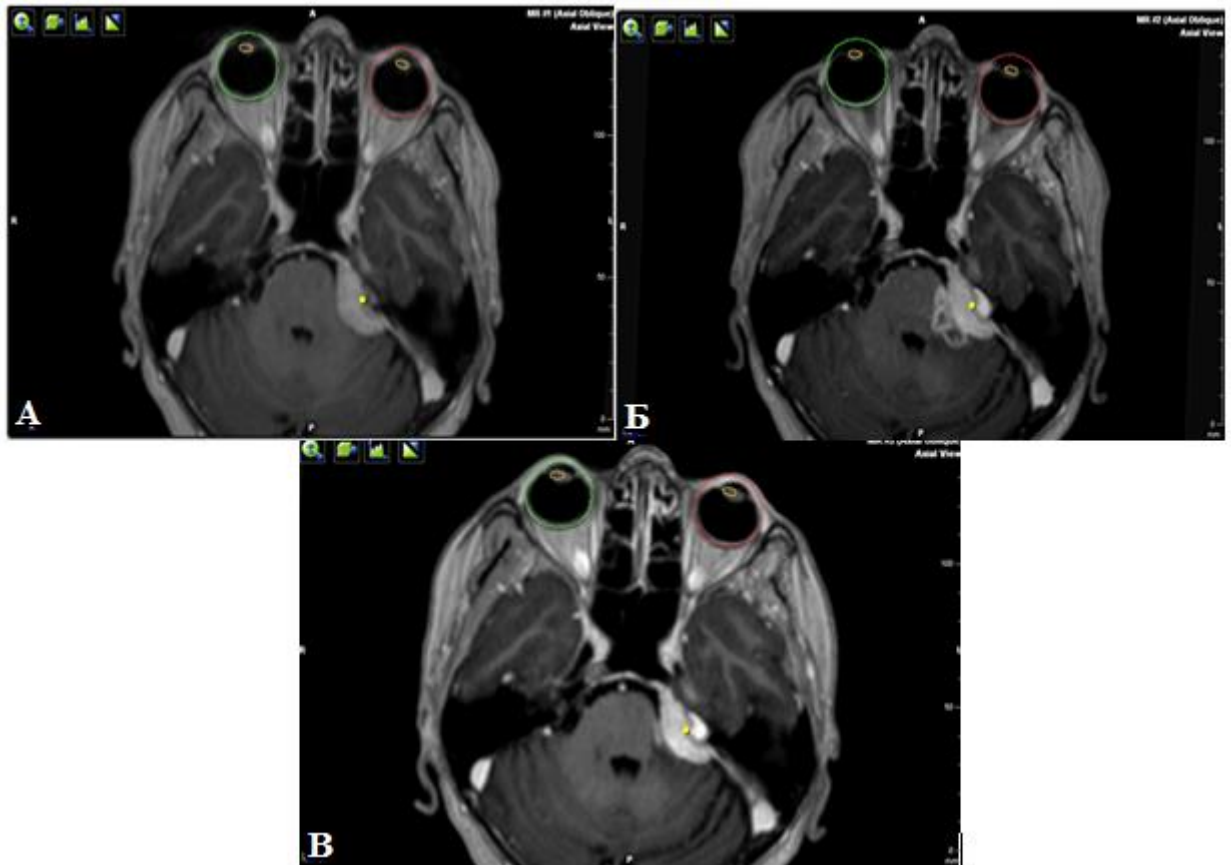


Рис. 4.4.1. Спостереження №6. Пацієнтка К-ва, 55 років, історія хвороби №709. МРТ головного мозку до (А), через 11 місяців (Б) та через 15 місяців (В) після СРХ (Т1 ЗЗ з парамагнітним контрастуванням).

Таким чином, 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 складає 97% спостережень, у тому числі у 50% хворих має місце покращення функціонального статусу.

Не виявлено предикторного впливу статі, застосування модифікованої методики IMRT+MLC Dyn Arc, попереднього хірургічного втручання, низькодозового (ПД<12,5 Гр) режиму опромінення, великого об'єму пухлини на частоту покращення у функціональному статусі пацієнта.

Стать, методика IMRT+MLC Dyn Arc, попереднє хірургічне лікування не впливають на частоту виникнення псевдопрогресії.

Застосування низькодозового режиму опромінення асоціюється із

збільшенням частоти регресу опроміненої пухлини після псевдопрогресії 30% проти 5,3% відповідно ($p=0,04$).

Встановлена статистично значуща 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 ($p=0,004$).

Дані, викладені в розділі 4, представлені автором в наступних публікаціях:

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

2. Кручок ІВ, Чувашова ОЮ. Ефективність та безпечність стереотаксичної радіохірургії на лінійному прискорювачі у хворих з менингіомами краніобазальної локалізації. Український 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).

РОЗДІЛ 5

ДІАГНОСТИЧНИЙ ТЕСТ ДЛЯ ПРОГНОЗУВАННЯ БЕЗПЕЧНОСТІ РАДІОХІРУРГІЧНОГО ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ З МЕНІНГІОМАМИ ОСНОВИ ЧЕРЕПА

5.1. Інтегральна оцінка безпечності стереотаксичної радіохірургії

Для узагальненого оцінювання безпечності СРХ був побудований інтегральний показник, який враховує комплексний вплив лікування на стан пацієнта після СРХ для тих пацієнтів щодо яких ЛК позитивний (пухлина зазнала регресії або стабільна).

Інтегральний показник базується на трьох критеріях щодо ступені безпечності СРХ під впливом часу:

- об'єктивної оцінки змін функціонального статусу за ІК: покращення = 1, погіршення або без змін = 0;
- наявності 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.

Таким чином, показник відображає подію покращення стану пацієнта за ІК та НС, але за умови відсутності будь-яких ускладнень (псевдопрогресія = 0).

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.

5.2. Прогноз з використанням інтегрального показника безпечності лікування

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. 5.1).

Таблиця 5.1

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 $V < 8,3 \text{ см}^3$ 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. 5.1):

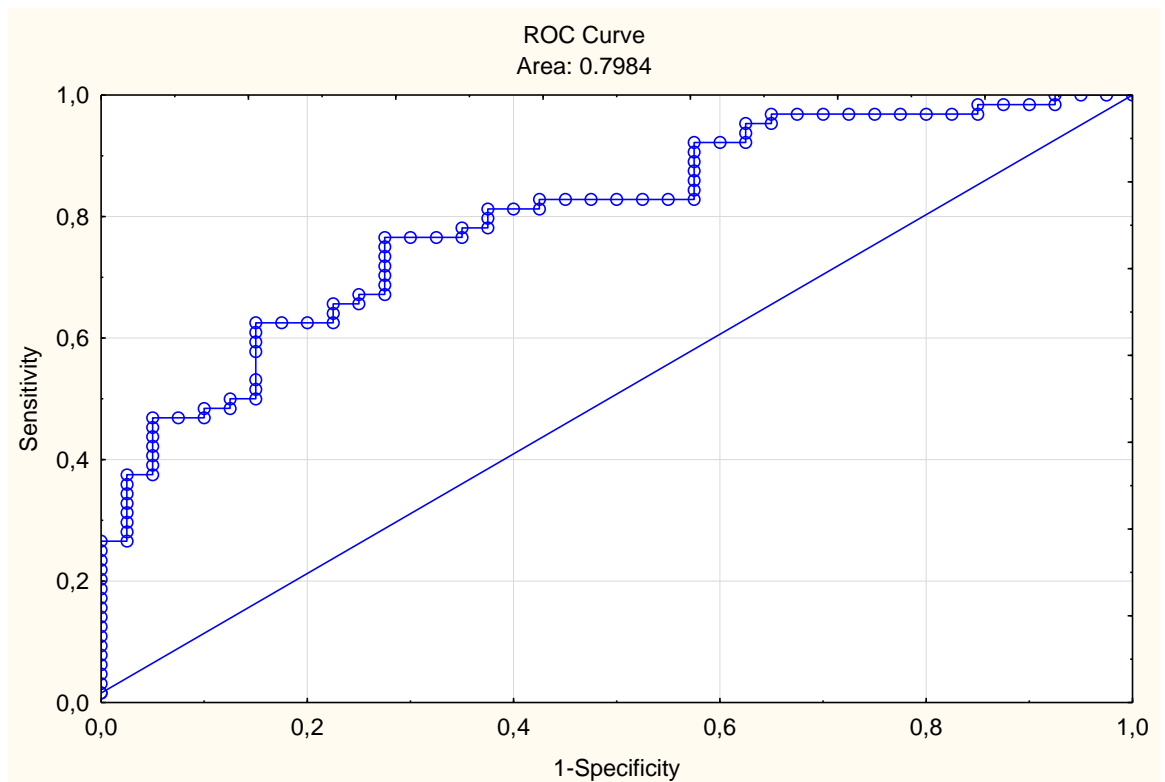


Рис. 5.1. ROC крива щодо чутливості та специфічності тесту.

Відповідно до традиційної академічної системи оцінювання тестів за Area Under Curve (критерій AUC) [160]:

- 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 ґрейдами «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. 5.2):

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

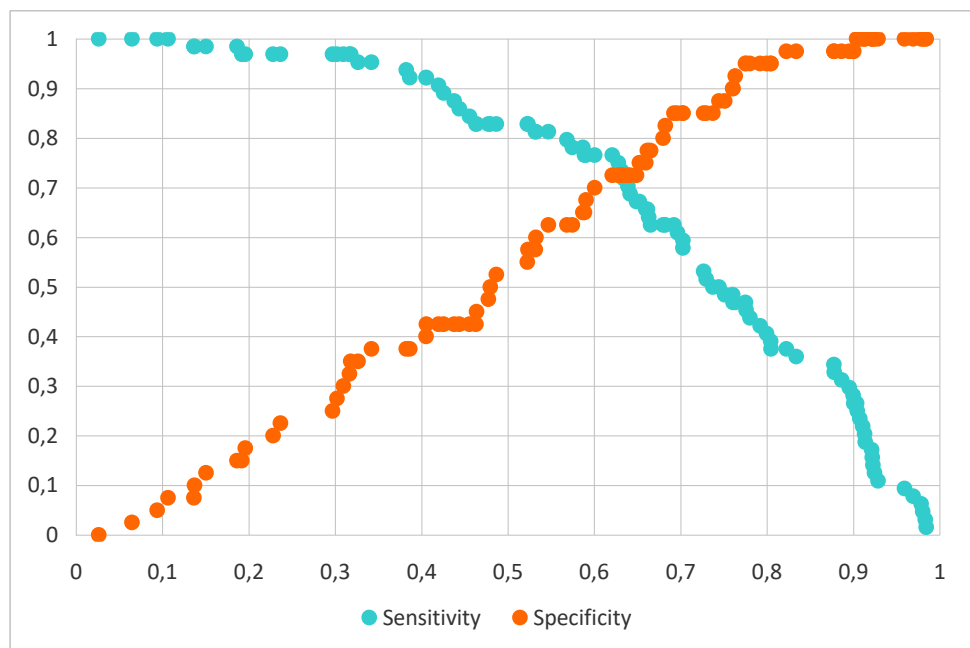


Рис. 5.2 Визначення порогу відсічення (cut-off value).

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, приналежності до групи $V < 8,3$ см³ та певною локалізацією, може бути віднесений до групи низького ризику ускладнень після СРХ. 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 відповідають наступній табл., що отримана зі статистичних оцінок параметрів логістичної регресії (табл. 5.3).

Таблиця 5.3

Значення коефіцієнтів для розрахунків ймовірності відсутності ускладнень (P)

	j	X _j	E _j
Intercept	0	1	1,90
Відповідь пухлини (≤ 0)	1	$(V \text{ після СРХ} - V \text{ до СРХ}) / V \text{ до СРХ}$	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 відгуку пухлини та узагальненого показника, що

характеризує підвищенні ризики ускладнень.

Розглянувши для відповіді пухлини граничні та середнє значення будемо мати наступну табл. 5.4, що характеризує ступінь ризику ускладнень після СРХ за допомогою знайденого значення порогу ймовірності 0,63 (cut-off value).

Таблиця 5.4

Ступінь ризику ускладнень після СРХ

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

Таким чином, видно, 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).

Дані, викладені в розділі 5, частково представлені автором в наступних публікаціях:

1. Кручок ІВ, Чувашова ОЮ. Ефективність та безпечність стереотаксичної радіохірургії на лінійному прискорювачі у хворих з менінгіомами краніобазальної локалізації. Український 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).

АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ

Аналіз наукової літератури, присвячений можливостям методу СРХ у лікуванні МОЧ свідчить про актуальність теми, з одного боку, а з іншого, існує низка невирішених питань щодо оптимізації лікування шляхом впровадження специфічних технологічних прийомів та методик опромінення менінгіом цієї досить складної локалізації та вибору оптимальної ПД для досягнення ЛК та попередження розвитку післяпроменевого ускладнення (набряку, нейропатій, псевдопрогресії). Зменшення небажаних наслідків променевого лікування особливо актуально для пухлин даної локалізації, що створює передумови для розробки діагностичного тесту для прогнозування безпечності СРХ.

У даному дослідженні контрольні нейровізуалізаційні дані були отримані у всіх 117 пацієнтів (МРТ дані — в 119 випадках менінгіом). Середній період катамнестичних спостереження склав 20,6 місяців (інтервал 3–68 місяців). Загалом у 106 (89,1%) пухлин досягнуто ЛК росту в результаті лікування. Загальна кількість регресів пухлини складає 96 випадків (81%) від загальної кількості 119 пухлин. При цьому стабілізації зазнали 10 пухлин (8%). Прогресія спостерігалася в 13 випадках (11%).

Згідно кривої Каплана-Майєра через 43 місяці у 90% випадків досягається ЛК росту пухлини.

Дослідження предикторного впливу факторів на ефективність методу з позиції досягнення ЛК показало, що:

1. Метод однаково ефективний у жінок та чоловіків.
2. У пацієнтів у яких застосовувалась модифікована методика IMRT+MLC Dyn Arc ефективність лікування була вища, в порівнянні з іншими стандартними методиками: більша кількість випадків досягнення ЛК у коротший період.
3. Метод однаково ефективний у пацієнтів з проведеним попереднім хірургічним втручанням та у пацієнтів, у яких попереднє

хірургічне лікування не проводилось.

4. Метод однаково ефективний у пацієнтів з застосуванням низькодозового (ПД<12,5 Гр) режиму опромінення, та групою, що лікувалася більш високими дозами.

5. Метод однаково ефективний у пацієнтів з великим об'ємом пухлини (більше 8,3 см³) та групою з меншим об'ємом пухлини.

6. При перевірці впливу виявлених факторів на показник ДЛК за моделлю пропорційних ризиків Кокса було виявлене наступне: методика опромінення з модуляцією інтенсивності та конформної динамічної ротації (MRT+MLC Dyn Arc) підвищує інтенсивність досягнення довготривалого ЛК росту пухлини в 1,61 рази (Hazard Ratio=1,61 [1,1; 2,3]) в порівнянні з стандартними методиками радіохірургічного опромінення.

7. Найбільш чутливим до лікування виявилися петрокливальні менінгіоми та менінгіоми печеристого синуса, оскільки вони дають найбільший вклад у загальну кількість пухлин, які регресували (відповідно 31% та 42%).

Оцінка безпечності методу СРХ показала:

1. 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 радіохірургічного лікування складає 97% спостережень, у тому числі у 50% хворих мало місце покращення функціонального статусу.

2. Не виявлено предикторного впливу статі, застосування модифікованої методики IMRT+MLC Dyn Arc, попереднього хірургічного втручання, низькодозового (ПД<12,5 Гр) режиму опромінення, великого об'єму пухлини на частоту покращення у функціональному статусі пацієнта.

3. Стать, методика IMRT+MLC Dyn Arc, попереднє хірургічне лікування не впливають на частоту виникнення псевдопрогресії.

4. Застосування низькодозового режиму опромінення асоціюється із

збільшенням частоти регресу опроміненої пухлини після псевдопрогресії 30% проти 5,3% відповідно ($p=0,04$).

5. Встановлена статистично значуща 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 ($p=0,004$).

Розроблений діагностичний тест для прогнозування безпечності радіохірургічного лікування продемонстрував, що локалізація пухлини «СЧЯ+ЗЧЯ» завжди відповідає високому ризику ускладнень, незалежно від сили реакції пухлини на СРХ. Найбільш безпечним є варіант, коли локалізація відповідає середній черепній ямці (найбільш висока чутливість пухлини).

Тобто підсумовуючи вище вказане, СРХ є ефективним та безпечним методом лікування, який може використовуватися як первинне самостійне лікування або в доповнення до хірургічного методу лікування з метою попередження продовженого росту для наступних категорій пацієнтів:

1. розміри ($\leq 3,5 \text{ см}$ в максимальному вимірі) та об'єм менінгіоми ($\leq 24 \text{ см}^3$);
2. наявність клінічної симптоматики у поєднанні з типовою для менінгіом картиною на МР- та МСКТ-зображеннях або асимптомні менінгіоми з прогресуючим ростом за даними МРТ та МСКТ головного мозку;
3. наявність резидуальної частини після часткової резекції або рецидиву пухлини після тотальної резекції пухлини (гістологічно верифіковані менінгіоми);
4. 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;

5. 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.

6. рішення пацієнта при відсутності переваг хірургічного методу лікування.

ВИСНОВКИ

1. Локальний контроль росту менінгіом основи черепа після стереотаксичної радіохірургії для медіани 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 радіохірургічного 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 радіохірургічного 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 високкодозовим (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 значуща різниця між групою пацієнтів з великим об'ємом пухлини ($> 8,3$ см³) та групи з меншим об'ємом ($< 8,3$ см³) щодо частоти виникнення псевдопрогресії 21,1% проти 7,4% відповідно ($p=0,004$).

8. Розроблений діагностичний тест для прогнозування безпечності радіохірургічного 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, гіпопітуїтаризму) у майбутньому.

3. При виборі кандидата для стереотаксичної радіохірургії слід враховувати об'єм мішені (більше $8,3$ см³). Стереотаксична радіохірургія у хворих з більшим об'ємом пухлини ($> 8,3$ см³) пов'язана з підвищеним ризиком виникнення явища псевдопрогресії з транзиторним чи перманентним поглибленням неврологічного дефіциту і, при можливості (відсутності протипоказів), віддавати перевагу комбінованому методу лікування (хірургічне видалення пухлини з проведенням стереотаксичної радіохірургії 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 радіохірургічного лікування дозволяє визначити в яких випадках краще віддавати перевагу хірургічному методу, а в яких СРХ є кращою опцією лікування пацієнта

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ЛІТЕРАТУРНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Saraf S, McCarthy BJ, Villano JL. Update on Meningiomas. *Oncologist*. 2011;16(11):1604-13. doi: 10.1634/theoncologist.2011-0193. PMID: 22028341; PMCID: [PMС3233296](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22028341/).
2. McNeill KA. Epidemiology of Brain Tumors. *Neurol Clin*. 2016 Nov;34(4):981-998. doi: 10.1016/j.ncl.2016.06.014. PMID: 27720005.
3. Никифорак ЗМ. Хірургічне лікування менингіом навколоселярної локалізації [дисертація]. Київ: ДУ «Ін-т нейрохірургії ім. А.П. Ромоданова НАМН України»; 2020. 209 с.
4. Wang N, Osswald M. Meningiomas: Overview and New Directions in Therapy. *Semin Neurol*. 2018 Feb;38(1):112-120. doi: 10.1055/s-0038-1636502. PMID: 29548058.
5. Youssef Brahimi, Delphine Antoni, Robin Srour, Alicia Thiery, Pierre Wagner, Georges Noel. Efficacy and Tolerance of Intensity Modulated Radiation Therapy for Skull Base Meningioma. *Advances in Radiation Oncology* (2019) 4, 587-595 DOI:<https://doi.org/10.1016/j.adro.2019.07.009>
6. Ostrom QT, Gittleman H, Xu J et al. CBTRUS statistical report: primary brain and other central nervous system tumors diagnosed in the United States in 2009–2013. *Neuro-oncology* 18(Suppl. 5), v1–v75 (2016). •• Epidemiology of primary CNS tumors including meningiomas.
7. Baldi, I., Engelhardt, J., Bonnet, C., Bauchet, L., Berteaud, E., Grüber, A., & Loiseau, H. (2018). Epidemiology of meningiomas. *Neurochirurgie*, 64(1), 5-14.
8. Apra C, Peyre M, Kalamarides M. Current treatment options for meningioma. *Expert Rev Neurother*. 2018 Mar;18(3):241-249. doi: 10.1080/14737175.2018.1429920. PMID: 29338455.
9. Кручок ІВ, Чувашова ОЮ. Ефективність та безпечність стереотаксичної радіохірургії на лінійному прискорювачі у хворих з менингіомами краніобазальної локалізації. Український медичний

[https://doi.org/10.32345/USMYJ.4\(119\).2020.48-55](https://doi.org/10.32345/USMYJ.4(119).2020.48-55).

10. Fatima N, Meola A, Pollom EL, Soltys SG, Chang SD. Stereotactic radiosurgery versus stereotactic radiotherapy in the management of intracranial meningiomas: a systematic review and meta-analysis. *Neurosurg Focus*. 2019 Jun;46(6):E2. doi: 10.3171/2019.3.FOCUS1970. PMID: 31153149.

11. Чувашова ОЮ, Кручок ІВ. Стереотаксическая радиохирургия петрокливалльных менингиом. Український нейрохірургічний журнал. 2012;2:62-65. Доступно на: http://nbuv.gov.ua/UJRN/Unkhj_2012_2_1

12. Чувашова ОЮ, Кручок ІВ. Стереотаксична радіохірургія менингіом печеристого синуса. Український нейрохірургічний журнал. 2013;3:39-42. Доступно на: http://nbuv.gov.ua/UJRN/Unkhj_2013_3_9

13. Кручок ІВ, Чувашова ОЮ, Вербова ЛМ. Роль стереотаксичної радіохірургії в лікуванні хворих з приводу менингіом задньої черепної ямки. Український нейрохірургічний журнал. 2014;4:32-36. Доступно на: http://nbuv.gov.ua/UJRN/Unkhj_2014_4_7

14. Robin A Buerki, Craig M Horbinski, Timothy Kruser, Peleg M Horowitz, Charles David James & Rimas V Luka. An overview of meningiomas *FUTURE ONCOLOGY VOL. 14, NO. 21 p. 2161–2177*

15. Lianhua Zhao, Wei Zhao, Yanwei Hou, Cuixia Wen, Jing Wang, Pei Wu and Zaiyu Guo. An Overview of Managements in Meningiomas. *Front. Oncol.*, 21 August 2020 Vol. 10 Article 1523 <https://doi.org/10.3389/fonc.2020.01523>

16. Brastianos PK, Galanis E, Butowski N, Chan JW, Dunn IF, Goldbrunner R, et al. Advances in multidisciplinary therapy for meningiomas. *Neuro Oncol*. 2019 Jan;21(Suppl 1):i18-i31. doi: 10.1093/neuonc/noy136. PMID: 30649489.

17. Iwai Y, Yamanaka K, Ikeda H. Gamma knife radiosurgery for skull base meningioma: long-term results of low-dose treatment. *J Neurosurg*. 2008 Nov;109(5):804-10. doi: 10.3171/JNS/2008/109/11/0804. PMID: 18976068.

18. Black PM, Villavicencio AT, Rhouddou C, Loeffler JS. Aggressive surgery and focal radiation in the management of meningiomas of the skull base: preservation of function with maintenance of local control. *Acta Neurochir (Wien)*. 2001;143(6):555-62. doi: 10.1007/s007010170060. PMID: 11534672.

19. Kreil W, Luggin J, Fuchs I, Weigl V, Eustacchio S, Papaefthymiou G. Long term experience of gamma knife radiosurgery for benign skull base meningiomas. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2005;76(10):1425-1430. Available from: <https://jnnp.bmj.com/content/76/10/1425>.

20. Pikis S, Bunevicius A, Sheehan J. Outcomes from treatment of asymptomatic skull base meningioma with stereotactic radiosurgery. *Acta Neurochir (Wien)*. 2021 Jan;163(1):83-88. doi: 10.1007/s00701-020-04648-4. Epub 2020 Nov 19. PMID: 33211178.

21. Bunevicius A, Sheehan D, Lee Vance M, Schlesinger D, Sheehan JP (2020) Outcomes of Cushing's disease following Gamma Knife radiosurgery: effect of a center's growing experience and era of treatment. *J Neurosurg*. <https://doi.org/10.3171/2019.12.jns192743>

22. Starke RM, Przybylowski CJ, Sugoto M, Fezeu F, Awad AJ, Ding D, et al. Gamma Knife radiosurgery of large skull base meningiomas. *J Neurosurg*. 2015 Feb;122(2):363-72. doi: 10.3171/2014.10.JNS14198. PMID: 25479122.

23. Elia AE, Shih HA, Loeffler JS. Stereotactic radiation treatment for benign meningiomas. *Neurosurg Focus*. 2007;23(4):E5. doi: 10.3171/FOC-07/10/E5. PMID: 17961042.

24. Kondziolka D, Lunsford LD, Coffey RJ, Flickinger JC. Stereotactic radiosurgery of meningiomas. *J Neurosurg*. 1991 Apr;74(4):552-9. doi: 10.3171/jns.1991.74.4.0552. PMID: 2002367.

25. Vera E, Iorgulescu JB, Raper DMS, Madhavan K, Lally BE, Morcos J, et al. A review of stereotactic radiosurgery practice in the management of skull base meningiomas. *J Neurol Surg B Skull Base*. 2014 Jun;75(3):152-8. doi: 10.1055/s-0033-1354747. PMID: 25072008; PMCID: PMC4078167.

26. Rogers L, Barani I, Chamberlain M, Kaley TJ, McDermott M, Raizer J, et al. Meningiomas: knowledge base, treatment outcomes, and uncertainties. A RANO review. *J Neurosurg.* 2015 Jan;122(1):4-23. doi: 10.3171/2014.7.JNS131644. PMID: 25343186; PMCID: PMC5062955.
27. Pinzi V, Biagioli E, Roberto A, Galli F, Rizzi M, Chiappa F, et al. Radiosurgery for intracranial meningiomas: A systematic review and meta-analysis. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2017 May;113:122-134. doi: 10.1016/j.critrevonc.2017.03.005. PMID: 28427502.
28. Moraes FY, Chung C. Radiation for skull base meningiomas: review of the literature on the approach to radiotherapy. *Chin Clin Oncol.* 2017 Jul;6(Suppl 1):S3. doi: 10.21037/cco.2017.06.08. PMID: 28758407.
29. Ruge, M.I., Tutunji, J., Rueß, D. et al. Stereotactic radiosurgery for treating meningiomas eligible for complete resection. *Radiat Oncol* 16, 22 (2021). <https://doi.org/10.1186/s13014-021-01748-y>
30. Oya S, Kim SH, Sade B, Lee JH. The natural history of intracranial meningiomas. *J Neurosurg.* 2011 May;114(5):1250-6. doi: 10.3171/2010.12.JNS101623. PMID: 21250802.
31. Цюрупа ДМ. Діагностика та хірургічне лікування менингіом суб-супратенторіальної локалізації [дисертація]. Київ: ДУ «Ін-т нейрохірургії ім. А.П. Ромоданова НАМН України»; 2013. 160 с.
32. Киселева ИГ. Слуховые расстройства при опухолях задней черепной ямы [дисертація]. К.: Киевский науч.-исслед. ин-т нейрохирургии МЗ УССР; 1967. 248 с. С.121, 146.
33. Кристер АА. Менингиомы головного мозга [дисертація]. К., 1949. 419 с. С.294-327.
34. Тушевский ВФ. Материалы к патоморфологии менингиом головного мозга [дисертація]. К.: Укр. науч.-исслед. ин-т нейрохирургии МЗ УССР; 1961. 280 с.

35. Станиславский ВГ. Менингиомы задней черепной ямы [диссертация]. К.: Укр. науч.-исслед. ин-т нейрохирургии МЗ УССР; 1964. 306 с. С.246.
36. Самбор ВК. Диагностика и хирургическое лечение атипических и анапластических менингиом головного мозга [диссертация]. К.: Институт нейрохирургии им. акад. А.П. Ромоданова АМН Украины; 2006. 200 с. С.134.
37. Кондратюк ВВ. Множинні менингіоми головного мозку: діагностика, хірургічне лікування [диссертация]. К.: Інститут нейрохірургії ім. акад. А.П. Ромоданова АМН України; 2007. 146 с. С.86.
38. Мумлев АО. Хірургічне лікування хворих з пухлинами хіазмально-селярної ділянки з застосуванням мінімально-інвазивних технологій [диссертация]. Київ: ДУ «Ін-т нейрохірургії ім. А.П. Ромоданова НАМН України»; 2019. 185 с.
39. Гудим МС. Пухлини краніоорбітальної ділянки та орбіти. Клініка, діагностика та хірургічне лікування [диссертация]. К.: ДУ «Інститут нейрохірургії ім. акад. А.П. Ромоданова НАМН України»; 2020. 153 с.
40. Сергієнко ЮГ. Хірургічне лікування гіперваскуляризованих менингіом з передопераційною емболізацією судин пухлин [диссертация]. Харків: ДУ «Інститут нейрохірургії ім. акад. А.П. Ромоданова НАМН України»; 2018. 178 с.
41. Meling TR et al (2019) Meningiomas: skull base versus non-skull base. *Neurosurg Rev* 42(1):163–173
42. Goto T, Ohata K. Surgical Resectability of Skull Base Meningiomas. *Neurol Med Chir (Tokyo)*. 2016 Jul;56(7):372-8. doi: 10.2176/nmc.ra.2015-0354. PMID: 27076382.
43. Галкин МВ. Стереотаксическая лучевая терапия в лечении менингиом медиальных отделов средней черепной ямки [диссертация]. Москва: НИИ нейрохирургии им. акад. Н.Н. Бурденко РАМН; 2011. 128 с.

44. Herscovici Z, Rappaport Z, Sulkes J, Danaila L, Rubin G. Natural history of conservatively treated meningiomas. *Neurology*. 2004 Sep 28;63(6):1133-4. doi: 10.1212/01.wnl.0000138569.45818.50. PMID: 15452322.
45. Kuratsu J, Kochi M, Ushio Y. Incidence and clinical features of asymptomatic meningiomas. *J Neurosurg*. 2000 May;92(5):766-70. doi: 10.3171/jns.2000.92.5.0766. PMID: 10794289.
46. Nakamura M, Roser F, Michel J, Jacobs C, Samii M. The natural history of incidental meningiomas. *Neurosurgery*. 2003 Jul;53(1):62-70; discussion 70-1. doi: 10.1227/01.neu.0000068730.76856.58. PMID: 12823874.
47. Yoneoka Y, Fujii Y, Tanaka R. Growth of incidental meningiomas. *Acta Neurochir (Wien)*. 2000;142(5):507-11. doi: 10.1007/s007010050463. PMID: 10898357.
48. Yao X, Wei T, Zhang H, Li J, Tang A, Ren K (2019) The natural growth rate of skull base meningiomas compared with non-skull base meningiomas. *J Craniofac Surg* 30(4):1231–1233
49. Hunter JB, Yawn RJ, Wang R, O’Connell BP, Carlson ML, Mistry A, Haynes DS, Thompson RC, Weaver KD, Wanna GB (2017) The natural history of petroclival meningiomas: a volumetric study. *Otol Neurotol* 38(1):123–128
50. Soon WC, Fountain DM, Koczyk K et al. Correlation of volumetric growth and histological grade in 50 meningiomas. *Acta Neurochir*. 159(11), 2169–2177 (2017).
51. Fountain DM, Soon WC, Matys T, Guilfoyle MR, Kirollos R, Santarius T. Volumetric growth rates of meningioma and its correlation with histological diagnosis and clinical outcome: a systematic review. *Acta Neurochir*. 159(3), 435–445 (2017).
52. Kunimatsu, A., Kunimatsu, N., Kamiya, K. et al. Variants of meningiomas: a review of imaging findings and clinical features. *Jpn J Radiol* 34, 459–469 (2016). <https://doi.org/10.1007/s11604-016-0550-6>
53. Raymond Y Huang, Wenya Linda Bi, Brent Griffith, Timothy J Kaufmann, Christian la Fougère, Nils Ole Schmidt, Jörg C Tonn, Michael A

Vogelbaum, Patrick Y Wen, Kenneth Aldape, Farshad Nassiri, Gelareh Zadeh, Ian F Dunn, International Consortium on Meningiomas, Imaging and diagnostic advances for intracranial meningiomas, *Neuro-Oncology*, Volume 21, Issue Supplement_1, January 2019, Pages i44–i61, <https://doi.org/10.1093/neuonc/noj143>

54. Uduma UF, Emejulu JC, Motah M. Intracranial meningiomas in the present era of modern neuroimaging: diagnostic and management options, with radiological illustrations. *Orient J Med*. 2013;25(3-4):67-74. DOI:10.4314/OJM.V25I3-4; Available from: <https://www.ajol.info/index.php/ojm/article/view/94501>.

55. Osborn A, Salzman KL, Jhaveri MD. *Diagnostic Imaging: Brain*. 3-rd edition. AMIRSYS; 2016. 1197 p. Available from: http://gynecology.sbmu.ac.ir/uploads/4_1335948465024270362.pdf

56. Корниенко ВН, Пронин ИИ. *Диагностическая нейрорадиология*. Москва: «Андреева Т.М.»; 2006. 1328 с.

57. Magill ST, Young JS, Chae R, Aghi MK, Theodosopoulos PV, McDermott MW. Relationship between tumor location, size, and WHO grade in meningioma. *Neurosurg Focus*. 2018;44(4):E4.

58. Chen TC. Primary intraosseous meningioma. *Neurosurg Clin N Am*. 2016;27(2):189–193.

59. Tamrazi B, Shiroishi MS, Liu CS. Advanced imaging of intracranial meningiomas. *Neurosurg Clin N Am*. 2016;27(2):137–143.

60. Goldbrunner R, Minniti G, Preusser M, et al. EANO guidelines for the diagnosis and treatment of meningiomas. *Lancet Oncol*. 2016;17(9):e383–e391.

61. Лазар ДА, Мечев ДС, Розуменко ВД, Чеботарьова ТІ. *Променева терапія пухлин головного мозку*. Київ: Медицина України; 2010. 170 с.

62. Christoforidis GA. Meningeal Tumors. In: Jolesz FA, Newton HB, eds. *Handbook of Neuro-Oncology Neuroimaging*. 1st edition. Academic Press; 2007. 648 p.

63. Liu HS, Di X. Endoscopic endonasal surgery for biopsy of cavernous sinus lesions. *Minim Invasive Neurosurg.* 2009 Apr;52(2):69-73. doi: 10.1055/s-0029-1192015. PMID: 19452412.
64. Slamovits TL, Cahill KV, Sibony PA, Dekker A, Johnson BL. Orbital fine-needle aspiration biopsy in patients with cavernous sinus syndrome. *J Neurosurg.* 1983 Dec;59(6):1037-42. doi: 10.3171/jns.1983.59.6.1037. PMID: 6631497.
65. Arishima H, Sindou M. Benefits and pitfalls of percutaneous biopsy for cavernous sinus tumors through the foramen ovale: two case reports. *Minim Invasive Neurosurg.* 2010 Aug;53(4):194-7. doi: 10.1055/s-0030-1263114. PMID: 21132612.
66. Sindou M, Chavez JM, Saint Pierre G, Jouvett A. Percutaneous biopsy of cavernous sinus tumors through the foramen ovale. *Neurosurgery.* 1997 Jan;40(1):106-110; discussion 110-111. PMID: 8971832. <https://doi.org/10.1097/0006123-199701000-00025>.
67. Yi W, Ohman K, Brännström T, Bergenheim AT. Percutaneous biopsy of cavernous sinus tumour via the foramen ovale. *Acta Neurochir (Wien).* 2009 Apr;151(4):401-7; discussion 407. doi: 10.1007/s00701-009-0245-1. PMID: 19266151.
68. Frighetto L, De Salles AA, Behnke E, Smith ZA, Chute D. Image-guided frameless stereotactic biopsy sampling of parasellar lesions. Technical note. *J Neurosurg.* 2003 Apr;98(4):920-5. doi: 10.3171/jns.2003.98.4.0920. PMID: 12691424
69. Lee EJ, Park JH, Park ES, Kim JH. “Wait-and-see” strategies for newly diagnosed intracranial meningiomas based on the risk of future observation failure. *World Neurosurg.* 2017;107:604–611.
70. Zada G, Başkaya MK, Shah MV. Introduction: surgical management of skull base meningiomas. *Neurosurg. Focus* 43(Video Suppl. 2), Intro (2017).

71. Maclean J, Fersht N, Short S. Controversies in radiotherapy for meningioma. *Clin Oncol (R Coll Radiol)*. 2014 Jan;26(1):51-64. doi: 10.1016/j.clon.2013.10.001. PMID: 24207113.
72. Goldbrunner R, Minniti G, Preusser M, Jenkinson MD, Sallabanda K, Houdart E, et al. EANO guidelines for the diagnosis and treatment of meningiomas. *Lancet Oncol*. (2016) 17:e383–91. doi: 10.1016/S1470-2045(16)30321-7
73. Bailo M, Gagliardi F, Boari N, Castellano A, Spina A, Mortini P. The role of surgery in meningiomas. *Curr Treat Options Neurol*. (2019) 21:51. doi: 10.1007/s11940-019-0587-9
74. Apra C, Peyre M, Kalamarides M. Current treatment options for meningioma. *Expert Rev Neurother*. (2018) 18:241–9. doi: 10.1080/14737175.2018.1429920
75. Islim AI, Mohan M, Moon RDC, Srikandarajah N, Mills SJ, Brodbelt AR, et al. Incidental intracranial meningiomas: a systematic review and meta-analysis of prognostic factors and outcomes. *J Neurooncol*. (2019) 142:211–21. doi: 10.1007/s11060-019-03104-3
76. Bi WL, Dunn IF. Current and emerging principles in surgery for meningioma. *Chin Clin Oncol*. (2017) 6(Suppl. 1):S7. doi: 10.21037/cco.2017.06.10
77. Adegbite AB, Khan MI, Paine KW, Tan LK. The recurrence of intracranial meningiomas after surgical treatment. *J Neurosurg*. 1983 Jan;58(1):51-6. doi: 10.3171/jns.1983.58.1.0051. PMID: 6847909.
78. Chan RC, Thompson GB. Morbidity, mortality, and quality of life following surgery for intracranial meningiomas. A retrospective study in 257 cases. *J Neurosurg*. 1984 Jan;60(1):52-60. doi: 10.3171/jns.1984.60.1.0052. PMID: 6689728.
79. Simpson D. The recurrence of intracranial meningiomas after surgical treatment. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1957 Feb;20(1):22-39. doi: 10.1136/jnnp.20.1.22. PMID: 13406590.

80. Voss KM, Spille DC, Sauerland C, et al. The Simpson grading in meningioma surgery: does the tumor location influence the prognostic value? *J Neurooncol.* 2017;133(3):641–51.

81. Nanda A, Bir SC, Maiti TK, Konar SK, Missios S, Guthikonda B. Relevance of simpson grading system and recurrence-free survival after surgery for World Health Organization Grade I meningioma. *J Neurosurg.* (2017) 126:201–11. doi: 10.3171/2016.1.JNS151842

82. Mirimanoff RO, Dosoretz DE, Linggood RM, Ojemann RG, Martuza RL. Meningioma: analysis of recurrence and progression following neurosurgical resection. *J Neurosurg.* 1985 Jan;62(1):18-24. doi: 10.3171/jns.1985.62.1.0018. PMID: 3964853.

83. De Jesús O, Sekhar LN, Parikh HK, Wright DC, Wagner DP. Long-term follow-up of patients with meningiomas involving the cavernous sinus: recurrence, progression, and quality of life. *Neurosurgery.* 1996 Nov;39(5):915-9; discussion 919-20. doi: 10.1097/00006123-199611000-00005. PMID: 8905745.

84. DeMonte F, Smith HK, Al-Mefty O. Outcome of aggressive removal of cavernous sinus meningiomas. *J Neurosurg.* 1994 Aug;81(2):245-51. doi: 10.3171/jns.1994.81.2.0245. PMID: 8027808.

85. Newman S. A prospective study of cavernous sinus surgery for meningiomas and resultant common ophthalmic complications (an American Ophthalmological Society thesis). *Trans Am Ophthalmol Soc.* 2007;105:392-447. PMID: 18427624.

86. Abdel-Aziz KM, Froelich SC, Dagnew E, Jean W, Breneman JC, Zuccarello M, et al. Large sphenoid wing meningiomas involving the cavernous sinus: conservative surgical strategies for better functional outcomes. *Neurosurgery.* 2004 Jun;54(6):1375-83; discussion 1383-4. doi: 10.1227/01.neu.0000125542.00834.6d. PMID: 15157294.

87. O'Sullivan MG, van Loveren HR, Tew JM Jr. The surgical resectability of meningiomas of the cavernous sinus. *Neurosurgery.* 1997

Feb;40(2):238-44; discussion 245-7. PMID: 9007855. DOI: <https://doi.org/10.1097/0006123-199702000-00003>.

88. Kotapka MJ, Kalia KK, Martinez AJ, Sekhar LN. Infiltration of the carotid artery by cavernous sinus meningioma. *J Neurosurg*. 1994 Aug;81(2):252-5. doi: 10.3171/jns.1994.81.2.0252. PMID: 8027809.

89. Vera, Elena, et al. "A review of stereotactic radiosurgery practice in the management of skull base meningiomas." *Journal of neurological surgery. Part B, Skull base* 75.3 (2014): 152.

90. Sade B, Lee J. Cavernous Sinus Meningiomas. Conservative Surgical Management. In: Lee J, ed. *Meningiomas: Diagnosis, Treatment, and Outcome*. London: Springer; 2008. 639 p. Chapt. 41, p.389-392. Available from: https://link.springer.com/chapter/10.1007/978-1-84628-784-8_41.

91. Han MS, Kim YJ, Moon KS, Lee KH, Yang JI, Kang WD, et al. Lessons from surgical outcome for intracranial meningioma involving major venous sinus. *Medicine*. (2016) 95:e4705. doi: 10.1097/MD.00000000000004705

92. Davidson L, Fishback D, Russin JJ, Weiss MH, Yu C, Pagnini PG, et al. Postoperative Gamma Knife surgery for benign meningiomas of the cranial base. *Neurosurg Focus*. 2007;23(4):E6. doi: 10.3171/FOC-07/10/E6. PMID: 17961043.

93. Bloch O, Kaur G, Jian BJ, Parsa AT, Barani IJ. Stereotactic radiosurgery for benign meningiomas. *J Neurooncol*. 2012 Mar;107(1):13-20. doi: 10.1007/s11060-011-0720-4. PMID: 22006176.

94. Milker-Zabel S, Zabel-du Bois A, Huber P, Schlegel W, Debus J. Intensity-modulated radiotherapy for complex-shaped meningioma of the skull base: long-term experience of a single institution. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2007 Jul;68(3):858-63. doi: 10.1016/j.ijrobp.2006.12.073. PMID: 17379447.

95. Combs SE, Adeberg S, Dittmar JO, Welzel T, Rieken S, Habermehl D, et al. Skull base meningiomas: Long-term results and patient self-reported outcome in 507 patients treated with fractionated stereotactic radiotherapy (FSRT)

or intensity modulated radiotherapy (IMRT). *Radiother Oncol.* 2013 Feb;106(2):186-91. doi: 10.1016/j.radonc.2012.07.008. PMID: 22906549.

96. Santacrose A, Walier M, Régis J, Liščák R, Motti E, Lindquist C, et al. Long-term tumor control of benign intracranial meningiomas after radiosurgery in a series of 4565 patients. *Neurosurgery.* 2012 Jan;70(1):32-9; discussion 39. doi: 10.1227/NEU.0b013e31822d408a. PMID: 21765282.

97. Kondziolka D, Niranjan A, Lunsford LD, Flickinger JC. Radiobiology of radiosurgery. *Prog Neurol Surg* 2007;20:16-27.

98. Shrieve DC, Hazard L, Boucher K, Jensen RL. Dose fractionation in stereotactic radiotherapy for parasellar meningiomas: radiobiological considerations of efficacy and optic nerve tolerance. *J Neurosurg* 2004; 101 Suppl 3:390-5.

99. Desai R, Rich KM. Therapeutic role of gamma knife stereotactic radiosurgery in neuro-oncology. *Mo Med.* (2020) 117:33–8.

100. Pinzi, V., Marchetti, M., De Martin, E. et al. Multisession radiosurgery for intracranial meningioma treatment: study protocol of a single arm, monocenter, prospective trial. *Radiat Oncol* 15, 26 (2020). <https://doi.org/10.1186/s13014-020-1478-7>

101. Hoppe RT, Phillips TL, Mack Roach I, eds. *Leibel and Phillips textbook of radiation oncology.* 3 ed: W. B. Saunders Company; 2010.

102. Leroy HA, Tuleasca C, Reyns N, Levivier M. Radiosurgery and fractionated radiotherapy for cavernous sinus meningioma: a systematic review and meta-analysis. *Acta Neurochir.* (2018) 160:2367–78. doi: 10.1007/s00701-018-3711-9

103. Epstein NE. Review of treatment options for smaller benign cranial meningiomas: observation, stereotactic radiosurgery, and rarely, open surgery. *Surg Neurol Int.* (2019) 10:167. doi: 10.25259/SNI_394_2019

104. Kondziolka D, Levy EI, Niranjan A, Flickinger JC, Lunsford LD. Longterm outcomes after meningioma radiosurgery: physician and patient perspectives. *J Neurosurg* 1999;91(1):44–50

105. Friedman WA, Murad GJ, Bradshaw P, et al. Linear accelerator surgery for meningiomas. *J Neurosurg* 2005;103(2):206–209
106. Chin LS, Szerlip NJ, Regine WF. Stereotactic radiosurgery for meningiomas. *Neurosurg Focus* 2003;14(5):e6
107. Heros RC. Effect of modern radiation techniques on the surgery of nonmalignant intracranial tumors. *Neurosurg Focus* 2008;24(5): E10
108. Gupta A, Xu Z, Cohen-Inbar O, Snyder MH, Hobbs LK, Li C, Nguyen QT, Sheehan JP (2019) Treatment of asymptomatic meningioma with Gamma Knife radiosurgery: long-term follow-up with volumetric assessment and clinical outcome. *Clin Neurosurg* 85(5):E889–E899
109. Kim KH, Kang SJ, Choi JW, Kong DS, Seol HJ, Nam DH, Lee J II (2019) Clinical and radiological outcomes of proactive Gamma Knife surgery for asymptomatic meningiomas compared with the natural course without intervention. *J Neurosurg* 130(5):1740–1749
110. Kondziolka D, Flickinger JC, Lunsford LD. The principles of skull base radiosurgery. *Neurosurg Focus* 2008;24(5):E1
111. DiBiase SJ, Kwok Y, Yovino S, et al. Factors predicting local tumor control after gamma knife stereotactic radiosurgery for benign intracranial meningiomas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004;60(5):1515–1519
112. Chang JH, Chang JW, Choi JY, Park YG, Chung SS. Complications after gamma knife radiosurgery for benign meningiomas. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2003;74(2):226–230
113. Morita A, Coffey RJ, Foote RL, Schiff D, Gorman D. Risk of injury to cranial nerves after gamma knife radiosurgery for skull base meningiomas: experience in 88 patients. *J Neurosurg* 1999;90 (1):42–49
114. Stafford SL, Pollock BE, Leavitt JA, et al. A study on the radiation tolerance of the optic nerves and chiasm after stereotactic radiosurgery. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003;55(5):1177–1181
115. Novotný J Jr, Kollová A, Liscák R. Prediction of intracranial edema after radiosurgery of meningiomas. *J Neurosurg* 2006;105 (Suppl):120–126

116. Couldwell WT, Cole CD, Al-Mefty O. Patterns of skull base meningioma progression after failed radiosurgery. *J Neurosurg* 2007;106(1):30–35
117. Bledsoe JM, Link MJ, Stafford SL, Park PJ, Pollock BE. Radiosurgery for large-volume (> 10 cm³) benign meningiomas. *J Neurosurg*. 2010 May;112(5):951-6. doi: 10.3171/2009.8.JNS09703. PMID: 19764829.
118. Pollock BE, Stafford SL. Results of stereotactic radiosurgery for patients with imaging defined cavernous sinus meningiomas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005;62(5):1427–1431
119. Ruess D, Fritsche F, Grau S, et al. Stereotactic radiosurgery of cavernous sinus meningiomas. *J Neurol Surg B Skull Base*. 2020;81(2):158–64.
120. Roche PH, Régis J. Cerebellopontine angle meningiomas. *J Neurosurg* 2005;103(5):935–937; author reply 937–938
121. Gousias K, Schramm J, Simon M. The Simpson grading revisited: aggressive surgery and its place in modern meningioma management. *J Neurosurg*. 2016;125(3):551–60.
122. Subach BR, Lunsford LD, Kondziolka D, Maitz AH, Flickinger JC. Management of petroclival meningiomas by stereotactic radiosurgery. *Neurosurgery* 1998;42(3):437–443; discussion 443–445
123. Zhang M, Ho AL, D’Astous M, et al. CyberKnife stereotactic radiosurgery for atypical and malignant meningiomas. *World Neurosurg*. 2016;91(574–581):e571.
124. Ojemann SG, Sneed PK, Larson DA, et al. Radiosurgery for malignant meningioma: results in 22 patients. *J Neurosurg* 2000;93 (Suppl 3):62–67
125. Beer-Furlan A, Priddy BH, Jamshidi AO, Shaikhouni A, Prevedello LM, Ditzel Filho L, Otto BA, Carrau RL, Prevedello DM. Improving Function in Cavernous Sinus Meningiomas: A Modern Treatment Algorithm. *Front Neurol*. 2020 Jul 24;11:652. doi: 10.3389/fneur.2020.00652. PMID: 32793095; PMCID: PMC7393208.

126. Bu J, Pan P, Yao H, Gong W, Liu Y, Yu Z, Wang Z, Wu J, Chen G. Small Cerebellopontine Angle Meningioma-Surgical Experience of 162 Patients and Literature Review. *Front Oncol.* 2020 Oct 9;10:558548. doi: 10.3389/fonc.2020.558548. PMID: 33163399; PMCID: PMC7581792.

127. Marcello Marchetti, MD, Arjun Sahgal, MD, Antonio A F De Salles, MD, PhD, Marc Levivier, MD, PhD, Lijun Ma, PhD, Ian Paddick, MSc, Bruce E Pollock, MD, Jean Regis, MD, Jason Sheehan, MD, PhD, John H Suh, MD, Shoji Yomo, MD, Laura Fariselli, MD, Stereotactic Radiosurgery for Intracranial Noncavernous Sinus Benign Meningioma: International Stereotactic Radiosurgery Society Systematic Review, Meta-Analysis and Practice Guideline, *Neurosurgery*, Volume 87, Issue 5, November 2020, Pages 879–890, <https://doi.org/10.1093/neuros/nyaa169>

128. Naslund O, Skoglund T, Farahmand D, Bontell TO, Jakola AS. Indications and outcome in surgically treated asymptomatic meningiomas: a single-center case-control study. *Acta Neurochir (Wien).* 2020;162(9):2155–63.

129. Manabe Y, Murai T, Ogino H, Tamura T, Iwabuchi M, Mori Y, Iwata H, Suzuki H, Shibamoto Y. CyberKnife Stereotactic Radiosurgery and Hypofractionated Stereotactic Radiotherapy As First-line Treatments for Imaging-diagnosed Intracranial Meningiomas. *Neurol Med Chir (Tokyo).* 2017 Dec 15;57(12):627-633. doi: 10.2176/nmc.oa.2017-0115. Epub 2017 Oct 12. PMID: 29021413; PMCID: PMC5735225.

130. Ragos V, Yazici O, Guzle Adas Y, Kekilli E, Calikoglu T, Bedri Altundag M, Riza Ucer A, Ertas G, Durmus Duzgun S, Ozbagi K, Demirkasimoglu A, Demir E, Aslan B, Kaya B. Intracranial meningioma: Experience with stereotactic radiotherapy. *J BUON.* 2018 Jul-Aug;23(4):1169-1173. PMID: 30358227.

131. Conti A, Pontoriero A, Iatì G, Cardali SM, Brogna A, Friso F, Rosetti V, Zoli M, Parisi S, Cacciola A, Lillo S, Pergolizzi S, Mazzatenta D. Image-Guided Multisession Radiosurgery of Skull Base Meningiomas. *Cancers (Basel).*

2020 Nov 29;12(12):3569. doi: 10.3390/cancers12123569. PMID: 33260363; PMCID: PMC7761100.

132. Marchetti M, Conti A, Beltramo G, Pinzi V, Pontoriero A, Tramacere I, Senger C, Pergolizzi S, Fariselli L. Multisession radiosurgery for perioptic meningiomas: medium-to-long term results from a CyberKnife cooperative study. *J Neurooncol*. 2019 Jul;143(3):597-604. doi: 10.1007/s11060-019-03196-x. Epub 2019 May 22. PMID: 31119480.

133. Joshi KC, Raghavan A, Muhsen B, Hsieh J, Borghei-Razavi H, Chao ST, Barnett GH, Suh JH, Neyman G, Kshetry VR, Recinos PF, Mohammadi AM, Angelov L. Fractionated Gamma Knife radiosurgery for skull base meningiomas: a single-institution experience. *Neurosurg Focus*. 2019 Jun 1;46(6):E8. doi: 10.3171/2019.3.FOCUS1963. PMID: 31153152.

134. Ge Y, Liu D, Zhang Z, Li Y, Lin Y, Wang G, Zong Y, Liu E. Gamma Knife radiosurgery for intracranial benign meningiomas: follow-up outcome in 130 patients. *Neurosurg Focus*. 2019 Jun 1;46(6):E7. doi: 10.3171/2019.3.FOCUS1956. PMID: 31153153.

135. El-Shehaby AMN, Reda WA, Abdel Karim KM, Nabeel AM, Emad Eldin RM, Tawadros SR. Hearing preservation after Gamma Knife radiosurgery for cerebellopontine angle meningiomas. *J Neurosurg*. 2018 Dec 1;129(Suppl1):38-46. doi: 10.3171/2018.7.GKS181308. PMID: 30544298.

136. Park KJ, Kano H, Iyer A, Liu X, Tonetti DA, Lehocky C, Faramand A, Niranjana A, Flickinger JC, Kondziolka D, Lunsford LD. Gamma Knife stereotactic radiosurgery for cavernous sinus meningioma: long-term follow-up in 200 patients. *J Neurosurg*. 2018 Jul 1:1-10. doi: 10.3171/2018.2.JNS172361. Epub ahead of print. PMID: 30028261.

137. Tripathi M, Batish A, Kumar N, Ahuja CK, Oinam AS, Kaur R, Narayanan R, Gurnaani J, Kaur A. Safety and efficacy of single-fraction gamma knife radiosurgery for benign confined cavernous sinus tumors: our experience and literature review. *Neurosurg Rev*. 2020 Feb;43(1):27-40. doi: 10.1007/s10143-018-0975-8. Epub 2018 Apr 9. PMID: 29633079.

138. Nanda A, Thakur JD, Sonig A, Missios S. Microsurgical resectability, outcomes, and tumor control in meningiomas occupying the cavernous sinus. *J Neurosurg.* 2016 Aug;125(2):378-92. doi: 10.3171/2015.3.JNS142494. Epub 2016 Jan 8. PMID: 26745483.

139. Faramand A, Kano H, Niranjana A, Johnson SA, Hassib M, Park KJ, Arai Y, Flickinger JC, Lunsford LD. Cranial nerve outcomes after primary stereotactic radiosurgery for symptomatic skull base meningiomas. *J Neurooncol.* 2018 Sep;139(2):341-348. doi: 10.1007/s11060-018-2866-9. Epub 2018 Apr 24. PMID: 29691775.

140. Faramand A, Kano H, Niranjana A, Park KJ, Flickinger JC, Lunsford LD. Tumor Control and Cranial Nerve Outcomes After Adjuvant Radiosurgery for Low-Grade Skull Base Meningiomas. *World Neurosurg.* 2019 Jul;127:e221-e229. doi: 10.1016/j.wneu.2019.03.052. Epub 2019 Mar 14. PMID: 30880202.

141. Leonardo Rangel-Castilla, Jonathan J. Russin, Robert F. Spetzler. Surgical management of skull base tumors. *Rep Pract Oncol Radiother.* 2016 Jul-Aug; 21(4): 325–335. Published online 2014 Oct 14. doi: 10.1016/j.rpor.2014.09.002

142. Shaikh N, Dixit K, Raizer J. Recent advances in managing/understanding meningioma. *F1000Res.* (2018) 7: F1000 Faculty Rev-490. doi: 10.12688/f1000research.13674.1

143. Земскова ОВ. Радіохірургічне лікування вестибулярних шваном та нейровізуалізуюча оцінка його ефективності [дисертація]. Київ: НМАПО ім. П.Л. Шупика МОЗ України; 2016. 207 с.

144. Cox D. R. *Regression Models and Life-Tables* / D. R. Cox // J. Roy. Statist. Soc., Series B (Methodological). — 1972. — Vol. 34, N 2. — P. 187—220. 163

145. Kaplan E. L. *Nonparametric estimation from incomplete observations* / E. L. Kaplan, P. Meier // J. Am. Statist. Assn. — 1958. — Vol. 53, N 282. — P. 457—481. 164

146. Singh R. Survival analysis in clinical trials: Basics and must know areas / R. Singh, K. Mukhopadhyay // *Perspect. Clin. Res.* — 2011. — Vol. 2, N 4. — P. 145—148.

147. Gehan E. A. A generalized two-sample Wilcoxon test for doubly-censored data / E. A. Gehan // *Biometrika.* — 1965b. — Vol. 52. — P. 650—653.

148. Gehan E. A. A generalized two-sample Wilcoxon test for doubly-censored data / E. A. Gehan // *Biometrika.* — 1965b. — Vol. 52. — P. 650—653.

149. Gehan E. A. The performance of some two sample tests in small samples with and without censoring / E. A. Gehan, D. G. Thomas // *Biometrika.* — 1969. — Vol. 56. — P. 127—132.

150. Lee E. T. Statistical methods for survival data analysis / E. T. Lee. — Belmont, CA: Lifetime Learning, 1980.

151. Peto R. Asymptotically efficient rank invariant procedures / R. Peto, J. Peto // *Journal of the Royal Statistical Society.* — 1972. — Vol. 135. — P. 185—207.

152. Variables with time-varying effects and the Cox model: Some statistical concepts illustrated with a prognostic factor study in breast cancer / C. A. Bellera, G. MacGrogan, M. Debled [et al.] // *BMC Medical Research Methodology.* — 2010. — Vol. 10. — P. 20. — режим доступа: <http://www.biomedcentral.com/1471-2288/10/20>

153. Harrison G, Kano H, Lunsford LD, Flickinger JC, Kondziolka D (2016) Quantitative tumor volumetric responses after Gamma Knife radiosurgery for meningiomas. *J Neurosurg* 124:146–154. <https://doi.org/10.3171/2014.12.JNS141341>

154. Cohen-Inbar O, Lee CC, Schlesinger D, Xu Z, Sheehan JP (2016) Long-term results of stereotactic radiosurgery for skull base meningiomas. *Neurosurgery* 79:58–68. <https://doi.org/10.1227/NEU.0000000000001045>

155. Cohen-Inbar O, Tata A, Moosa S, Lee CC, Sheehan JP (2018) Stereotactic radiosurgery in the treatment of parasellar meningiomas: long-term

volumetric evaluation. *J Neurosurg* 128:362–372.

<https://doi.org/10.3171/2016.11.JNS161402>

156. Lee S, Kwon do H, Kim CJ, Kim JH (2016) Long-term outcomes following Gamma Knife radiosurgery for small, newly diagnosed meningiomas. *Clin Neurol Neurosurg* 142:1–7. <https://doi.org/10.1016/j.clineuro.2016.1001.10091>

157. Kim M, Cho YH, Kim JH, Kim CJ, Kwon DH (2017) Analysis the causes of radiosurgical failure in intracranial meningiomas treated with radiosurgery. *Clin Neurol Neurosurg* 154:51–58. <https://doi.org/10.1016/j.clineuro.2017.1001.1013>

158. Patibandla MR, Lee CC, Sheehan J (2017) Stereotactic radiosurgery of central skull base meningiomas-volumetric evaluation and long-term outcomes. *World Neurosurg* 108:176–184. <https://doi.org/10.1016/j.wneu.2017.1008.1166>

159. Bodo E, Lippitz & Jiri Bartek Jr. & Tiit Mathiesen & Petter Förander. Ten-year follow-up after Gamma Knife radiosurgery of meningioma and review of the literature *Acta Neurochirurgica* (2020) 162:2183–2196 <https://doi.org/10.1007/s00701-020-04350-5>

160. Interpreting Diagnostic Tests: Thomas G. Tape, MD University of Nebraska Medical Center <http://gim.unmc.edu/dxtests/>. For more on quantitative ROC analysis, see Metz CE. Basic principles of ROC analysis. *Sem Nuc Med.* 1978;8:283-298.

ДОДАТОК А

**СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ
ТА ВІДОМОСТІ ПРО АПРОБАЦІЮ РЕЗУЛЬТАТІВ ДИСЕРТАЦІЇ**

1. Чувашова ОЮ, Кручок ІВ. Стереотаксическая радиохирургия петрокливальных менингиом. Український нейрохірургічний журнал. 2012;2:62-65. Доступно на: 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 радіохірургічних втручань, формулюванні висновків, підготовці статті до друку).

2. Чувашова ОЮ, Кручок ІВ. Стереотаксична радіохірургія менингіом печеристого синуса. Український нейрохірургічний журнал. 2013;3:39-42. Доступно на: 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 радіохірургічних втручань, формулюванні висновків, підготовці статті до друку).

3. Кручок ІВ, Чувашова ОЮ, Вербова ЛМ. Роль стереотаксичної радіохірургії в лікуванні хворих з приводу менингіом задньої черепної ямки. Український нейрохірургічний журнал. 2014;4:32-36. Доступно на: 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 радіохірургічних 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 радіохірургії менингіом основи черепа. Український

нейрохірургічний журнал. 2015;3:54-57. Доступно на:
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 радіохірургічних втручань, формулюванні висновків, підготовці статті до друку).

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

6. Кручок ИВ, Чувашова ОЮ. Ефективність та безпечність стереотаксичної радіохірургії на лінійному прискорювачі у хворих з менингіомами краніобазальної локалізації. Український 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 радіохірургічних втручань, формулюванні висновків, підготовці статті до друку).

7. Чувашова ОЮ, Колесник СП, Рудиця ВІ, Земскова ОВ, Кручок ИВ, винахідники. ДУ «Інститут нейрохірургії ім. акад. А.П. Ромоданова НАМН України», патентовласник. Спосіб проведення радіохірургічного 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 ИВ. Эффективность стереотаксической радиохирургии при менингиомах петроклиивальной локализации. В: Тези Конференції нейрохірургів України „Досягнення нейрохірургії 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 радіохірургій, підготовці тез до друку).

9. Чувашова ОЮ, Кручок ИВ. Эффективность стереотаксической радиохирургии при краниобазальных менингиомах. В: Матеріали V з’їзду нейрохірургів 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 радіохірургій, підготовці тез до друку).

10. Kruchok I, Chuvashova O. Linac Radiosurgery for Petroclival Meningiomas: Short-term Results in 17 Patients. In: 15th 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 радіохірургій, підготовці тез до друку).

11. Кручок ИВ, 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 радіохірургій, 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 радіохірургій, 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 радіохірургій, 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: 14th 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 менінгіом 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).

Результати та основні положення дисертації оприлюднені та обговорені 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); 15th World Congress of Neurosurgery “One World, One Neurosurgery” (Korea, Seoul, 2013);
- конгресі Російської асоціації радіологів «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);
- 14th Congress of the ISRS (Brazil, Rio De Janeiro, 2019);
- VIII Національному конгресі з міжнародною участю «Радіологія в Україні» (Київ, 2020).

ДОДАТОК Б

Список пацієнтів

Список пацієнтів з менінгіомами основи черепа, що аналізувалися дисертантом, лікарем з променевої терапії І.В. Кручок при виконанні дисертаційного дослідження на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за темою: «Стереотаксична радіохірургія менінгіом основи черепа»

№	ПП	Діагноз	№ історії хвороби/№ амбулаторної карти	Стать	Дата народження
1	Б-аш О.І.	Петрокливальна менінгіома ліворуч	6851/ 18888	чол.	21.02.1990
2	Б-ко Л.М.	Петрокливальна менінгіома праворуч	116443/ 1127575	жін.	23.01.1947
3	Г-ка Г.Л.	Петрокливальна менінгіома праворуч	120880/ 1202561	жін.	25.12.1941
4	Є-ка Л.М.	Петрокливальна менінгіома праворуч	1194/3608	жін.	08.11.1948
5	З-ко Т.В.	Петрокливальна менінгіома ліворуч	1219/4036	жін.	26.11.1958
6	К-ва О.М.	Петрокливальна менінгіома ліворуч	709/ 1219	жін.	10.11.1955
7	П-юк О.Й.	Петрокливальна менінгіома праворуч	116721	жін.	26.06.1951
8	Л-ік Н.Д.	Петрокливальна менінгіома ліворуч	6472/27913	жін.	23.11.1954
9	П-ук Д.А.	Петрокливальна менінгіома праворуч	124806/ 1218938	чол.	19.11.1978
10	С-ка А.О.	Менінгіома печеристого синуса праворуч	133954	жін.	27.08.1991
11	Б-ик К.Д.	Менінгіома мостомозочкового кута ліворуч	133573/ 1316551	жін.	25.08.1960
12	В-ич М.О.	Менінгіома мостомозочкового кута праворуч	1324165	жін.	06.07.1969

13	П-ка Н.Є.	Петроклівальна менінгіома ліворуч	113597/ 1113223	жін.	06.12.1954
14	П-ов Є.Ф.	Петроклівальна менінгіома ліворуч	112184/ 7174	чол.	20.04.1947
15	П-ук Т.О.	Петроклівальна менінгіома ліворуч	112984/1112869	жін.	19.05.1965
16.	С-юк Т.О.	Менінгіома мосто- мозочкового кута ліворуч	112691/1111442	жін.	15.09.1955
17	Р-ук Л.С.	Менінгіома мосто- мозочкового кута праворуч	756/30558	жін.	12.01.1959
18	Р-ва О.І.	Петроклівальна менінгіома праворуч	1410/5935	жін.	06.06.1955
19	С-ів Г.П.	Петроклівальна менінгіома праворуч	123693/1208798	жін.	28.05.1976
20	Х-на Г.Г.	Петроклівальна менінгіома праворуч	120344/1131791	жін.	01.05.1963
21	Х-на Т.Д.	Петроклівальна менінгіома праворуч	115009/1109878	жін.	01.11.1953
22	Ш-ак Н.О.	Менінгіома мосто- мозочкового кута зліва	114013/1116765	жін.	27.06.1951
23	Г-ік С.П.	Петроклівальна менінгіома ліворуч	130896/1302393	чол.	09.11.1957
24	О-ва Г.В.	Петроклівальна менінгіома праворуч та менінгіома мосто- мозочкового кута зліва	126599/1221887	жін.	12.08.1954
25	П-ко Т.І.	Петроклівальна менінгіома ліворуч	1302812	жін.	01.10.1958
26	П-ка В.М.	Петроклівальна менінгіома праворуч	131304/1304660	жін.	04.06.1948
27	К-ко А.Е.	Петроклівальна менінгіома ліворуч та менінгіома мосто- мозочкового кута зліва	1401129	чол.	12.01.1984
28	С-ик Г.О.	Петроклівальна менінгіома праворуч	402265	жін.	28.08.1946
29	С-ка Г.В.	Петроклівальна менінгіома праворуч	140933/1404246	жін.	15.07.1963

30	М-на Л.М.	Петрокливальна менінгіома праворуч	1404886	жін.	16.01.1955
31	Р-ко С.М.	Стан після видалення петрокливальної менінгіоми праворуч	141433	жін.	28.09.1961
32	К-ов В.М.	Стан після видалення менінгіоми мосто- мозочкового кута зліва	1109992	чол.	09.11.1976
33	К-ів В.П.	Петрокливальна менінгіома ліворуч	1416308	жін.	14.03.1948
34	С-юк С.Т.	Петрокливальна менінгіома праворуч	1417020	жін.	08.03.1960
35	П-ук Н.А.	Петрокливальна менінгіома ліворуч	1418940	жін.	12.06.1952
36	К-ко Т.В.	Петрокливальна менінгіома праворуч	22635/1421265	жін.	16.01.1956
37	Б-ко Н.В.	Менінгіома правого печеристого синуса	121552/1111786	жін.	13.05.1961
38	Г-ко М.Г.	Менінгіома лівого печеристого синуса	6471/27898	жін.	21.08.1955
39	Г-ко В.М.	Менінгіома лівого печеристого синуса	113982/1115791	жін.	12.09.1946
40	Г-ний М.В.	Менінгіома лівого печеристого синуса	6975/15954	чол.	01.10.1982
41	Д-ий С.І.	Менінгіома лівого печеристого синуса	7022/30344	чол.	25.04.1992
42	К-чу В.М.	Менінгіома лівого печеристого синуса	1117385/114171	жін.	10.10.1955
43	К-ко І.І.	Менінгіома правого печеристого синуса	1220288/124564	чол.	27.03.1970
44	Л-ук Г.Д.	Менінгіома правого печеристого синуса	1400/1383	жін.	12.05.1933
45	Л-ко О.В.	Менінгіома правого печеристого синуса	1116230/113846	жін.	04.06.1949
46	М-ев С.О.	Менінгіома правого печеристого синуса	1217942/124253	чол.	17.09.1959
47	П-ва В.П.	Менінгіома правого печеристого синуса	1113296/113650	жін.	01.10.1951
48	П-ва В.П.	Менінгіома лівого печеристого синуса	1125588/117322	жін.	11.04.1958

49	С-ол О.І.	Менінгіома лівого печеристого синуса	6965/19657	жін.	08.06.1959
50	Ч-ко М.І.	Менінгіома лівого печеристого синуса	1129072/120262	жін.	05.11.1957
51	А-ва Г.П.	Менінгіома лівого печеристого синуса	1228172	жін.	25.08.1965
52	Н-ко Р.М.	Менінгіома правого печеристого синуса	1322708	жін.	01.04.1938
53	Я-ік Г.Ф.	Стан після часткового видалення менінгіоми лівого печеристого синуса	3381	жін.	16.04.1953
54	Б-ак Н.В.	Стан після часткового видалення менінгіоми лівого печеристого синуса	15970/1328438	жін.	16.03.1976
55.	Д-ко В.М.	Стан після часткового видалення менінгіоми лівого печеристого синуса	140052/1313050	чол.	01.01.1978
56	С-на Л.А.	Стан після часткового видалення менінгіоми лівого печеристого синуса	4365	жін.	26.10.1980
57	Т-ук В.В.	Менінгіома правого печеристого синуса	1406338	жін.	27.06.1963
58	К-ко О.М.	Стан після часткового видалення менінгіоми правого печеристого синуса	1409072	чол.	22.07.1956
59	Б-ко Л.І.	Менінгіома лівого печеристого синуса	1409325	жін.	19.12.1950
60	Ш-ва В.Д.	Менінгіома лівого печеристого синуса	1411509	жін.	16.02.1957
61	Ц-ак В.О.	Менінгіома правого печеристого синуса	1423752	чол.	01.01.1951
62	С-ко Л.П.	Менінгіома лівого печеристого синуса	121969	жін.	09.05.1965

63	С-ва В.П.	Менінгіома лівого печеристого синуса	124329/1218365	жін.	07.12.1953
64	У-ць П.М.	Менінгіома лівого печеристого синуса	121408/1205546	чол.	17.06.1947
65	Ю-ко Н.М.	Менінгіома правого печеристого синуса	112882/1112402	жін.	23.06.1963
67	Б-на Л.І.	Менінгіома лівого печеристого синуса	114958/1119035	жін.	01.09.1958
68	П-ко Л.В.	Менінгіома лівого печеристого синуса	130235/1300336	жін.	28.11.1954
69	З-ва І.М.	Менінгіома правого печеристого синуса	1313431	жін.	22.04.1965
70	К-ий С.С.	Менінгіома лівого печеристого синуса	131591/7142	чол.	29.10.1963
71	С-ко М.С.	Менінгіома лівого печеристого синуса	1306479	жін.	09.07.1967
72	С-ір Г.В.	Стан після часткового видалення менінгіоми лівого печеристого синуса	130277/1225993	жін.	24.04.1976
73	К-ка Н.І.	Менінгіома лівого печеристого синуса	1321338	жін.	27.06.1949
74	С-ім Г.І.	Менінгіома лівого печеристого синуса	1322872	жін.	09.04.1957
75	Ж-як С.М.	Менінгіома правого печеристого синуса	1318330	чол.	16.12.1982
76	Б-ко С.Д.	Менінгіома лівого печеристого синуса	1326704	жін.	02.06.1962
77	О-ко О.В.	Стан після часткового видалення менінгіоми лівого печеристого синуса	1302632	чол.	19.03.1963
78	М-ик Н.М.	Менінгіома лівого печеристого синуса	1333586	жін.	08.09.1973
79	К-ва В.І.	Менінгіома правого печеристого синуса	1400298	жін.	10.09.1955
80	Н-єв В.В.	Менінгіома правого печеристого синуса	140310	чол.	30.01.1989
81	З-ня Л.Г.	Менінгіома лівого печеристого синуса	1403075	жін.	27.06.1968
82	Ш-ич О.А.	Менінгіома правого печеристого синуса	1405610	чол.	27.08.1937

83	С-ар Г.М.	Менінгіома правого печеристого синуса	1413143	жін.	17.08.1966
84	М-ий Ю.В.	Менінгіома правого печеристого синуса	1422190	чол.	20.10.1961
85	Н-ка В.І.	Менінгіома правого печеристого синуса	1423901	жін.	04.10.1954
86	Б-ей Н.А.	Менінгіома мостомозочкового кута праворуч	114041/1116389	жін.	05.08.1951
87	М-ра Н.Ю.	Параселярна менінгіома праворуч	122646	жін.	16.04.1956
88	С-ян А.Ю.	Стан після часткового видалення параселярної менінгіоми ліворуч	132979	жін.	09.12.1962
89	М-ко А.І.	Параселярна менінгіома праворуч	1324145	жін.	16.12.1955
90	А-ко В.П.	Стан після часткового видалення параселярної менінгіоми	125614/1224145	жін.	15.02.1947
91	Б-ва Л.Є.	Параселярна менінгіома	1333271	жін.	01.06.1948
92	Д-ва Г.В.	Параселярна менінгіома праворуч	122170/1208840	жін.	15.02.1961
93	К-ко О.Д.	Параселярна менінгіома праворуч	112819/1111509	жін.	29.04.1947
94	Б-юк Н.М.	Параселярна менінгіома праворуч	1411989	жін.	09.08.1939
95	Б-як В.Б.	Параселярна менінгіома ліворуч	141428/1404575	жін.	27.12.1967
96	Б-ка Л.О.	Параселярна менінгіома ліворуч	1417781	жін.	25.03.1949
97	Ч-юк В.В.	Параселярна менінгіома праворуч	1418962	чол.	07.01.1947
98	С-ак О.О.	Параселярна менінгіома ліворуч	1231825	жін.	09.02.1988
99	Д-ін С.І.	Менінгіома мостомозочкового кута праворуч	447/29536	жін.	29.11.1956
100	Ж-ко Р.В.	Менінгіома мостомозочкового кута	114804/1120129	жін.	02.12.1938

		ліворуч			
101	С-ва Л.Г.	Менінгіома мосто- мозочкового кута праворуч	1314486	жін.	20.04.1942
102	Ч-ко М.М.	Менінгіома мосто- мозочкового кута праворуч	114005/1116073	жін.	24.01.1950
103	Р-ка О.В.	Менінгіома мосто- мозочкового кута ліворуч	121613/1204207	жін.	06.07.1971
104	Ф-ко Н.П.	Менінгіома мосто- мозочкового кута ліворуч	130291/1229385	жін.	01.10.1946
105	Д-ак Г.М.	Менінгіома мосто- мозочкового кута праворуч	1319847	жін.	13.06.1934
106	Ч-ук Н.М.	Менінгіома мосто- мозочкового кута ліворуч	1317984	жін.	11.04.1950
107	К-ий В.В.	Менінгіома мосто- мозочкового кута ліворуч	1320236	чол.	28.01.1555
108	Л-ко В.О.	Стан після субтотального видалення менінгіоми лівого мосто-мозочкового кута	1229693	чол.	30.08.1959
109	А-ва І.Ж.	Менінгіома мосто- мозочкового кута ліворуч	1326977	жін.	27.02.1974
110	Р-ак Л.Г.	Менінгіома мосто- мозочкового кута праворуч	1324794	жін.	15.05.1960
111	Я-ук А.М.	Менінгіома мосто- мозочкового кута праворуч	1330553	жін.	02.11.1961
112	В-ва Г.Г.	Менінгіома мосто- мозочкового кута ліворуч	1331919	жін.	09.12.1946
113	В-ка О.Г.	Менінгіома мосто- мозочкового кута ліворуч	1324893	жін.	19.08.1951
114	Ш-ва О.М.	Менінгіома мосто-	134610	жін.	16.02.1980

		мозочкового кута ліворуч			
115	Т-ко С.І.	Менінгіома мосто- мозочкового кута ліворуч	1132227	жін.	22.06.1965
116	Я-ва Г.Г.	Менінгіома мосто- мозочкового кута ліворуч	1328394	жін.	17.09.1949
117	Б-ка О.П.	Менінгіома мосто- мозочкового кута праворуч	1410684	жін.	15.11.1940

ДОДАТОК В

Акти впровадження

«Затверджую»

Головний лікар КЗ «Черкаська обласна лікарня Черкаської обласної ради» Дудник О.М.

» _____ 2015



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

результатів науково-дослідної роботи на тему:

«Розробити лікувальну тактику поєднаних транскраніальних та радіохірургічних втручань при менингіомах краніобазальної локалізації».

Рекомендувати розробки та положення наукового дослідження «Розробити лікувальну тактику поєднаних транскраніальних та радіохірургічних втручань при невриномах слухового нерву» в клінічну практику відділення нейрохірургії КЗ «Черкаська обласна лікарня Черкаської обласної ради»
(найменування пропозиції для впровадження)

1. ДУ «Інститут нейрохірургії ім. акад. А.П.Ромоданова Національної академії медичних наук України» 04050 Київ, вул. Платона Майбороди, 32

(найменування установи-розробника)

2. Вербова Л.М., Чувашова О.Ю., Кручок І.В.

(автор)

1. Чувашова О.Ю., Кручок І.В. Стереотаксична радіохірургія менингіом печеристого синуса. Український нейрохірургічний журнал-2013.-№3.-С.39-42.

2. Кручок І.В., Чувашова О.Ю., Вербова Л.М., Роль стереотаксичної радіохірургії в лікуванні хворих з приводу менингіом задньої черепної ямки. Український нейрохірургічний журнал.-2014.-№4.-С.32-36.

3. Verbova, V.Gudkov, P.Onischenko, V.Fedirko, A.Lisyaniy, D.Tsiurupa, Kruchok I.V. Posterior fossa meningiomas: treatment and result The European association of neurosurgical societies (EANS).-Prague. (Czech Republic).-October 12-17.2014.№1488.

4. Кручок І.В., Чувашова О.Ю., Вербова Л.М. LINAC стереотаксична радіохірургія з підведенням низьких доз опромінення менингіом задньої черепної ямки. Матеріал Науково-практичної конференції «Інновації в нейрохірургії» в рамках V

Міжнародного медичного форуму «Інновації в медицині-здоров'я нації», Київ, 14-15 жовтня 2014 року-2014.-С.28.

5.М.І.Шамаєв,Р.М. Трош, Д.М. Цюрупа (та ін.). Анатоми - топографічні особливості суб-супратеторіальних петроклівальних менінгітом. Клін.Хірургія-2012.-№4.-С.49-51.

(джерело інформації)

3. Відділення нейрохірургії КЗ «Черкаська обласна лікарня Черкаської обласної ради»

(місце впровадження)

4.Строки впровадження: з 01.03.2015 р. по 01.06.2015 р.

5. Загальна кількість спостережень: 105 хворих з менінгіомами краніобазальної локалізації.

6.Ефективність впровадження.

Скорочення терміну лікування в стаціонарі, скорочення фінансових витрат на лікування.

Підвищення якості життя хворих, зменшення функціональних порушень.

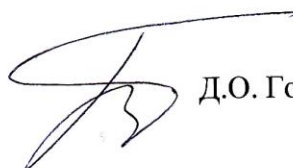
7. Зауваження,пропозиції:

Використання сучасних нейровізуалізуючих методів дослідження – КТ та МРТ дозволяє ефективно спланувати поєднану тактику комбінованого лікування з урахуванням топограф-анатомічного розташування пухлини.

Урахування прогностичних факторів дозволяє виконати оптимальне комбіноване лікування хворих з неврин омами слухового нерву.

Відповідальні за впровадження

Зав. відділенням нейрохірургії



Д.О. Годлевський

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Головний лікар
 КЗ «Дніпропетровська обласна лікарня ім.
 І.І.Мечникова», д.м.н. професор
 С.А.Риженко

« » 2015

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

результатів науково-дослідної роботи на тему:

«Розробити лікувальну тактику поєднаних транскраніальних та радіохірургічних втручань при менінгіомах краніобазальної локалізації».

1. Рекомендувати розробки та положення наукового дослідження «Розробити лікувальну тактику поєднаних транскраніальних та радіохірургічних втручань при менінгіомах краніобазальної локалізації» в клінічну практику клініки нейрохірургії Дніпропетровської Медичної академії МОЗ України, Дніпропетровської обл. клінічної лікарні ім. І.І. Мечникова».

(найменування пропозиції для впровадження)

2. ДУ «Інститут нейрохірургії ім. акад. А.П. Ромоданова Національної академії медичних наук України» 04050 Київ, вул. Платона Майбороди, 32;

(найменування установи-розробника)

3. Вербова Л.М, Чувашова О.Ю., Кручок І.В.

(автор)

1. Чувашова О.Ю., Кручок І.В. Стереотаксична радіохірургія менінгіом печеристого синуса. Український нейрохірургічний журнал,- 2013.- №3.- С.39-42.
2. Кручок І.В., Чувашова О.Ю., Вербова Л.Н. Роль стереотаксичної радіохірургії в лікуванні хворих з приводу менінгіом задньої черепної ямки Український нейрохірургічний журнал,- 2014,- №4.- С.32 - 36.
3. L.Verbova², V.Gudkov², P. Onischenko², V. Fedirko², A. Lisyaniy², D. Tsiurupa², Kruchok I. V.¹ Posterior fossa meningiomas: treatment and result. The European association of neurosurgical societies (EANS).-Prague. (Czech Republic). - October 12-17. 2014.- №1488.
4. Кручок І.В., Чувашова О. Ю., Вербова Л.М. LINAC стереотаксична радіохірургія з підведенням низьких доз опромінення менінгіом задньої черепної ямки. Матеріали Науково- практичної конференції "Інновації в нейрохірургії" в

рамках V Міжнародного медичного форуму "Інновації в медицині - здоров'я нації», Київ, 14-15 жовтня 2014 року — 2014. — С.28.

5. М.І. Шамаєв, Р.М. Трош, Д.М. Цюрупа [та ін.]. Анатомо-топографічні особливості суб- супратенторіальних петроклівальних менінгіом. Клін. Хірургія - 2012.-№4.-С.49-51

(джерело інформації)

4. Дніпропетровська обл. клінічна лікарня ім. І.І. Мечнікова», клініка нейрохірургії

(місце впровадження)

5. Строки впровадження: з 01.03.2015 р. 01.06 2015 р.

6. Загальна кількість спостережень: 10 хворих з менінгіомами краніобазальної локалізації.

7. Ефективність впровадження.

Скорочення терміну лікування в стаціонарі, скорочення фінансових витрат на лікування.

Підвищення якості життя хворих, зменшення функціональних порушень.

8. Зауваження, пропозиції:

Використання сучасних нейровізуалізуючих методів дослідження - КТ та МРТ дозволяє ефективно спланувати поєднану тактику комбінованого лікування з урахуванням топографо-анатомічного розташування пухлини.

Урахування прогностичного фактора дозволяє виконати оптимальне комбіноване лікування хворих з менінгіомами краніобазальної локалізації.

Відповідальні за впровадження

Зав. відділенням нейрохірургії №2

КЗ "Дніпропетровська обласна клінічна лікарня ім. І.І. Мечнікова"



д.мед.наук Сірко А.Г.