

СТАТЬИ

УДК 616.831-005.1-079.4-08

РАЗМЕРЫ ОПУХОЛИ И ПЕРИТУМОРАЛЬНЫЙ ОТЕК ГОЛОВНОГО МОЗГА У ПАЦИЕНТОВ С МЕНИНГИОМАМИ**Дуйшобаев А.Р., Ырысов К.Б.***Кыргызская государственная медицинская академия имени И.К. Ахунбаева, Бишкек, e-mail: keneshbek.yrysov@gmail.com*

Аннотация. Перитуморальный отек головного мозга (ПТОГМ) является распространенным осложнением менингиомы, и нарушение опухолево-мозгового барьера при менингиоме имеет решающее значение для развития перитуморального отека головного мозга. Чтобы оценить связь между размером менингиомы и перитуморальным отеком головного мозга, авторы измерили объемы менингиомы с помощью 3D-слайсера у пациентов с конвексительными и парасагитальными менингиомами. Анализ кривой рабочих характеристик приемника использовался для определения оптимальных значений объема менингиомы для прогнозирования возникновения перитуморального отека головного мозга. Логистические регрессии были использованы для оценки коэффициентов вероятности развития перитуморального отека головного мозга у пациентов с конвексительными и парасагитальными менингиомами в соответствии с несколькими прогностическими факторами. В общей сложности 205 пациентов с конвексительными или парасагитальными менингиомами без каких-либо других заболеваний головного мозга, которые прошли одну или несколько МРТ головного мозга с контрастным усилением, были включены в этот анализ. Оптимальное значение объема менингиомы для прогнозирования перитуморального отека головного мозга у всех исследуемых пациентов составило 13,953 куб. см (чувствительность = 76,1%; специфичность = 92,5%). Если предположить, что менингиома представляет собой полную сферу, 13,953 куб. см составляет около 2,987 см в диаметре. Данное исследование установило предельное значение диаметра менингиомы 3 см для прогнозирования перитуморального отека головного мозга у пациентов с конвексительными и парасагитальными менингиомами. Авторы считают, что выяснили, почему менингиома диаметром 3 см имеет клиническое значение.

Ключевые слова: менингиома, размер, конвексительные, парасагитальные, отек головного мозга

TUMOR SIZE AND PERITUMORAL EDEMA OF THE BRAIN IN PATIENTS WITH MENINGIOMAS**Duyshobaev A.R., Yrysov K.B.***Kyrgyz State Medical Academy named after I.K. Akhunbaev, Bishkek, e-mail: keneshbek.yrysov@gmail.com*

Annotation. Peritumoral edema of the brain (PTOGM) is a common complication of meningioma, and violation of the tumor-brain barrier in meningioma is crucial for the development of peritumoral edema of the brain. To assess the relationship between meningioma size and peritumoral cerebral edema, authors measured meningioma volumes using a 3D slicer in patients with convexital and parasagittal meningiomas. The analysis of the receiver performance curve was used to determine the optimal values of the meningioma volume to predict the occurrence of peritumoral edema of the brain. Logistic regressions were used to estimate the probability coefficients of developing peritumoral cerebral edema in patients with convexital and parasagittal meningiomas in accordance with several prognostic factors. A total of 205 patients with convexital or parasagittal meningiomas without any other brain diseases who underwent one or more MRI of the brain with contrast enhancement were included in this analysis. The optimal value of the meningioma volume for predicting peritumoral edema of the brain in all studied patients was 13.953 cubic cm (sensitivity = 76.1%; specificity = 92.5%). Assuming that the meningioma is a complete sphere, 13.953 cubic meters. cm is about 2.987 cm in diameter. This study established a limit value of the meningioma diameter of 3 cm for predicting peritumoral edema of the brain in patients with convexital and parasagittal meningiomas. Authors believe that we have found out why a meningioma with a diameter of 3 cm has clinical significance.

Keywords: meningioma, size, convexital, parasagittal, cerebral edema

Менингиома является второй по распространенности внутричерепной опухолью. Одним из грозных осложнений у больных с внутричерепной менингиомой, являющейся причиной значительной смертности, можно считать перитуморальный отек головного мозга (ПТОГМ). Различные факторы риска, приводящие к развитию ПТОГМ среди больных с менингиомой, были изучены в ряде исследований. К ним относили размер опухоли, расположение, форму

менингиомы, наличие гиперинтенсивности T2WI, опухолево-мозговой барьер, экспрессию фактора роста эндотелия сосудов [1–3]. Но относительно локализации опухоли и возможности развития ПТОГМ некоторые исследователи столкнулись с неоднозначными результатами, так как менингиомам свойственен широкий спектр локализаций. В некоторых работах авторы утверждали о влиянии локализации менингиомы на степень и развитие ПТОГМ [4–6].

В связи с этим, с целью уменьшения возможного влияния на связь локализации менингиом и ПТОГМ, авторы данной работы включили в исследование аналогичные расположения менингиом.

В развитии ПТОГМ большое значение придается нарушению опухолево-мозгового барьера у больных с менингиомой. Но размер менингиомы является основным фактором, который определяет целостность опухолево-мозгового барьера головного мозга в случаях хирургического лечения или лучевой терапии. Оценка чистой связи между развитием ПТОГМ и размером менингиом без хирургического лечения или облучения при менингиомах аналогичной локализации [7–9]. В связи с этим авторами изучена обоснованность размера опухоли, влияющего на развитие ПТОГМ у больных с менингиомой, как стандарта необходимого для оценки порогового значения размера опухоли. Для проверки этой гипотезы авторами осуществлено измерение объема опухоли посредством МРТ-исследования головного мозга с контрастированием и применением инструмента 3D-слайсер при менингиомах конвекситальной и парасагиттальной локализаций, у больных не подвергнутых хирургическому лечению и облучению. Авторами проведена оценка прогностических факторов развития ПТОГМ у данной категории больных.

Материалы и методы исследования

Авторы провели ретроспективное исследование среди больных с внутримозговой менингиомой в клинике нейрохирургии с 2013 по 2022 г. Диагностика менингиом осуществлялась по компьютерно-томографическим (КТ) и магнитно-резонансно-томографическим (МРТ) данным или интраоперационно при хирургическом удалении опухоли. С тем чтобы неоднородность локализации опухоли не повлияла на полученные результаты, в это исследование авторы включили только менингиомы конвекситального и парасагиттального расположения. Критериями исключения были другие заболевания головного мозга, такие как опухоли головного мозга (кроме менингиомы), черепно-мозговая травма, ишемический и геморрагический инсульты, инфекционно-воспалительные заболевания головного мозга. Пациенты, у которых хотя бы один раз не было МРТ с контрастным усилением, показывающей менингиому, также были исключены, поскольку МРТ головного мозга с контрастным усилением необходима для более точного измерения объема менингиомы с помощью 3D-слайсера и для оценки рентгенологических прогностических

факторов для развития ПТОГМ у пациентов с конвекситальными и парасагиттальными менингиомами. Если проводилось несколько МРТ, то для анализа использовалась последняя последующая МРТ. Когда пациентам делали операцию или лучевую терапию по поводу менингиомы, авторы включали последующие МРТ-снимки, которые были сделаны непосредственно перед операцией или лучевой терапией.

Это исследование было одобрено Комитетом по биоэтике и соответствовало принципам Хельсинкской декларации. В связи с ретроспективным характером исследования требование об информированном согласии было отменено. Все отдельные записи были анонимизированы перед анализом.

Все менингиомы и ПТОГМ были рентгенологически подтверждены на МРТ головного мозга рентгенологами. Степень ПТОГМ была классифицирована как 1-я степень (площадь отека была меньше объема опухоли), 2-я степень (площадь отека и объема опухоли были равны) и 3-я степень (площадь отека была больше объема опухоли). Неправильный или неровный край опухоли определялся, когда на границе раздела мозг – опухоль была видна доля формы опухоли. Перитуморальный край был определен как наличие слоя ликвора, что определялось на границе мозга с опухолью интенсивностью гипосигнала на T1WI и интенсивностью гиперсигнала на T2WI.

Анализ кривой рабочих характеристик приемника (ROC) использовался для определения оптимальных значений объема менингиомы, которые предсказывают возникновение ПТОГМ. Объемы менингиомы использовались в качестве тестовой переменной, а наличие ПТОГМ – в качестве переменной состояния (зависимой переменной) при анализе кривой ROC. Авторы установили группу, не относящуюся к ПТОГМ, как код 0, а класс ПТОГМ 1, 2 и 3 – как код 1 и вводили переменную состояния.

Прямоугольные графики использовались для визуализации различий в объеме менингиомы между группами без ПТОГМ и ПТОГМ, а также между младшими и старшими возрастными группами в соответствии с оценками ПТОГМ и ПТОГМ или без них.

Диаграмма рассеяния с линией, определенной локально взвешенным сглаживанием диаграммы рассеяния, была выполнена для графического представления связи между степенями ПТОГМ и объемами менингиомы в зависимости от пола и возрастных групп. Обоснование и подробные методы, лежащие в основе использования диаграммы рассеяния, были представлены ранее.

Статистическая обработка полученных данных проводилась посредством программного обеспечения SPSS для Windows версии 21.0. Статистически значимым считалось значение $p < 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение

В это исследование были включены данные 205 больных с менингиомой конвекситальной или парасагитальной локализации (возраст > 18 лет). Всем больным была выполнена одна или несколько МРТ головного мозга с контрастным усилением. В общей сложности у 71 (34,6%) пациента с менингиомой был выявлен ПТОГМ. Средний возраст пациентов составлял 65,8 лет, и 21,5% пациентов были мужчинами. Были значительные различия в возрасте, объеме менингиомы, интенсивности сигнала опухоли на T2WI, крае опухоли и перитуморальном крае между группами без ПТОГМ и ПТОГМ.

Определение оптимального объема менингиомы для прогнозирования ПТОГМ

При разделении больных на возрастные группы существенной разницы в размере менингиом среди возрастных категорий ПТОГМ ($p = 0,209$) не отмечалось. Предельным объемом менингиомы для прогнозирования ПТОГМ у всех исследуемых пациентов оптимальным значением оказалось 13,953 куб. см (AUC [площадь под кривой] = 0,916; чувствительность = 76,1%; специфичность = 92,5%; $p < 0,001$). Если предположить, что менингиома представляет собой полную сферу, 13,953 куб. см составляет около 2,987 см в диаметре. Когда мы классифицировали пациентов по возрастным группам, оптимальные значения отсечения объема менингиомы для прогнозирования ПТОГМ составляли 14,082 куб. см (AUC = 0,923; чувствительность = 80,0%; специфичность = 93,9%; $p < 0,001$) у более молодых пациентов и 9,174 куб. см (AUC = 0,911; чувствительность = 82,6%; специфич-

ность = 86,8%; $p < 0,001$) у пожилых пациентов. Опять же, предполагая, что менингиома представляет собой полную сферу, 14,082 куб. см составляет около 2,996 см в диаметре, а 9,174 куб. см – около 2,597 см в диаметре (табл. 1).

Связь между степенью ПТОГМ и объемом менингиомы

Кривые диаграммы рассеяния показали сходные объемы менингиомы между степенями ПТОГМ. Сходные закономерности ассоциации между ПТОГМ и размерами менингиомы показали пациенты, классифицированные по полу. Но, несмотря на небольшую выборку ($n = 16$) отмечались различия в размерах опухоли среди возрастных групп для 2 степени ПТОГМ ($p = 0,044$). Это свидетельствует об уязвимости пожилых пациентов к ПТОГМ более высокой степени при том же или меньшем объеме менингиомы по сравнению с более молодыми пациентами.

Независимые прогностические факторы возникновения ПТОГМ при конвекситальных и парасагитальных менингиомах

В однофакторном анализе значимыми предикторами ПТОГМ оказались возраст, размер опухоли, перитуморальный край, интенсивность сигнала опухоли на T2WI. По результатам многомерного логистического анализа установлено, что только объем менингиомы был независимым прогностическим фактором ПТОГМ у пациентов с конвекситальной и парасагитальной менингиомой (ОШ 1,19; 95% ДИ 1,05–1,35; $p = 0,006$; увеличение объема менингиомы на 1 куб. см).

Наше исследование показало примерно 1,2-кратное увеличение риска ПТОГМ на 1 куб. см увеличения объема менингиомы у пациентов с конвекситальными и парасагитальными менингиомами. Общий порог объема менингиомы для прогнозирования возникновения ПТОГМ с высокой специфичностью и чувствительностью составлял приблизительно 14 куб. см.

Таблица 1

Характеристика пациентов с менингиомой и с перитуморальным отеком

Характеристика	Перитуморальный отек (-)	Перитуморальный отек (+)	Всего	P
Количество (%)	134 (65,4)	71 (34,6)	205	
Пол, мужчины, n (%)	27 (20,1)	17 (23,9)	44 (21,5)	0,529
Возраст, средний \pm CO, лет	64,3 \pm 13,3	68,5 \pm 11,4	65,8 \pm 12,8	0,026
Промежуток времени от диагностики до МРТ в отдаленном периоде, среднее \pm CO, дней	399,8 \pm 907,8	209,3 \pm 604,7	333,8 \pm 819,1	

Таблица 2

Распределение больных по градации перитуморального отека

Характеристика	Перитуморальный отек (-)	Перитуморальный отек (+)	Всего	P
Градация перитуморального отека, n (%) 0,103				
Градация 1	0	34 (47,9)	34 (16,6)	
Градация 2	0	16 (22,5)	16 (7,8)	
Градация 3	0	21 (29,6)	21 (10,2)	

Таблица 3

Характеристика менингиом

Характеристика	Перитуморальный отек (-)	Перитуморальный отек (+)	Всего	P
Локализация менингиом, n (%) 0,697				
Конвекситально	83 (61,9)	42 (59,2)	125 (61,0)	
Парасагиттально	51 (38,1)	29 (40,8)	80 (39,0)	
Объем опухоли, куб. см	5,6 ± 8,1	36,5 ± 30,5	16,3 ± 24,0	< 0,001
Операция, n (%)	29 (21,6)	50 (70,4)	79 (38,5)	< 0,001

Когда предполагается, что менингиома представляет собой полную сферу, пациенты были более уязвимы как к возникновению, так и к более высокой степени ПТОГМ при том же или меньшем объеме менингиомы по сравнению с более молодыми пациентами (табл. 2).

Насколько нам известно, это первое исследование, в котором предлагается оптимальное значение предельного объема менингиомы, которое прогнозирует ПТОГМ у пациентов с конвекситальными и парасагиттальными менингиомами.

Клинически значимым стандартом для лечения конвекситальных и парасагиттальных менингиом может быть установлена опухоль диаметром 3 см (табл. 3).

Итак, важнейшим компонентом развития ПТОГМ считается нарушение интерфейса мозг – менингиома. Авторы пришли к заключению, что полученные результаты дополнительно указывают на конвекситальные или парасагиттальные менингиомы в виде полной сферы с диаметром около 3 см, которые, возможно, являются точкой отсечения при нарушениях интерфейса между мозгом и опухолью.

Это исследование имеет некоторые ограничения. Во-первых, было проведено ретроспективное исследование с присущими ему ограничениями. Во-вторых, при измерении объема опухоли посредством 3D-слайсера вполне допускаются технические погрешности. В-третьих, исследование включило в себя менингиомы конвекситальной и парасагиттальной локализации, в связи с чем

результаты данного исследования нельзя применить к другим типам опухоли. В то же время это является сильной стороной данного исследования, так как посредством критериев включения устранен возможный эффект неоднородности расположения опухоли на ассоциацию размера опухоли с развитием ПТОГМ. Следует отметить, что менингиомы конвекситальной и парасагиттальной локализации представляют собой наиболее распространенные типы внутричерепных менингиом, а симптоматическое ПТОГМ является распространенным осложнением после радиохирургии при выпуклости и парасагиттальных менингиомах [10]. Поэтому авторы склонны к мнению о том, что менингиомы конвекситальной и парасагиттального расположения позволяют клиницистам освоить основные механизмы развития ПТОГМ при менингиомах. В-четвертых, патологического подтверждения при хирургическом лечении не получили все менингиомы. В-пятых, объем опухоли 3 см в диаметре, взятый из порогового значения объема опухоли 13,953 куб. см, предполагал сферическую форму опухоли. В противном случае прогноз развития ПТОГМ для менингиом конвекситальной локализации неправильной формы или менингиом парасагиттального расположения вместо диаметра 3 см может быть основан на пороге прямого объема опухоли. Не следует забывать о наличии других факторов развития ПТОГМ при менингиомах. К ним можно отнести расположение опухоли, гистологическое строение, гормональные ре-

цепторы и артериальное обеспечение менингиомы [11].

Менингиома является наиболее частой первичной опухолью центральной нервной системы. В последние десятилетия в лечении менингиомы были достигнуты важные успехи. Хотя большинство менингиом являются доброкачественными и имеют хороший прогноз после операции, клиницисты часто сталкиваются с проблемами, когда морфология опухоли сложная или опухоль близка к жизненно важным структурам головного мозга. Давними стратегиями лечения менингиомы являются в основном хирургия и лучевая терапия. Эффективность системной терапии, такой как химиотерапия или таргетная терапия, не была подтверждена сериями больших данных, и некоторые клинические испытания все еще продолжаются [12].

Менингиомы обычно удаляются в максимальной степени в соответствии с критериями Симпсона. Ключевым моментом операции является защита нормальной ткани головного мозга рядом с опухолью. Трудно полностью удалить опухоли, которые тесно прилегают к венозному синусу или сосудисто-нервным тканям основания черепа без серьезных осложнений [13].

Результаты хирургического лечения варьируются в зависимости от локализации и лечения менингиом. Опухоли, расположенные в медиальном клиновидном отростке, кавернозном синусе и клиновидном отростке, имеют плохой прогноз, высокую операционную смертность, множество послеоперационных осложнений и низкое качество жизни [14].

Благодаря постоянному прогрессу в хирургии основания черепа, технике анестезии, МРТ, реконструкции сосудов головного мозга и ультразвуковом исследовании, лечение менингиом и прогноз пациентов значительно улучшились. Пациентов с менингиомами следует лечить индивидуально в различных дисциплинах, режимах и стадиях, а опухоли следует удалять и контролировать в максимальной степени на основе обеспечения функции черепно-мозговых нервов и качества жизни пациентов. Стереотаксические методы, включая гамма-нож, линейный ускоритель и лучевую терапию протонным пучком, позволяют лечить менингиомы с помощью лучевой терапии, сохраняя при этом важные нервные структуры [15].

Эти исследования могут объяснить причины возникновения и прогрессирования опухолевых поражений головного мозга в будущем, тем самым обогатив методы лечения менингиом на всех уровнях и улучшив прогноз для пациентов.

Заключение

Пороговым значением объема опухоли для прогноза развития перитуморального отека головного мозга оказалось 14 куб. см. Авторы выяснили причину клинического значения объема 3 см в диаметре. У лиц пожилого возраста с менингиомой перитуморальный отек головного мозга может встречаться чаще, чем у больных более молодого возраста. Полученные результаты могут улучшить понимание связи между размером менингиомы и развитием перитуморального отека головного мозга. Эти исследования могут объяснить причины возникновения и прогрессирования опухолевых поражений головного мозга в будущем, тем самым обогатив методы лечения менингиом на всех уровнях и улучшив прогноз для пациентов.

Список литературы

1. Батороев Ю.К., Ермолаев Ю.Ф., Сороковиков В.А. Дифференцированные подходы к послеоперационному лечению больных менингиомами // Неврологический вестник. 2019. Т. XLI. Вып. 1. С. 74–78.
2. Shin C., Kim J.M., Cheong J.H. Association between tumor size and peritumoral brain edema in patients with convexity and parasagittal meningiomas // PLoS One. 2021. Vol. 16 (6). P. 252–945.
3. Adkins W.Y. Jr. Maxillectomy with preservation of orbital function // Surg Forum. 2019. Vol. 27. P. 548–550.
4. Castellano F., Guidetti B., Olivecrona H. Pterional meningiomas en plaque // J Neurosurg. 2019. Vol. 9. P.188–196.
5. Couldwell W.T., Kan P., Liu J.K. Decompression of cavernous sinus meningioma for preservation and improvement of cranial nerve function. Technical note // J Neurosurg. 2016. Vol. 105. P. 148–152.
6. De Monte F., Tabrizi P., Culpepper S.A. Ophthalmological outcome after orbital entry during anterior and anterolateral skull base surgery // J Neurosurg. 2020. Vol. 97. P. 851–856.
7. Deborah L. Review of Meningioma Histopathology // Neurosurg. Focus. 2019. Vol. 23, Is. 4. P. 83.
8. Heufelder M.J., Sterker I., Trantakis C. Reconstructive and ophthalmologic outcomes following resection of sphenoorbital meningiomas // Ophthal Plast Reconstr Surg. 2019. Vol. 25. P. 223–226.
9. Larson D.L., Christ J.E., Jesse R.H. Preservation of the orbital contents in cancer of the maxillary sinus // Arch Otolaryngol. 2018. Vol. 108. P. 370–372.
10. Maroon J.C., Kennerdell J.S., Vidovich D.V. Recurrent sphenoorbital meningioma // J Neurosurg. 2014. Vol. 80. P. 202–208.
11. McCary W.S., Levine P.A. Management of the eye in the treatment of sinonasal cancers // Otolaryngol Clin North Am. 2015. Vol. 28. P. 1231–1238.
12. Oya S., Sade B., Lee J.H. Sphenoorbital meningioma: surgical technique and outcome // J Neurosurg. 2017. Vol. 114. P. 1241–1249.
13. Saeed P., van Furth W.R., Tanck M. Surgical treatment of sphenoorbital meningiomas // Br J Ophthalmol. 2018. Vol. 95. P. 996–1000.
14. Yrysov K.B., Arstanbekov N.A., Mamytov M.M. Postoperative complications in patients with intracranial meningiomas who underwent surgery // Biomedicine. 2023. Vol. 43, Is. 3. P. 34–38.
15. Ringel F., Cedzich C., Schramm J. Microsurgical technique and results of a series of 63 sphenoorbital meningiomas // Neurosurgery. 2018. Vol. 60 (4 Suppl 2). P. 214–222.