

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ ДОПОЛНИТЕЛЬНОГО ПРОФЕССИОНАЛЬНОГО
ОБРАЗОВАНИЯ «РОССИЙСКАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ
НЕПРЕРЫВНОГО ПРОФЕССИОНАЛЬНОГО ОБРАЗОВАНИЯ»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

На правах рукописи

Ильялов Сергей Рустамович

Стереотаксическая радиохирургия вестибулярных шванном: отдаленные
результаты, особенности течения, осложнения, прогноз

3.1.10. Нейрохирургия

3.1.6. Онкология, лучевая терапия

Диссертация на соискание ученой степени

доктора медицинских наук

Научные консультанты:

академик РАН,

доктор медицинских наук, профессор Усачев Дмитрий Юрьевич

член-корреспондент РАН,

доктор медицинских наук, профессор Голанов Андрей Владимирович

Москва – 2025

Оглавление

ВВЕДЕНИЕ	5
ГЛАВА 1 СОВРЕМЕННАЯ СТРАТЕГИЯ РАДИОХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С ВЕСТИБУЛЯРНЫМИ ШВАННОМАМИ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)	16
1.1 Эпидемиология	16
1.2 Естественный рост	18
1.3 Патогенез симптомов	20
1.4 Диагностика ВШ	22
1.5 Стереотаксическая радиохирургия	25
1.6 Радиобиология и постлучевая патоморфология ВШ	25
1.7 Постлучевая псевдопрогрессия	26
1.8 Классификация ВШ	32
1.9 Контроль роста ВШ после СРХ	32
1.10 Функциональные исходы СРХ	43
1.11 Качество жизни после СРХ	47
1.12 Повторная СРХ	52
1.13 Хирургия после СРХ	53
1.14 Солидные и кистозные ВШ	54
1.15 Влияние эстрогена и прогестерона на рост ВШ	57
1.16 Гидроцефалия после СРХ ВШ	59
1.17 Радиоиндуцированные опухоли	62
1.18 Резюме	63
ГЛАВА 2 МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ	65
2.1 Общая характеристика пациентов	65
2.2 Клиническая симптоматика	70
2.3 Диагностика вестибулярных шванном	74
2.4 Критерии отбора пациентов на радиохирургическое лечение	75
2.5 Методика СРХ на аппарате Гамма-нож	75

2.6 Волюметрическая оценка ВШ после проведения СРХ	81
ГЛАВА 3 РЕЗУЛЬТАТЫ ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С ВЕСТИБУЛЯРНЫМИ ШВАННОМАМИ	84
3.1 Микрохирургическое удаление ВШ до СРХ	84
3.2 Результаты СРХ ВШ	91
3.3 Анализ экспрессии рецепторов эстрогена и прогестерона в ВШ	107
3.4 Динамика клинической симптоматики у пациентов с ВШ.....	110
3.5 Анализ показаний к дополнительному лечению после СРХ	117
3.6 Осложнения СРХ ВШ	126
ГЛАВА 4 ОЦЕНКА РЕЗУЛЬТАТОВ РАДИОХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С ВЕСТИБУЛЯРНЫМИ ШВАННОМАМИ	132
4.1 Общая динамика постлучевого изменения ВШ	132
4.2 Динамика клинической симптоматики у пациентов с ВШ после СРХ	139
4.3 Патоморфологический анализ и обоснование выжидательной тактики на фоне псевдопрогрессии	144
4.4. Осложнения СРХ ВШ	146
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	152
ВЫВОДЫ	167
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	170
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....	173
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	174
Приложение А	215
Приложение Б	216
Приложение В	217
Приложение Г	218
Приложение Д	219
Приложение Е	220
Приложение Ж	221
Приложение И	222
Приложение К	223

Приложение Л	224
Приложение М	225
Приложение Н	226
Приложение П	227
Приложение Р	228
Приложение С	229

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

Интракраниальные шванномы – опухоли, развивающиеся из шванновской оболочки черепных нервов, представляют собой морфологически однородную группу доброкачественных опухолей, отличающихся анатомической локализацией, клиническими проявлениями и связанными с ними особенностями лечения. Наиболее часто в нейрохирургической практике встречаются вестибулярные шванномы (ВШ), составляющие до 80% опухолей мостомозжечковой цистерны и более 90% всех интракраниальных шванном. Частота возникновения ВШ по разным данным составляет от 1,15 до 2,0 случаев на 100000 человек в год. Односторонние ВШ встречаются в 95%, двухсторонние ВШ развиваются на фоне нейрофиброматоза 2 типа (5%) [4, 6, 8].

Основными клиническими проявлениями ВШ на начальном этапе являются субъективный ушной шум и снижение слуха со стороны поражения, периодические головокружения. Эти симптомы отражают раздражение и выпадение слуховой и вестибулярной порции VIII черепного нерва. В более поздние сроки возможно появление симптомов поражения V черепного нерва (в виде лицевых болей или онемения), VII черепного нерва (в виде гемифациального спазма или слабости мимических мышц), мозжечка (дискоординация и шаткость при ходьбе), ствола мозга (нистагм). При опухолях большого размера, грубо сдавливающих ствол, возможно нарушение ликвороциркуляции с развитием внутренней окклюзионной гидроцефалии и внутричерепной гипертензии. Таким образом, несмотря на свой доброкачественный характер, ВШ могут вызывать у пациентов отчетливые неврологические нарушения, ухудшающие качество жизни, с развитием, на фоне своего роста, в т.ч. и жизнеугрожающих состояний.

Существует три основных тактики ведения пациентов с ВШ.

Наблюдение - рекомендуется при впервые выявленных шванномах,

расположенных во внутреннем слуховом проходе (интрамеатальных) без нарушения слуха или наоборот, в случае его полной утраты. Развитие признаков продолженного роста и/или снижения слуха в динамике наблюдения интрамеатальных ВШ, а также первичное выявление ВШ более крупного размера – является показанием к активной тактике лечения.

Хирургическое удаление опухоли - позволяет устранить объемное воздействие на прилежащие мозговые, сосудистые и невральные структуры. Риск рецидива ВШ после тотального удаления составляет в среднем 5%. Тотальное удаление ВШ представляет собой сложную задачу, связанную с высоким риском грубой дисфункции пораженного вестибуло-кохлеарного нерва (50-100%) и прилежащего к нему лицевого нерва (до 35%). Риск дисфункции возрастает с увеличением размера опухоли. Субтотальное удаление, преследующее цель снизить риск повреждения вовлеченных структур, сопровождается более чем 50% вероятностью продолженного роста остатков опухоли в ближайшие 5 лет [145]. Другими осложнениями хирургического лечения, помимо неврологического дефицита, являются послеоперационные головные боли (33%), ликворея (20%), менингит (5%). Уровень послеоперационной летальности составляет <1% [7].

Стереотаксическое облучение – метод высокоточного однократного (радиохирургия) или фракционированного облучения опухолей с помощью специализированного аппарата Гамма-нож Лекселла (Leksell Gamma Knife) с множественными источниками естественного γ -излучения (Co^{60}) или линейных ускорителей электронов (ЛУЭ) различных производителей, в которых фотонное излучение возникает при торможении электронов. Основной задачей такого облучения является контроль опухолевого роста и минимизация рисков функциональных нарушений. С момента первой радиохирургии ВШ в 1969 г. и начала активного применения Гамма-ножа в клинической практике во всем мире лечение с помощью этой установки по поводу ВШ получили более 132 тысяч пациентов [58; 291]. Контроль опухолевого роста составляет 89-98%, что сопоставимо с эффективностью хирургического лечения, а сохранность слуха колеблется от 34,0 до 70,3%, в т.ч. функционального слуха – 35,0-78,6% [58, 90, 96].

Парез лицевого пареза после стереотаксической радиохирургии (СРХ) ВШ, по данным опубликованным в разное время, возникает частотой от 0 до 20% [58; 152]. Среди прочих осложнений отмечаются тошнота, скованность в шее, боль в местах крепления стереотаксической рамы. Имеются указания на вероятность развития отека мозговой ткани в сроки от 3 до 18 месяцев после СРХ [265]. Особое место в оценке результатов лечения ВШ занимает наличие феномена транзиторного увеличения опухоли - «псевдопрогрессии», встречающегося по разным данным от 3 до 57% [60, 63, 82, 83].

Таким образом, литературные данные об эффективности и безопасности стереотаксической радиохирургии остаются противоречивыми. Несмотря на это, ежегодно в мире проводится более восьми тысяч радиохирургических вмешательств с применением Гамма-ножа по поводу ВШ [267]. Ежегодная потребность в проведении подобного лечения в России с актуальным населением на 1 января 2023 года 145,6 млн чел [296] может составлять более, чем 2200 случаев [291, 292]. Зарубежные исследования показывают наличие существенной (44%) экономии средств при применении радиохирургии в лечении ВШ в сравнении с хирургическим лечением [292]. Значимый социально-экономический эффект имеет не только сокращение сроков госпитализации, но и короткая продолжительность временной утраты трудоспособности, а также полноценное сохранение профессиональной активности пациентов после радиохирургии [177]. В этой связи возникает необходимость в более глубоком изучении особенностей применения радиохирургии в лечении данной патологии, с целью улучшения качества лечения пациентов с вестибулярными шванномами.

Степень разработанности проблемы

В отечественной литературе проблема лучевого лечения вестибулярных шванном освещена в ряде публикаций. Вместе с тем в настоящее время нет четкого обоснования выбора между микрохирургией и стереотаксической радиохирургией учитывая размеры опухоли, радикальность хирургического удаления, частоты функциональной дисфункции, прогноза постлучевого изменения объема опухоли и неврологической симптоматики после лечения. Отсутствует единое

представление о закономерностях развития постлучевых изменений у пациентов с вестибулярными шванномами, сроках их течения, вариантах развития, факторах риска и их влиянии на клиническую симптоматику. Отсутствует классификация псевдопрогрессии, основываясь на которой можно не только оценить результат лечения, но и обосновать показания к повторному облучению или хирургическому удалению опухоли. Не определено понятие рецидива вестибулярной шванномы после стереотаксической радиохирургии. Отсутствуют критерии обоснования выбора между повторной радиохирургией или микрохирургическим удалением опухоли и сроками их проведения при наличии постлучевого увеличения опухоли. Нет единой позиции относительно показаний к проведению радиохирургии шванном с кистозной трансформацией, учитывающих особенности динамики постлучевых изменений этих опухолей. Требуется оценка частоты осложнений после радиохирургии, включая неокклюзионную гидроцефалию, и постлучевого перифокального отека, прогноза их развития, клинических проявлений и показаний к лечению.

Цель исследования

Улучшение результатов лечения вестибулярных шванном методом стереотаксической радиохирургии в самостоятельном виде и в комбинации с хирургическим лечением на основании анализа закономерностей постлучевых изменений опухолей, безрецидивной выживаемости, динамики клинической симптоматики, уточнения и систематизации показаний к проведению лечения и риска постлучевых осложнений.

Задачи исследования:

1. Оценить динамику клинических симптомов на момент проведения радиохирургии у пациентов с рецидивами вестибулярных шванном после микрохирургического удаления.
2. Оценить показатели выживаемости без рецидива у пациентов с первично выявленными и рецидивирующими после хирургического удаления

вестибулярными шванномами после применения стереотаксической радиохирургии.

3. Изучить динамику изменения объема вестибулярных шванном после стереотаксической радиохирургии, определить минимальный срок динамического наблюдения и влияние ранее проведенного хирургического лечения на динамику постлучевых изменений.

4. Изучить динамику клинической картины дисфункции V, VII и VIII черепных нервов после стереотаксической радиохирургии в группах пациентов с впервые выявленными вестибулярными шванномами и с рецидивами опухоли после микрохирургического удаления в зависимости от развития псевдопрогрессии и последующего лечения.

5. Оценить возможность проведения стереотаксической радиохирургии вестибулярных шванном у пациентов с сопутствующими признаками неокклюзионной гидроцефалии и перифокального отека, и уточнить показания к хирургическому лечению.

6. Разработать алгоритмы наблюдения и определения показаний к проведению хирургического лечения или повторной радиохирургии у пациентов с вестибулярными шванномами после стереотаксической радиохирургии.

7. Установить показания к проведению и эффективность хирургического удаления или повторной стереотаксической радиохирургии у пациентов с вестибулярными шванномами после проведения радиохирургического лечения.

Методология и методы исследования

Данная работа представляет собой ретроспективное нерандомизированное когортное исследование, на основании данных из информационной базы о результатах лечения пациентов с диагнозом «вестибулярная шваннома», получивших радиохирургическое лечение в период с апреля 2005 года по декабрь 2015 года на аппарате Leksell Gamma Knife C (2005-2011 гг.) и Leksell Gamma Knife Perfexion (2011-2015 гг.) в отделении радиотерапии ФГАУ «НМИЦ нейрохирургии им. ак. Н.Н. Бурденко» Минздрава России».

Информационная база пациентов включает клинические и радиологические данные пациентов, получивших радиохирургическое лечение. Проведена оценка ближайших и отдаленных результатов радиохирургического лечения 541 пациента с использованием метода волюметрического сравнения опухолей в сопоставлении с основными неврологическими проявлениями.

Методы обследования применялись следующие: стандартное клиническое обследование (жалобы, анамнез заболевания, анамнез жизни); анализ медицинской документации, включая заключения невролога, отоневролога, оториноларинголога или сурдолога; МРТ головного мозга без/с контрастным усилением, с толщиной среза не более 1 мм, строго аксиальной укладкой головы, размером матрицы не менее 256x256; оценка неврологических и отоневрологических симптомов на основании: опроса пациента; неврологического осмотра; проведения аудиометрии; шкалы нарушений слуха Гарднера-Робертсона; шкалы нарушений мимики Хауса-Брекманна; визуально-аналоговой шкалы боли (ВАШ); оценка внутричерепной гипертензии (на основании неврологической симптоматики и нейроофтальмологического осмотра).

Анализируемые клинические события: 1) безрецидивная выживаемость: время от даты проведения радиохирургии до даты последнего МРТ-контроля, или до развития рецидива облученной опухоли, или до даты ее повторного облучения или хирургического удаления; 2) изменение объема опухоли на различных этапах наблюдения с оценкой абсолютной и относительной динамики в сравнении с исходным объемом опухоли и объемом опухоли на момент предыдущего МРТ-контроля. Различие между двумя объемами принималось за достоверное при разнице $\geq 5\%$; 3) изменение симптомов дисфункции V, VII и VIII черепных нервов на момент МРТ-контроля или контрольного осмотра в группах пациентов с впервые выявленной опухолью и с хирургическим удалением опухоли в анамнезе; 4) динамика размеров желудочков мозга в динамике с оценкой индекса Эванса; 5) наличие перифокального отека до лечения или его развитие после стереотаксической радиохирургии по результатам контрольных МРТ в режиме T2 и FLAIR.

Клиническими факторами, потенциально влияющими на анализируемые клинические события, были: пол, возраст, строение опухоли, объем опухоли, стадия роста опухоли по классификации Hasegawa, хирургическое удаление опухоли в анамнезе.

Для оценки безрецидивной выживаемости, факторов риска развития псевдопрогрессии проведен анализ Каплан-Мейера. Для изучения различий между двумя группами и оценке отношения риска (ОР) в однофакторном анализе использован логарифмический ранговый тест и тест Chi-квадрат. Факторы риска оценены в многофакторном регрессионном анализе с определением отношения риска (ОР) и 95% доверительного интервала (95% ДИ), с оценкой достоверности различий при $p < 0,05$. Статистический анализ выполнен в программе «MedCalc» (версия 18.11).

Научная новизна

Впервые, на основе волюметрических изменений опухоли, изучены и систематизированы особенности течения псевдопрогрессии у пациентов с вестибулярными шванномами в различные сроки после проведения радиохирургического лечения. На основе анализа полученных результатов впервые разработана классификация постлучевой псевдопрогрессии вестибулярных шванном.

Впервые определены факторы риска развития псевдопрогрессии вестибулярных шванном после стереотаксической радиохирургии, включающие пол пациента и строение опухоли (в соответствии с предложенной классификацией). Разработана балльная оценка риска развития псевдопрогрессии.

Впервые дано обоснование продолжительности необходимого срока наблюдения пациентов с вестибулярными шванномами после стереотаксической радиохирургии для оценки результата лечения и установлен критерий отличия псевдопрогрессии от рецидива опухоли.

Впервые описана динамика неврологической симптоматики у пациентов с вестибулярными шванномами после радиохирургии в самостоятельном варианте

лечения или после микрохирургического удаления в зависимости от исходного объема опухоли и его изменения после облучения.

Разработаны алгоритм наблюдения пациентов с вестибулярными шванномами после стереотаксической радиохирургии с учетом динамики изменения объема опухоли и клинической симптоматики, и алгоритм определения показаний к проведению микрохирургии или повторной стереотаксической радиохирургии.

Теоретическая и практическая значимость работы

Подтверждена высокая эффективность и безопасность радиохирургии в лечении вестибулярных шванном. Установлены показатели безрецидивной выживаемости у пациентов с вестибулярными шванномами после проведения радиохирургии.

Определено значение феномена постлучевой псевдопрогрессии вестибулярных шванном после радиохирургического лечения и обоснована необходимость проведения волюметрического анализа опухоли на всех этапах наблюдения для достоверной оценки результатов лечения.

Установленная зависимость динамики дисфункции V, VII и VIII черепных нервов после стереотаксической радиохирургии от проведенного ранее микрохирургического удаления опухоли, развития псевдопрогрессии, исходных размеров опухоли, позволяет обосновать повторное проведение стереотаксической радиохирургии как метод выбора при развитии рецидива опухоли без внутричерепной гипертензии.

Обоснована возможность проведения стереотаксической радиохирургии вестибулярных шванном при наличии перифокального отека и сопутствующей неокклюзионной гидроцефалии при их бессимптомном течении.

Разработанная классификация постлучевых изменений вестибулярных шванном позволяет достоверно оценить эффективность проведенного радиохирургического лечения и обосновать необходимость дальнейшего наблюдения, проведения повторной радиохирургии или микрохирургического

удаления.

Основные положения, выносимые на защиту

1. Стереотаксическая радиохирургия является эффективным и безопасным методом лечения вестибулярных шванном, позволяющим минимизировать риски дисфункции V, VII и VIII черепных нервов.

2. Выбор стереотаксической радиохирургии для лечения пациентов с вестибулярными шванномами необходимо проводить с учетом исходных неврологических симптомов, возможного развития постлучевой псевдопрогрессии, динамики симптомов после лечения, вероятности развития или дальнейшей прогрессии перифокального отека, неокклюзионной гидроцефалии.

3. Минимально необходимый срок наблюдения пациентов после стереотаксической радиохирургии вестибулярных шванном составляет 60 месяцев. Прогрессирующее увеличение опухоли в течение данного срока наиболее вероятно соответствует затяжному течению псевдопрогрессии опухоли и при отсутствии значимых неврологических симптомов не свидетельствует о неэффективности проведенного лечения.

4. Проведение волюметрического сравнения опухоли по данным МРТ головного мозга на каждом этапе наблюдения позволяет с высокой степенью достоверности оценить динамику объема опухоли, а также своевременно выявить и обосновать признаки рецидива.

5. Динамика клинических симптомов зависит от постлучевых изменений вестибулярной шванномы и требует сопоставления с данными МРТ головного мозга.

6. Применение в клинической практике предложенного алгоритма наблюдения после стереотаксической радиохирургии позволяет достоверно оценить результат лечения и обосновать показания к повторной стереотаксической радиохирургии или хирургическому лечению.

Степень достоверности исследования

Исследование проведено с учетом литературных данных и согласуется с современными представлениями и опубликованными результатами радиохирургического лечения пациентов с ВШ. Установлено количественное и качественное совпадение полученных результатов с результатами, представленными в независимых источниках по данной тематике.

Представленный клинический материал, анализ клинических данных и особенностей лечебно-диагностических подходов, стандартизированная оценка данных, а также современные методы статистической обработки клинических данных свидетельствуют о достоверности полученных результатов.

Апробация результатов исследования

Основные положения диссертации представлены в виде докладов на: IV Съезде нейрохирургов России (Москва, 5-7 сентября 2006 г.); V съезде онкологов и радиологов СНГ (ГОРОД, 14-16 мая 2008 г.), на V съезде нейрохирургов России (Уфа, 22-25 июня 2009 г.); 10th International Stereotactic Radiosurgery Society Congress (Париж, Франция, 9-12 мая 2011 г.), на IX Всероссийском съезде нейрохирургов (Москва, 15-18 июня 2021 г.); на III Сибирском нейрохирургическом конгрессе (Новосибирск, 11-16 июля, 2022 г.); образовательном курсе «Радиохирургия» в рамках X съезда нейрохирургов России, (Нижний Новгород, 10–13 сентября 2024 г.); конференции нейрохирургов ЦФО «Сербиненковские чтения» (Кострома, 12-13 мая, 2025 г.); расширенном заседании кафедры нейрохирургии РМАНПО, кафедры радиологии, радиотерапии, радиационной гигиены и радиационной безопасности имени академиков А.С. Павлова и Ф.Г. Кроткова РМАНПО и проблемной комиссии по нейрорадиологии и ядерной медицине ФГАУ «НМИЦ нейрохирургии им. ак. Н.Н. Бурденко Минздрава России 25.03.2025 (протокол №3).

Личный вклад автора

Автор принимал непосредственное участие во всех этапах выполнения

научно-исследовательской работы: клиническом применении метода радиохирургии, проведения аналитического обзора литературных данных, формулирования цели и задач исследования, разработке дизайна исследования, методических подходов сбора данных из первичной медицинской документации, статистического анализа клинических данных пациентов, в обобщении и систематизации результатов исследования, самостоятельной формулировке выводов и оформлении диссертационной работы, в непосредственном участии в подготовке публикаций по выполненной работе.

Внедрение результатов диссертации в клиническую практику:

Результаты исследований используются в работе отделения радиотерапии ФГАУ «НМИЦ нейрохирургии им. ак. Н.Н. Бурденко» Минздрава России, центра лучевой терапии «ОнкоСтоп» (Москва), а также в учебном процессе кафедры радиологии, радиотерапии, радиационной гигиены и радиационной безопасности имени акад. А.С. Павлова и Ф.Г. Кроткова ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России.

Публикации

По теме диссертации опубликовано 23 научных работ, которые полностью отражают основные положения, результаты и выводы диссертационного исследования, из них 15 статей - в научных рецензируемых журналах, входящих в перечень ВАК при Минобрнауки РФ, 2 - в виде глав в научных сборниках, 6 – в виде тезисов в журналах и сборниках материалов конференций, съездов и конгрессов.

Объем и структура диссертации:

Диссертация изложена на 229 страницах машинописного текста, состоит из введения, 4 глав, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений, списка литературы и 15 приложений. Диссертация содержит 32 таблицы и 66 рисунков. Список литературы представлен 303 источниками (15 – отечественных, 288 - иностранных).

ГЛАВА 1 СОВРЕМЕННАЯ СТРАТЕГИЯ РАДИОХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С ВЕСТИБУЛЯРНЫМИ ШВАННОМАМИ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

1.1 Эпидемиология

Вестибулярные шванномы (синонимы – акустические шванномы, невриномы слухового нерва) – доброкачественные опухоли, формирующиеся из шванновской оболочки вестибуло-кохлеарного нерва, преимущественно в внутреннем слуховом проходе, с дальнейшим распространением в мостомозжечковую цистерну. Примерно в 90% случаев вестибулярные шванномы (ВШ) развиваются из нижней части вестибулярной порции вестибуло-кохлеарного нерва [1], реже возможно развитие из её верхней части, а также из слуховой порции VIII черепного нерва. Ранее считалось, что ВШ развиваются в области т.н. нейролеммально-глиального стыка [2], однако, Коеп и соавт. (2019) показали, что ВШ может возникнуть в любом месте по ходу вестибулярного нерва, причем большинство опухолей расположены в центре внутреннего слухового прохода примерно на равном расстоянии от *porus acousticus* и точки вестибулярной порции нерва [3].

Односторонние ВШ встречаются в 6-10% случаев всех первичных внутримозговых опухолей и составляют до 80% всех опухолей мостомозжечкового угла [4-6]. Двухсторонние ВШ развиваются при нейрофиброматозе 2 типа (5%) [7].

Частота выявления ВШ в 70-80-х годах XX века составляла примерно 10 случаев на 1 млн человек в год. Более поздние оценки варьируют от 1,09 до 2 случаев на 100000 чел/год, без явной разницы между мужчинами и женщинами, с преобладанием в группе пациентов, старше 50 лет, при относительно стабильном уровне пациентов 40 лет и моложе [8-10]. Внутри популяции могут отмечаться заметные колебания заболеваемости от 5,4 до 23 случаев на 1 млн человек при многолетнем наблюдении [5]. Последние оценки, основанные на мета-анализе данных, указывают на еще более высокую заболеваемость: до 3,0-5,2/100 000

чел/год, с пиком встречаемости до 20,6 на 100000 чел/год у пациентов в возрасте ≥ 70 лет [11]. Частота бессимптомных, случайно диагностированных ВШ, зарегистрированных в США, увеличилась с 0,72 на 100000 чел/год за период 1995-1999 гг. до 1,3 на 100 000 чел/год в период 2012-2016 гг. При этом частота проведения МРТ головы значительно увеличилась в период с 1995 по 2003 год ($p < 0,001$), но в дальнейшем оставалась стабильной в период с 2004 по 2016 год. Таким образом, повышение выявляемости ВШ, вероятно, обусловлено наличием новых этиологических факторов, а не только широким распространением МРТ-диагностики [12]. По данным аутопсии количество ВШ, не диагностированных при жизни, может достигать 0,8-0,9% [13]. В Дании, при наблюдении в течение более 40 лет, было выявлено возрастание частоты опухолей и у мужчин, и у женщин, но с отчетливым уменьшением размеров на момент выявления. При этом, возраст пациентов увеличивался, а слух на момент диагностирования становился все лучше [14].

У пациентов европеоидной расы отмечена более высокая заболеваемость ВШ (1,3/100000/год), в сравнении с представителями других рас (1,2/100000/год) с аналогичной частотой, в то время как афроамериканские пациенты имели заболеваемость вдвое меньше, чем у других рас (0,5/100000/год) [15]. По данным Carlsson M. и соавт. (2016), наиболее высокий уровень встречаемости ВШ в зависимости от расовой принадлежности отмечен среди назвавших себя белыми (75,6%). Среди латиноамериканцев, азиатов, черных и других рас встречаемость составила 8,2%, 7,7%, 4,1% и 4,3%, соответственно. Самая низкая ежегодная заболеваемость отмечена среди чернокожего (0,43 на 100 000 человек) и латиноамериканского населения (0,45 на 100 000 человек). Самый высокий уровень - среди белого населения (1,61 на 100 000 человек) ($p < 0,001$). При этом, у латиноамериканцев заболевание диагностируется в более молодом возрасте, а у белых пациентов - в самом старшем (в среднем 50,0 против 56,0 лет соответственно; $p < 0,001$) [16]. Не выявлено достоверной разницы в частоте возникновения ВШ у мужчин и женщин и не выявлено влияния половых, расовых и возрастных особенностей на клиническое течение ВШ [11; 15].

1.2 Естественный рост

Естественное развитие ВШ варьируемо: часть опухолей демонстрирует непрерывный рост, другие могут расти до определенного размера с последующей стабилизацией. Чаще (около 60%) ВШ растут очень медленно (менее 1 мм в год), в то время как у 10% пациентов наблюдается быстрый (более 3 мм в год) рост [17]. Sughrue и соавт. (2010) установили, что скорость роста более 2,5 мм/год является более значимым предиктором потери слуха, чем исходный размер опухоли менее 25 мм в наибольшем измерении [18]. Ранее считалось, что ВШ однажды появившись, могут затем длительно не расти, но большинство работ, посвященных изучению данного вопроса основаны на оценке линейных размеров опухоли на МРТ или КТ. По мере развития нейровизуализации и специализированного программного обеспечения, позволяющего проводить волюметрическую оценку, появились работы, выявившие существенную разницу в оценке динамики роста опухоли на основании линейных и объемных измерений. Так, Yu CP и соавт. (2000) показали, что для небольших (менее 10 мм) ВШ линейнометрический метод оценки роста мало информативен, т.к. разница в диаметре опухоли на 1 мм (в пределах погрешности измерения) эквивалентна разнице в объеме около 30% [19]. Волюметрия позволила установить наличие естественного роста опухоли в 83% случаев, в которых при использовании линейных измерений отмечено стабильное состояние опухоли [20]. Среднее увеличение объема ВШ за год может составлять 33,5%, при этом увеличение отмечается в 66% случаев (в 30% - быстрый рост), стабильное состояние – в 33% и в 1% - уменьшение (в среднем в интервале 25 месяцев). Выявлена корреляция больших размеров опухоли и дальнейшим ростом, но не установлена связь между размером опухоли и пропорциональной скоростью роста. Не выявлена связь между возрастом пациента и скоростью роста опухоли [21]. Установлено, что вероятность роста внеканальной ВШ достоверно выше по сравнению с интраканальной (ИК) ВШ (30% против 13%, $p < 0,001$), а также ВШ малого размера по сравнению с ИК ВШ (28 против 13%, $p = 0,002$), но только в первый год после постановки диагноза. Пол, возраст и имеющиеся симптомы существенно на рост ВШ не влияют [22]. Процентное изменение размера опухоли

между последовательными МРТ значительно отличается между максимальным линейным размером и измеренным объемом опухоли ($p=0,03$), но не существует разницы в процентном изменении между измеренным и рассчитанным объемом опухоли, поэтому, при отсутствии возможности измерения объема, можно использовать рассчитанный объем опухоли с использованием трех линейных измерений, который является точным показателем как измеренного объема опухоли, так и роста опухоли [23].

Timmer FC и соавт. (2011) предложили балльную модель прогноза дальнейшего роста впервые выявленных ВШ, основанную на 4-х факторах:

- локализация (экстрамеатальная, +1; интрамеатальная, 0);
- внезапная сенсоневральная тугоухость (есть, -1; отсутствует, 0);
- симптомы нарушения равновесия (есть, +1; отсутствует, 0);
- жалобы на снижение слуха менее 2 лет (есть +1; при отсутствии или наличии >2 лет, 0).

Более высокая сумма баллов указывает на более высокую вероятность роста опухоли в период наблюдения после установления диагноза. Если сумма баллов равна 0 или меньше, вероятность роста опухоли в течение первого года после установления диагноза составляет менее 10%. При сумме баллов 3 вероятность роста в течение первого года после установления диагноза составляет более 70% [24].

Выявлено также, что у пациентов с отчетливой неустойчивостью при постурографии, отмечался более частый и быстрый рост опухоли: средний относительный рост составил 172,5% по сравнению с 79,5% у стабильных пациентов ($p<0,006$), увеличение объема >20% отмечено у 77% пациентов с неустойчивостью по сравнению с 42% у стабильных пациентов ($p<0,001$), а среднее время удвоения объема опухоли составило 0,65 удвоения в год для пациентов с неустойчивостью и 0,22 для стабильных пациентов ($p<0,001$) [25]. Экстрамеатальное расположение опухоли и изменения слуха также связаны с последующим ростом опухоли [26].

Ali NS и соавт. (2023) выявили широкую вариабельность скорости роста

кистозных ВШ. Средняя объемная скорость составила $1,1 \pm 2$ (-1,2 - 7,8) см³/год, в то время как средняя скорость роста кистозного компонента составила $0,8 \pm 1,6$ (диапазон: -0,5 до 5,3) см³/год. При этом 42,9% кистозных ВШ оставались стабильными, 14,2% уменьшались в размере, а 42,9% увеличивались в размере [27].

1.3 Патогенез симптомов

Медленно растущие невриномы на раннем этапе могут вызывать дисфункцию VIII черепного нерва по типу ирритации, например, в виде приступов головокружения, или по типу выпадения, например, снижения слуха. Повреждение нерва при этом происходит с разрушением части волокон либо в результате их хронической компрессии, либо за счет острых нарушений кровообращения в нерве, с формированием зоны деструкции (необратимых изменений), переходной зоны (обратимых изменений) и зоны неизмененных волокон [28]. Badie В и соавт. (2001) показали наличие прямой зависимости между размером интраканальной части ВШ и повышением внутриканального давления, и, соответственно, между внутриканальным давлением (ВКД) и снижением слуха [29]. Кроме этого, причинами снижения слуха со стороны ВШ являются утрата внутренних и наружных волосковых клеток, потеря улитковых нейронов, изменение состава эндолимфы и перилимфы улитки внутреннего уха [30]. Повышение ВКД прямо влияет на увеличение латентности волны V акустических вызванных потенциалов, что подтверждает влияние на функцию слуха именно размеров интраканальной части ВШ [31]. Кроме этого, установлено ототоксичное действие некоторых белковых молекул, секретируемых ВШ, в частности, фактора некроза опухоли альфа (TNF α), воздействие которых приводит к значительной потере волосковых клеток и дезорганизации нейронных волокон [32]. Выявлена взаимосвязь альфа-2-НС-гликопротеина, содержащегося в перилимфе пациентов с ВШ, с потерей слуха [33].

Субъективный ушной шум, возникающий как на фоне ВШ, так и вследствие некоторых других видов отоневрологической патологии, имеет сложный, многофакторный патогенез. Определяется как длительное (более 5 мин.)

восприятие звука при отсутствии внешнего слухового раздражителя. Основным фактором возникновения субъективного ушного шума является потеря слуха. Eggermont J.J. и Roberts L.E. (2004) определили субъективный ушной шум как нейропластический ответ на акустическую депривацию [34]. Установлено, что шум в ушах может быть вызван аномалиями в наружных волосковых клетках при фактически еще не определяемом поражении слуха и может служить предиктором или сопутствующим симптомом нейросенсорной тугоухости у 80% пациентов [35, 36]. Субъективный ушной шум, связанный со снижением слуха, локализуется на стороне пораженного уха, высота шума соответствует частотам нарушения слуха, в т.ч. у пациентов с нормальным слухом, снижение которого не поддается обнаружению, а пограничная частота, соответствующая частоте ушного шума, является аудиометрической границей области нормального слуха и области потери слуха [37-39]. Кроме пограничной частоты, частоте шума в ушах соответствует и частота максимального снижения слуха [40]. Кохлеарная абляция лидокаином или перерезка слухового нерва не влияют на ощущение шума в ушах, что может свидетельствовать о центральном генезе симптома [41]. Norena A.J. (2003) установил, что поражение периферических слуховых волокон приводит к подавлению тормозных корковых процессов с увеличением частоты спонтанных возбуждений в центральном слуховом анализаторе, включая дорсальное кохлеарное ядро [42]. De Ridder D. и соавт. (2011) обратили внимание на схожие черты между субъективным ушным шумом и фантомными болями, сходство механизмов возникновения, физиологии, оценки и лечения [43].

Воздействие опухоли на рядом лежащие V и VII черепных нервов также проявляется по типу ирритации (тригеминальная невралгия, гемифациальный спазм) или по типу выпадения (онемение или слабость в лице) на стороне поражения. Эти симптомы обычно не проявляются до тех пор, пока размер опухоли не превысит 2 см. Процессы локальной демиелинизации и деполяризации мембран аксонов корешков нервов приводят к формированию очага эктопической импульсации, генерирующего пароксизмальную многократно усиленную сенсорную или моторную активность [44-47]. Jannetta P.J. (1977) впервые указал на

возможную роль объемных образований парастволовой локализации в развитии тригеминальной невралгии и гемифациального спазма [48]. Greenberg M.S. (2023) указывает на следующий парадокс: дисфункция VII нерва возникает редко или поздно, даже несмотря на то, что этот нерв почти всегда деформируется ВШ на ранней стадии, в то время как онемение лица возникает раньше при компрессии V черепного нерва (часто при наличии нормальных движений лица), несмотря на то, что V нерв находится дальше. Это может быть связано с большей устойчивостью двигательных нервов по сравнению с чувствительными нервами [4]. Опухоли большого размера вызывают компрессию ствола головного мозга (с атаксией, диплопией, мозжечковыми симптомами, а при неконтролируемом течении - развитие комы, угнетение дыхания и смерть) и параличи каудальной группы черепных нервов (IX, X, XII) с развитием дисфонии, дисфагии, иногда языкоглоточной невралгии. Обструкция ликворных путей большими опухолями (обычно >4 см) может вызвать окклюзионную гидроцефалию с повышением внутричерепного давления. В редких случаях причиной диплопии может стать поражение VI черепного нерва [4].

1.4 Диагностика ВШ

Первым диагностическим методом, на основании которого осуществлялись визуализация опухоли и расчет дозы облучения при радиохирургии являлась пневмоэнцефалография [49]. Данный метод обладал низкой информативностью и высокой погрешностью, представляя изображение только в двухмерном виде [50]. Внедрение в медицинскую практику МРТ с напряженностью магнитного поля 1,0-1,5 Тл, позволило получать качественные изображения высокого разрешения, с подробной визуализацией тонких интракраниальных структур – сосудов и черепных нервов, а также дифференцировать ВШ от других патологических, в т.ч. опухолевых, процессов в мостомозжечковом углу.

Магнитно-резонансная томография

«Золотым» стандартом диагностики ВШ является магнитно-резонансная

томография (МРТ) с контрастным усилением, поскольку ее чувствительность и специфичность в данном случае составляет 100%. Шванномы обычно изоинтенсивны с корой головного мозга на T1 взвешенных изображениях (ВИ) и неоднородно гиперинтенсивны на T2-ВИ и FLAIR. Макроскопические внутриопухолевые кровоизлияния встречаются редко, однако, при сканировании в T2*-ВИ (GRE, SWI) часто выявляются «цветущие» очаги микрокровоизлияний. Практически все шванномы интенсивно накапливают контраст. Примерно 15% шванном имеют неконтрастирующиеся внутриопухолевые кисты, но полностью кистозная шваннома без контрастируемого опухолевого контура встречается очень редко. Неопухолевые перитуморальные кисты встречаются в 5-10% случаев, особенно при крупных опухолях [17; 51]. Протокол МРТ должен включать стандартные T1- и T2-взвешенные последовательности, диффузионно-взвешенную визуализацию (DWI) и последовательность восстановления инверсии с ослаблением сигнала от жидкости (FLAIR). По крайней мере, одна T2-взвешенная последовательность обязательна, чтобы исключить возможную патологию ствола мозга, имитирующую симптомы ВШ, например, рассеянный склероз или глиому. Аксиальная субмиллиметровая сильно взвешенная последовательность T2 (MP-последовательности FIESTA (fast imaging employing steady-state acquisition), CISS (constructive interference in steady state) или DRIVE (driven equilibrium pulse) является наиболее важной последовательностью для оценки преддверно-улиткового нерва и лицевого нервов на фоне спинномозговой жидкости в мостомозжечковой цистерне. Протоколы МРТ обязательно должны включать аксиальные T1-взвешенные последовательности до и после введения Gd-содержащего контраста. Можно использовать тонкосрезовые спин-эхо или турбо-спин-эхо/быстрое спин-эхо T1-взвешенные последовательности или субмиллиметровые T1-взвешенные трехмерные градиентные эхо-последовательности, что может быть особенно информативно в диагностике интралабиринтных и интраканальных ВШ [52-55].

Sweeney и соавт. (2018), предложили алгоритм для своевременного выявления ВШ: проведение МРТ рекомендуется пациентам с разницей слуха

между правой и левой стороной ≥ 10 дБ на 2 или более смежных частотах или ≥ 15 дБ на 1 частоте. Выборочный скрининг пациентов с ≥ 15 дБ разницей на частоте 3000 Гц может минимизировать частоту недиагностированных ВШ. Практика проведения МРТ пациентам с асимметричным шумом в ушах малоэффективна с точки зрения диагноза ВШ ($< 1\%$). Проведение МРТ возможно для оценки пациентов с внезапной нейросенсорной тугоухостью, но эта практика также малоэффективна в диагностике ВШ ($< 3\%$) [56].

Компьютерная томография

Компьютерная томография (КТ) имеет вспомогательное значение в диагностике ВШ. Большинство ВШ имеют гипо- или изоденсивный сигнал на КТ-сканах, а также часто отмечается расширение внутреннего слухового прохода. Возможно наличие кистозных изменений. Массивные внутриопухолевые кровоизлияния встречаются редко, так же, как и кальциноз. Накопление контраста имеет умеренно интенсивный гетерогенный характер. Обычная (не спиральная) КТ, в т.ч. с контрастным усилением, малоинформативна в диагностике интраканальных ВШ, т.к. опухоль, как правило, на снимках не видна [17; 51].

Дифференциальный диагноз

Чаще всего ВШ приходится дифференцировать с менингиомами мостомозжечкового угла (ММУ). Большинство менингиом «закрывают» внутренний слуховой проход (ВСП) и не распространяются вглубь него. Однако, выявляемый на МРТ реактивный «хвост» твердой мозговой оболочки во ВСП может затруднить различение ВШ и менингиомы, если только не будет других таких же дуральных «хвостов» вдоль каменистого гребня. Шваннома лицевого нерва, ограниченная ВСП, может быть трудно отличима от ВШ, но расширение («хвост») по лабиринтному сегменту лицевого нерва означает, что шваннома возникает из лицевого нерва и не является ВШ [17].

Метастазы могут вовлекать лицевой и преддверно-улитковый нервы во ВСП, однако, такие метастазы обычно двусторонние и сопутствуют другим

метастатическим очагам и признакам поражения мягкой мозговой оболочки [51].

К другим образованиям ММУ, требующим дифференциального диагноза, относятся параганглиомы, эпидермоидные кисты, арахноидальные кисты, аневризмы, экстравентрикулярные эпендимомы, тератомы [17; 51]

1.5 Стереотаксическая радиохирургия

Первая СРХ ВШ была проведена проф. Л. Лекселлом в 1969 г. [57]. В настоящее время этот метод прочно вошел в арсенал лечения данных опухолей наряду с традиционным хирургическим удалением. За последние 20 лет отмечается шестикратное увеличение количества проведенных СРХ ВШ и перед началом пандемии COVID-19 в 2020 г., прирост количества СРХ по поводу ВШ в мире только на аппаратах Гамма-нож составлял около 9 тыс. случаев ежегодно [58]. Ежегодная встречаемость радиохирургических случаев ВШ составляет более 15 на 1 млн населения [59].

1.6 Радиобиология и постлучевая патоморфология ВШ

Биологический эффект ионизирующего излучения на живые клетки заключается в повреждении ДНК, что приводит к замедлению или полному нарушению деления клеток и пролиферации тканей. СРХ, увеличивает вероятность необратимого повреждения ДНК за счет применения гораздо более высоких разовых доз облучения, чем стандартная фракционированная лучевая терапия, что определяет ее эффективность не только к злокачественным, быстро делящимся клеткам, но и к медленно растущим доброкачественным опухолям [60]. Радиобиологию ВШ человека *in vivo* впервые оценили в экспериментах на мышах, в которых было установлено, что увеличение дозы облучения до 40 Гр значительно уменьшало объем опухоли и ее васкуляризацию, начиная уже с 2 недель после облучения, в то время как при 10 Гр уменьшение объема было незначительным и не было изменений в васкуляризации опухоли [61]. Не смотря на высокий уровень контроля роста ВШ после СРХ, у незначительной части пациентов транзитное постлучевое увеличение опухоли может вызывать необходимость хирургического

удаления, что дает возможность изучения морфологических изменений. Установлено, что ВШ после облучения имеют более низкий потенциал пролиферации по сравнению с рецидивами после микрохирургии [62]. Szeifert G.T. и соавт. (2004) подробно описали морфологические паттерны, выявляемые в ВШ в различные сроки после СРХ: коагуляционный некроз в центральной части опухоли, соответствующий наиболее высоким значениям дозы облучения; окружающая его переходная зона, с ослабленной тканевой структурой опухолевых клеток и внешняя капсула из живых опухолевых клеток, в соответствии с относительно невысокой краевой дозой. Местами выявляется пролиферация грануляционной ткани с воспалительной клеточной инфильтрацией, что соответствует исходу некротического процесса, с последующим замещением рубцовой тканью. Выявляемое нарушение эндотелия или повреждение стенки сосудистых каналов с исходом в гиалиноз имеет важное значение с точки зрения нарушения питания опухоли [63]. Lee D.J. и соавт. (2003) помимо аналогичных изменений выявили гиперклеточные области, подобные нормальным необлученным тканям ВШ [64]. В то же время, Шиманский В.Н. и соавт. (2018), отметили в облученных ранее ВШ потерю клеточности, нарастание полиморфизма и увеличение количества сетчатых структур [65]. Аналогично, Kubota M. и соавт. (2021) выявили фиброз и клеточную дегенерацию через 17 месяцев после СРХ [66].

1.7 Постлучевая псевдопрогрессия

Важной особенностью ВШ после облучения является их склонность к транзиторному увеличению размеров. Одними из первых об этом упоминают Kondziolka D. и соавт. (1998), которые выявили транзиторное увеличение опухоли при 1-, 2- и 3-летнем контроле у 0,7%, 4,7 и 3,1% пациентов, соответственно, и предположили, что данное изменение представляет собой либо продолженный рост опухоли, либо вторичное увеличение на фоне постлучевых некротических изменений в центральной части опухоли [67]. Prasad D. и соавт. (2000), на основании волюметрического сравнения выявили транзиторное увеличение в 30,7% в сроки от 1 до 7,75 лет [68]. Yu C.P. и соавт. (2000) описали основные

паттерны изменения объема ВШ: 1) в 62,6% - транзиторное увеличение, с пиком увеличения объема через 6 месяцев, и с последующим уменьшением. В ряде случаев постлучевой отек сохранялся более 24 месяцев. Временное увеличение и последующее уменьшение не зависели от исходного объема ВШ; 2) в 11,9% - уменьшение без транзиторного увеличения; и 3) в 5,5% - стойкое увеличение объема. Общее среднее снижение объема составило 46,8% через 30 месяцев [19]. Lunsford D.L. и соавт. (2005) описали кратковременное увеличение опухоли у 6% ВШ в сроки 6-12 месяцев после СРХ, с последующим регрессом большинства опухолей. В 2% случаев более длительное увеличение расценили как рост опухоли, в связи с чем было проведено их удаление [69]. Okunaga T. и соавт. (2005) на основании измерений объема ВШ выделили четыре типа изменений: 1) увеличение - 19 %, 2) отсутствие изменений - 4,8 %, 3) преходящее увеличение с последующим уменьшением - 45,2 % и 4) прямое уменьшение - 31%. Все случаи транзиторного увеличения закончились последующим уменьшением в течение 2 лет после радиохирургии. В двух случаях (4,8%) из-за удвоения исходного объема опухоли проведена повторная радиохирургия [70].

Pollock B. (2006) описал три основных типа постлучевых изменений объема ВШ: тип 1 (57%) – временное увеличение опухоли с последующим возвращением к исходным размерам и уменьшением, тип 2 (29%) – стабилизация размеров, без признаков дальнейшего роста, тип 3 (14%) – опухоли с прогрессирующим увеличением размеров [71].

Hasegawa T. и соавт. (2006) выделили три основных варианта постлучевого увеличения опухоли: А - увеличение опухоли с одновременной потерей центрального контраста, называемой центральным некрозом, В – увеличение, которое возникало уже после восстановления контрастирования центральной части, С - образование или увеличение ранее имевшейся кисты после СРХ [72].

Delsanti C. и соавт. (2008) выявили увеличение опухоли у 57,1% пациентов, в том числе более чем на 30% (максимально до 200%) у 29,2% пациентов, и пришли к выводу, что непрерывное увеличение объема ВШ через 3 года после СРХ (больше, чем в день лечения и на момент предыдущего контроля) следует

рассматривать как неэффективность лечения, а также предложили отсроченное наблюдение за пациентами в сроки 5, 7 и 10 лет [73]. О. Nagano и соавт. (2008) выявили феномен транзиторного постлучевого увеличения опухоли у 74 из 100 пациентов в группе, при этом увеличение на 50–100% отметили в 16% пациентов и >100% - у 13%. Пик изменений был отмечен в срок 6-9 месяцев [74]. Meijer O. и соавт. (2008) используя волнометрическую методику сравнения выявили у 82,2% пациентов уменьшение объема опухоли на момент последней МРТ, со средним временем до регрессии 34 месяца (диапазон 20-55 месяцев). Из них в 29,7% опухолей отмечался транзиторный отек, предшествующий уменьшению. В 15,6% случаев на момент последнего контроля сохранялось увеличение опухоли по сравнению с исходной МРТ, но примерно в половине из них отмечена регрессия по сравнению с предыдущим МРТ-исследованием, т.е. опухоль начала уменьшаться. Авторы пришли к выводу, что первая контрольная МРТ через 2 года и вторая через 5 лет после радиохирургии позволяют дифференцировать транзиторное увеличение от истинной прогрессии, что может предотвратить необоснованные дополнительные лечебные вмешательства [75].

С.В. Золотова (2010) в группе из 204 пациентов после радиохирургии описала транзиторное увеличение опухоли у 33% из них в сроки наблюдения <6 месяцев, с последующим уменьшением объема у 27%, 13% и 8% пациентов в сроки наблюдения 6-12, 12-24 и 24-36 месяцев, соответственно [76]. Lipski S.M. и соавт. (2015) отметили транзиторное увеличение ВШ в 25% опухолей через 6 месяцев после СРХ. Через 3 года наблюдения уменьшение опухоли в 73%, а стабилизация и увеличение в 23% и 4% случаев, соответственно [77]. Iwai Y. и соавт. (2016) отметили постлучевое увеличение ВШ у 74% пациентов в течение 1 года после СРХ [78].

В целом, вплоть до недавнего времени доминировало представление о формировании постлучевого увеличения в течение 2 лет после проведенной СРХ. Более длительное ее течение или увеличение объема более чем на 20% некоторыми авторами до сих пор расценивается как продолженный рост опухоли и как показание к повторному облучению или к удалению опухоли [70; 79; 80].

В настоящее время, появляется все больше данных о том, что транзиторное увеличение ВШ может развиваться медленно и регрессировать в сроки, значительно превышающие 2 года.

Земскова О.В. (2015) наблюдала псевдопрогрессию в 36% случаев с полным ее регрессом у всех пациентов через 36 месяцев наблюдения [81].

Regis J. и соавт. (2017) отметили, что в настоящее время отсутствует консенсус на тему, что именно считать отсутствием эффекта от СРХ ВШ. На основании своей работы, опубликованной в 2008 г. по исследованию морфологических изменений в ВШ в когорте из 332 пациентов после СРХ, авторы отметили, что у 22,3% пациентов через 3 года после СРХ объем опухоли оставался больше, чем на момент СРХ. Длительное наблюдение позволило установить, что на самом деле у этих пациентов не было признаков неэффективности радиохирургии. В группе пациентов с увеличением объема опухоли >50% через 6 месяцев, 1, 2 и 3 года, уменьшение размера отмечается только между 3 и 5 годами. В конце наблюдения (через 10 лет) отмечается уменьшение размера опухоли на 50% по сравнению с исходным размером. Авторы ввели в обиход термин псевдопрогрессия по отношению к ВШ и отметили, что транзиторное увеличение ВШ, вызванное СРХ, с последующей стабилизацией или уменьшением размеров, может происходить в срок 3-4 года после облучения [82].

Breshear J. и соавт. (2019) изучив динамику псевдопрогрессии ВШ установили, что опухоли, изначально увеличивающиеся в размерах через 1-3 года после СРХ, с достижением пика объема в течение 3,5 года после лечения у 90% пациентов, в конечном итоге начинают уменьшаться при более длительном наблюдении (45% через 4 года, 77% через 6 лет). На основании этого авторы пришли к выводу, что увеличение опухоли в течение примерно 3,5 года после лечения не должно являться единственным критерием для принятия решения о повторном лечении (удалении или повторном облучении). Необходимо учитывать клинические симптомы и размер образования, чтобы в полной мере использовать возможность самостоятельного регресса ВШ после облучения [83].

Li L-F. и соавт. (2020) описали случай практически полного регресса ВШ

после выраженной псевдопрогрессии опухоли, с развитием компрессии ствола мозга, но без клинического ухудшения. Увеличение опухоли на пике составило 161% от исходного объема (от 8,0 см³ до 20,9 см³), однако, дальнейшее наблюдение в течение 19 лет после СРХ показало постепенное уменьшение размеров опухоли практически до полного ее регресса [84].

Wage J. и соавт. (2021) в группе 112 пациентов отметили развитие псевдопрогрессии в 45% случаев с пиком изменений через 31 месяц. Увеличение было связано с меньшим диаметром опухоли при лечении и меньшим количеством изоцентров лечения, но не с развитием какой-либо токсичности и не зависела от каких-либо дозиметрических факторов [85].

Fouard O. и соавт. (2022) проанализировали долгосрочные объемные изменения ВШ после облучения на линейном ускорителе электронов, чтобы определить временной интервал, в течение которого можно отличить истинную прогрессию опухоли от транзиторного увеличения и также пришли к выводу, что временный отек ВШ после лучевой терапии, как правило, является ранним явлением, но может возникать и позднее. При этом в первые 5 лет истинную опухолевую прогрессию невозможно отличить от псевдопрогрессии. Значительное увеличение опухоли, наблюдаемое на 3 последовательных МРТ после 3-го года наблюдения, может свидетельствовать о неэффективности лечения, поэтому длительное наблюдение является обязательным и до 6-го года не следует принимать решение о дополнительном лечении [86]

Rueß D. и соавт. (2023) выделили ранний (в течение первых 12 месяцев) и поздний (>12 месяцев) тип псевдопрогрессии. Используя данный подход при оценке динамики ВШ по критериям RANO авторы установили частичный ответ у 36% пациентов (n=23), стабилизацию заболевания у 35% (n=22) и псевдопрогрессию у 29% (n=18) пациентов, из которых ранний тип составил 16% (n=10) и поздний - 13% (n=8), и ни одного случая прогрессии опухоли. Таким образом, по заключению авторов любое увеличение объема ВШ после СРХ оказалось ранней или поздней ПП, в связи с чем было предложено изменить критерии RANO для оценки результатов СРХ ВШ, что может повлиять на тактику

ведения пациентов с постлучевым увеличением в пользу дальнейшего наблюдения [87].

Достоверных доступных методов дифференциальной диагностики, прогнозирования псевдопрогрессии и исхода СРХ ВШ на основании рутинной визуальной оценки МРТ или других нейровизуализационных методик на сегодняшний день нет. Yang H.C. и соавт. (2021) разработали двухуровневую модель машинного обучения для прогнозирования отдаленного исхода СРХ ВШ, а также возникновения псевдопрогрессии после СРХ. Прогнозирование долгосрочного исхода достигло точности 88,4% на основе пяти рентгенологических характеристик, описывающих вариацию T2-взвешенной интенсивности и неоднородность контрастного усиления в опухоли. Предсказание псевдопрогрессии достигло точности 85,0% на основании еще пяти рентгенологических признаков, связанных с неоднородным гипоинтенсивным паттерном контрастного усиления и вариациями T2-взвешенной интенсивности [88]. Описаны также редкие случаи отсроченного развития псевдопрогрессии после первоначального уменьшения ВШ, примерно у 4-5% пациентов [89; 90].

Следует отметить, что псевдопрогрессия является широко распространенной, но не абсолютной, реакцией многих опухолей головного мозга, в частности глиом низкой и высокой степени злокачественности, в ответ на проводимое лучевое или химиолучевое воздействие и рентгенологически определяется как появление новой или увеличение имевшейся области(й) усиления контрастного вещества, происходящее вскоре после окончания лучевой терапии (например, в течение 3–4 месяцев), при отсутствии истинного роста опухоли, которая затихает или стабилизируется без изменения терапии. На сегодняшний день не существует 100% достоверных методов верификации псевдопрогрессии внутримозговых опухолей с помощью КТ или МРТ диагностики, хотя определенной информативностью обладают МР-перфузия в сочетании с диффузионно-взвешенными изображениями и спектроскопией [91-96]. Также описано развитие псевдопрогрессии менингиом, причем чаще после высокодозного облучения (радиохирургия и гипотракционированная

радиотерапия), чем после конвенциональной радиотерапии [97; 98].

1.8 Классификация ВШ

Классификации различных патологических процессов направлены на понимание природы и механизмов развития заболеваний, закономерности возникновения клинической картины и, в конечном итоге, определения оптимальной лечебной тактики. В хирургической практике широкое распространение получила классификация ВШ по стадиям роста предложенная Коос и соавт. (1993), согласно которой опухоль имеет четыре стадии роста, различаясь максимальным линейным размером и степенью воздействия на ствол мозга (стадия I – до 10 мм, интраканальная; стадия II - до 20 мм, распространяется за пределы внутреннего слухового прохода в боковую цистерну моста; стадия III - до 30 мм, распространяясь в боковую цистерну моста достигает ствола головного мозга; стадия IV - свыше 30 мм, сдавливает и смещает ствол) [99]. Samii и соавт. (1997) выделили 6 стадий экспансии опухоли в зависимости от расположения и воздействия на ствол мозга: интраканальные - T1, интра-экстраканальные – T2, частично заполняющие мосто-мозжечковую цистерну – T3a, полностью заполняющие мосто-мозжечковую цистерну – T3b, компримирующие ствол мозга без изменения просвета IV желудочка – T4a, компримирующие ствол с деформацией просвета и компрессией IV желудочка – T4b [100]. Hasegawa и соавт. (2013) использовали свою классификацию: стадия A – интраканальные ВШ, стадия B – ВШ в различной степени распространяющиеся в мостомозжечковую цистерну, но без признаков компрессии ствола мозга, стадия C – ВШ с компрессией ствола, но без компрессии IV желудочка, стадия D – ВШ с компрессией ствола и IV желудочка [101]. По сути, последняя классификация представляет из себя упрощенный вариант оценки по Samii, объединяя в группу B сразу три стадии по Samii: T2, T3a и T3b.

1.9 Контроль роста ВШ после СРХ

В целом, ВШ являются относительно радиорезистентными опухолями

(коэффициент α/β ВШ близок к мозговой ткани и колеблется от 2 до 3), что требует высоких доз облучения, но необходимый баланс между высоким уровнем контроля роста с одной стороны и минимальным уровнем функциональных осложнений с другой, достигается при СРХ относительно невысокой краевой дозой 12-13 Гр (при однофракционном облучении). Объем опухоли при планировании (GTV – gross tumor volume) включает контрастируемую часть опухоли (определяется по МРТ в режиме T1 с контрастным усилением), а клинический объем (CTV - clinical tumor volume) равен GTV с минимальным краевым захватом (0-2 мм) в зависимости от степени иммобилизации головы пациента (стереотаксическая рама или термопластическая маска) [102-104]. Контроль опухолевого роста после облучения достигается в 96-98% случаев. Отдаленные результаты контроля роста ВШ на протяжении от 9 и более лет наблюдения, составляют 88-100% и сопоставимы с результатами длительного (>15 лет) наблюдения после хирургического удаления [69; 105-109] (Таблица 1).

Таблица 1 - Контроль роста ВШ после хирургического удаления и после стереотаксического облучения

Авторы	Вид лечения	Период наблюдения, лет	Количество, пациентов	Средний объем, см ³	Контроль роста опухоли
Sughrue et al, 2010	Микро хирургия	15	204	-	89%
Chung WY et al, 2005	Гамма-нож	10	195	4,1	93,6
Lunsford et al, 2005	Гамма-нож	> 10	869	2,5	98%
Hasegawa et al, 2013	Гамма-нож	> 10	440	2,8	92%
Watanabe et al, 2016	Гамма-нож	>9	183	2,0	88%
Anselmo et al, 2020	ЛУЭ	12	48	1,7	100%

Hasegawa и соавт. (2013) используя собственную классификацию ВШ, установили, что выживаемость без прогрессии в течение ≥ 10 лет составляет 100% для опухолей типа А, 95% для типа В, 92% для типа С и 76% в опухолях типа D. Контроль роста опухолей типа D значительно хуже по сравнению с опухолями типа С ($p=0,004$), тогда как достоверной разницы между опухолями типа В и типа С нет ($p=0,33$). Контроль роста ВШ типа D значительно хуже по сравнению с объединенной группой А, В и С ($p<0,0001$) [101].

Контроль роста ВШ малого размера (Koos I-II, Samii T1-T2)

К малым ВШ относятся опухоли преимущественно интраканальной локализации или с незначительным распространением в мостомозжечковую цистерну, обычно максимальным размером не более 2 см (Koos I-II, Sami T1-T2, Hasegawa А). Основными клиническими проявлениями интраканальных ВШ являются симптомы поражения вестибуло-кохлеарного нерва. Kang и соавт. (2017) установили, что в группе пациентов со средним размером опухоли 9,7 мм на начальном этапе у 64% отмечался субъективный ушной шум со стороны поражения, у 43% снижение слуха и у 57% пациентов отмечалось головокружение [110].

Выбор тактики лечения интраканальных ВШ представляет особый интерес, т.к. эти опухоли обладают минимальными размерами и не несут в себе угрозы здоровью и жизни пациента, связанной с наличием масс-эффекта, но могут приводить к прогрессирующему ухудшению слуха на стороне поражения и снижению качества жизни. В настоящее время не существует единого мнения о тактике их ведения и в некоторых клиниках формируется тенденция своеобразного противостояния между нейрохирургами и радиационными онкологами (радиохирургами): к какому специалисту будет направлен пациент впервые, тот обычно и предлагает лечение [111].

В настоящее время в США 25% случаев интраканальных ВШ приходится на динамическое наблюдение, а активность применения микрохирургической резекции в последнее десятилетие снизилась почти вдвое: с 90% до 53%, в то время

как показатели радиохирургической активности выросли с 5% до 24%, что свидетельствует о преобладающем выборе врачей и пациентов в пользу консервативного и нехирургического лечения данных опухолей [112]. Выбор в пользу динамического наблюдения основан на склонности интраканальных ВШ в большинстве своем к стабильному течению: на протяжении 10-летнего наблюдения рост интраканальных ВШ отмечен у 37% пациентов, однако, утрата функционального слуха отмечена у 66% [113]. При динамическом наблюдении пациенты имеют высокую вероятность (>75-100%) сохранения функционального слуха через 2 года с последующим снижением вероятности до умеренно высокой (>50-75%) в течение 5 лет и умеренно низкой вероятности (>25-50%) в течение 10 лет наблюдения. Прогностически благоприятными факторами сохранения слуха являются хороший предоперационный порог распознавания речи и/или чистых тонов и отсутствие роста опухоли [114]. Germano и соавт. (2018) отмечают также, что прогностически благоприятным предиктором сохранности слуха при наблюдении внутриканальных и небольших (<2 см) ВШ является отсутствие ушного шума [115]. Если при динамическом наблюдении выявляется рост опухоли, вариантами лечения являются стереотаксическое облучение или микрохирургическое удаление опухоли [116].

Regis J. и соавт. (2010) в сравнительном исследовании выявили достоверно нарастающее в течение 5 лет преимущество СРХ перед динамическим наблюдением при сочетанной оценке контроля роста опухоли и сохранности функционального слуха, начиная со второго года наблюдения [117]. Breivick CN и соавт. (2013) в сравнительном исследовании показали, что при динамическом наблюдении ВШ в течение 8 лет вероятность дальнейшего лечения составляет 96%, в то время как после СРХ – только 2,2% ($p < 0,001$) [118]. Su и соавт. (2014) в группе 13 пациентов с ВШ малого размера и сохранным функциональным слухом у 12 из 13 пациентов, с медианой наблюдения 118 месяцев, отметили контроль роста в 100% случаев и сохранность функционального слуха у 11 из 12 пациентов [119].

Leon J и соавт. (2019) основываясь на имеющихся публикациях, сделали вывод, что тактика наблюдения является фактором риска ранних

прогрессирующих нарушений слуха, и такие пациенты могут выиграть от более раннего проведения лечения СРХ [111]. Dzierżęcki S и соавт. (2020) в группе 136 пациентов с односторонней внутриканальной ВШ и медианой наблюдения $52 \pm 13,8$ месяца отметили контроль роста опухоли у 91,2% пациентов и улучшение слуха у 23,5% пациентов. У 3 пациентов отмечались эпизоды гемифациального спазма и 1 частичный парез, которые регрессировали полностью в течение 12 месяцев после СРХ [120]. Niranjana и соавт. (2008) выявили контроль роста опухоли у 99,3% пациентов с односторонними интраканальными ВШ и сохранность функционального слуха I-II степени по Гарднеру-Робертсону в 74,3% случаев. Два случая легкой (Хаус-Брекманн 2 ст.) дисфункции лицевого нерва, регрессировали на фоне короткого курса стероидной терапии [121]. Транзиторный отек и увеличение ВШ после СРХ, являются, по мнению Нап и соавт. (2016) одной из основных причин снижения слуха после СРХ. Авторы выявили достоверную разницу латентности волны V в группе пациентов, сохранивших функциональный слух и утративших его (4.67 ± 0.49 мс и 4.97 ± 0.71 мс, соответственно ($p=0.007$)). При этом в группе пациентов с сохраненным слухом пик повышения ВКД отмечался в среднем в сроки 6 месяцев после СРХ после чего отмечалась тенденция к снижению ВКД. При более длительном сохранении пика ВКД слух достоверно чаще ухудшался [122]. Для сохранения слуха на фоне транзиторного увеличения опухоли возможно использование стероидных гормонов или проведение декомпрессии внутреннего слухового прохода [123, 124]. Дополнительными факторами риска снижения слуха после СРХ являются превышение предписанной дозы ($D>12-13$ Гр) и превышение средней дозы в улитке внутреннего уха ($D_{mean}>4-5.3$ Гр при однофракционном облучении или $>2-3$ Гр при гипофракционировании) [122; 125-128]. В целом, после СРХ имеется высокая вероятность ($>75-100\%$) сохранения функционального слуха в течение 2 лет наблюдения, умеренно высокая вероятность ($>50-75\%$) в течение 5 лет и умеренно низкая вероятность ($>25-50\%$) через 10 лет [114]. Если при динамическом наблюдении интрамеатальной ВШ без первичной потери слуха в дальнейшем выявляется развитие тугоухости даже легкой степени и/или появляются признаки увеличения опухоли на МРТ – методом

выбора является СРХ [54].

Хирургическое удаление внутриканальных шванном по мнению Samii M. показано при наличии приступов головокружения, которое влияет на качество жизни даже при отсутствии других симптомов внутриканальной ВШ [129]. При этом функциональные исходы (сохранность слуха и мимики) не имеют достоверной разницы при подвисочном и ретросигмовидном доступе, но последний имеет некоторые преимущества в средней продолжительности времени операции и средней кровопотере [130]. В литературе так же описаны отдельные случаи микрохирургической эндоскопической резекции внутриканальной ВШ [131, 132].

Milhe de Saint VS и соавт. (2012) пришли к выводу, что риск повреждения лицевого нерва при хирургии ВШ Koos II сопоставим с радиохирургией Гамма-ножом, но радиохирургия Гамма-ножом обеспечивает лучшее сохранение слуха, в краткосрочной перспективе [133]. В целом, при хирургии малых и среднего размера ВШ существует умеренно высокая вероятность (>50-75%) сохранения функционального слуха сразу после операции, которая затем длительно сохраняется на этом уровне, снижаясь до умеренно низкой вероятности (>25-50%) через 10 лет. Прогностически благоприятными факторами для сохранности слуха являются исходный хороший предоперационный порог распознавания речи и/или чистых тонов, наименьшие размеры опухоли (обычно менее 1 см), наличие ликворного «колпачка» в области дна внутреннего слухового прохода по данным МРТ, т.н. “fundal cap” [114]. Ввиду малого количества публикаций, на сегодняшний день недостаточно данных для того, чтобы рекомендовать хирургическое удаление интраканальных ВШ как метод первого выбора в лечении данного подкласса ВШ [134].

В рекомендациях Европейской ассоциации нейроонкологов (2020) по лечению ВШ выделены три варианта клинического течения небольших (Koos I-II) опухолей и принципы выбора тактики лечения этих пациентов:

1) бессимптомная опухоль. В этом случае наблюдение является методом выбора (уровень доказательности III, уровень рекомендации C). В качестве

альтернативы наблюдению, возможно проведение радиохирургии для контроля роста опухоли и сохранности функции черепных нервов в долгосрочной перспективе. Тем не менее, существует небольшой риск ухудшения функции черепных нервов или качества жизни (уровень доказательности II, уровень рекомендации B). Если основной целью лечения является долгосрочное сохранение функции черепных нервов, возможно даже хирургическое вмешательство, однако, риск любого функционального ухудшения является значительным - до 50%. Поэтому авторы все-таки не рекомендуют оперировать этих пациентов (класс доказательств III, уровень рекомендации C).

2) опухоль с нарушением слуха. При наличии вестибулярных и/или слуховых симптомов на фоне небольшой ВШ, следует выбрать более активную тактику, чтобы избежать дальнейшего ухудшения. В этих случаях радиохирургия обладает лучшим уровнем сохранения слуха и меньшим риском развития пареза лица, чем микрохирургия (рекомендация уровень C).

3) опухоль с полной потерей слуха. У этих пациентов целью терапии является излечение или контроль опухоли и сохранение функции лицевого нерва. Наблюдение обычно является первым вариантом, поскольку в этом случае длительное время нет риска нарушения каких-либо других функций (доказательство класса III, уровень рекомендации C). Радиохирургия или операция имеют низкий риск повреждения лицевого нерва и могут обеспечить долгосрочный контроль опухоли или излечение, соответственно, но учитывая большую безопасность радиохирургии она предпочтительнее, если основной целью лечения рассматривается контроль опухоли (класс доказательности II; уровень рекомендации B) [54].

Neves Cavada M. и соавт. (2021) в мета-анализе 71 публикации по динамическому наблюдению, лучевой терапии и микрохирургии интраканальных ВШ установили, что функциональный слух после наблюдения сохранился у 31% пациентов, после лучевой терапии — у 56%, после хирургического лечения — у 51% при среднем сроке наблюдения 4,04 года, 4,92 года и 2,23 года соответственно. Установлено, что функция лицевого нерва лучше всего сохранилась в группе

наблюдения и в группе лучевой терапии. Рост ВШ имел место у 33% пациентов при динамическом наблюдении, в то время как инволюция отмечена лишь у 2% - при наблюдении и у 38% - после облучения [135].

Контроль роста ВШ среднего размера (Koos III, Samii T3a-b)

Целесообразность проведения СРХ пациентам с ВШ среднего размера вызывает наименьшее количество дискуссий, т.к. с одной стороны у пациентов, как правило, уже имеются вестибулярные или кохлеарные симптомы, с другой – значимый объем опухоли в мостомозжечковом углу. Исходно лицевой парез встречается редко и его наличие с высокой вероятностью указывает на фациальную шванному. В сравнительном исследовании Regis J. и соавт. (2002) в группе из 97 пациентов после СРХ ВШ (Koos II-III) не было выявлено ни одного случая лицевого пареза против 37% в группе из 110 пациентов после микрохирургии [136]. Chiluwal и соавт. (2018) выявили повышение риска ЛП в результате МХ ВШ в зависимости от размеров опухоли. Среди 29 пациентов с небольшими ВШ (Samii T1-T3b) доля пациентов с Х-Б I-II ст. составила 97% и Х-Б 3 ст. - 3% [137]. В рекомендациях EANO отмечается, что МХ или СРХ могут быть рекомендованы в одинаковой степени (рекомендации уровня С). Профиль риска СРХ ниже, чем при МХ, однако, хирургически можно провести полное удаление опухоли. В целом, эту ситуацию следует тщательно обсудить с пациентом и объяснить все возможные варианты лечения. Также вариантом может быть субтотальная резекция для сохранения функций черепных нервов, при условии последующего проведения СРХ (рекомендации) [54].

Контроль роста ВШ крупного размера (Koos IV, Samii T4a-b)

В 1917 году Харви Кушинг писал о хирургии акустических неврином: «Не устаю подчеркивать значительные осложнения, возникающие при попытке полного удаления таких опухолей» [138]. С тех пор, не смотря на колоссальный прогресс и развитие нейровизуализации, нейроанестезиологии, микронейрохирургической техники и нейрофизиологического контроля

хирургическое удаление крупных ВШ по-прежнему остается сложной проблемой.

Основным методом лечения крупных ВШ до сих пор остается микрохирургическое удаление, учитывая необходимость устранения локальной компрессии ствола мозга и возможной окклюзии ликворных путей. СРХ считается обоснованным вариантом лечения остаточных или рецидивирующий небольших ВШ для достижения максимального контроля роста опухоли после первоначальной попытки полного хирургического удаления [139; 54].

Park, СК и соавт. (2006) установили, что уровень функциональной сохранности лицевого нерва обратно пропорционален степени радикальности удаления ВШ (Таблица 2). Они предположили, что почти тотальное удаление или радикальная субтотальная резекция с адьювантной СРХ могут быть приемлемым вариантом лечения больших ВШ с точки зрения достижения хорошего контроля над опухолью и функционального сохранения лицевого нерва [140].

Таблица 2 - Разновидности объема хирургического удаления ВШ (Park СК и соавт., 2006)

Описание	Объем хирургического удаления:
Тотальное удаление	резекция 100% объема опухоли
Почти полное удаление	резекции >95% объема опухоли с остаточным объемом только во внутреннем слуховом проходе
Радикальное субтотальное удаление	резекции >90% объема с небольшой остаточной массой во внутреннем слуховом проходе, на лицевом нерве и стволе головного мозга
Субтотальное удаление	резекция 50–89% объема опухоли с оставшейся оболочкой опухоли
Частичное удаление	резекция менее 50% объема опухоли

Обратная зависимость между дисфункцией лицевого нерва и радикальностью удаления ВШ отмечена и другими авторами [141-144], поэтому частичное или субтотальное удаление ВШ в настоящее время является широко принятой практикой для сохранения функции VII черепного нерва. Однако, существует и прямая зависимость между объемом остаточной опухоли и риском ее продолженного роста [40]. По данным Nakatomi Н. и соавт. (2017) вероятная

выживаемость без прогрессии после тотального и субтотального удаления ВШ в первые 5 лет отличается практически вдвое, а в последующие годы продолжает заметно снижаться для обоих видов удаления (Таблица 3) [145]. Почти тотальное удаление с остаточным объемом опухоли в ближайшем послеоперационном периоде менее 0,7 см³ или остаточной опухолью только во ВСП, может в течение 2 лет после операции закончиться значительной регрессией остаточной опухоли [146].

Таблица 3 - Выживаемость без прогрессии ВШ после тотального и субтотального удаления (Nakatomi H. и соавт, 2017)

Объем операции	5 лет	10 лет	15 лет	20 лет
Тотальное удаление	96%	82%	73%	56%
Субтотальное удаление	47%	17%	8%	-

Roche P-H. и соавт. (2004) в группе из 50 пациентов с ВШ Koos IV (средний объем опухоли 4,3 см³, диапазон: 1,3-11,4 см³) описали контроль роста опухоли после СРХ в 69%. При этом объем опухоли коррелировал с несостоятельностью радиохирургии в одномерной и многофакторной модели ($p = 0,027$). Осложнений со стороны ствола головного мозга не наблюдалось. Ухудшения состояния лицевого нерва обнаружено не было, удалось сохранить слух на приемлемом уровне в 60% случаев [147]. Сохранение работоспособного слуха, функции лицевого и тройничного нервов после СРХ крупных ВШ возможно у 58%, 91% и 86% пациентов соответственно, при этом любая лицевая и тройничная нейропатия имеет транзиторный характер, а гипестезия тройничного нерва, имевшаяся до СРХ, разрешилась за время наблюдения в 92% случаев, при контроле роста ВШ в 88% случаев [148].

В ретроспективном анализе Stastna D. и соавт. (2021) контроль роста опухоли составил 88,3%, 82,4% и 74,7% через 5, 8 и 10 лет после СРХ, соответственно, при медиане наблюдения 5,5 лет. Уменьшение опухоли наблюдалось у 61 (83,6%) пациентов, стабилизация объема - у 3 (4,1%) и прогрессирование - у 9 (12,3%).

Функциональный слух сохранился в 55% случаев. Значимый парез лицевого нерва (III-VI баллов по Хаус-Бракманну) возник у 4,1% пациентов; у 9,6% - отмечен транзиторный отек ствола мозга/черепных нервов. В 8,2% случаев выполнена резекция ВШ в связи с прогрессией опухоли, а в 2,8% проведена повторная СРХ [149].

Dumot С. и соавт. (2022) в ретроспективном мультицентровом исследовании 176 пациентов со средним объемом опухоли 9,3 см³ выявили 5- и 10-летнюю выживаемость без прогрессирования заболевания в 90,9% и 86,7% случаев. Сохранность функционального слуха через 5 и 10 лет составила 56,8% и 45,2%, соответственно. Улучшение или сохранение функции лицевого нерва составило 95,7% через 5 и 10 лет [150].

В исследовании Umekawa MB и соавт. (2022) выживаемость без прогрессирования через 5 и 10 лет составила 91% и 91% для ВШ Koos IV и 95% и 92% для ВШ Koos I–III, соответственно ($p = 0,278$). Симптоматическое транзиторное увеличение опухоли чаще встречалось при ВШ Koos IV (8,0% против 2,5%, $p = 0,034$), но все сопутствующие симптомы уменьшались на фоне последующего уменьшения опухоли. Функциональная сохранность лицевого и тройничного нервов через 5 лет составила 96% при ВШ Koos IV и 98% при ВШ Koos I–III. Сохранность слуха через 5 лет составила 61% для ВШ Koos IV и 78% для ВШ Koos I–III. Таким образом, долгосрочный контроль роста опухоли и функциональные исходы при СРХ крупных ВШ (Koos IV) сравнимы с таковыми при лечении ВШ малого и среднего размера (Koos I–III) [151].

В целом, контроль роста при СРХ крупных ВШ составляет от 84 до 98,3%. Хирургическое удаление показано только при развитии грубых симптомов мозжечковой атаксии и повышенного внутричерепного давления, связанных с ПП [152]. При этом решение об операции должно быть тщательно обосновано, т.к. постлучевое увеличение регрессирует естественным образом, а сама резекция должна быть ограничена субтотальным удалением для максимальной функциональной сохранности [79; 134; 153; 154]. Указанные недостатки МХ и СРХ в настоящее время компенсируются проведением комбинированного лечения:

частичным хирургическим (интракапсулярным) удалением опухоли, достаточным для устранения масс-эффекта и сохранности лицевого нерва, с последующей СРХ остаточной части опухоли [54; 155]. СРХ крупных ВШ демонстрирует стабильно высокий уровень сохранности функции лицевого нерва, а также высокие шансы на сохранение функционального слуха [148; 149; 156-159] (Таблица 4).

Вместе с тем, есть мнение, что пока еще недостаточно доказательств преимущества субтотальной резекции с последующей СРХ, для обеспечения сохранения слуха и лицевого нерва в сравнении с пациентами, перенесшими полную хирургическую резекцию [134].

Таблица 4 - Результаты радиохирургического лечения крупных ВШ

Авторы	Количество пациентов	Медиана наблюдения, мес.	Контроль роста (уменьшение опухоли), %	Сохранность функционального слуха	Сохранность лицевого нерва, %
Chung и соавт, 2010	21	53	90,5	-	100
van de Langenberg и соавт, 2011	33	30	88,0	58%	91
Bailo и соавт, 2016	59	74	98,3 (86,4)	-	94,9
Lefranc и соавт, 2018	86	79	90,7 (70,0)	65,8%	100
Watanabe и соавт, 2019	30	98	84,0 (72,0)	0%	100
Stastna и соавт, 2021	73	66	87,7 (83,6)	55%	95,9

1.10 Функциональные исходы СРХ

Дисфункция черепных нервов мостомозжечковой группы является одной из основных и самой дискутируемой проблемой при обсуждении результатов хирургического и радиохирургического лечения, наряду с контролем опухолевого роста.

В 1984 г. Noren и соавт. из Каролинского университета Стокгольма сообщили о функциональных результатах СРХ 14 пациентов с ВШ на аппарате Гамма-нож, при лечении которых использовалась предписанная доза до 35 Гр. Из пяти пациентов с сохранным слухом до лечения полное сохранение было продемонстрировано у одного; в остальных четырех случаях средний показатель ухудшения разборчивости речи составил 43%. При этом, у одного из пациентов с полной глухотой слух восстановился, и через 1 год после лечения достиг 60% оценки дискриминации. У 5 пациентов отмечалась преходящая слабость мимических мышц, в т.ч. у одного только по данным электромиографии. Онемение на лице развилось у двух пациентов, у одного из которых имела транзиторный характер. В целом, общее состояние 13 пациентов было хорошее или отличное [160]. Аналогичные дозы облучения применялись в радиохирургии до середины 90-х годов и уровень постлучевой нейропатии оставался высоким. В этой связи Koos WT. (1995) предположил, что сохранность функции лицевого и слухового нервов при микрохирургии должна быть выше, т.к. оптимальное селективное отделение черепных нервов от опухоли возможно только при открытом хирургическом вмешательстве, тогда как радиохирургия требует облучения всего комплекса опухоль/нерв [161]. Однако, со второй половины 90-х произошло качественное изменение выбора предписанных доз облучения, применяемых в СРХ ВШ. Foote KD и соавт. (2001) на примере 149 пациентов отметили, что уменьшение применяемых доз облучения при СРХ ВШ сыграло важнейшую роль в снижении функциональных нарушений: при использовании краевой дозы $\geq 17,5$ Гр до 1994 г., частота невропатий лицевого нерва и тройничного нерва составляла 29% и 29%, соответственно, но с января 1994 г., эти показатели снизились до 5% и 2%, соответственно, в связи со снижением предписанной дозы, оптимальным значением которой авторы обозначили $\leq 12,5$ Гр [1162]. Link и соавт. (2019) анализируя опыт применения СРХ в лечении ВШ на протяжении 30 лет, отмечают, что на начальном этапе применения (в 1990-93 гг.) использовались дозы по краю опухоли в среднем 18 Гр (16-20), при этом частота стойкого лицевого пареза достигала 20.5%, а преходящего – 11%. Последовавшее далее (в 1994-97 гг.)

уменьшение предписанных доз до 15 Гр (12-16) привело к заметному снижению встречаемости стойкого и транзиторного лицевого пареза до 10,5% и 5%, соответственно. В дальнейшем (1998-2000), с применением предписанных (краевых) доз до 13 Гр, частота этих осложнений критически снизилась до 0% и 1%, соответственно [163].

В настоящее время диапазон радиохирургических доз 11-13 Гр по краю ВШ является общепризнанным и включен в действующие рекомендации североамериканского Конгресса неврологических хирургов и Европейской ассоциации нейроонкологии [54; 115; 164].

Ретроспективные исследования показали существенное преимущество СРХ в сохранении функции лицевого и тройничного нервов, и сохранности функционального слуха (Таблица 5).

Таблица 5 - Сравнение отдаленных функциональных результатов при хирургическом и радиохирургическом лечении ВШ

Авторы	Метод	Период наблюдения, лет	Количество, чел	Доза по краю опухоли, Гр	Улучшение слуха, %	Сохранность слуха, %	Сохранность функционального слуха, %	Сохранность мимики, %	Сохранность чувствительности, %
Sughrue и соавт, 2010	МХ	15	204	-	-	44-68	-	52-76	-
Chung WY и соавт, 2005	Гамма-нож	10	195	11-18,2	-	-	60	99,9	99,9
Lunsford и соавт, 2005	Гамма-нож	>10	869	12-13	1,5	70,3	78,6	100	95,6
Hasegawa и соавт, 2013	Гамма-нож	>10	440	10-18	-	34	-	97	99,9
Watanabe и соавт, 2016	Гамма-нож	>9	183	8,8-15	-	-	35	99	-
Anselmo и соавт, 2020	ЛУЭ	12	48	13-20	-	-	91	89	90

Для уменьшения риска постлучевого снижения слуха необходимо стремиться к максимально возможному снижению средней дозы в улитке [165], а также лучевой нагрузки на ствол мозга, допустимое значение которой составляет: доза ≥ 12 Гр на объем ствола $\leq 30-50$ мм³ [166]. Тройничный нерв наименее подвержен риску постлучевой дисфункции [69; 105-109]. Парез лицевого нерва после СРХ – редкое осложнение. По мнению Bowden G. и соавт. (2019) актуальный риск развития лицевого пареза любой степени при СРХ ВШ составляет $<1\%$ [167].

В краткосрочной перспективе (2 года) СРХ имеет высокую вероятность ($>75-100\%$) сохранения функционального слуха и умеренно высокую вероятность ($>50-70\%$) общего сохранения слуха. В перспективе 5 лет сохранение функционального слуха также, как и общее сохранение слуха имеют умеренно высокую вероятность ($>50-70\%$). Эти результаты заметно лучше функциональных исходов хирургического удаления ВШ малого и среднего размеров. При сроке наблюдения 10 лет сохранность функционального слуха и общая сохранность слуха после СРХ снижаются до вероятности 25-50%. Во всех случаях прогностически благоприятным фактором является исходно хороший предоперационный порог распознавания речи и/или чистых тонов [114] (Приложение А).

Troude L. и соавт. (2019) среди 145 оперированных пациентов с крупными ВШ выявили 85% случаев Х-Б I-II ст. и 15% Х-Б III ст, при этом не было выявлено соответствия между лицевым парезом и ранее проведенной СРХ, в то время как риск данного осложнения у пациентов с повторным хирургическим лечением имел статистически достоверную корреляцию [168]. Кроме того, имеются данные о сохранности функции VII нерва или об ее улучшении не только после СРХ ВШ, но и при лечении фациальных шванном, поражающих непосредственно лицевой нерв [169].

В отличие от хирургии, лицевой парез после СРХ практически никогда не развивается немедленно после воздействия. Острое развитие (в течение нескольких дней) описывается в литературе лишь в виде отдельных наблюдений [170], а в большинстве случаев от момента СРХ проходит несколько месяцев.

Предположительно, причиной дисфункции, является либо лучевое повреждение вследствие превышения толерантной дозы (при несоблюдении рекомендованных доз по краю опухоли), либо компрессия VII черепного нерва во внутреннем слуховом проходе на фоне постлучевой псевдопрогрессии через несколько месяцев после облучения и возникновения в стволе нерва зоны отека и вторичных дисгемических нарушений. В соответствии с общей теорией повреждения нервов, описанной Seddon H. (1943), нарушение функции VII черепного нерва после СРХ, если оно происходит, развивается по типу нейропраксии, в крайнем случае с элементами аксонотмезиса (Grade I-II по классификации Sunderland), поэтому имеет благоприятное и обратимое течение. При хирургическом лечении повреждение может протекать не только по типу нейропраксии или аксонотмезиса, но и по типу нейротмезиса (Grade I-V по Sunderland), либо в сочетании (Grade VI в модификации Mackinnon), что существенно ухудшает прогноз для восстановления, в тяжелых случаях требуя реконструктивных вмешательств [171-173].

Тройничный нерв также подвержен риску постлучевой дисфункции. В большинстве случаев появление\усиление онемения или приступы тригеминальной невралгии возникают на пике постлучевой псевдопрогрессии ВШ, когда появляется или усиливается локальная компрессия корешка тройничного нерва. В этих случаях симптоматика регрессирует самостоятельно, по мере обратного уменьшения опухоли. Однако, описан механизм возникновения невралгии вследствие сращения между опухолью и корешком тройничного нерва, когда по мере уменьшения опухоли происходит натяжение корешка, что провоцирует развитие невралгии. В подобных ситуациях к полному купированию болевого синдрома приводят только частичное удаление опухоли и диссекция корешка [174]

1.11 Качество жизни после СРХ

Качество жизни (КЖ) является нечетко определенным понятием и в целом широко охватывает все аспекты человеческого опыта относительно жизненных потребностей, характеризуя субъективное благополучие с общими показателями

того, насколько человек удовлетворен своей жизнью в целом. В 80-ых годах XX-го века на основании крупного исследования исходов заболеваний (Medical Outcomes Study), был составлен 40-факторный опросник оценки КЖ, содержащий 149 пунктов, получивший название 149-item Functioning and well-being profile. В нем были установлены 8 факторов качества жизни, наиболее часто измеряемых, и наиболее сильно изменяющихся в популяции под влиянием заболевания и лечения. Было предположено, что данные факторы отражают наиболее общие и неспецифические параметры качества жизни и опросник на их основе будет пригоден для самых широких медико-социологических исследований. В 1992 г. на его основе была разработана короткая версия опросника - SF-36, предназначенная для исследования неспецифического качества жизни, связанного со здоровьем, вне зависимости от имеющегося заболевания, половых, возрастных особенностей и специфики того или иного лечения [175]. Кроме этого, различают понятия качество жизни и качество жизни, связанное со здоровьем. Качество жизни (QOL - quality of life) — это широкое понятие, охватывающее все аспекты человеческой жизни, тогда как качество жизни, связанное со здоровьем (HRQOL- health relating QOL) фокусируется на последствиях болезней и, в частности, на влиянии лечения на качество жизни [176]. HRQOL — это отражение того, как люди воспринимают и реагируют на свои состояние здоровья и немедицинские аспекты их жизни, которые включают факторы, связанные со здоровьем, такие как физические, функциональные, эмоциональное и психическое благополучие, а также не связанные со здоровьем - такие элементы, как работа, семья, друзья и другие жизненные ситуации. HRQOL обеспечивает комплексную оценку, охватывающую все важные аспекты качества жизни, связанные со здоровьем, акцентируя на более широкой и позитивной концепции здоровья, а не на узкий, негативный фокус, основанный на болезни.

Впервые оценку качества жизни пациентов с ВШ после СРХ и МХ предприняли Regis J. и соавт. в 2002 г. на основании собственного опросника, содержавшего 12 доменов, охватывающих основные проблемы, связанные со здоровьем и социальной жизнью. Среди пациентов группы СРХ 91% сообщили об

отсутствии изменений в повседневной жизни по сравнению с 61% в группе МХ ($p=0,00017$). После операции 69% сообщили о поведенческих проблемах (повышенная утомляемость, тревожность, депрессия и т. д.) по сравнению с 24% после СРХ. Средний срок пребывания пациентов в госпитале в группе СРХ составил 3 дня по сравнению с 23 днями в группе МХ ($p=0,000001$).

После СРХ все пациенты, имевшие работу, за одним исключением, вернулись к прежней профессии, тогда как в группе МХ их было всего 66% ($p=0,00016$), при этом пациент из группы СРХ, который не вернулся на работу, не испытывал каких-либо побочных эффектов или дискомфорта после лечения. Временная потеря трудоспособности после СРХ составила в среднем 7 дней, тогда как после МХ – 130 дней [177].

Учитывая специфику нарушений здоровья у пациентов с ВШ, в 2010 г. была предложена шкала оценки КЖ акустической невромы (PANQOL - Penn Acoustic Neuroma Quality of life). PANQOL представляет собой опросник, состоящий из 26 пунктов, распределенных по 7 доменам, посвященным конкретным проявлениям ВШ. Каждый домен состоит из разного количества пунктов: 6 пунктов для подшкал оценки баланса (Ba) и энергии (En), 4 пункта для подшкал потери слуха (HL) и тревоги (Ax), 3 пункта для домена лицевой дисфункции (FD), 2 пункта для домена общего состояния здоровья (GH) и 1 пункт для домена боли (Pa). Общий балл рассчитывается как среднее значение баллов по предметам [178].

Оценка КЖ на основании специальных опросников приобрела широкое распространение, в т.ч. при изучении результатов лечения ВШ. Когортное исследование 1940 пациентов показало, что наиболее тяжелым последствием хирургии невринома слухового нерва была потеря слуха (25,8%), затем слабость мимических мышц (17,9%), проблемы с глазами (10,8%) и головная боль (10,5%). Мужчины чаще сообщали о потере слуха, проблемах с равновесием, периоперационном хирургическом опыте и слабости глаз и лица, а женщины сообщали о потере слуха, слабости лица, проблемах с глазами и головной боли. Дисфункция мимики чаще отмечалась у мужчин и женщин с большими опухолями, у молодых людей или у пациентов оперированных ретросигмовидным доступом.

Дисфункция равновесия была выражена у пациентов старше 75 лет. Головные боли и проблемы с равновесием чаще отмечались у пациентов с небольшими опухолями [179]. В другом опросе, проведенном теми же исследователями, 11% всех респондентов в той или иной степени до операции испытывали слабость мимических мышц или проблемы с глазами. Из всех респондентов 45,5% испытывали усиление мимической дисфункции после операции, из них 72% сообщили, что оно было постоянным. Фактором, наиболее часто связанным с неблагоприятным исходом, был большой размер опухоли. Из всех респондентов 28% почувствовали значительное влияние слабости лица, 63% отметили, что их улыбка была симметричной. 70% были удовлетворены «довольно немного» или «очень» своим качеством жизни [180].

При послеоперационной оценке КЖ наиболее часто пациенты обращают внимание на потерю слуха со стороны операции, а послеоперационная боль наиболее значимо коррелирует с ухудшением КЖ. Другими значимыми факторами, ухудшающими КЖ пациентов с ВШ в отдаленном периоде после хирургии, являлись бульбарные нарушения, мозжечковые нарушения, астенический синдром и фактор головной боли. Напротив, дисфункция мимических мышц не имеет достоверного влияния на качество жизни [181-184]. Шум в ушах и головокружение могут оказывать существенное недооцененное влияние на качество жизни пациентов после удаления опухоли мостомозжечкового угла или при динамическом наблюдении [185,186], либо не играют важной роли в КЖ, а более значимыми являются недостаток жизненной энергии, повышенная тревожность, головная боль и проблемы с равновесием [187]. КЖ пациентов при динамическом наблюдении небольших (<10 мм) ВШ выше, чем у пациентов, прошедших активное лечение (МХ или СРХ) [188]. Имеются данные о преобладании у женщин после МХ симптомов в виде головокружений, а также головных болей, общего снижения энергии и повышенной тревожности [189].

После однократной СРХ с применением Гамма-ножа высокий уровень КЖ со средним индексом 0,91 (макс. балл 1,0 по опроснику EQ-5D) и контроль роста опухоли отмечен у 92 % (118/128) пациентов [190]. При сравнении пациентов после

CPX или в процессе динамического наблюдения, отмечен лучший общий балл PANQOL и более высокие баллы PANQOL для субдоменов лица, баланса и боли, чем в когорте пациентов после хирургии ($p < 0,02$). В то же время, не было выявлено статистически значимых различий между группами МХ, CPX, динамического наблюдения в отношении параметров физического или психического здоровья (опросник PROMIS-10), сводных показателей физических или психических компонентов (опросник SF-36) или общего, тревожного, слухового или энергетического поддоменов (опросник PANQOL). По большинству показателей различия в баллах между контрольной группой без опухолей и пациентами с ВШ были больше, чем различия, наблюдаемые между отдельными группами лечения [191]. Частые головокружения и проблемы с равновесием оказывали наибольшее статистически и клинически значимое влияние на итоговые показатели физического и умственного компонента, за которыми следовали нарушения функционального слуха на стороне поражения, но при этом 91,1% опрошенных пациентов были удовлетворены своим текущим общим уровнем функционирования, а 96,8% отметили, что рекомендовали бы проведение CPX своим родным или близким, если бы у них была диагностирована ВШ [192]. Временное ограничение трудоспособности было выше в группе пациентов после удаления ВШ, чем в контрольной группе, но существенных различий в использовании антидепрессантов не выявлено [193].

КЖ у пациентов с ВШ нельзя предсказать только на основе стратегии ведения, но плохое КЖ более вероятно у пациентов с более крупными и симптоматическими опухолями, после хирургического лечения [194; 195].

Carlson M. и соавт. (2023), отмечая частое несоответствие между тем, что ставят в приоритет врачи, и тем, что больше ценят пациенты при оценке КЖ, признают приоритетность показателей результатов, сообщаемых именно пациентами. Авторы предложили свой индекс КЖ вестибулярной шванномы (VSQOL). Индекс VSQOL состоит из 40 пунктов, которые оценивают влияние диагностики ВШ и их лечения на качество жизни, удовлетворенность лечением и занятость. Этот индекс позволяет избежать некоторых ограничений предыдущих

инструментов, включая упущение или недостаточное представление тех областей, которые часто влияют на благополучие, таких как боль, познавательные способности, удовлетворение или сожаление в связи с решениями о лечении, а также профессиональные ограничения [196]

1.12 Повторная СРХ

Несмотря на высокую эффективность СРХ в лечении ВШ иногда случаются неудачи лечения и/или возобновление роста опухоли, и в таких случаях обычно практикуется микрохирургическая резекция. Роль повторной СРХ в этих ситуациях до конца неясна. Впервые результаты повторного облучения ВШ проанализированы Yomo S. и соавт. (2009). Основным показанием к повторному проведению СРХ служило постлучевое увеличение опухоли более 3 лет, что расценивалось как неудача лечения, при отсутствии нового значительного неврологического дефицита, размере опухоли меньше Koos IV (деформация ствола мозга), при отсутствии крупного кистозного компонента в опухоли и информированном согласии пациента на повторное облучение, а не микрохирургию. В результате лечения не отмечено ни одного случая неудачи, но только у 8 пациентов наблюдение после повторной СРХ составило более 2 лет. В шести случаях наблюдалось значительное уменьшение объема опухоли, а в двух - стабилизация. Функциональный слух сохранился только у 1 из 3 пациентов, имевших его на момент второй СРХ. Усугубления дисфункции лицевого нерва и другого неврологического дефицита, вторичного по отношению к СРХ, не наблюдалось. Такой результат был оценен как приемлемый, а само повторное облучение признано безопасным и эффективным [197].

Lonneville S. и соавт (2015) впервые упомянули в качестве критерия неудачи лечения не только рост части или всего объема опухоли через минимум 18 месяцев после СРХ, но и увеличение скорости роста после обычного периода транзиторного увеличения объема ВШ после СРХ, подчеркивая, что именно это являлось основным критерием для определения неудачи предыдущего лечения. Повторная СРХ проводилась при неэффективности предыдущего лечения СРХ, отсутствии

дислокации ствола мозга из-за размера опухоли, отсутствии кистозного компонента в опухоли и предпочтении пациента в пользу СРХ, а не микрохирургии [198]. При этом, после повторной СРХ также отмечается транзиторное постлучевое увеличение опухоли примерно у половины пациентов [199].

Все авторы сходятся во мнении, что доза по краю опухоли в процессе повторной СРХ должна быть такой же, как и при первой СРХ. Повторное применение СРХ связано с высокими показателями контроля роста опухоли, а функциональные исходы остаются благоприятными, особенно для лицевого нерва [200; 201].

1.13 Хирургия после СРХ

Lee СС и соавт. (2014) сформулировали показания к проведению хирургического вмешательства после СРХ: 1) постлучевые осложнения в виде появления перифокального отека на фоне набухания опухоли; 2) аномально выраженное увеличение опухоли после периода стабилизации; 3) увеличение кистозного компонента опухоли. В большинстве случаев описанные изменения сопровождались ухудшением неврологической симптоматики в виде нарастания атаксии при ходьбе, общей слабости и нарушений сознания. [211]. Показанием к операции по мнению Iwai является: 1) мозжечковая атаксия и/или 2) симптомы внутричерепной гипертензии, т.к. постлучевое увеличение само по себе является обратимым явлением и регрессирует самостоятельно [155]. Аналогичной точки зрения придерживаются и другие авторы [79; 159]

Wise S.C. и соавт. (2016) не выявили ни одного случая рецидива опухоли даже после субтотального удаления ранее облученных опухолей [212]. Troude L. и соавт также отметили лучший локальный контроль роста остатков ВШ после СРХ и МХ в сравнении с группой МХ [213]. В целом, даже многократное увеличение объема ВШ после СРХ, протекающее бессимптомно, не является показанием к хирургическому удалению, а нуждается в продолжении динамического наблюдения [84].

Впервые о наличии хирургических сложностей при удалении ранее

облученных ВШ упомянули Slattery W. и Brackmann D. (1995), отметив выраженный спаечный процесс между опухолью и лицевым нервом [202]. Pollock В. и соавт. (1998) проанализировали опыт хирургического лечения после СРХ 13 пациентов и не установили четкой связи между использованием СРХ и последующей легкостью или сложностью отсроченной МХ. Было отмечено, что, учитывая возможность временного увеличения опухоли после СРХ, необходимость хирургической резекции после облучения должна быть рассмотрена нейрохирургом, проводившим СРХ, и отложена до тех пор, пока не будет подтвержден устойчивый рост опухоли, а субтотальная резекция является оптимальным объемом вмешательства после СРХ ВШ [203]. Kwon и соавт. (1999) также не отметили каких-либо сложностей при хирургическом удалении ВШ после СРХ [204], однако, в более поздних работах описаны повышенный фиброз, адгезия к соседним нервным структурам, особенно в области внутреннего слухового прохода, затруднение идентификации лицевого нерва, трудности диссекции опухоли и, как следствие, худшие результаты сохранения функции лицевого нерва, но вместе с тем - меньшая кровоточивость опухоли в процессе удаления [79; 205-210].

1.14 Солидные и кистозные ВШ

В большинстве случаев ВШ имеют солидное строение, но примерно в 4-48% в структуре ВШ встречаются кистозные включения различных размеров и расположения [214-217]. Развитие ВШ может сопровождаться образованием как интратуморальных, так и перитуморальных кист [218]. Причины и механизмы их образования отличаются. Большинство ВШ состоит из 2 типов клеток: тип Antoni A: с компактной клеточной структурой и случайными тельцами Verocay (ядерный частокол) и тип Antoni B: с рыхлой структурой, гистиоцитами, нагруженными липидами, и гиалинизированной сосудистой сетью [4]. Интратуморальные кисты возникают вследствие изолированных или повторных геморрагий в паренхиму опухоли, в исходе гиалиновой, жировой или муцинозной дегенерации, а также постепенного увеличения и слияния микрокист. ВШ, состоящие из клеток Antoni,

типа В более склонны к кистообразованию, чем состоящие из клеток Antoni, типа А вследствие своей более рыхлой структуры [219, 222]. Увеличение кисты также может происходить за счет накопления жидкости вследствие прямого осмотического эффекта или экстравазации сывороточных белков из нарушенного гематоэнцефалического барьера [217, 221]. Причиной образования перитуморальных кист является локальный спаечный процесс с образованием псевдокапсулы, который приводит к отграничению пространства между мозговыми оболочками и опухолью, с формированием полости заполненной жидкостью богатой белком, секретируемым опухолью [222]. В этой связи градиент осмотического давления вероятнее всего представляет собой основной механизм увеличения подобных кист, по аналогии с первичными арахноидальными кистами [223].

Впервые результаты хирургического лечения кистозных неврином описаны Olivecrona H. (1967), и общая смертность в этой подгруппе составила 18,8% [224]. Кистозные невриномы слухового нерва часто увеличиваются в размерах быстрее, чем некистозные. Charabi S. и соавт. (1994) выявили, что в кистозных невринах меньше Ki-67-положительных клеток, следовательно, увеличение объема опухоли происходит не столько за счет фактического увеличения скорости роста опухолевых клеток, сколько за счет увеличения кисты [225]. В другой работе Charabi S. и соавт. (1994) отметили невозможность тотального удаления кистозных ВШ у 9% пациентов, частоту послеоперационных осложнений 22% и летальность 0%. Функциональная сохранность лицевого нерва была хуже, чем в группе солидных опухолей [226]. Следует отметить, что авторы объединили в группу кистозных неврином опухоли как с интра-, так и с перитуморальными кистами, которые очевидно отличаются по своему генезу. Kameyama и соавт. (1996) установили, что остаточные кистозные акустические невриномы связаны с быстрым повторным ростом и чаще требовали повторного удаления по сравнению с остаточными некистозными невринами. При этом быстрый рост опухоли может приводить к неудовлетворительному хирургическому результату и более высокому уровню осложнений [227]. Fundova P. и соавт. (2000) выявили более

высокую адгезию к различным внутричерепным структурам при солидных гигантских ВШ по сравнению с кистозными ВШ. Тем не менее, сохранение функции лицевого нерва было намного выше у пациентов с солидными опухолями в сравнении с кистозными. Было установлено, что кистозные компоненты ВШ связаны с менее благоприятным хирургическим результатом, вероятно, из-за быстрого увеличения опухоли и симптомов, вызванных сдавлением структур задней черепной ямки [228]. Sinha S. и соавт. (2008) выявили, что кистозные ВШ отличаются от солидных опухолей наличием быстрого роста, короткой истории болезни, более частым поражением лицевого нерва и худшим хирургическим исходом с точки зрения сохранения лица и общего результата [229].

Результаты хирургического лечения кистозных ВШ, а также первый и самый ранний опыт СРХ таких опухолей, вероятно послужили причиной возникновения устойчивого мнения о неэффективности СРХ в отношении ВШ, имеющих кистозное строение [230]. Как отметил Lunsford D. (2017): «поразительно, как пациентам повсеместно рассказывают, что кистозные опухоли не отвечают на радиохирургию. Это является частью аргументов, чтобы склонить их к проведению микрохирургии. Загадка заключается в том, откуда происходит эта дезинформация» [231]. И действительно, опубликованные данные говорят о присущем кистозным ВШ более значительном уменьшении размеров после СРХ, чем при солидных опухолях [149; 232-235].

Lim S.H. и соавт. (2019) выявили контроль роста в группе кистозных ВШ у 75% пациентов. Уровень 5-летней безрецидивной выживаемости составил 70%. Особенностью данного ретроспективного исследования явилось то, что у 6 пациентов (25%) постлучевое увеличение длительностью более 1 года трактовалось не как псевдопрогрессия, а как неэффективность лечения и в 2 случаях пациенты были оперированы, а в 1 - получили 2-й сеанс СРХ. Даже в этом случае авторы не выявили достоверных отличий в результате СРХ кистозных ВШ в сравнении с солидными ВШ [236]. Bowden G. и соавт. (2017) опубликовали результаты лечения 219 ВШ. В среднем через 49 месяцев уменьшение объема ВШ более чем на 20% произошло в 85% макрокистозных опухолей, 76%

микрокистозных и 63% некистозных (солидных) опухолей. Среднее ежегодное уменьшение объема для макрокистозных, микрокистозных и солидных ВШ составило 17.2%, 7.5%, и 7.9%, соответственно. Контроль опухолевого роста через 2 и 5 лет составил 99,4% и 96,4%, соответственно [237]. Ding и соавт. (2020) в мета-анализе опубликованных данных результатов СРХ 246 пациентов с кистозными ВШ, выявили уровень контроля роста опухоли 92%, а отдельно для СРХ с применением Гамма-ножа - 93% [238]. Massaad E. и соавт. (2020) на основании мета-анализа литературных данных результатов лечения 1,358 ВШ не выявили достоверной разницы в результатах лечения кистозных и солидных ВШ [239].

Peker S. и соавт. (2022) отметили не только высокий уровень контроля роста крупных ($>4 \text{ см}^3$) кистозных ВШ после радиохирургии: 100%, 95,7% и 85,0% через 2, 6 и 12 лет, соответственно, но и достоверное уменьшение медианы объема опухоли: с $6,95 \text{ см}^3$ до $2,35 \text{ см}^3$ [240].

1.15 Влияние эстрогена и прогестерона на рост ВШ

Широко распространено мнение о возможном стимулирующем влиянии половых гормонов на рост некоторых видов первичных опухолей мозга, как злокачественных, так и доброкачественных. Однако, опубликованные результаты изучения экспрессии рецепторов к прогестерону (PR) и эстрогену (ER) существенно отличаются и не дают однозначного подтверждения данному тезису. Vaquero J. и соавт. (1983) описали высокий уровень активности рецепторов прогестерона и связанный с ним риск ускоренного роста менингиом на фоне беременности, а также гормональной терапии [241]. Whittle I.R. и соавт. (1987) показали, что нормальная ткань мозга, а также глиомы – не содержат PR и ER, а шванномы отличаются лишь незначительным уровнем экспрессии PR в 28% случаев и отсутствием экспрессии ER во всех образцах тканей [242]. Campos Gutiérrez JM. и соавт. (1984) исследовали количество ER и PR в менингиомах, глиомах, невриномах и внутримозговых метастазах. ER обнаруживались всегда, хотя и в очень изменчивом количестве. PR были обнаружены во всех исследованных опухолях центральной нервной системы у женщин и только в

нескольких глиомах у мужчин [243]. Mezmezian M.B. и соавт. (2017) обнаружили положительную экспрессию PR в 73,8% опухолей не менинготелиальной природы (включая глиомы и шванномы) в сравнении со 100% менингиом, положительных по PR. Средний процент положительных опухолевых клеток в поле зрения при большом увеличении часто превышал 30% при менингиомах и был ниже 10% при неменинготелиальных опухолях [244]. Мета-анализ литературы, проведенный Cowprpli-Bony A. и соавт. (2011), показал, что при более позднем менархе и в менопаузе, отмечался повышенный риск развития глиомы, в то время как снижение риска возникновения глиомы наблюдалось при заместительной гормональной терапии (ЗГТ) и использовании пероральных контрацептивов несмотря на то, что продолжительность их использования не влияла на этот риск. Риск развития менингиомы увеличивается после наступления менопаузы и при применении ЗГТ. Четкой связи с беременностью и кормлением грудью не установлено [245].

Beatty C.W. и соавт. (1995) на основе анализа иммуногистохимического окрашивания ER, PR и ядерного антигена пролиферирующих клеток не выявили статистически значимой связи между уровнем экспрессии рецепторов эстрогена или прогестерона и беременностью, плоидностью ДНК, индексом пролиферативной активности или клиническими данными, на основании чего пришли к выводу, что беременность существенно не стимулирует клеточный рост акустических шванном [246].

Отдельные наблюдения прогрессирующего роста шванном на фоне беременности, казалось бы, подтверждают значение прогестероновой и эстрогеновой активности на рост опухолей [247-249]. Выявленные межгендерные отличия в активности PR даже рассматривались как возможное направление поиска эндокринологических методов лечения вестибулярных шванном [250], по аналогии с тем, как высокое представительство в менингиомах рецепторов к релизинг-фактору лютеинизирующего гормона и к PR, и связанный с этим повышенный риск их ускоренного роста, рекомендуется учитывать при проведении терапии депривацией андрогенов при раке предстательной железы с сопутствующей менингиомой или наличием менингиомы в анамнезе [251]. Brown C.M. и соавт.

(2011) выявили повышение уровня экспрессии ER в спорадических ВШ, а Patel A.K. и соавт. (2008) обнаружили отличия в экспрессии генов PR и ER между спорадическими ВШ и связанными с нейрофиброматозом II типа [252, 253]. Однако, в исследовании Jaiswal S. и соавт. (2009) экспрессия PR и ER не была выявлена ни в одном из 100 проанализированных образцов ВШ, что по заключению авторов не поддерживает причинную роль эстрогена и прогестерона в росте ВШ, а также гормональные манипуляции при лечении этой опухоли [254].

1.16 Гидроцефалия после СРХ ВШ

Первое упоминание о развитии гидроцефалии после СРХ ВШ можно встретить в работе Linskey M.E. (1992) [255]. В последующие несколько лет этот феномен был также упомянут в нескольких исследованиях, посвященных отдаленным результатам данного лечения. Во всех случаях речь шла о неокклюзионной гидроцефалии (НОГЦ) [66; 69; 105; 256].

Теория развития НОГЦ в результате нарушения соотношения секреции ликвора сосудистыми сплетениями и резорбции ликвора в пахионовых грануляциях, вследствие чего излишки спинномозговой жидкости постепенно скапливаются во внутренних и наружных ликворных пространствах центральной нервной системы, берет свое начало с экспериментальной работы Dandy W.E. (1919), получившей затем теоретическое обоснование в работах Adams R.D. и Nakim S. [257-259]. Гиперсекреция ликвора может быть вызвана, например, опухолью (хориоидпапиллома) сосудистых сплетений боковых или 4-го желудочков, в то время как ухудшение резорбции ликвора может возникать вследствие целого ряда патологических процессов, приводящих к острому или отдаленному повреждению пахионовых грануляций, образованных паутинной оболочкой мозга (субарахноидальные кровоизлияния, менингиты, карциноматоз оболочек и др.), с нарушением реабсорбции ликвора на фоне гиперпротеиноррагии [260, 261]

Kuhne D. и соавт (1977) впервые обратили внимание на связь акустических неврином с НОГЦ [262]. Thomsen J. и соавт. (1978) пришли к выводу о малой

значимости определения белка в ликворе в первичной диагностике ВШ [263].

В дальнейшем, Bloch J. и соавт. (2003) выявили повышенный уровень белка в ликворе у пациентов с внутричерепными шванномами и сопутствующей НОГЦ, а также продемонстрировали saniрующий лечебный эффект повторных люмбальных пункций [264]. Tanaka Y. и соавт. (2003) установили влияние пожилого возраста пациентов с ВШ на развитие НОГЦ [265].

Fukuda M. и соавт. (2007) в однофакторном анализе показали, что размер опухоли и концентрация белка в ликворе положительно связаны с развитием НОГЦ ($P < 0,05$ и $P < 0,01$ соответственно). Однако при множественном логистическом регрессионном анализе только концентрация белка в спинномозговой жидкости была предиктором развития гидроцефалии ($P = 0,022$). Также отмечалась тенденция к увеличению концентрации белка в спинномозговой жидкости у пациентов с большой (≥ 40 мм) опухолью по сравнению с небольшими (< 40 мм) опухолями ($P = 0,06$) [266]. Miyakoshi и соавт. (2013) кроме повышенного уровня белка в ликворе на фоне ВШ установили значение продолжительности заболевания в развитии НОГЦ [267].

Есть мнение, что хирургическое удаление ВШ следует рассматривать как первый вариант лечения, даже если у пациента нет симптомов, а на снимках обнаружена небольшая вестибулярная шваннома с незначительным увеличением желудочков [268; 269]. Prabhuraj A.R. и соавт (2017) отметили необходимость дополнительного лечения НОГЦ у 10 (13,3%) из 75 пациентов после удаления ВШ вследствие персистирующего течения НОГЦ. Единственным значимым фактором такого течения явилось кровоизлияние в ложе опухоли [270]. Схожей точки зрения придерживаются Shin D.W. и соавт. (2021), установившие, что большие желудочки (индекс Эванса $\geq 0,4$), кистозная опухоль и объем резекции (субтотальная резекция или частичная резекция) были предикторами персистирующей гидроцефалии. Из четырех методов лечения НОГЦ - резекция ВШ, вентрикулоперитонеальное шунтирование, тривентрикулостомия и наружное вентрикулярное дренирование наименее эффективным был последний метод [271].

Roche P.-H. и соавт. (2008) на основании своих данных заключили, что СРХ в

большинстве случаев не декомпенсирует ранее существовавшую НОГЦ, а НОГЦ *de novo* после СРХ встречается редко (1%) и сравнима с послеоперационными показателями [272]. По данным Dumot С. и соавт. (2022) гидроцефалия *de novo* после СРХ развивается в 4,0% случаев [273]. Park С.К. и соавт. (2016) диагностировали НОГЦ у 5,7% пациентов с внутричерепными шванномами, которая у большинства (92,8%) развилась в течение 2 лет после СРХ. Не выявлено значимой связи между любым из исследованных параметров (пол, возраст, размер опухоли и т.п.) и развитием НОГЦ, за исключением характера контрастирования опухоли: опухоли с гетерогенным характером контрастирования чаще сопровождаются развитием НОГЦ. Авторы предположили, что они вероятно относятся к типу В по Antoni, т.к. имеют более рыхлую строю и склонны к кистообразованию, что и проявляется неоднородностью контрастирования, в отличие от более плотных и, соответственно, более гомогенно контрастируемых ВШ типа А по Antoni. При этом частота встречаемости НОГЦ при ВШ (5,7%) практически не отличается от таковой при невестибулярных шванномах (6%) [274]. К аналогичным выводам о факторах, влияющих на развитие НОГЦ пришли Shimizu Y. и соавт. (2019) которые выявили НОГЦ после СРХ внутричерепных шванном в 8,7% случаев [275]

Lee S. и соавт. (2017) в многофакторном анализе установили, что возраст, зона исходного роста и объем опухоли были значимыми предикторами развития НОГЦ у пациентов с внутричерепными шванномами после СРХ. Так, развитие НОГЦ после СРХ было наиболее вероятным, если опухоль росла из вестибуло-кохлеарного нерва и имела объем $\geq 13,65 \text{ см}^3$, а возраст старше 58 лет имел значение при небольших невестибулярных шванномах [276]

По данным мета-анализа литературы (988 пациентов с НОГЦ из 7039 пациентов с ВШ) частота развития НОГЦ после СРХ, в группах лечения на Гамма-ноже и на линейных ускорителях электронов составило 3% и 2%, соответственно. Шунтирование было выполнено у 88% и 68% пациентов с НОГЦ в группе гамма-ножа и линейных ускорителей, соответственно. Таким образом, частота возникновения НОГЦ после СРХ по поводу ВШ очень низка как у пациентов, после

СРХ Гамма-ножом, так и у пациентов, после СРХ на линейных ускорителях, хотя и не одинакова. Более высокая частота шунтирующих операций у пациентов с ВШ после радиохирургии Гамма-ножом может быть многофакторной, включая более длительное наблюдение в группе Гамма-ножа (30–150 мес) в сравнении с группой линейных ускорителей (29–92 мес.) [277].

В ретроспективном исследовании Kim J.W. и соавт. (2022) у пациентов с опухолями мостомозжечкового угла (286 шванном и 119 менингиом) риск НОГЦ был значительно выше при шванномах, чем при менингиомах. У пациентов со шванномами, после СРХ без резекции опухоли, частот развития НОГЦ была значительно выше, чем у пациентов с менингиомой: 10,6% против 1,4%. У пациентов с ВШ Koos III резекция опухоли показала большую пользу, чем СРХ в предотвращении НОГЦ [278].

Marshall M. и соавт. (2022) отметили, что в отличие от идиопатической НОГЦ, при которой пациенты могут иметь ограниченное восстановление после установки шунта, у пациентов с вторичной НОГЦ после СРХ шунтирование может приводить к значительному выздоровлению. Таким образом, необходимо, чтобы клиницисты имели настороженность к НОГЦ у пациентов с ВШ после СРХ, чтобы этих пациентов можно было лечить на ранней стадии с установкой шунта [279].

1.17 Радиоиндуцированные опухоли

В 1948 г. Sahan W.G. и соавт. сформулировали основные критерии, определяющие радиоиндуцированный характер опухоли: 1) развитие опухоли в пределах зоны облучения, 2) латентный период не менее 5 лет, 3) гистологическое отличие от первичной опухоли [280]. В связи с широким распространением лучевых методов лечения, актуальным является вопрос малигнизации доброкачественных опухолей или развития радиоиндуцированных новообразований, особенно у молодых пациентов.

В радиохирургической практике данная проблема периодически обсуждается на протяжении последних двух десятилетий в связи с описанием отдельных случаев малигнизации [281-286]. Hasegawa и соавт (2013) в большом исследовании

440 пациентов, с ВШ после СРХ и средней продолжительностью наблюдения 12,5 лет сообщили об одном случае злокачественной шванномы, однако, пациенту не была проведена биопсия перед СРХ [286]. Rowe J. и соавт. (2007) провели ретроспективное когортное исследование, сравнивающее базу данных радиохирургических пациентов в Шеффилде (Англия), с национальными регистрами онкопатологии и смертности. В исследование было включено около 5000 пациентов, суммарным временем наблюдения 30 000 пациенто-лет, причем более 1200 пациентов имели период наблюдения более 10 лет. В этом материале была диагностирована одна новая астроцитома, тогда как, исходя из национальных показателей заболеваемости, можно было бы прогнозировать 2,47 случая. Таким образом, не было установлено повышенного риска злокачественных новообразований [287]. По оценке Patel TR и соавт. (2014) риск развития новообразования, вызванного СРХ, составляет примерно 0,04% через 15 лет [288]. В большом мультицентровом ретроспективном когортном исследовании, включившем 14168 пациентов с различной нейропатологией после СРХ Гамма-ножом, кумулятивная заболеваемость злокачественными новообразованиями за 10 лет составила 0,00045% (95% ДИ 0,00–0,0034) [289].

Таким образом, СРХ ВШ является безопасным методом лечения, который может применяться в т.ч. у молодых пациентов [273; 290]

1.18 Резюме

Стереотаксическая радиохирургия вестибулярных шванном – методика лечения, берущая начало в середине XX века и получившая обоснованную популярность по мере своего эволюционирующего развития. Данный метод находится на стыке нескольких клинических специальностей и заимствовал от них самое лучшее и необходимое: от нейрорадиологии – представление о детальной анатомии внутричерепных структур, от нейрохирургии – точность, изящность и деликатность воздействия, от радиационной терапии - высокую эффективность и безопасность. Накопленный в течение десятилетий опыт [59, 291] применения позволил оптимизировать дозы облучения ВШ, изучить особенности постлучевых

микро- и макроструктурных изменений и их влияние на клиническое течение, разработать рекомендации по СРХ ВШ различного размера, что в конечном итоге способствует высокой результативности и безопасности лечения пациентов с данной патологией и, наряду с легкой переносимостью и минимальными сроками госпитализации, определяет меньшую себестоимость данного лечения, в сравнении с традиционным хирургическим подходом, и высокие показатели социально-экономической эффективности [292, 293].

ГЛАВА 2 МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

2.1 Общая характеристика пациентов

В период с 15.04.2005 по 31.12.2015 г. проведено 937 радиохирургических вмешательств 923 пациентам.

Критерии включения в исследование: пациенты с впервые выявленными опухолями мостомозжечкового угла, которым диагноз «вестибулярная шваннома» установлен на основании магнитно-резонансной томографии головного мозга (МРТ) и клинических (неврологических) симптомов; пациенты с ВШ после ранее перенесенного микрохирургического удаления, с гистологической верификацией, с признаками остаточной опухоли или развития рецидива; наличие, по крайней мере, одного контрольного МРТ исследования с контрастным усилением после СРХ, в формате исследования, позволяющем провести волюметрическую оценку.

Критериям включения соответствовал 541 пациент, получивший радиохирургию на аппарате Гамма-нож по поводу ВШ.

Критерии невключения в исследование: пациенты моложе 18 лет; пациенты с клиническими и рентгенологическими признаками нейрофиброматоза II типа или шванноматоза; пациенты со злокачественными опухолями оболочек периферических нервов; пациенты, у которых МРТ-семиотика опухолей и клиническое течение не соответствовали диагнозу «вестибулярная шваннома».

Критериям отбора соответствовал 541 пациент. Медиана наблюдения в данной группе составила 41,0 мес. Мужчин - 144, женщин – 397. Средний возраст составил 49 лет. Группа молодого возраста (18-44 лет) составила 32%, среднего возраста (45-59 лет) – 48,4%, пожилого и старческого возраста (≥ 60 лет) – 19,6% (Рисунок 1). У 225 пациентов имелось 3 и более контрольных МРТ, а в 128 случаях 3 и более контрольных данных МРТ и не менее 3 клинических осмотров невролога/отоневролога.



Рисунок 1 - Распределение пациентов по возрастным группам (по классификации ВОЗ)

В 265 случаях опухоль располагалась в правом ММУ, в 276 – в левом ММУ.

СРХ проведена без гистологической верификации, как метод первого выбора в лечении ВШ, в 429 случаях (группа без МХ). У 112 пациентов поводом к СРХ был рецидив опухоли после удаления: у 96 – однократно, у 15 – дважды и у 1 пациента – трижды (группа после МХ). У всех этих пациентов при гистологическом исследовании подтверждена доброкачественная шваннома, grade 1. Медиана наблюдения от момента последней операции до проведения облучения составила 20 мес., среднее время 34 мес. (1-220 мес.).

Исходная медиана объема на момент проведения СРХ составила 3,6 см³ (ДИ 95% 3,33-4,93). Пациенты из группы без МХ изначально распределены по объему опухоли и стадиям роста согласно классификациям Samii и Hasegawa (Таблица 6).

Таблица 6 - Распределение пациентов с ВШ в группе без МХ по стадии роста (согласно классификациям Samii и Hasegawa) и абсолютному объему

Samii	Количество	Средний V, см ³ (мин-макс)	Hasegawa	Количество	Средний V, см ³ (мин-макс)
T1	18	0,22 (0,10-0,42)	A	18	0,22 (0,10-0,42)
T2	30	0,48 (0,18-1,49)	B	234	2,18 (0,18-6,57)
T3a	91	1,48 (0,41-4,04)			
T3b	113	3,19 (0,78-6,57)			
T4a	78	5,23 (0,99-9,66)	C	78	5,23 (0,99-9,66)
T4b	99	7,64 (3,44-14,48)	D	99	7,64 (3,44-14,48)

Пациенты после микрохирургического лечения распределены аналогичным образом (Таблица 7).

Таблица 7 - Распределение пациентов с ВШ в группе после МХ по стадии роста (согласно классификациям Samii и Hasegawa) и абсолютному объему

Samii	Количество	Средний V, см ³ (мин-макс)	Hasegawa	Количество	Средний V, см ³ (мин-макс)
T1	2	0,14 (0,11-0,17)	A	2	0,14 (0,11-0,17)
T2	7	0,84 (0,43-1,66)	B	50	2,79 (0,43-8,96)
T3a	24	2,6 (0,87-8,96)			
T3b	19	3,75 (0,86-6,04)			
T4a	31	4,66 (1,30-11,57)	C	31	4,66 (1,30-11,57)
T4b	29	7,85 (3,19-12,70)	D	29	7,85 (3,19-12,70)

При этом диапазон абсолютных значений объема опухоли на каждой стадии роста опухоли отличается широким интервалом значений, что обусловлено индивидуальными анатомическими размерами мостомозжечковой цистерны у каждого пациента и, соответственно, различным отношением опухолей сопоставимого объема к стволу мозга.

Для дальнейшего анализа использовалась классификация Hasegawa [101], представляющая собой упрощенный вариант классификации Samii: стадия Hasegawa B соответствует стадии Samii T2-T3 (Рисунок 2).

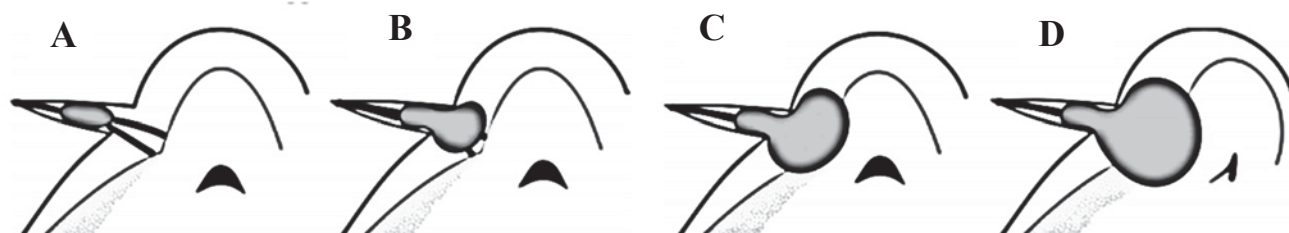


Рисунок 2 - Стадии роста ВШ в соответствии с классификацией Hasegawa, 2013 [101]. Стадия А – внутриканальные ВШ, стадия В – ВШ, распространяющиеся в мостомозжечковую цистерну; стадия СВ – ВШ, вызывающие локальную компрессию ствола мозга; стадия D – ВШ, с компрессией ствола мозга и просвета 4-го желудочка

Для анализа результатов СРХ опухоли разделены на 3 типа в зависимости от строения. У 246 пациентов опухоль имела солидное строение (1-й тип), у 224 –

отмечались кистозные включения различного размера с утолщенными стенками, преимущественно в центральной части опухоли (2-й тип), у 71 – кистозные включения различного размера имели тонкие стенки, располагаясь преимущественно по периферии опухоли (3-й тип) (Рисунок 3).

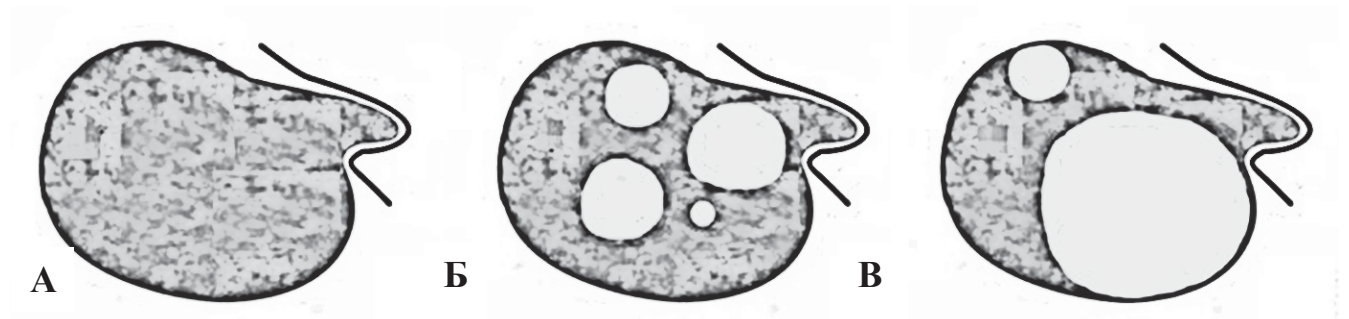


Рисунок 3 - Схематичное изображение строения ВШ: А. 1-й тип (солидное строение), Б. 2-й тип (преимущественно центрально расположенные кисты с утолщенными стенками), В. 3-й тип (преимущественно периферически расположенные кисты с тонкими стенками)

В 36 случаях опухоль сопровождалась наличием экстракстуморальной кисты в мостомозжечковой цистерне (Рисунок 4).

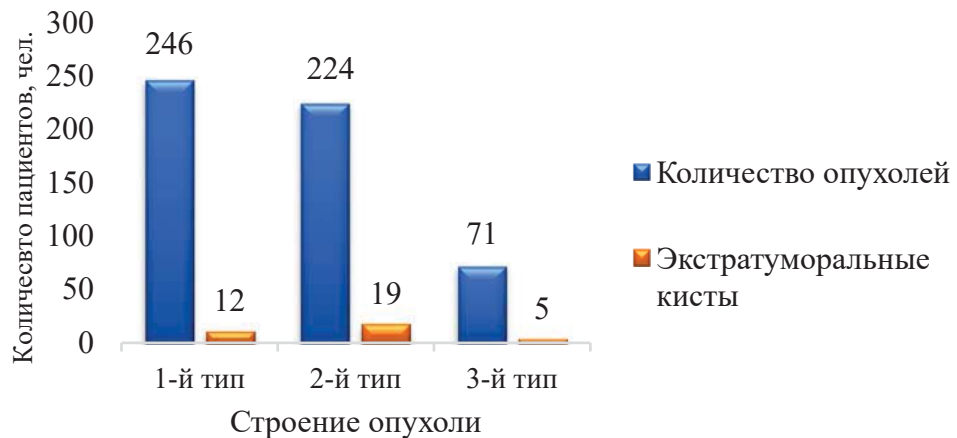


Рисунок 4 - Распределение солидных и кистозных ВШ в сочетании с экстракстуморальными кистами в мостомозжечковой цистерне

Перифокальный отек на момент проведения СРХ отмечен у 30 пациентов: у 12 - среди первичных и у 18 - ранее оперированных. Объем ВШ у пациентов с перифокальным отеком в группах без МХ и после МХ во всех случаях соответствовал стадиям Hasegawa C и Hasegawa D, т.е. возникал на фоне локальной компрессии опухолью Варолиева моста и средней ножки мозжечка (Рисунок 5).

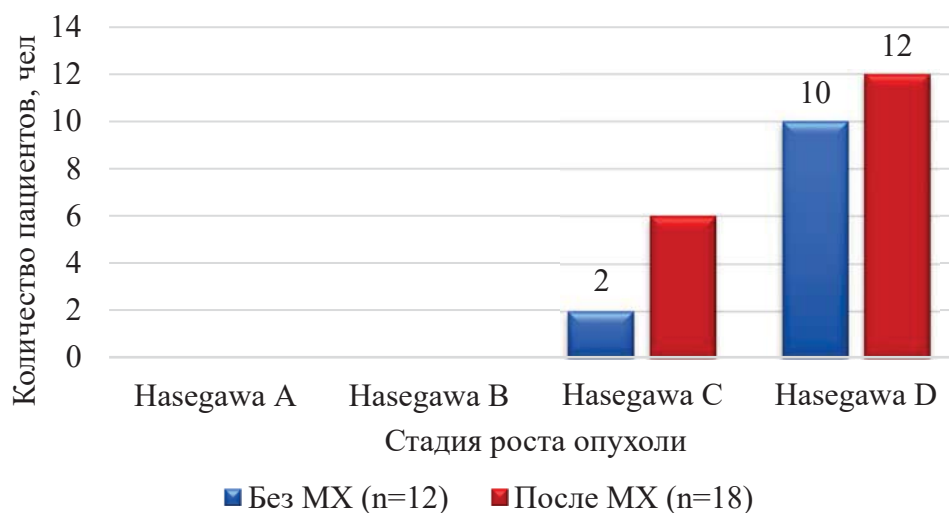


Рисунок 5 - Встречаемость перифокального отека перед СРХ в группах без МХ и после МХ в зависимости от стадии роста опухоли

В 85 (15,7%) случаях у пациентов исходно отмечались признаки внутренней неокклюзионной гидроцефалии (НОГЦ), из которых в 4 случаях пациентам ранее был установлен вентрикуло-перитонеальный шунт (ВПШ), в 3 из них – без удаления опухоли. Не было ни одного пациента с окклюзионной гидроцефалией. В этой группе исходный объем опухоли достоверно ($p=0,0002$) отличался от группы с отсутствием признаков НОГЦ (Таблица 8). Во всех случаях НОГЦ на момент СРХ имела компенсированное течение без клинических проявлений.

Таблица 8 - Общая характеристика пациентов с отсутствием и наличием признаков НОГЦ до проведения СРХ

Параметры		НОГЦ до СРХ	
		Нет (n=456)	Есть (n=85)
Пол	Ж	343	54
	М	113	31
Возраст	Медиана	49,2	58,4
Сторона расположения опухоли	Справа	221	44
	Слева	235	41
Количество МХ до СРХ	0	373	56
	1	70	26
	2	12	3
	3	1	0
Объем опухоли на момент СРХ, см ³	Медиана	4,01	5,95

Не выявлено случаев НОГЦ у пациентов с мелкими ВШ (Hasegawa A) (Рисунок 6).

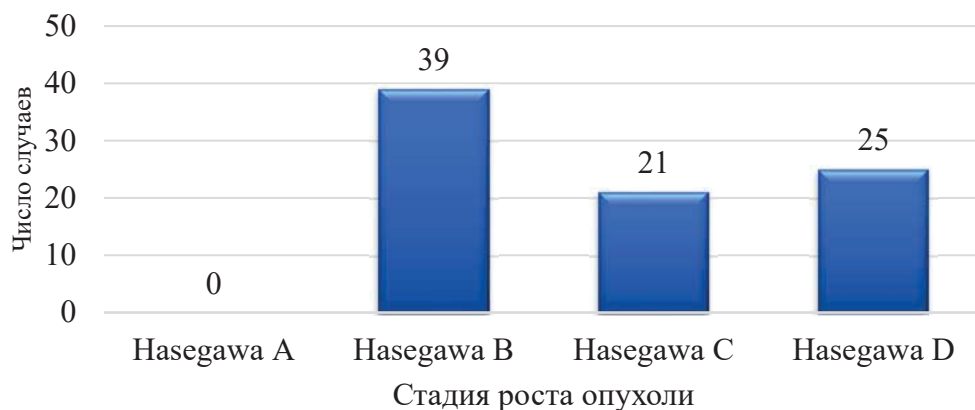


Рисунок 6 - Распределение случаев НОГЦ в зависимости от стадии роста ВШ

2.2 Клиническая симптоматика

На момент проведения СРХ в группах без МХ и после МХ преобладали признаки поражения V, VII и VIII черепных нервов, но распределение по группам было неравномерное (Рисунок 7).

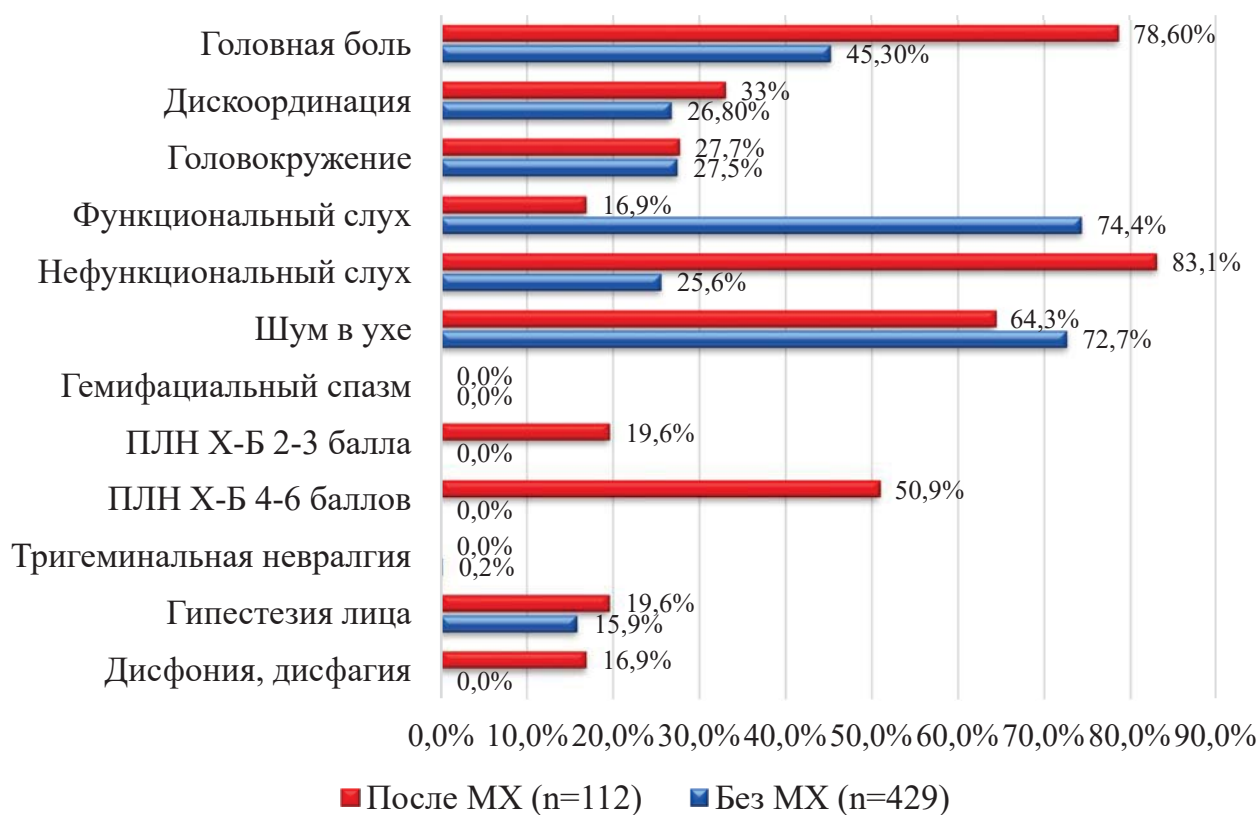


Рисунок 7 - Общее распределение неврологических симптомов на момент СРХ у пациентов без МХ и после МХ

В группе без МХ преобладали пациенты с функционально сохранным слухом. Нарушения мимики в этой группе не выявлено. В группе после МХ на момент СРХ отмечена утрата функционального слуха (83,1%) и парез мимических мышц различной степени (70,5%). Гипестезия на лице со стороны опухоли отмечена у 19,6% и 15,9% в группах после МХ и без МХ, соответственно. Головокружения встречались в равной степени.

В группе без МХ не было ни одного случая дисфункции каудальной группы нервов, в группе после МХ эти нарушения имели послеоперационный генез и отмечены в 19 (16,9%) случаях.

Мозжечковая симптоматика в виде дискоординации и шаткости при ходьбе отмечена у 115 пациентов и 37 пациентов в группе без МХ и после МХ, соответственно.

Общемозговая симптоматика в виде периодической головной боли отмечена в 193 случаях и 88 случаях в группе без МХ и после МХ, соответственно.

В дальнейший анализ клинических симптомов включены 128 пациентов с 3 и более контрольными МРТ и периодом наблюдения 12 месяцев и более, имевших не менее 3 контрольных осмотров невролога и отоневролога. Медиана клинического наблюдения составила 52,1 мес. Анализируемые пациенты (n=128) разделены на 2 основные группы: без МХ (n=99) и после МХ (n=29).

До проведения СРХ не было отличий между группами по частоте встречаемости онемения в лице, а парез мимических мышц со стороны опухоли исходно отмечен исключительно у пациентов после МХ (Рисунок 8).

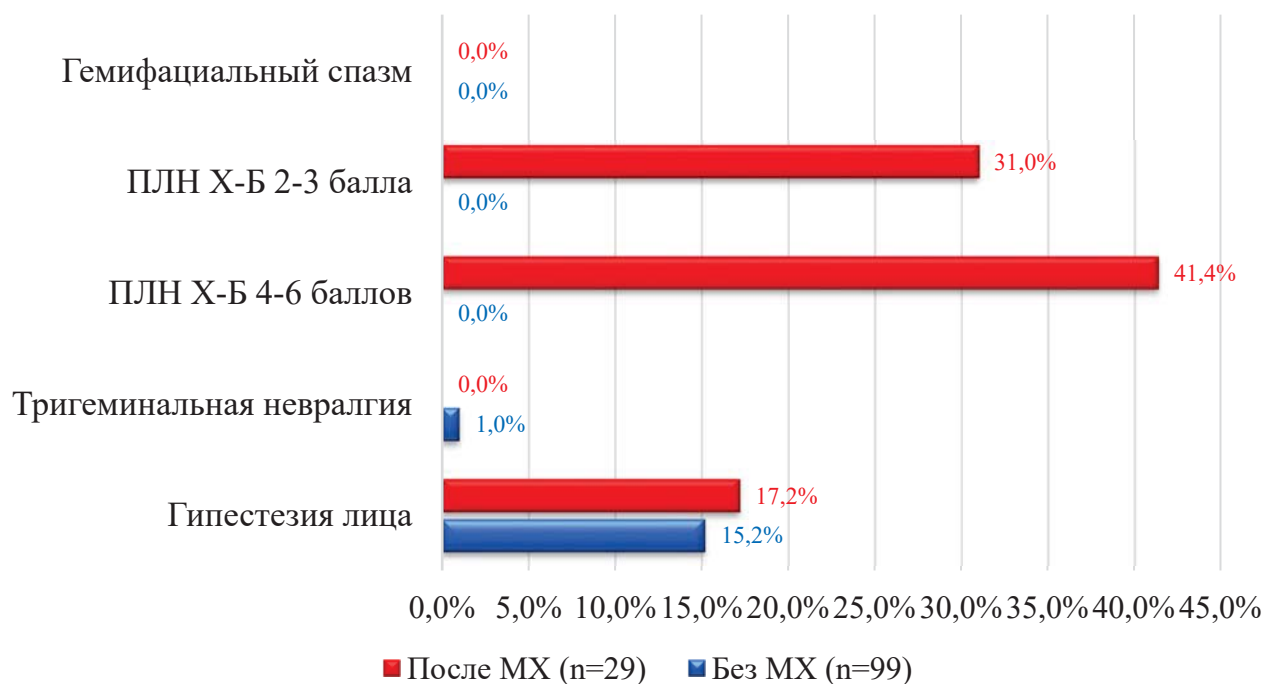


Рисунок 8 - Распределение симптомов дисфункции V и VII черепных нервов по группам до СРХ

Исходно онемение в половине лица соответствовало исключительно опухолям стадии С и D, а парез мимических мышц – отмечался при опухолях всех размеров (Таблица 9).

Таблица 9 - Исходное распределение неврологических симптомов в зависимости от размера опухоли

Симптомы	До СРХ (n=128)			
	A (n=14)	B (n=68)	C (n=18)	D (n=28)
Гипестезия лица	-	-	10	10
Тригеминальная невралгия	-	-	-	1
Парез мимических мышц	-	1	6	4
2-3 балла по Х-Б	2	2	2	4
4-6 баллов по Х-Б				
Гемифациальный спазм	-	-	-	-

Оценка интенсивности тригеминальной невралгии проводилась с использованием визуальной аналоговой шкалы боли (ВАШ).

Оценка ушного шума и его динамики проводилась на основании сбора анамнеза и субъективной оценки самих пациентов.

Оценка слуха проводилась на основании тональной пороговой аудиометрии с оценкой по шкале Гарднера-Робертсона В зависимости от результата пациенты распределены на 2 группы: с функционально сохранным слухом (I-II степень по Гарднеру-Робертсону) и функционально несохранным слухом (III-V степень по Гарднеру-Робертсону) (Таблица 10).

Таблица 10 - Критерии разделения слуха на функционально сохранный и функционально несохранный

Слух	Степень	Оценка слуха по Гарднеру-Робертсону	Средний уровень чистых тонов, дБ	Оценка разборчивости речи, %
Функционально сохранный	I	Хороший или отличный	0-30	70-100
	II	Функциональный	31-50	50-69
Функционально несохранный	III	Не функциональный	51-90	5-49
	IV	Плохой	91-максимально	1-4
	V	Глухота	тестирование невозможно	0

Оценка головокружений и их динамики проводилась на основании сбора анамнеза и субъективной оценки самих пациентов с использованием визуальной аналоговой шкалы. Субъективный ушной шум исходно отмечен у 105 (82,0%) пациентов, функциональный слух был у 69 (53,9%) пациентов, головокружение у 17 (13,3%) пациентов. Клинические проявления дисфункции VIII черепного нерва в анализируемой группе пациентов (n=128) также разделены на две основные подгруппы: без предшествующей МХ (n=99) и после МХ (n=29) (Рисунок 9).

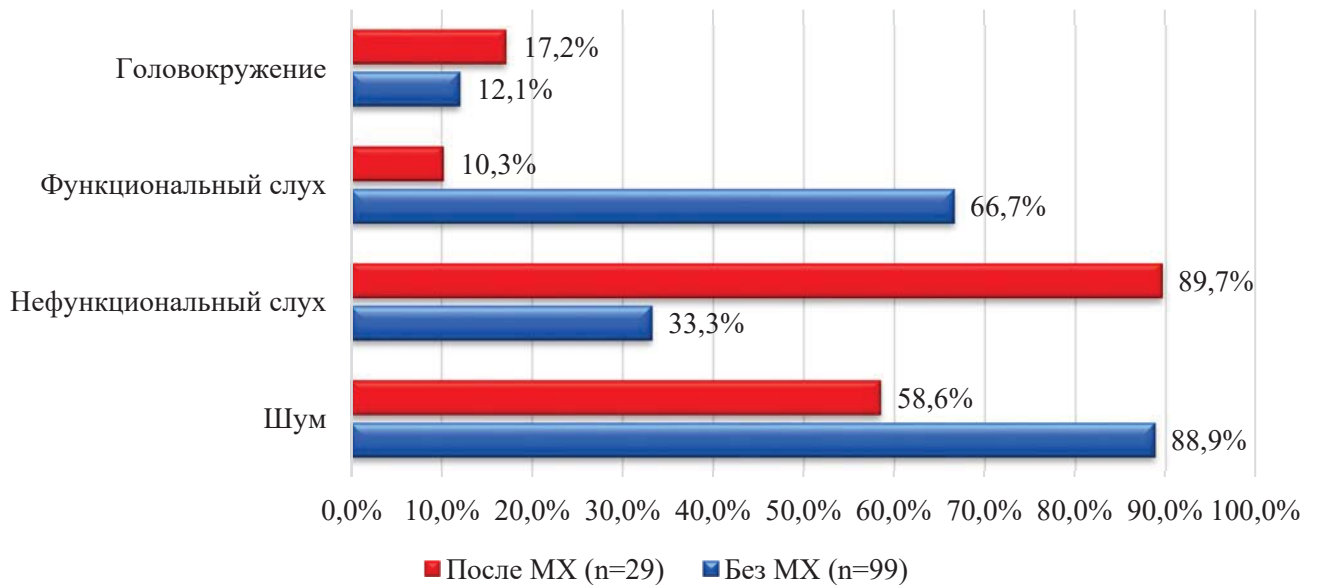


Рисунок 9 - Распределение симптомов дисфункции VIII черепного нерва по группам до СРХ

Анализируемыми клиническими событиями являлись изменения симптомов дисфункции V, VII и VIII черепных нервов в группах без МХ и после МХ в зависимости от наличия или отсутствия псевдопрогрессии, от продолжительности ее течения, от исходного объема опухоли. Акцент на оценке данных симптомов обусловлен непосредственным вовлечением данных нервов в зону радиохирургического и хирургического воздействия.

2.3 Диагностика вестибулярных шванном

Диагноз «вестибулярная шваннома» без гистологической верификации исходно установлен на основании характерных МРТ-признаков:

- расположение опухоли в мостомозжечковом углу, в проекции внутреннего слухового прохода, в т.ч. с распространением в него и возможным его расширением;
- изоинтенсивный сигнал с корой в T1 ВИ;
- гетерогенно гиперинтенсивный сигнал в T2 ВИ и FLAIR;
- возможное наличие кистозных включений различного размера;
- возможное наличие очагов микрокровоизлияний в SWI;
- отсутствие или слабое повышения сигнала в DWI без ограничения диффузии на ADC;

- активное накопление опухолью Gd-содержащего контрастного препарата;
- отсутствие распространения опухоли в лабиринтную часть канала лицевого нерва.

2.4 Критерии отбора пациентов на радиохирургическое лечение

Решение о проведении радиохирургического лечения принималось с участием радиотерапевта и нейрохирурга, с учетом информированного согласия пациента, при наличии:

- 1) впервые диагностированной односторонней интрамеатальной ВШ (стадия Т1 по Сами), в случае присутствия отоневрологических симптомов (субъективный ушной шум и/или ипсилатеральное снижение слуха).
- 2) впервые диагностированной ВШ стадии Т2 по Сами и выше, вне зависимости от отоневрологических проявлений, без клинических признаков воздействия на ствол мозга и отсутствии признаков внутричерепной гипертензии.
- 3) ранее выявленной ВШ при наличии признаков продолженного роста в динамике наблюдения, при отсутствии признаков внутричерепной гипертензии.
- 4) ранее оперированной ВШ при выявлении признаков рецидивного роста в любой момент наблюдения или при наличии достаточно больших размеров остаточной опухоли после операции при отсутствии признаков внутричерепной гипертензии.

2.5 Методика СРХ на аппарате Гамма-нож

Лечение проводилось на двух модификация аппаратов Гамма-нож («Leksell Gamma Knife»).

В период 2005-2011 гг. для лечения использовалась модель «С», которая содержит 201 радиоактивный источник гамма-излучения (^{60}Co), фиксированные по внутренней окружности полусферы в сферическом защитном кожухе из вольфрама. Источники расположены таким образом, что создаваемые ими пучки фотонов пересекаются в изоцентре, координаты которого неизменны. При этом создается распределение дозы, имеющее форму близкую к сферической с диаметрами по 50%-ой изодозе 4, 8, 14 или 18 мм. Диаметры формируются

сменным коллиматорным шлемом, фиксированном в изголовье рабочей кушетки. Точность облучения характеризуется погрешностью между геометрическим изоцентром и изоцентром, полученным на радиохромной плёнке, облучённой в фантоме. По результатам тестирования погрешность облучения не превышает 0,2 мм. Радиохирургическое лечение проводилось последовательно в несколько этапов облучения с использованием коллиматорных шлемов разного диаметра, согласно составленному плану радиохирургии.

В период 2011-2015 гг. для СРХ использовался аппарат Гамма-нож модели «Perfexion», который содержит 192 источника гамма-излучения (^{60}Co), также расположенных по внутренней окружности полусферы в сферическом защитном кожухе из вольфрама. Изоцентр также неподвижен с постоянными координатами. Отличие от модели «С» заключается в наличии автоматизированной системы изменения диаметра коллимационных отверстий, создающих дозовое распределение, также близкое к сферической форме, с диаметрами по 50%-ой изодозе 4, 8 и 16 мм. В отличие от модели «С» система коллиматоров встроена в аппарат и не нуждается в дополнительных коллиматорных шлемах. Оценка точности облучения проводилась аналогичным образом. Расхождение составляло $\leq 0,2$ мм. Сеанс радиохирургии проводился единым этапом в автоматическом режиме.

Фиксация рамы

Фиксация стереотаксической рамы системы Leksell (Рисунок 10) всем пациентам проводилась по стандартной схеме - с соблюдением правил асептики и антисептики, под местной анестезией раствором Ропивакаина гидрохлорида в суммарной дозировке до 20-30 мг, позволяющем обеспечить адекватное локальное обезболивание на протяжении нескольких часов, в 4 точках в лобной и затылочной области, фиксирующими винтами из стандартного набора, прилагаемого к системе. В целом, общим правилом фиксации стереотаксической рамы является максимально возможное расположение патологической мишени в центре стереотаксического пространства Лекселла, что в случае с ВШ достигается

смещением положения рамы в сторону расположения опухоли.

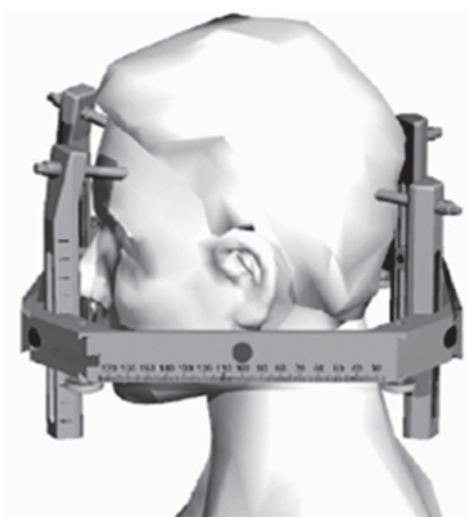


Рисунок 10 - Общий вид стереотаксической рамы Лекселла на голове пациента

Топометрия

Для построения математической модели черепа и расчетов вероятности его столкновения в процессе лечения с внутренней поверхностью коллиматорного шлема или внутреннего рабочего пространства аппарата, а также для корректного расчета лучевой нагрузки доз облучения, после фиксации рамы проводились топометрические измерения, с использованием специального прозрачного «шлема» (Рисунок 11), имеющего ряд пронумерованных отверстий и «щуп-линейку», с помощью которой измерялось расстояние от центра стереотаксического пространства (изоцентра системы) до поверхности черепа в точке измерения. Полученные данные заносятся в систему планирования.

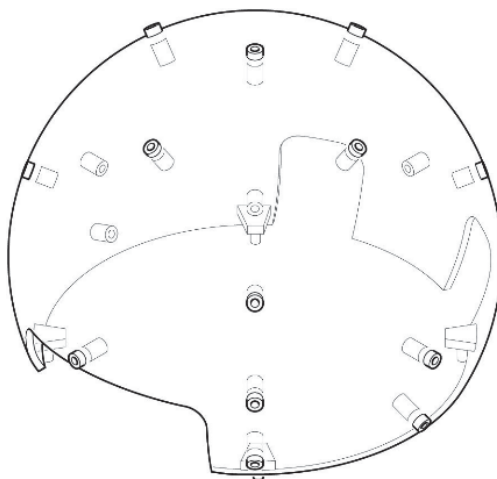


Рисунок 11 - Общий вид топометрического шлема для измерения черепа

МРТ исследование и планирование

Следующим этапом выполняли пациенту, с фиксированной на голове стереотаксической рамой, МРТ головного мозга с введением Gd-содержащего контрастного препарата в режиме T1 SPGR (vibe) с контрастированием и в режиме T2 с толщиной среза 1 мм. Геометрия аксиальных проекций для всех импульсных последовательностей была идентичной. Размер вокселя составлял 1,0x1,0x1,0 мм. Для определения координат любой точки внутри стереотаксического пространства Лекселла, использовался специальный «шлем» (локалайзер) с системой МР-контрастных меток (на основе слабо молярного раствора CuSO_4), который фиксировался к стереотаксической раме во время МРТ (Рисунок 12).

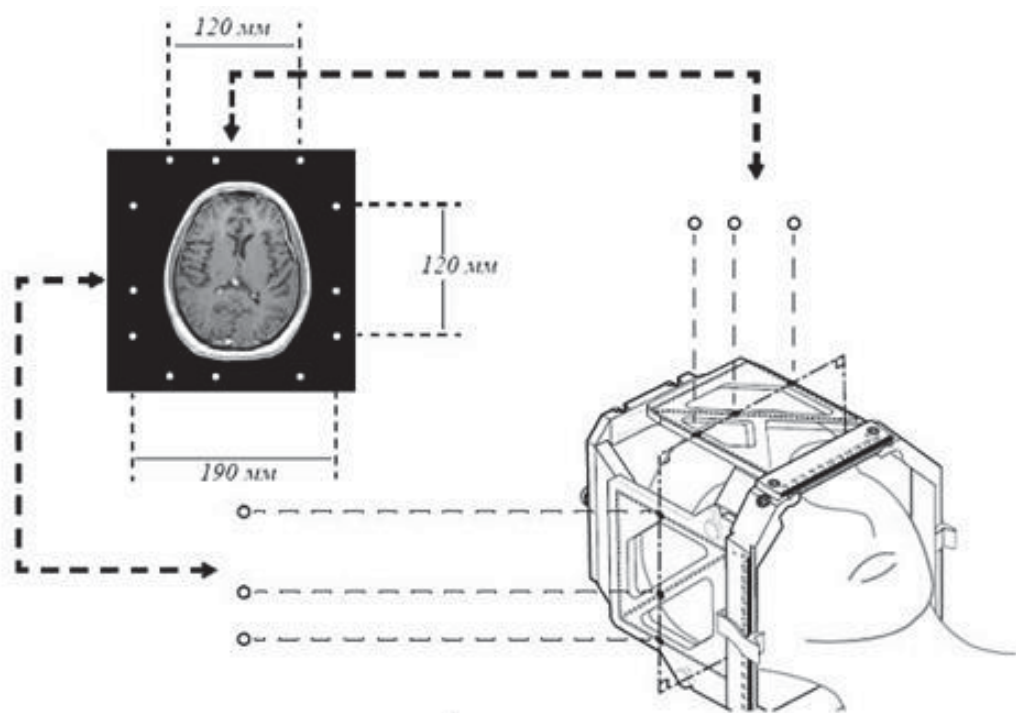


Рисунок 12 - Принцип использования МР-локалайзера и системы доверительных меток в системе координат Лекселла

Трансфер данных МРТ-исследования на станцию планирования проводился на CD или по внутренней сети, после чего полученные изображения загружались в систему планирования, где проводилась их привязка к стереотаксической системе координат Лекселла (Рисунок 13).

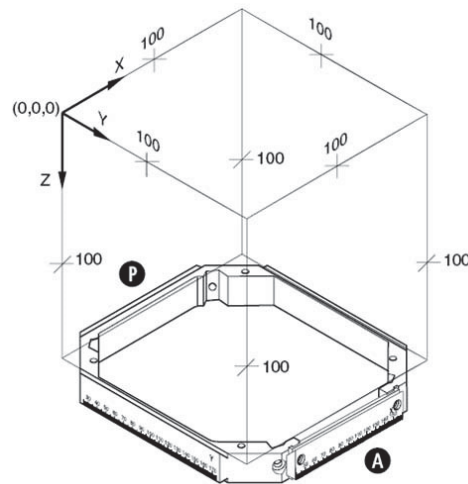


Рисунок 13 - Схематичное изображение геометрического пространства Лекселла в привязке к стереотаксической раме Лекселла

Визуализация и оконтуривание опухоли производились на рабочей станции с системой планирования, в рабочем пространстве с основной аксиальной проекцией и возможностью визуализации в коронарной и сагиттальной проекции, а также с построением 3D-реконструкции опухоли и распределения дозы.

Дополнительно проводилось оконтуривание критических структур, находящихся вблизи от ВШ - лабиринта внутреннего уха (улитка и полукружные каналы), а также ствола мозга, дозовые нагрузки на которые должны быть ограничены и учтены при планировании облучения (Рисунок 14).

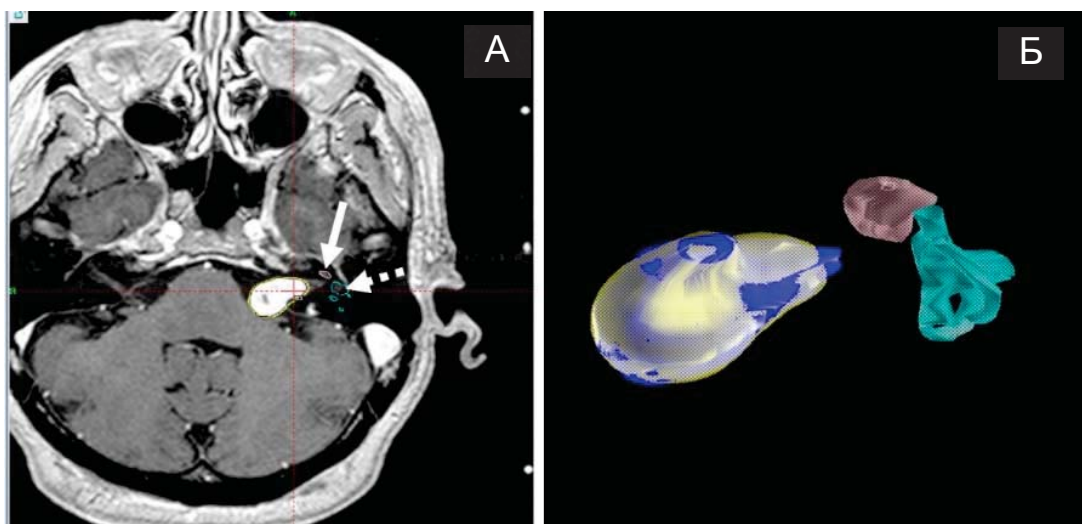


Рисунок 14 - Фрагмент планирования радиохирургии в программе Leksell Gamma Plan. А. Вестибулярная шваннома левого мостомозжечкового угла. Желтая линия – предписанная изодоза 50%, улитка внутреннего уха (сплошная белая стрелка), полукружные каналы (пунктирная белая стрелка); Б – 3D-реконструкция опухоли (синий цвет), распределения предписанной изодозы (желтый цвет), улитки (коричневый цвет) и полукружных каналов (бирюзовый цвет)

В большинстве случаев планирование проводилось по 50% (45-65%) изодозе, в диапазоне краевых доз 11-13 Гр. Для каждого оконтуренного объекта - как опухоли, так и критических структур, вычислялись гистограммы доза-объем.

Окончательная проверка плана проводилась по следующим параметрам и в следующей последовательности:

- а) проверка дозы, предписанной по краю опухоли с построением гистограммы доза-объем;
- б) проверка дозовых нагрузок на критические структуры с оценкой средней дозы на улитку (до 4 Гр) и полукружные каналы (до 4-5 Гр), объем ствола мозга, получающий дозу более 12 Гр ($V_{12\text{Гр}}$ до 0,1 см³);
- в) проверка наличия возможности столкновений черепа или элементов стереотаксической рамы с внутренним пространством коллиматорного шлема или аппарата.

Для модели «С» дополнительно:

- г) проверка округления координат, выставляемых в ручном режиме до 0,5 мм;
- д) проверка достижимости установленных координат;
- е) проверка оптимальности порядка лечения.

Радиохирургическое лечение проводилось после согласования плана лечения двумя специалистами: нейрохирургом/радиотерапевтом и медицинским физиком.

Укладка пациента и проведение облучения

На аппарате модели «С» перед началом лечения проводилась укладка пациента и проверка координат каждого изоцентра. При использовании коллиматоров разного диаметра – проводилась смена коллиматорных шлемов.

При радиохирургии на аппарате модели «Perfexion» лечение осуществлялось полностью в автоматическом режиме. После завершения лечения проводилось снятие стереотаксической рамы.

Стероидная терапия

После окончания лечения в большинстве случаев проводилось однократное

введение дексаметазона в дозировке 4-8 мг в/м с целью профилактики острых постлучевых реакций. В отдельных клинических ситуациях стероидная терапия продолжалась в течение 5-10 дней после проведения радиохирургии.

Контрольное наблюдение

Контрольное обследование (МРТ) проводилось для оценки результатов радиохирургии: планово – через 12, 24 месяца и далее, в зависимости от динамики изменений опухоли 1 раз в 1-2 года, внепланово – при развитии неврологической симптоматики или по личной инициативе пациентов. В нескольких случаях (при наличии противопоказаний или отсутствии возможности проведения МРТ) пациентам проводилась спиральная КТ с тонкими (≤ 1 мм) срезами. Кроме проведения МРТ головного мозга проводился осмотр отоневролога (сурдолога) или невролога/нейрохирурга.

2.6 Волюметрическая оценка ВШ после проведения СРХ

Оценка объема (волюметрия) опухоли проводилась в программе Leksell Gamma Plan 10.1, функционал которой позволяет обрабатывать цифровые изображения контрольных МРТ без привязки их к меткам МРТ-локалайзера. В основу программы-планировщика при вычислении объема заложен принцип последовательного ручного или полуавтоматического оконтуривания патологической мишени с расчетом площади оконтуренного очага на каждом МРТ-срезе и дальнейшее их математическое суммирование при построении объемной модели.

Обязательным условием проведения волюметрии на основании контрольной МРТ являлось соответствие исследования исходным параметрам при проведении СРХ - в режиме T1 SPGR (vibe) с контрастированием, строго аксиальным положением срезов, размером вокселя 1,0x1,0x1,0 мм. В малочисленных случаях использования спиральной компьютерной томографии (СКТ) основным требованием являлось отсутствие наклона гентри (строго аксиальные срезы), минимальная толщина среза сканирования (не более 1 мм) и использование контрастного усиления.

На момент каждой МРТ оценивалось абсолютное значение объема (см³), а также - относительное изменение объема (ОИО) опухоли:

$$\text{ОИО} = (A * 100\%) / I - 100\%,$$

где А - актуальный объем опухоли (см³), И - исходный объем опухоли (см³). При постлучевом увеличении опухоли или рецидиве ОИО имели положительные значения, при уменьшении – отрицательные. ОИО на пике увеличения опухоли оценивалось как максимальное – ОИО_{макс}, а наиболее значимое уменьшение опухоли соответствовало ОИО_{мин}.

Изменения объема $\leq 5\%$ трактовались как отсутствие изменений, ввиду поправки на погрешность оконтуривания опухоли.

Измерение ОИО позволяет унифицировать степень изменений объема опухоли для выявления общих закономерностей изменений, что нельзя сделать, сравнивая абсолютные значения объема. Например, изменение исходного объема опухоли в 1 см³ еще на 1 см³ – это 100% увеличение, а увеличение на 1 см³ опухоли с исходным объемом 10 см³ – составляет всего 10% увеличения объема.

Анализ изменения объема ВШ проводился с интервалом каждые 12 мес. после проведения СРХ. Количество пациентов, наблюдаемых на сроках: до 12 мес. составило 208 пациентов, 12–24 мес. – 298; 24–36 мес. – 246; 36–48 мес. – 168; 48–60 мес. – 114; 60–72 мес. – 92; 72–84 мес. – 73; 84–96 мес. – 37; 96–108 мес. – 22.

Анализируемыми клиническими событиями были:

- безрецидивная выживаемость: время от даты проведения радиохирургии ВШ до даты развития рецидива облученной опухоли или до даты последнего наблюдения в случае его отсутствия;
- динамика постлучевых изменений опухоли – изменение объема на момент каждого МРТ-контроля;
- динамика клинических симптомов.

Клиническими факторами, потенциально влияющими на анализируемые клинические события, были: возраст, пол, исходные размеры опухоли, строение опухоли (солидное или кистозное), ранее проведенное хирургическое удаление опухоли.

В исследовании проведена ретроспективная оценка влияния клинических факторов на безрецидивную выживаемость, на течение постлучевого периода, на проведение повторного облучения или микрохирургическое вмешательство, постлучевые осложнения (неокклюзионную гидроцефалию и перифокальный отек). Для установления влияния клинических факторов на безрецидивную выживаемость проведен анализ Каплан-Мейера, который позволяет оценить выживаемость пациентов в зависимости от анализируемого фактора на всем периоде наблюдения. Для оценки различий между двумя группами, формирующими при анализе две кривые Каплан-Мейера (например, в группах пациентов моложе или старше 60) применялся лог-ранг тест (логарифмический ранговый тест) и тест Chi-квадрат с целью выявления достоверности различий между анализируемыми группами и получением отношения риска (ОР).

Для оценки прогностической роли различных факторов использовался однофакторный регрессионный анализ, все значимые факторы, для которых $p < 0,05$ были включены в многофакторный регрессионный анализ (модель пропорциональных рисков Кокса). С точки зрения информативности выходных статистических характеристик данная модель предоставляет возможность провести более точный и взвешенный анализ выживаемости, чем однофакторный анализ, поскольку позволяет включить в анализ сразу весь набор клинических факторов, значимо влияющих в однофакторном анализе на общую выживаемость.

Оценка риска постлучевой псевдопрогрессии и рецидива опухоли выполнялась с помощью многофакторного регрессионного анализа с определением отношения рисков (ОР) и 95% доверительного интервала (95% ДИ). Различия считались достоверными при $p < 0,05$. Обработка данных иммуногистохимического исследования экспрессии рецепторов эстрогена и прогестерона проведена с применением критерия Манна-Уитни. Статистический анализ полученных результатов исследования выполнен самостоятельно с помощью программы «MedCalc» (версия 18.11).

ГЛАВА 3 РЕЗУЛЬТАТЫ ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С ВЕСТИБУЛЯРНЫМИ ШВАННОМАМИ

3.1 Микрохирургическое удаление ВШ до СРХ

Из 541 пациента, включенных в анализ, у 112 пациентов в анамнезе было по меньшей мере 1 микрохирургическое удаление опухоли. Однократно оперированы 96 пациентов, 15 – дважды, 1 пациент оперирован до СРХ 3 раза (Рисунок 15). Общее количество операций до проведения СРХ составило 129. Из них 58 операций проведено в НМИЦ нейрохирургии им. ак. Н.Н. Бурденко (НМИЦ НХ), 71 – в других лечебно-профилактических учреждениях (ЛПУ).

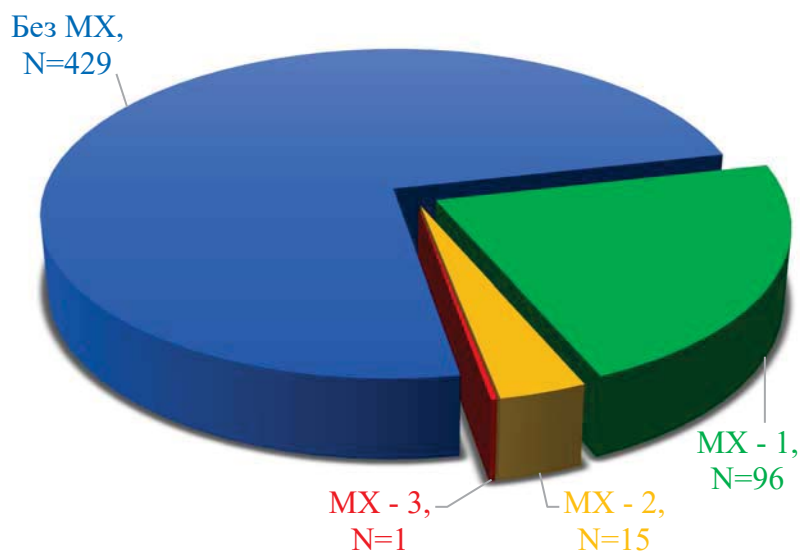


Рисунок 15 - Распределение пациентов без МХ и после МХ в анамнезе

Для описания ВШ по стадии роста в НМИЦ НХ и в других ЛПУ использовались классификации Koos и Samii (Рисунки 16 и 17).

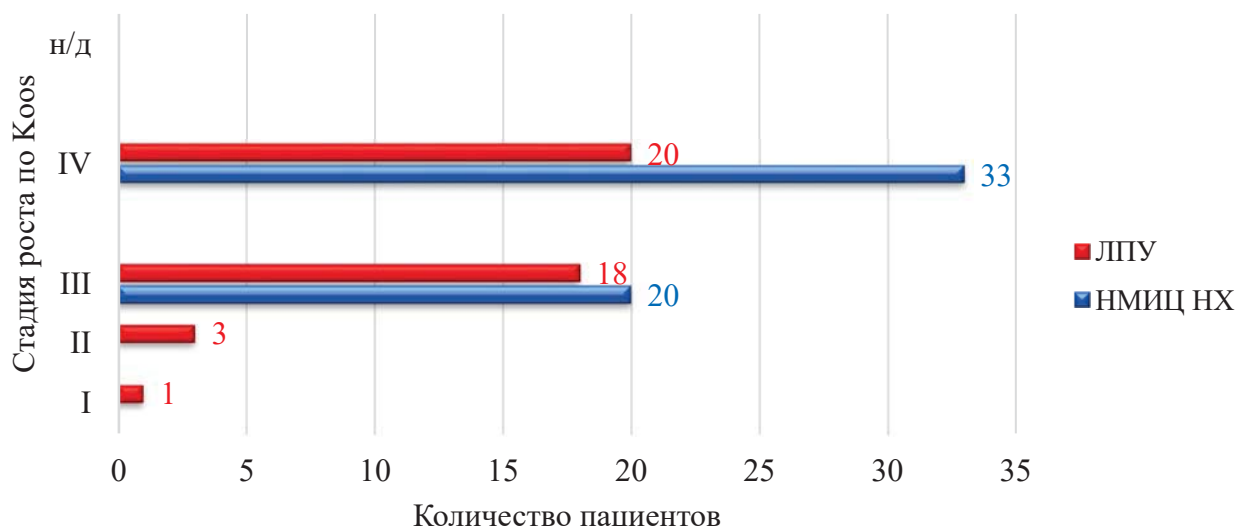


Рисунок 16 - Распределение ВШ по стадиям роста в соответствии с классификацией Koos у пациентов, получивших хирургическое лечение до СРХ



Рисунок 17 - Распределение ВШ по стадиям роста в соответствии с классификацией Samii у пациентов, получивших хирургическое лечение до СРХ

В неврологическом статусе до МХ преобладали отоневрологические проявления – субъективный ушной шум, головокружение, снижение слуха. Не отмечено ни одного случая дисфункции лицевого нерва. Среди прочих симптомов выявлена мозжечковая атаксия, гипестезия лица, внутричерепная гипертензия (Таблица 11).

Таблица 11 - Основные неврологические симптомы ВШ перед удалением в группе пациентов с МХ

Симптомы	До МХ (n=112)
Гипестезия лица	28
Тригеминальная невралгия	5
Парез мимических мышц	0
Гемифациальный спазм	0
Шум в ухе	101
- функциональный слух	61
- нефункциональный слух	61
Головокружение	89
Мозжечковая атаксия	28
Внутричерепная гипертензия	21

Наиболее часто – 80 случаев, для удаления ВШ использовался ретросигмовидный доступ. В 4 случаях – транслабиринтный и в 1 – подвисочный доступ. В 44 случаях сведения о хирургическом доступе отсутствовали. В НМИЦ НХ удаление опухоли во всех случаях (n=58) было проведено через ретросигмовидный доступ (Рисунок 18).

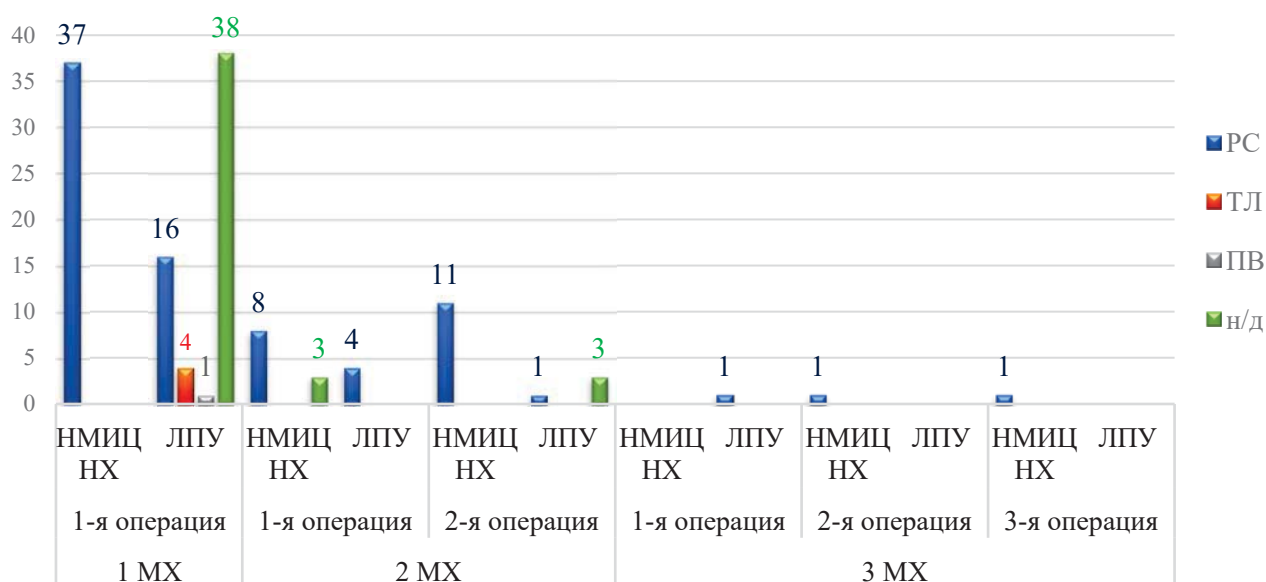


Рисунок 18 - Применение различных хирургических доступов при удалении ВШ в НМИЦ НХ и других ЛПУ (РС – ретросигмовидный доступ, ТЛ – транслабиринтный доступ, ПВ – подвисочный доступ, н/д – нет данных)

Краниотомия проводилась в шейно-затылочной области со стороны опухоли.

После вскрытия ТМО осуществлялся доступ к мостомозжечковому углу вдоль задней поверхности пирамиды височной кости. После обнаружения опухоли первым этапом проводилось интракапсулярное удаление ее внутренней части для уменьшения объема. После декомпрессии и появления свободного тока ликвора в мостомозжечковой цистерне, проводилось удаление периферической части опухоли под нейрофизиологическим мониторингом прохождения лицевого нерва.

На основании анализа протоколов операций в НМИЦ НХ (n=58) выделены основные интраоперационные особенности при первой операции (Рисунок 19).

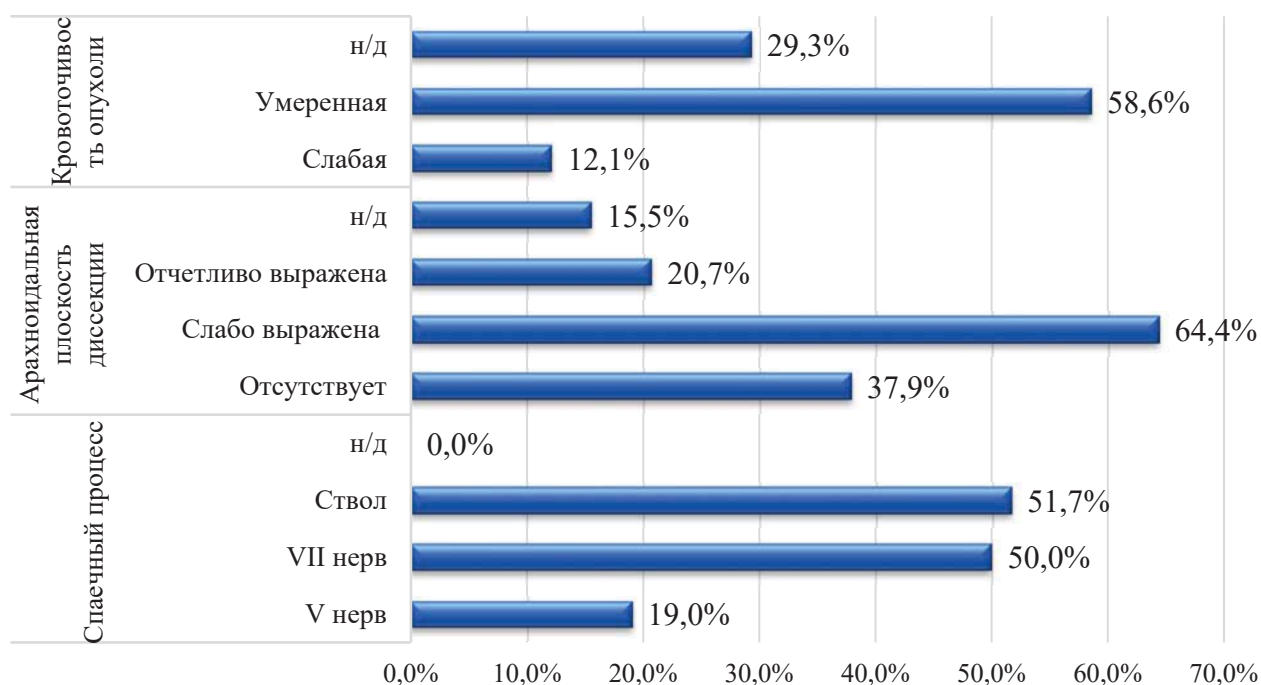


Рисунок 19 - Основные особенности, выявленные при МХ лечении ВШ

При этом арахноидальная плоскость диссекции во время одной операции могла значительно отличаться между различными структурами – от полного отсутствия до отчетливой выраженности, а спаечный процесс с лицевым нервом и стволом мозга отмечен у половины пациентов.

При отсутствии возможности безопасного отделения ВШ от лицевого нерва или ствола мозга фрагменты опухоли или ее капсулы оставались нетронутыми и коагулировались.

Радикальность удаления оценивалась по протоколу операции на основании визуальной оценки оперирующего хирурга или на основании контрольных МРТ не более, чем через 3 месяца после операции. По степени радикальности хирургического лечения преобладало субтотальное удаление опухоли и частичное удаление ВШ – 38 и 35, соответственно. В 12 случаях в протоколах операции было указано полное удаление опухоли, а в 46 случаях оценить радикальность удаления опухоли до СРХ не представилось возможным (Рисунок 20).

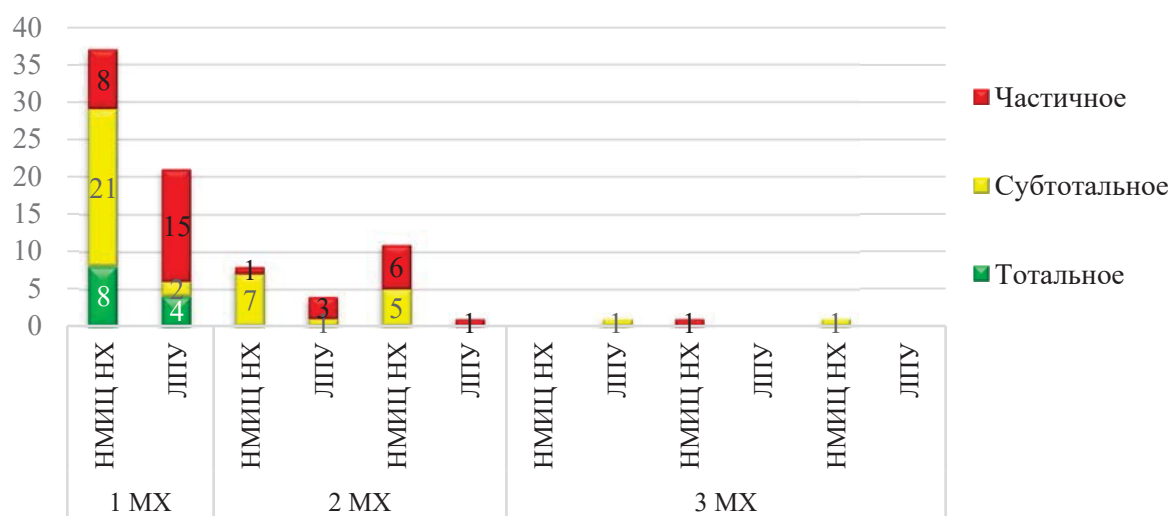


Рисунок 20 - Радикальность удаления опухоли в НМИЦ НХ и других ЛПУ

Во всех случаях гистология опухоли соответствовала шванноме, grade 1.

После операции во всех случаях выявлен регресс мозжечковой атаксии и внутричерепной гипертензии, значительный регресс головокружений, уменьшение онемения в ипсилатеральной половине лица.

Основными неврологическими осложнениями являлись – утрата функционального слуха у 42 из 61 пациентов (68,9%) с сохранным уровнем слуха до МХ и периферический парез лицевого нерва различной степени у 72 пациентов (70,5%), у 19 (16,9%) пациентов отмечена дисфункция каудальной группы черепных нервов в виде нарушения фонации и глотания (Рисунок 21).



Рисунок 21 - Динамика основных неврологических симптомов до и после МХ

Показанием к повторной операции у 16 пациентов являлось выявление продолженного роста остаточной опухоли в процессе динамического наблюдения после первой операции. У пациентов, оперированных ≥ 2 раза, во всех случаях к моменту проведения СРХ отмечен грубый парез мимических мышц (Хаус-Брекманн 4-6 баллов) и стойкая утрата слуха (глухота).

СРХ проведена в среднем через 34 мес (1-220 мес) от последней операции в связи с наличием остаточной опухоли после частичного/субтотального удаления или выявлении рецидивного роста. Медиана времени от МХ до СРХ составила 20 мес.

На момент проведения СРХ объем остаточной/рецидивной опухоли у 60 пациентов (53,6%) случаев соответствовал стадии роста Т4 по Samii (Таблица 12).

Таблица 12 - Распределение пациентов с ВШ в группе после МХ по относительным размерам (по Samii) и абсолютному объему

Стадия по Samii	Количество	Медиана объема (мин-макс)
T1	2	0,14 (0,11-0,17)
T2	7	0,84 (0,43-1,66)
T3a	24	2,6 (0,87-8,96)
T3b	19	3,75 (0,86-6,04)
T4a	31	4,66 (1,30-11,57)
T4b	29	7,85 (3,19-12,70)

На момент проведения СРХ в данной группе пациентов не было выявлено мозжечковой атаксии и симптомов внутричерепной гипертензии (ВЧГ). В неврологическом статусе сохранялись симптомы, возникшие после предыдущей МХ, дополнительно отмечено появление гипестезии лица еще у 17 пациентов, а на наличие субъективного ушного шума указывали 72 пациента.

Таким образом, в группе пациентов после МХ показанием к СРХ являлось наличие остаточной опухоли или развитие рецидива.

При анализе клинических симптомов в данной группе пациентов отмечается полное устранение симптомов компрессии мозжечка и внутричерепной гипертензии даже при частичном удалении опухоли.

В данной группе утрата функционального слуха отмечена у 42 из 61 пациентов (68,9%) с сохранным уровнем слуха перед первой операцией.

Общая частота дисфункции мимических мышц после первой операции составила 70,5%, из них легкая и умеренная дисфункция (2-3 балла по Хаус-Брекманну) отмечена у 27,8% пациентов, тяжелые нарушения мимики (4-6 баллов по Хаус-Брекманну) - у 72,2%.

У пациентов с рецидивом опухоли после двух и более хирургических удалений ВШ во всех случаях на момент проведения СРХ отмечена глухота и тяжелая (4-6 баллов по Хаус-Брекманну) дисфункции лицевого нерва.

3.2 Результаты СРХ ВШ

Динамика изменения объема опухоли после СРХ

При анализе изменения объема ВШ после проведения СРХ в целом по группе (n=541) установлено транзиторное увеличение объема ВШ от 3,6 см³ до 3,8 см³ (ОИО_{макс} +5,6%) на сроке до 12 мес. с последующим уменьшением опухоли на дальнейших этапах наблюдения и максимальным уменьшением объема до 0,92 см³ (ОИО_{мин} -74,6%) на сроке ≥96 мес.

При этом у 323 пациентов (59,7%) из 541 было отмечено последовательное уменьшение ВШ. Исходный объем составил 3,8 см³ (ДИ95% 3,4-4,29). В данной подгруппе пациентов уменьшение объема опухоли отмечалось уже на сроке ≤12 мес. и сохранялось на всех последующих этапах наблюдения, с редукцией объема опухоли до 0,93 см³ (ОИО_{мин} -75,5%) на сроке ≥96 мес (Таблица 13).

Таблица 13 - Изменение медианы объема в подгруппе пациентов (n=323) без транзиторного увеличения ВШ

	Исход	≤12 мес.	12-24 мес.	24-36 мес.	36-48 мес.	48-60 мес.	60-72 мес.	72-84 мес.	84-96 мес.	96-108 мес.
Количество пациентов	323	101	184	170	107	78	72	27	32	21
Медиана объема, см ³	3,80	3,18	2,95	2,37	1,8	1,93	1,80	1,37	1,41	0,93
95% ДИ медианы объёма, см ³	от 3,40 до 4,29	от 2,50 до 4,08	от 2,11 до 3,55	от 1,80 до 3,12	от 1,49 до 2,55	от 1,82 до 2,80	от 1,55 до 2,48	от 0,82 до 1,84	от 0,90 до 2,20	от 0,66 до 2,30
Динамика ОИО, %		-16,8	-22,6	-37,8	-52,8	-49,3	-52,8	-64,0	-63,0	-75,6

У 218 (40,3%) пациентов после проведения СРХ было отмечено развитие псевдопрогрессии опухоли в процессе наблюдения. Исходный объем ВШ составил 3,42 см³ (ДИ95% 2,67-3,88). Увеличение объема опухоли начиналось на сроке ≤12 мес. Медиана максимального увеличения объема опухоли составила 5,2 см³ (95%

ДИ 3,75–6,10) и отмечена в диапазоне наблюдения 36-48 мес. (медиана 37,9 мес.). При дальнейшем наблюдении было отмечено уменьшение (редукция) объема опухоли с медианой объема 0,86 см³ (ОИО_{мин} -76,9%) на сроке ≥ 96 мес. (Таблица 14).

Таблица 14 - Динамика изменения объема опухоли в подгруппе пациентов (n=218) с псевдопрогрессией ВШ

	Исход	≤ 12 мес.	12-24 мес.	24-36 мес.	36-48 мес.	48-60 мес.	60-72 мес.	72-84 мес.	84-96 мес.	96-108 мес.
Количество пациентов	218	107	114	76	61	36	20	16	5	1
Медиана объема, см ³	3,42	4,94	4,65	4,94	5,20	3,42	3,20	3,32	2,90	0,86
95% ДИ медианы объёма, см ³	от 2,67 до 3,88	от 3,58 до 5,51	от 3,7 до 5,45	от 3,75 до 6,10	от 3,21 до 6,35	от 2,04 до 5,51	от 2,53 до 6,81	от 2,54 до 5,72	н/д	н/д
Динамика ОИО, %		+32,4	+24,7	+32,4	+39,4	-8,3	-14,2	-11,0	-22,3	-76,9

Таким образом установлено, что псевдопрогрессия ВШ после облучения, встречается в 40,3% случаев с началом в сроки <12 месяцев после СРХ и наблюдается до 48 мес. с последующим уменьшением объема на дальнейших этапах наблюдения.

Учитывая установленный факт транзиторного увеличения объема ВШ, проведен анализ частоты уменьшения объема ВШ ниже исходных значений на различных временных этапах наблюдения после проведения СРХ. Число пациентов, у которых объем ВШ после СРХ оставался выше исходных значений, было максимальным на сроке до 24 мес. и уменьшалось более чем в 2 раза на сроке после 24 мес. (Таблица 15).

Таблица 15 - Распределение пациентов в зависимости от конечного объема опухоли в сравнении с исходным объемом

	≤12 мес.	12–24 мес.	24–36 мес.	36–48 мес.	48–60 мес.	60–72 мес.	72–84 мес.	84–96 мес.	96–108 мес.
Объем ВШ ниже исходного	23	59	67	44	50	42	46	25	14
Объем ВШ выше исходного	12	33	24	19	10	8	5	1	0
Всего	35	92	91	63	60	50	51	26	14

Число пациентов после проведения СРХ с уменьшением объема ВШ ниже исходных значений было минимальным на сроке до 24 мес. и увеличивалось на последующих этапах наблюдения. Соотношение числа пациентов с уменьшением объема ниже исходных значений и псевдопрогрессией на сроке до 24 мес. составило 64,6% и 35,4%, а после 24 мес. - 81,1% и 18,9%, соответственно (Рисунок 22).

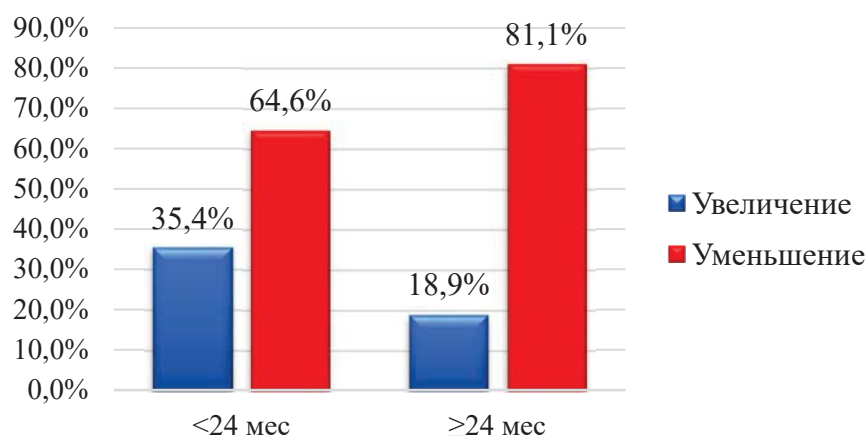


Рисунок 22 - Динамика объема ВШ относительно исходных значений в зависимости от времени наблюдения

Таким образом, установлено, что число пациентов с явлениями псевдопрогрессии длительностью более 24 месяцев после СРХ, составило 18,9% от общего числа пациентов с псевдопрогрессией.

Однако, в данном варианте анализа имеется неравномерность распределения наблюдений пациентов по срокам наблюдения, поэтому для более точной оценки

динамики изменения объема ВШ после СРХ в дальнейший анализ особенностей псевдопрогрессии отобраны 225 пациентов, у которых было ≥ 3 контрольных МРТ. В этой подгруппе пациентов псевдопрогрессия после проведения СРХ наблюдалась у 135 (60%) пациентов. Медиана исходного объема ВШ в подгруппе с псевдопрогрессией ВШ составила 3,7 см³ и статистически значимо была ниже аналогичной медианы объема в подгруппе с прогрессирующим уменьшением ВШ после СРХ ($p=0,0013$). В подгруппе с псевдопрогрессией ВШ пик увеличения ($\text{ОИО}_{\text{макс}} +53,4\%$) отмечен на сроке 24,1 мес., в то время как в подгруппе ВШ с прогрессирующим уменьшением уже на сроке 12,6 мес. отмечено уменьшение объема ($\text{ОИО} -17,8\%$). На момент последнего наблюдения $\text{ОИО}_{\text{мин}}$ в подгруппе с прогрессирующим уменьшением и в подгруппе с псевдопрогрессией ВШ составило -64,2% и -4,4%, соответственно ($p < 0,0001$) (Таблица 16).

Таблица 16 - Волюметрическая оценка ВШ (n=225) после СРХ в подгруппах пациентов с наличием и отсутствием транзиторного увеличения объема опухоли

	Исходный объем ВШ, см ³	Максимальное изменение объема, см ³	Сроки макс. изменения объема, мес.	Динамика $\text{ОИО}_{\text{макс}}$, $\pm\%$	Объем ВШ на момент последнего наблюдения, см ³	Сроки последнего наблюдения, мес.	Динамика $\text{ОИО}_{\text{мин}}$, $\pm\%$
Прогрессирующее уменьшение (n=90)	5,20	3,57	12,6	-17,8	1,4	73,5	-64,2
Псевдопрогрессия (n=135)	3,70	5,55	24,1	53,4	2,7	62,3	-4,4
Значимость	$p=0,0013$	$p=0,0002$	$p=0,0001$	$p<0,0001$	$p<0,0001$	$p=0,0027$	$p<0,0001$

Таким образом, результаты проведенного анализа группы пациентов с наличием 3 и более контрольных наблюдений подтвердили наличие постлучевой псевдопрогрессии ВШ, которая характеризуется увеличением объема на сроке до 24 месяцев с последующим уменьшением объема ВШ на дальнейших этапах наблюдения.

Дальнейший анализ группы пациентов с псевдопрогрессией ВШ показал значительную гетерогенность значений объема на момент последнего наблюдения (диапазон 0,11–16,54 см³) и сроков наступления максимального увеличения объема (диапазон 3,6–11,17 мес.), что определило необходимость отдельного анализа подгруппы пациентов с псевдопрогрессией ВШ.

При анализе результатов подгруппы пациентов с псевдопрогрессией (n=135) установлено, что у 75 (55,5%) пациентов на момент последнего наблюдения медиана объема опухоли составила 1,7 см³ (ОИО_{мин} -41,8%), в то время как у 60 (44,5%) пациентов медиана объема опухоли на момент последнего наблюдения составила 5,3 см³ (ОИО_{мин} +52,4%) (p<0,0001). Кроме того, в подгруппах пациентов с уменьшением или увеличением объема ВШ в сравнении с исходным значением время достижения максимального увеличения объема опухоли составило 12,9 и 35,9 мес. соответственно (p<0,0001) (Таблица 17).

Таблица 17 - Волюметрическая оценка псевдопрогрессии ВШ (n=135) после радиохирургического лечения в зависимости от состояния опухоли на момент последнего наблюдения

Изменение ВШ	Исходный объем ВШ, см ³	Максимальное изменение объема, см ³	Сроки максимального изменения объема, мес.	Динамика ОИО _{макс} , ±%	Объем ВШ на момент последнего наблюдения, см ³	Сроки последнего наблюдения, мес.	Динамика ОИО _{мин} , ±%
Уменьшение объема ВШ ниже исходного (n=75)	3,97	5,11	12,9	28,9	1,70	69,5	-41,8
Увеличение объема ВШ выше исходного (n=60)	3,38	6,47	35,9	69,1	5,30	49,9	52,4
Значимость	p=0,4397	p=0,1409	p<0,0001	p<0,0001	p<0,0001	p=0,0001	p<0,0001

При этом, время последнего наблюдения в подгруппе пациентов с уменьшением объема ВШ ниже исходных значений на момент последнего наблюдения составило 69,5 мес., в то время как в подгруппе пациентов с увеличением объема ВШ этот показатель был 49,9 мес., т.е. на 19,6 мес. меньше, ($p=0,0001$) (Рисунок 23). Следовательно, показатели объема опухоли на момент последнего наблюдения зависят от продолжительности наблюдения, а также от времени достижения максимального увеличения объема (раннее или позднее), поскольку для уменьшения опухоли в случае её позднего увеличения требуется более длительное время.

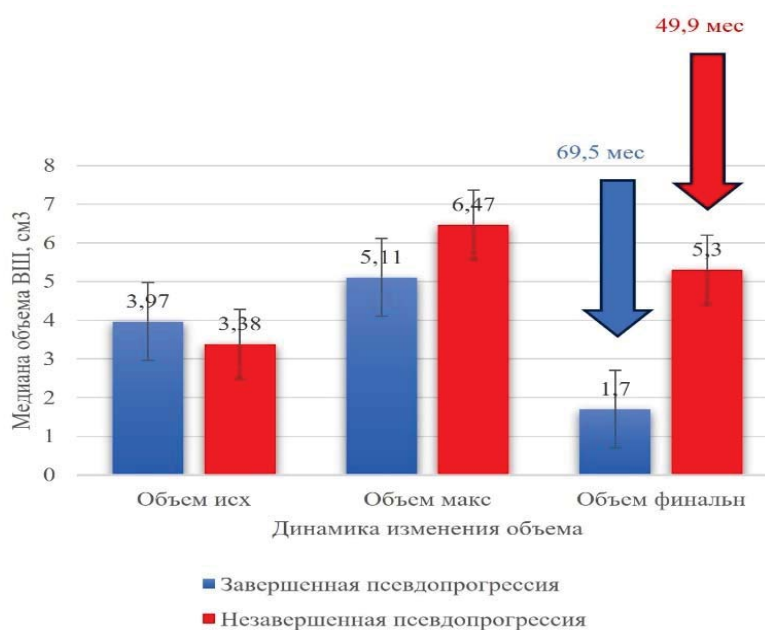


Рисунок 23 - Зависимость финального объема ВШ от времени наблюдения псевдопрогрессии

Таким образом, в подгруппе пациентов с псевдопрогрессией ВШ после СРХ выявлены независимые подгруппы пациентов, различающиеся по динамике изменения объема опухоли (уменьшение или увеличение в сравнении с исходным значением) на момент последнего наблюдения и сроком достижения (ранний или поздний) максимальных значений увеличения ВШ.

Для уточнения этих данных проведен дополнительный анализ динамики объема ВШ в зависимости от сроков наступления псевдопрогрессии ВШ после СРХ (Таблица 18).

Таблица 18 - Волнометрическая оценка ВШ (n=135) после радиохирургического лечения в зависимости от сроков наступления псевдопрогрессии

Изменение ВШ на момент последнего наблюдения	Исходный объем ВШ, см ³	Максимальное изменение объема, см ³	Сроки максимального изменения объема, мес.	Динамика ОИО _{макс} , ±%	Объем ВШ на момент последнего наблюдения, см ³	Сроки последнего наблюдения, мес.	Динамика ОИО _{мин} , ±%
Увеличение ВШ до 24 мес. (n=63)	3,97	5,50	11,7	+27,6	1,95	61,25	-41,2
Увеличение ВШ после 24 мес. (n=72)	3,17	5,85	38,1	+65,1	3,80	64,61	+27,9
Значимость	p=0,4260	p=0,4183	p<0,0001	p=0,0001	p=0,0018	p=0,3647	p<0,0001

Анализ результатов показал, что у 63 (46,6%) из 135 пациентов увеличение объема произошло на сроке до 24 мес., с медианой развития 11,7 мес., в то время как у 72 (53,4%) пациентов время увеличения ВШ наступило после 24 мес. от момента проведения СРХ с медианой наступления 38,1 мес. ($p<0,0001$). При этом, при сопоставимых сроках последнего наблюдения после проведения СРХ ($p=0,3647$) только у 12 (19%) из 63 пациентов с развитием псевдопрогрессии ВШ на сроке до 12 мес. на момент последнего наблюдения объем опухоли был выше исходного, в то время как в группе пациентов с максимальным увеличением объема ВШ после 24 мес. у 48 (66,6%) из 72 пациентов объем ВШ на момент последнего наблюдения был выше исходного. Дополнительно проведен анализ частоты уменьшения объема ВШ в зависимости от времени наблюдения после максимального увеличения ВШ. Установлено, что после момента максимального увеличения ВШ объем опухоли сохранялся выше исходных значений в 15%, 10% и 9,4% на сроке 36, 48 и 60 месяцев, соответственно.

Таким образом, при развитии постлучевой псевдопрогрессии подтверждена зависимость уменьшения объема ВШ на момент последнего наблюдения ниже исходных значений от длительности наблюдения после развития максимального

увеличения опухоли. Минимально необходимый срок наблюдения составляет 60 месяцев.

Кроме этого, дополнительно выявлено 11 (3,4%) случаев отсроченного развития псевдопрогрессии ВШ среди 323 пациентов с прогрессирующим уменьшением опухоли после СРХ. В этой группе пациентов преобладали женщины (10 из 11) молодого и среднего возраста. Распределение опухолей по строению соответствовало таковому в общей выборке, т.е. преобладали шванномы 1-го и 2-го типа. У всех пациентов на момент первого доступного МРТ-контроля отмечено достоверное уменьшение опухоли. Псевдопрогрессия отмечена преимущественно в интервале наблюдения 24-36 месяцев, но диапазон составил от 12 до 72 мес. В 9 случаях из 11 (81,8%) обратное развитие опухоли отмечено в течение последующих 12 мес наблюдения, в 2 случаях – в течение 24 мес наблюдения. Во всех случаях на момент последнего МРТ-контроля отмечено достоверное уменьшение объема опухоли (Рисунок 24).

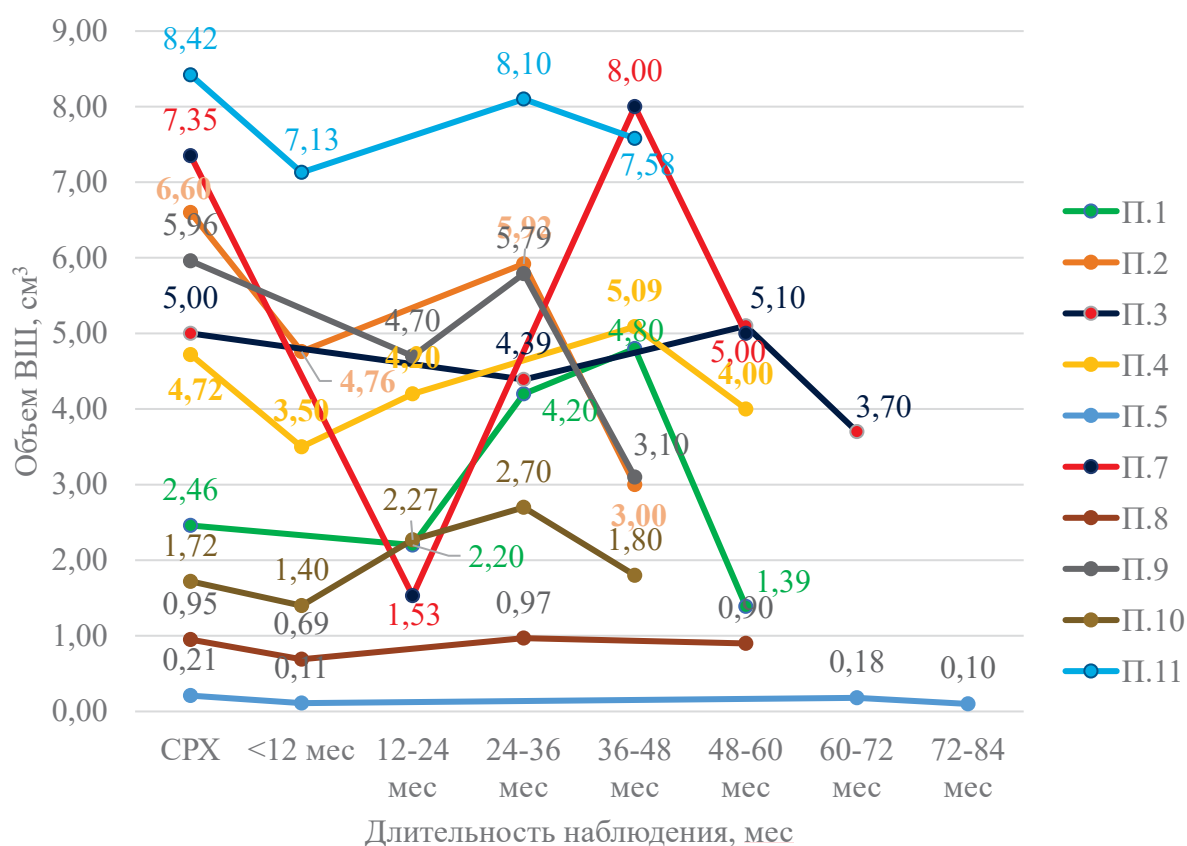


Рисунок 24 - Динамика изменения объема опухоли у пациентов с отсроченным развитием псевдопрогрессии ВШ

В двух последних представленных случаях уменьшение опухоли установлено на момент проведения повторной СРХ. Таким образом, в данной выборке атипичная псевдопрогрессия имела только короткое течение, но малое количество случаев не позволяет судить об этом достоверно (Приложение Б).

Таким образом установлено, что в большинстве случаев для псевдопрогрессии ВШ характерно типичное начало развития после проведения облучения, но в редких случаях возможно атипичное (отсроченное) развитие псевдопрогрессии у пациентов с прогрессирующим уменьшением опухоли.

В целом, во всей группе пациентов ($n=541$) не выявлено ни одного случая повторного развития псевдопрогрессии.

Факторы прогноза псевдопрогрессии ВШ после СРХ

В анализ факторов, влияющих на развитие псевдопрогрессии ВШ после СРХ включены данные 225 пациентов, перенесших радиохирургическое лечение, у которых были доступны 3 и более контрольных МРТ-исследования.

Из них у 135 (60%) пациентов отмечена псевдопрогрессия ВШ, а у 90 (40%) прогрессирующее уменьшение объема ВШ на всех этапах наблюдения. Медиана времени наступления максимального увеличения ВШ после СРХ в данной выборке составила 44,9 месяцев (95%ДИ 37,3 - 52,53). Частота развития псевдопрогрессии ВШ на сроке 24 и 48 мес. составила 28% и 52%, соответственно.

Для оценки прогностического значения в анализ включены следующие клинические факторы: пол пациентов, возраст на момент проведения радиохирургии, строение опухоли, размеры опухоли (по Hasegawa), ранее проведенное микрохирургическое удаление опухоли.

Псевдопрогрессия отмечена у женщин в 60,2%, а у мужчин в 39,2% случаев ($p=0,0165$) (Рисунок 25). Статистически значимое различие частоты псевдопрогрессии опухоли у женщин и мужчин сохранялось в многофакторном анализе ($p=0,0257$). При этом у 80% женщин и у 90% мужчин максимальное увеличение опухоли отмечено в интервале 12-24 месяцев с последующим уменьшением объема.

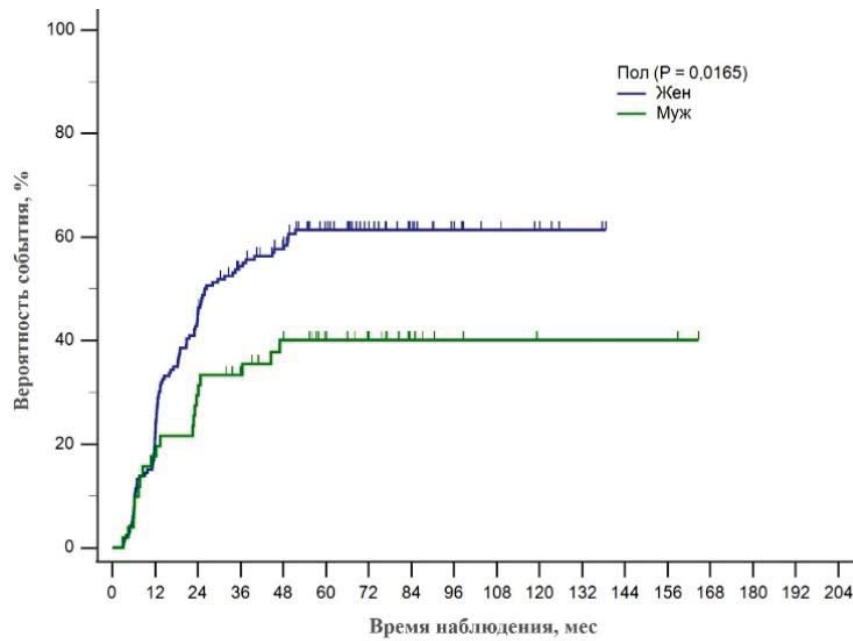


Рисунок 25 - Развитие псевдопрогрессии у пациентов с ВШ после радиохирургии в зависимости от пола (график Каплана-Майера)

При анализе частоты транзиторного увеличения ВШ в зависимости от строения опухоли установлено, что 1-й тип ВШ характеризуется более высокой частотой развития транзиторного увеличения.

Псевдопрогрессия отмечена у 71 (52,6%) пациента с ВШ 1-го типа, у 51 (37,8%) – 2-го типа и у 13 (9,6%) – 3-го типа ($p=0,0171$). При этом риск развития псевдопрогрессии ВШ 2-го и 3-го типа ниже, чем опухолей 1-го типа на 13,1% и 67,3%, соответственно (Рисунок 26).

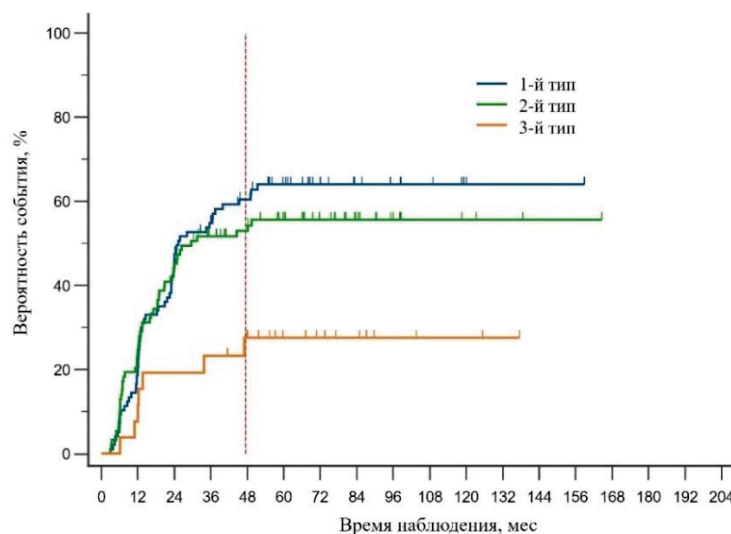


Рисунок 26 - Развитие псевдопрогрессии у пациентов с ВШ после радиохирургии в зависимости от строения опухоли (график Каплана-Майера)

При сравнении динамики псевдопрогрессии ВШ 1-го, 2-го и 3-го типа выявлено достоверное отличие между 1-м и 2-м типом (t -test, $p < 0,00001$). Достоверная разница между 1-м и 3-м типом (t -test, $p = 0,148$), а также между 2-м и 3-м типами (t -test, $p = 0,794$) не выявлена ввиду недостаточного количества наблюдений ВШ 3-го типа, но общий тренд кривых указывает на вероятное наличие отличий, особенно на 2-м и 4-м году наблюдения (Рисунок 27).

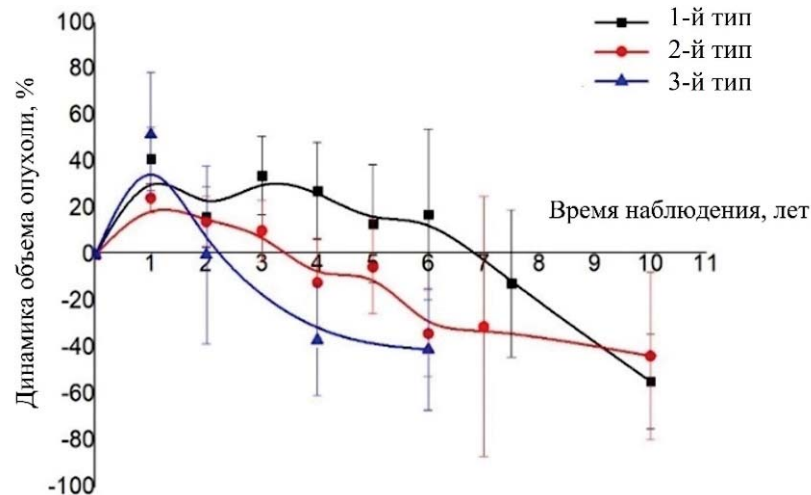


Рисунок 27 - Динамика псевдопрогрессии ВШ в зависимости от строения опухоли

Установлена достоверная разница общей динамики постлучевых изменений между 1-м и 2-м типом ВШ ($p < 0,00001$), между 1-м и 3-м типом ВШ ($p < 0,00001$), между 2-м и 3-м типом ВШ ($p < 0,00001$). При этом динамика изменения солидных опухолей отличается как по степени увеличения, так и по продолжительности (Рисунок 28).

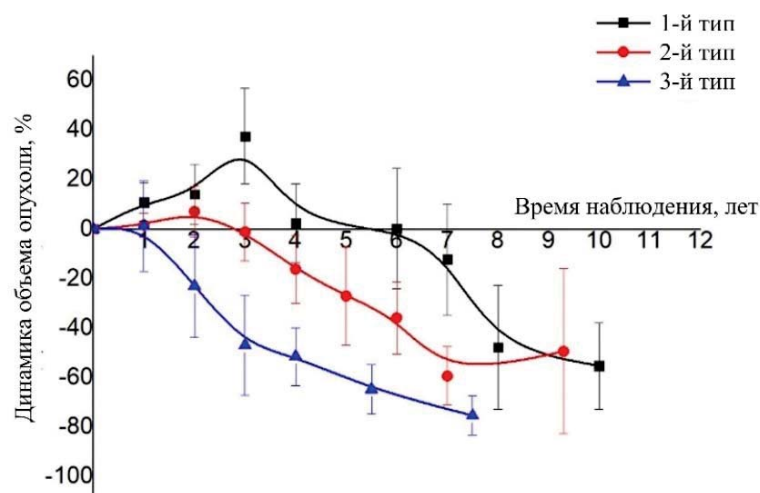


Рисунок 28 - Общая динамика постлучевых изменений ВШ в зависимости от строения опухоли

При оценке пациентов с учетом наличия факторов риска по баллам, где пол соответствует: 0 – мужской, 1 – женский, а строение опухоли соответствует: 0 – ВШ 3-го типа, 1 – ВШ 2-го и 2 – ВШ 1-го типа, отмечается разница в развитии псевдопрогрессии, с меньшим риском развития псевдопрогрессии у пациентов с оценкой 0 баллов и наибольшим риском у пациентов с оценкой 2 балла (Таблица 19).

Таблица 19 - Вероятность развития псевдопрогрессии ВШ после СРХ

Баллы	Количество пациентов	Абсолютное число псевдопрогрессии	Относительное число псевдопрогрессий	Баллы		
				0	1	2
0	32	14	43,8%	-	-	p=0,055
1	103	56	54,4%	p=0,061	-	-
2	90	65	72,2%	-	p=0,005	-

Ввиду недостаточного количества пациентов с оценкой 0 баллов не установлено достоверной разницы с группами пациентов с оценкой 1 и 2 балла, но имеется отчетливый тренд (Рисунок 29).

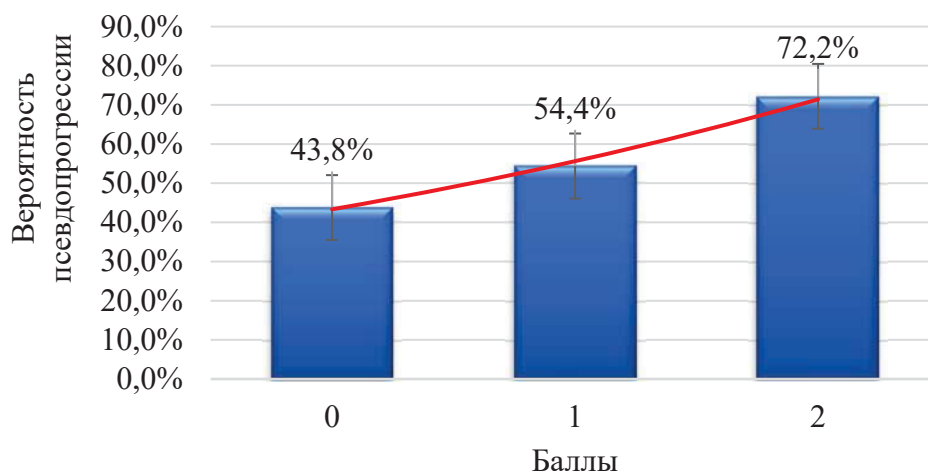


Рисунок 29 - Тренд повышения вероятности развития псевдопрогрессии в зависимости от балльной оценки

Достоверная разница ($p=0,0013$) в частоте возникновения псевдопрогрессии установлена между группами пациентов с оценкой 0-1 балл (мужчины и женщины

с кистозными опухолями 3 типа) и пациентов с оценкой 2 балла (женщины с солидными ВШ) (Таблица 20).

Таблица 20 - Сравнение риска развития псевдопрогрессии ВШ после СРХ

Баллы	Количество пациентов	Абсолютное число псевдопрогрессии	Относительное число псевдопрогрессий	Достоверность
0-1	135	70	51,9%	p=0,0013
2	90	65	72,2%	

Статистически значимого различия частоты транзиторного увеличения ВШ в зависимости от возраста пациентов не установлено ($p=0,6134$), но имеется тренд снижения частоты псевдопрогрессии в группе пожилого и старческого возраста на 30,4% в сравнении с группами более молодого возраста ($p=0,0567$) (Рисунок 30).

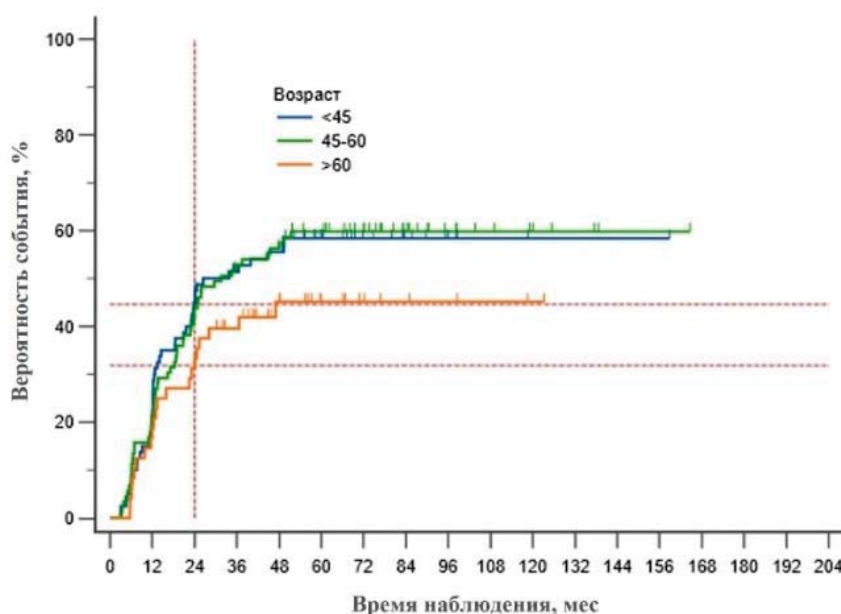


Рисунок 30 - Развитие постлучевой псевдопрогрессии после радиохирургии в зависимости от возраста пациентов (график Каплана-Майера)

Псевдопрогрессия отмечена у 78 (59,1%) пациентов с ВШ малого и среднего размера (Hasegawa A и B) и у 57 пациентов (40,9%) крупного размера (Hasegawa C и D), соответственно ($p=0,561$). Частота псевдопрогрессии ВШ малого и среднего размера была на 10% выше, чем опухолей крупного размера ($p=0,229$). Не установлено влияния исходного объема опухоли на развитие псевдопрогрессии (Рисунок 31).

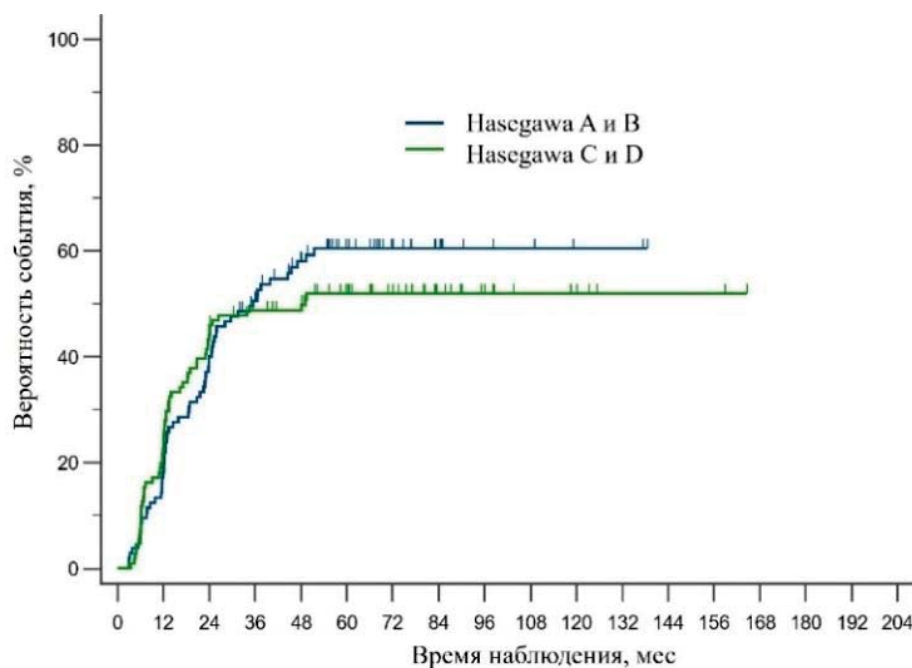


Рисунок 31 - Развитие постлучевой псевдопрогрессии после СРХ в зависимости от исходных размеров ВШ (график Каплана-Майера)

Волюметрические показатели ВШ у пациентов без МХ и после МХ были эквивалентны и статистически значимо не различались. Псевдопрогрессия была отмечена у 80 (59,3%) пациентов без МХ и у 55 (40,7%) пациентов после МХ. Риск развития псевдопрогрессии у пациентов после МХ на 18,6% ниже, чем у пациентов без МХ, но разница не достоверная ($p=0,079$) (Рисунок 32).

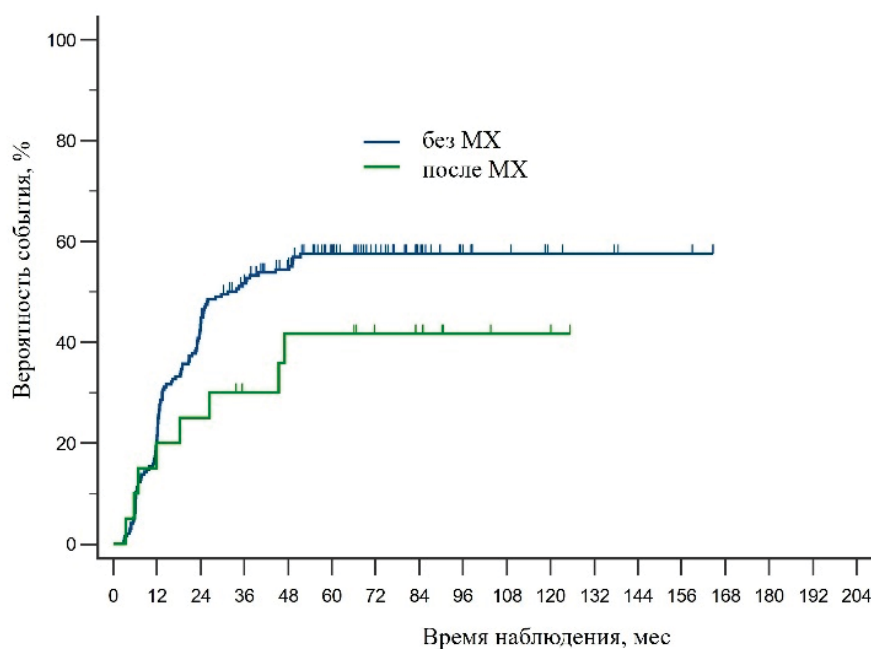


Рисунок 32 - Развитие постлучевой псевдопрогрессии после радиохирургии в зависимости наличия МХ в анамнезе (график Каплана-Майера)

Редукция объема ВШ ниже исходного была достигнута у 80,8% пациентов группы без МХ и у 73,8% группы после МХ, без достоверной разницы значений $OIO_{\text{макс}}$ и $OIO_{\text{мин}}$ между группами ($p=0,5181$) (Таблица 21).

Таблица 21 - Волюметрическая оценка ВШ в группе пациентов с предшествующей МХ и без нее

	Исходный объем ВШ, см ³	Максимальное изменение объема, см ³	Сроки максимального изменения объема, мес	$OIO_{\text{макс}}, \pm\%$	Объем ВШ на момент послед него наблюдения, см ³	Срок последнего наблюдения, мес.	$OIO_{\text{мин}}, \pm\%$
Без МХ (n=69)	3,95	4,10	13,9	+5,4	1,69	69,4	-42,7
После МХ (n=156)	4,66	5,07	16,7	+8,9	1,85	69,7	-39,7
Значимость	p=0,3556	p=0,1601	p=0,8118	p=0,5181	p=0,2610	p=0,7147	p=0,5181

Таким образом, пол пациентов и строение опухоли установлены как значимые факторы риска развития транзиторного увеличения ВШ после проведения СРХ.

Кистозное строение ВШ (опухоли 3-го типа) определяет достоверно более редкое развитие псевдопрогрессии и более благоприятное течение как по степени увеличения опухоли, так и по его продолжительности.

Не установлено достоверной зависимости волюметрических показателей ВШ после проведения СРХ от возраста, исходного размера опухоли и проведенной ранее МХ.

Безрецидивная выживаемость после СРХ

Безрецидивная выживаемость (БРВ) для всей группы пациентов (n=541) составила 89,6% и 84,9% через 5 и 8 лет, соответственно (Рисунок 33).

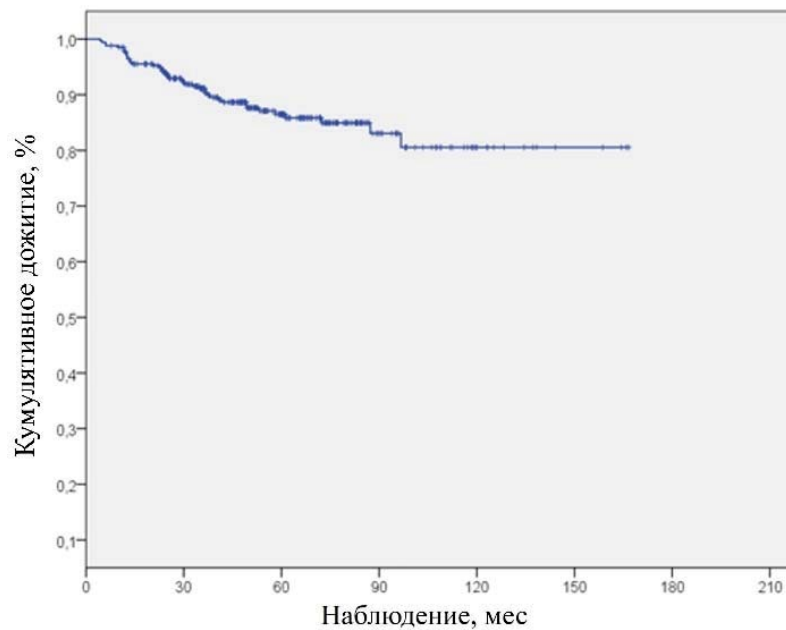


Рисунок 33 - Безрецидивная выживаемость пациентов (n=541) с ВШ после СРХ (график Каплана-Майера)

Таким образом, в целом в группе ВШ выявлен высокий уровень БРВ после СРХ. В подгруппах пациентов без МХ и после МХ 5-летняя БРВ составила 92,2% и 89,7%, 8-летняя – 87,1% и 86,3%, соответственно ($p=0,71$, *log Rank test*). В подгруппе пациентов без псевдопрогрессии и в подгруппе с псевдопрогрессией 5-летняя БРВ составила 95,0% и 92,1%, 8-летняя – 89,2% и 89,5%, соответственно ($p=0,67$, *log Rank test*). Не установлено влияния псевдопрогрессии и ранее перенесенной МХ на безрецидивную выживаемость.

БРВ в группе ВШ 1-го типа составила через 5 и 8 лет 80,0% и 76,4%, соответственно. В группе ВШ 2-го типа БРВ через 5 и 8 лет составила 87,1% и 76,3%, соответственно. Достоверных отличий в БРВ между 1-м и 2-м типами не выявлено ($p=0,43$, *log Rank test*). БРВ в группе ВШ 3-го типа через 5 и 8 лет составила 97,1% и 97,1%, соответственно. При этом различие БРВ между 1-м и 3-м типом было высокодостоверным ($p=0,022$, *log Rank test*), и отмечена тенденция к достоверной разнице БРВ между 2-м и 3-м типом ВШ ($p=0,056$, *log Rank test*) (Рисунок 34).

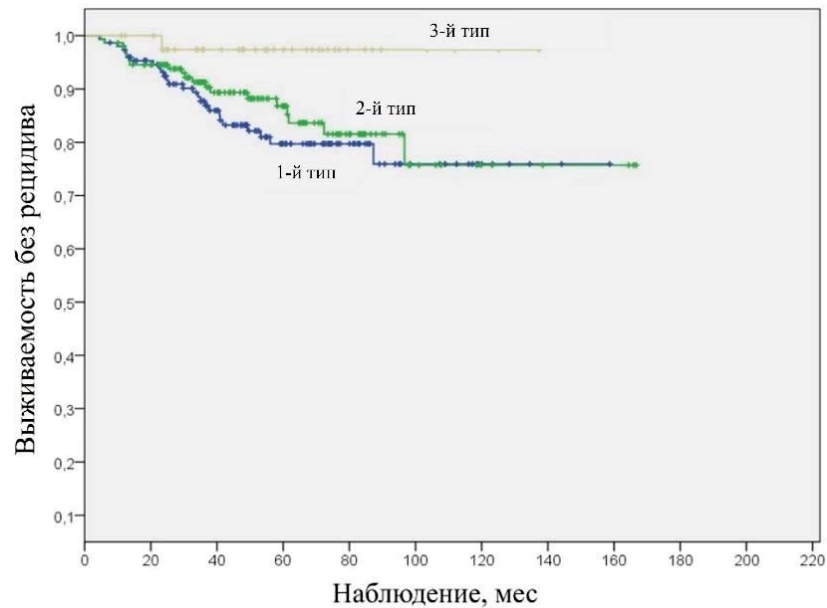


Рисунок 34 - Безрецидивная выживаемость после СРХ ВШ различного строения (график Каплана-Майера)

Таким образом, СРХ ВШ и солидного, и кистозного строения определяет высокие показатели безрецидивной выживаемости, а ВШ 3-го типа можно рассматривать как наиболее прогностически благоприятный вариант для проведения СРХ.

3.3 Анализ экспрессии рецепторов эстрогена и прогестерона в ВШ

Учитывая более частое развитие псевдопрогрессии у женщин в сравнении с мужчинами, для проверки гипотезы возможного влияния на данный процесс гормональных факторов, дополнительно проведено иммуногистохимическое исследование уровня экспрессии рецепторов эстрогена (ER) и прогестерона (PR) в биопсийном материале 240 пациентов с ВШ, оперированных в НМИЦ нейрохирургии им. ак. Н.Н. Бурденко с 2018 по 2021 гг. Экспрессию ER и PR оценили в ВШ у мужчин (n=120) и женщин (n=120) в трех возрастных подгруппах, по классификации ВОЗ: молодой возраст (18-44 лет), средний возраст (45-59 лет) и пожилой возраст (60-79 лет). Каждая подгруппа включала по 40 пациентов. В данной когорте не было пациентов после СРХ.

Иммуногистохимическое исследование проведено с использованием формализованных производителем протоколов исследования на иммуноштейнере

Ventana BenchMarkt Ultra с антителами Ventana anti-Estrogen Receptor ER SP1 Rabbit monoclonal primary antibody и Ventana anti-Progesteron Receptor PR 1E2 Rabbit monoclonal primary antibody (Рисунок 35).

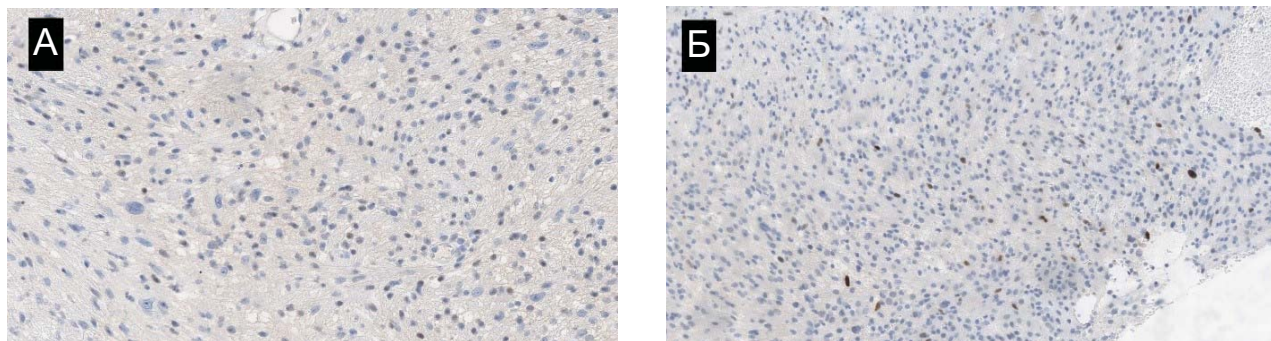


Рисунок 35 - Иммуногистохимическое исследование. А - экспрессия ER (увелич. x100); Б - экспрессия PR (увелич. x100)

Позитивным результатом признавалось ядерное окрашивание. В этой серии ядерное окрашивание отмечено в 22,5% ядер (Таблица 22).

Таблица 22 - Частота встречаемости экспрессии PR и ER в исследуемой группе

Экспрессия	Мужчины, n=120			Женщины, n=120		
	18-44 (n=40)	45-59 (n=40)	≥60 (n=40)	18-44 (n=40)	45-59 (n=40)	≥60 (n=40)
PR	4 (10,0%)	20 (50,0%)	5 (12,5%)	11 (27,5%)	9 (22,5%)	1 (2,5%)
ER	0	0	1 (2,5%)	2 (5,0%)	1 (2,5%)	0

Установлено, что экспрессия ER одинаково редко встречается у женщин и мужчин ($p=0,3143$). Экспрессия прогестерона выявлена у 29 (24,2%) мужчин и 21 (17,5%) женщины ($p=0,2875$).

Таким образом, при общем сравнении результатов экспрессии ER и PR не выявлено достоверной разницы между мужчинами и женщинами.

У мужчин отмечено преобладание уровня экспрессии PR в средней возрастной подгруппе, а между группами молодого и пожилого возраста достоверной разницы не установлено (Таблица 23).

Таблица 23 - Сравнение встречаемости экспрессии PR между возрастными подгруппами у мужчин

Возраст, лет	18-44	45-59	≥60
18-44	-	p=0,0001	-
45-59	-	-	p=0,0003
≥60	p=0,7251	-	-

У женщин не отмечено разницы в уровне экспрессии PR между молодым и средним возрастом, но установлена достоверная разница с пожилым возрастом (Таблица 24). Установлено, что экспрессия PR достоверно выше у мужчин, чем у женщин, в молодом и среднем возрасте, а в пожилом возрасте разница не выявлена (Таблица 25).

Таблица 24 - Сравнение встречаемости экспрессии PR между возрастными подгруппами у женщин

Возраст, лет	18-44	45-59	≥60
18-44	-	p=0,6078	-
45-59	-	-	p=0,0290
≥60	p=0,0087	-	-

Таблица 25 - Сравнение встречаемости экспрессии PR между мужчинами и женщинами в одинаковых возрастных подгруппах

	Женщины 18-44 лет	Женщины 45-59 лет	Женщины ≥60 лет
Мужчины 18-44 лет	p=0,0463	-	-
Мужчины 45-59 лет	-	p=0,0110	-
Мужчины ≥60 лет	-	-	p=0,2382

Таким образом, выявлена вариабельность экспрессии PR в зависимости от возраста, а также преобладание этого показателя у мужчин в молодом и среднем возрасте и отсутствие различий у пожилых пациентов обоего пола.

Следовательно, учитывая статистически более частую экспрессию рецепторов прогестерона у мужчин в молодом и среднем возрасте - с одной стороны, и более редкую встречаемость псевдопрогрессии у мужчин, чем у женщин - с другой, можно сделать предположение о возможном влиянии прогестерона на частоту развития псевдопрогрессии ВШ после СРХ.

3.4 Динамика клинической симптоматики у пациентов с ВШ

Динамика дисфункции V и VII черепных нервов

У пациентов без псевдопрогрессии отмечен регресс онемения в лице уже на момент первого МРТ-контроля и уменьшения опухоли, в то время как на фоне псевдопрогрессии отмечена тенденция к первичному развитию или прогрессированию симптомов раздражения или недостаточности функции V или VII черепных нервов (Таблица 26).

Таблица 26 - Распределение симптомов дисфункции V и VII черепных нервов у пациентов в зависимости от наличия или отсутствия псевдопрогрессии

	Симптомы	Без микрохирургии (n=99)		После микрохирургии (n=29)			
		Без псевдопрогрессии (n=38)	С псевдопрогрессией (n=61)		Без псевдопрогрессии (n=12)	С псевдопрогрессией (n=17)	
			Пик увеличения	Последний контроль		Пик увеличения	Последний контроль
V нерв	Гипестезия лица:						
	регресс	8	-	7	3	-	3
	стабилизация	-	1	2	4	5	5
	усиление/появление	-	8	-	-	3	-
	Тригеминальная невралгия	-	5	-	-	2	-
VII нерв	Парез мимических мышц:						
	2-3 балла по Х-Б	-	2	-	4	6	6
	4-6 балла по Х-Б	-	1	1	5	6	6
	Гемифациальный спазм	-	5	-	-	1	-

После СРХ ирритация V и VII черепных нервов в виде тригеминальной невралгии и гемифациального спазма, отмечена у 7 (5,5%) и 6 (4,7%) пациентов, соответственно. Ирритация развивалась только у пациентов с псевдопрогрессией на фоне увеличения опухоли. Этим пациентам проведена терапия антиконвульсантами (карбамазепин, габапентин), на фоне которой и последующего уменьшения опухоли удалось полностью купировать симптоматику у 9 (69,2%) пациентов: 3 - с тригеминальной невралгией и 6 - гемифациальным спазмом. В 4 случаях, в связи с фармакорезистентным течением тригеминальной невралгии, проведено частичное удаление опухоли для декомпрессии корешка тройничного нерва.

В подгруппе пациентов без МХ развитие дисфункции V и VII черепных нервов отмечено только на фоне псевдопрогрессии (Рисунок 36).

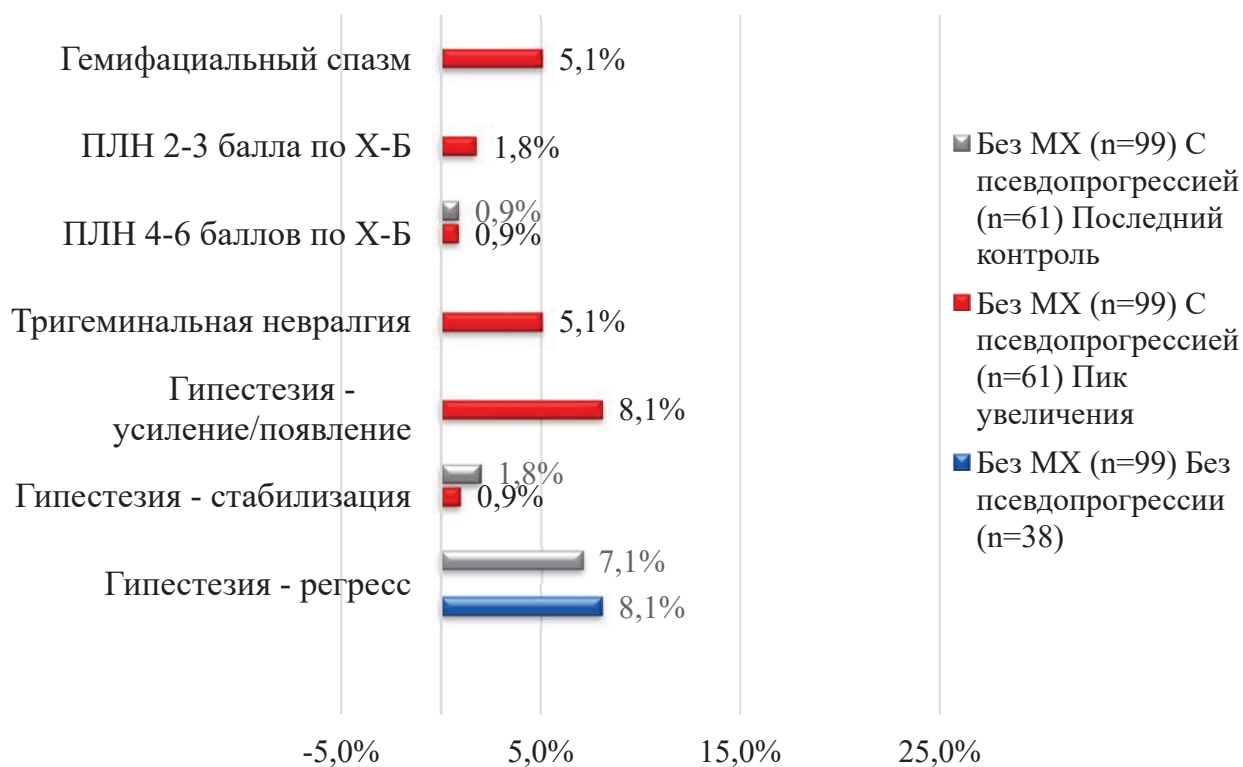


Рисунок 36 - Динамика дисфункции V и VII черепных нервов после СРХ в подгруппе без МХ

Аналогичным образом на пике увеличения отмечено появление неврологических симптомов в подгруппе после МХ (Рисунок 37).

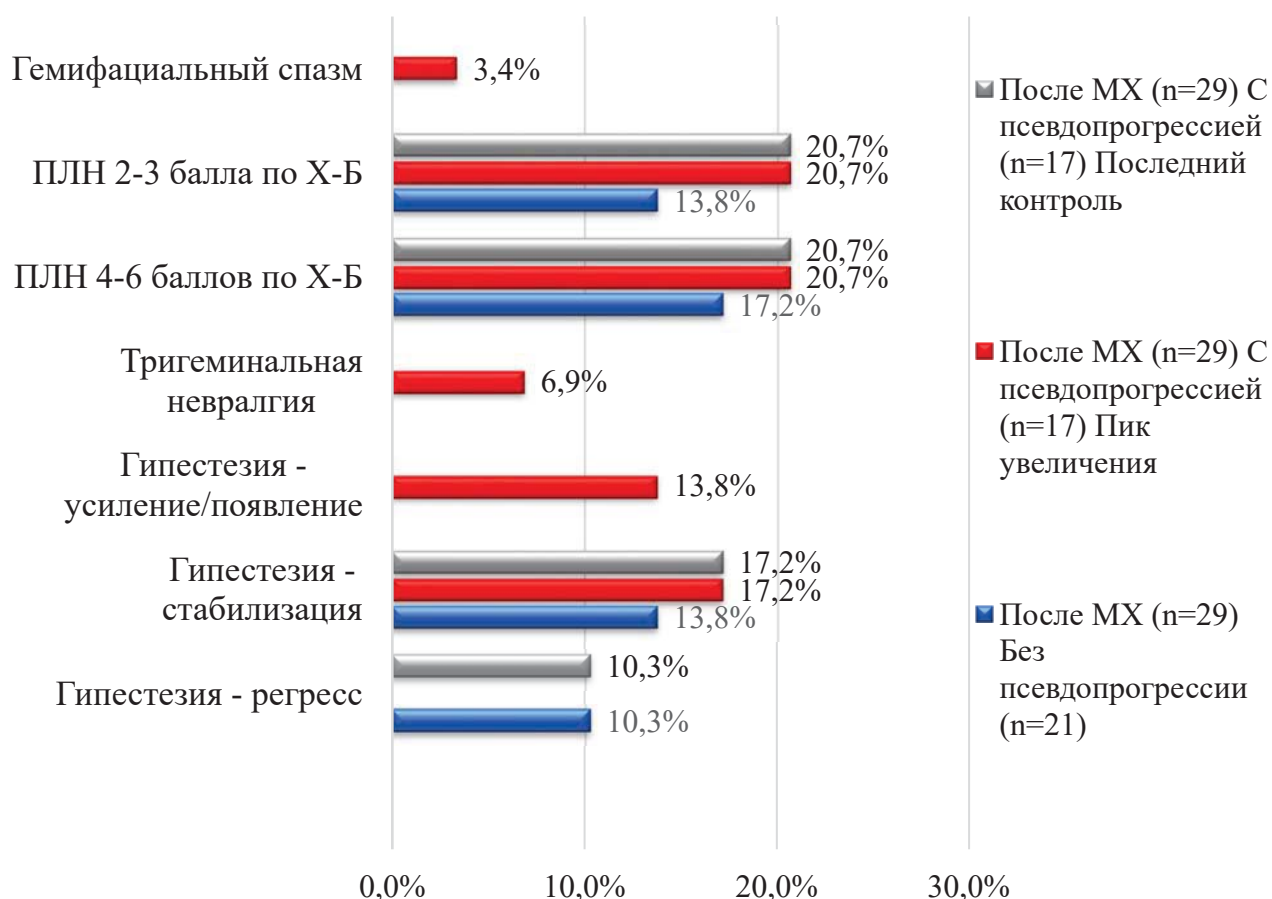


Рисунок 37 - Динамика дисфункции V и VII черепных нервов после СРХ в подгруппе после МХ

В обеих группах отмечен сходный уровень ирритативных симптомов после СРХ. В отличие от подгруппы без МХ в подгруппе после МХ не отмечено пареза лицевого нерва *de novo*.

Таким образом, из 128 пациентов исходно мимическая дисфункция отсутствовала у 107 пациентов, возникла *de novo* в 3 случаях, но стойкий характер имела только в 1 случае (0,9%).

Усугубление неврологической симптоматики во всех случаях произошло на фоне постлучевой псевдопрогрессии, а восстановление функции отмечено на фоне редукции опухоли, что свидетельствует о связи данных симптомов с увеличением объема ВШ.

Отдельно проанализирована динамика симптомов среди пациентов с различным течением псевдопрогрессии (n=78). Из 78 пациентов в 60 (76,9%) наблюдениях отмечена короткая псевдопрогрессия, а в 18 (23,1%) случаях –

затяжная (Приложение В).

На пике увеличения объема ВШ отмечена отчетливая тенденция к усилению симптоматики, в т.ч. развитие ирритации V и VII черепных нервов.

На момент последнего МРТ-контроля и неврологического осмотра регресс или стабилизация симптомов на исходном уровне отмечены в обеих подгруппах пациентов как с короткой, так и с затяжной псевдопрогрессией.

Динамика дисфункции V и VII черепных нервов проанализирована также в зависимости от исходной стадии роста опухоли (Таблица 27).

Таблица 27 - Распределение неврологических симптомов на момент последнего контроля в зависимости от исходной стадии роста опухоли

	Hasegawa A+B (n=82)		Hasegawa C+D (n=46)	
	Нет ПП	ПП	Нет ПП	ПП
Гипестезия лица:				
- регресс	2	-	-	8
- стабилизация	-	1	-	7
- усиление/появление	-	1	-	-
Тригеминальная невралгия	-	-	-	-
ПЛН 2-3 балла по Х-Б	1	-	3	3
ПЛН 4-6 баллов по Х-Б	4	-	6	-
Гемифациальный спазм	-	-	-	-

На пике псевдопрогрессии выявлена отчетливая тенденция к нарастанию симптомов выпадения функции V и VII черепных нервов в группе крупных ВШ (стадия С и D по Hasegawa), а также появление в этих группах ирритации V и VII черепных нервов. Недостаточность VII черепного нерва de novo отмечена у пациентов с ВШ стадии С по Hasegawa. Усугубления данной симптоматики в группе после МХ не отмечено. Достоверное преобладание дисфункции было установлено в группе крупных ВШ (стадия С и D по Hasegawa) в сравнении с ВШ мелкого и среднего размера (стадия А и В по Hasegawa) ($p<0,001$). На фоне последующего уменьшения объема ВШ в первую очередь регрессировала ирритация VII черепного нерва, в то время как ирритация V черепного нерва имела

тенденцию к более стойкому течению, что потребовало хирургической декомпрессии корешка V черепного нерва в 4 случаях. Сохранялось стабильное нарушение мимики у всех пациентов после МХ, вне зависимости от исходных размеров опухоли.

Таким образом, динамика симптомов дисфункции V и VII черепных нервов прямо зависит от исходных размеров ВШ и развития постлучевой псевдопрогрессии. Не выявлено зависимости возникновения дисфункции V и VII черепных нервов после СРХ в связи с полом, возрастом и стороной расположения опухоли.

Динамика дисфункции VIII черепного нерва после СРХ

На момент последнего контроля после СРХ отмечено снижение частоты субъективного ушного шума, функционального слуха и головокружения (Таблица 28).

Таблица 28 - Исходная и конечная симптоматика дисфункции VIII черепного нерва до и после СРХ

	Без МХ (n=99)		После МХ (n=29)	
	До СРХ	После СРХ	До СРХ	После СРХ
Шум (%)	88 (88,9)	78 (78,8)	17 (58,6)	17 (58,6)
Функциональный слух (%)	66 (66,7)	45 (45,5)	3 (10,3)	-
Нефункциональный слух (%)	33 (33,3)	54 (54,5)	26 (89,7)	29 (100,0)
Головокружение (%)	12 (12,1)	9 (9,1)	5 (17,2)	6 (20,7)

На момент последнего МРТ-контроля и отоневрологического осмотра у пациентов без МХ отмечена достоверная разница в частоте уменьшения ушного шума у пациентов без псевдопрогрессии ($p < 0,0001$) и усугубление ушного шума на фоне псевдопрогрессии ($p < 0,0001$). Улучшение слуха отмечено только у пациентов без псевдопрогрессии, в то время как в группе с псевдопрогрессией отмечено преобладание пациентов с нефункциональным слухом. Развитие псевдопрогрессии достоверно влияет на частоту как функционального слуха ($p = 0,019$), так и нефункционального слуха ($p = 0,021$). При этом у пациентов без МХ и без

псевдопрогрессии в 5 случаях выявлено улучшение слуха с нефункционального уровня нарушения до функционального. У пациентов после МХ изменений слуха после СРХ не установлено (Таблиц 29).

Таблица 29 - Дисфункция VIII черепного нерва в зависимости от наличия псевдопрогрессии (n=128), на момент последнего отоневрологического контроля

	После СРХ			
	Без МХ (n=99)		После МХ (n=29)	
	Без ПП (n=38)	С ПП (n=61)	Без ПП (n=12)	С ПП (n=17)
Шум:	23	55	10	15
уменьшение (%)	10 (43,5), p<0,0001	1 (1,6)	4	-
стабилизация (%)	10 (43,5)	20 (52,6)	5	6
усиление (%)	3 (13)	34 (34,3), p<0,0001	1	9
Слух:				
функциональный (%)	26 (68,4)	19 (31,1), p=0,019	-	-
нефункциональный (%)	12 (31,6)	42 (68,9), p=0,021	12	17
Головокружение:	4	5	-	6
уменьшение (%)	4 (100,0)	4 (80,0)	-	-
стабилизация (%)	-	1 (20,0)	-	5 (83,3)
усиление (%)	-	-	-	1 (16,7)

Головокружение встречалось относительно редко и имело тенденцию к уменьшению у пациентов без МХ, вне зависимости от наличия или отсутствия псевдопрогрессии.

Таким образом, у пациентов без МХ в анамнезе, установлено достоверное влияние псевдопрогрессии на развитие/усиление субъективного ушного шума и снижение слуха.

Также проанализирована динамика дисфункции VIII черепного нерва у 78 пациентов в зависимости от типа течения псевдопрогрессии (Приложение Г).

В данной подгруппе 17 пациентов были после МХ. У 60 (78,2%) пациентов отмечена короткая псевдопрогрессия и у 18 (21,8%) – затяжная.

Субъективный ушной шум после СРХ отмечен на фоне увеличения опухоли, в т.ч. впервые развился у 25,6% пациентов, еще у 60,3% - на фоне псевдопрогрессии шум остался стабильным или усилился, у 3,8%— уменьшился. При дальнейшем уменьшении опухоли ушной шум полностью регрессировал в 38,6% случаев, в остальных 61,4% - оставался стабильным или уменьшился. Не отмечено случаев усиления ушного шума на фоне уменьшения опухоли.

На фоне псевдопрогрессии выявлено ухудшение слуха с функционального до нефункционального уровня у 7 (28%) из 25 пациентов, при этом в группе с короткой псевдопрогрессией функциональный слух сохранился у 19 (72%), а при затяжной — ни у одного.

В 5 (33,3%) случаях из 15 после СРХ головокружение развилось впервые у пациентов с затяжной псевдопрогрессией, в 66,7% случаев на пике увеличения головокружение оставалось стабильным. При последнем МРТ-контроле и неврологическом осмотре имела тенденция к уменьшению или полному регрессу головокружения у пациентов без МХ, в то время как у ранее оперированных пациентов была тенденция к стабилизации головокружения вне зависимости от длительности псевдопрогрессии.

Таким образом, установлено, что усиление дисфункции VIII черепного нерва встречается как при короткой, так и при затяжной псевдопрогрессии, без достоверной разницы.

Не выявлено разницы в частоте дисфункции VIII черепного нерва после СРХ в связи с полом, возрастом, стороной расположения опухоли.

Проведен анализ динамики симптомов у 128 пациентов в зависимости от стадии роста опухоли и последующего развития псевдопрогрессии (Приложение Д).

Пациенты разделены на две подгруппы: 1-я — мелкие и средние опухоли (Hasegawa А и В) и 2-я — крупные опухоли (Hasegawa С и D), вне зависимости от ранее перенесенного лечения.

После СРХ установлено более высокая частота развития/усиления субъективного ушного шума в обеих подгруппах пациентов на момент

максимального увеличения опухоли ($p < 0,0001$). Также выявлено, что шум достоверно преобладал в группе крупных ВШ с псевдопрогрессией на момент последнего контроля ($p = 0,0065$).

Улучшение слуха отмечено на момент последнего контроля у 3 пациентов 1-й подгруппы и у 2 пациентов 2-й подгруппы, во всех случаях - без псевдопрогрессии. На момент последнего контроля псевдопрогрессия в 1-й подгруппе достоверно влияла на снижение слуха до нефункционального уровня ($p < 0,0001$).

Установлено влияние псевдопрогрессии на развитие/усиление головокружения во 2-й подгруппе пациентов на пике увеличения опухоли ($p = 0,005$).

Таким образом, наличие постлучевой псевдопрогрессии достоверно ($p < 0,0001$) влияет на выраженность субъективного ушного шума. Предшествующая МХ способствует стойкой утрате функционального слуха.

Псевдопрогрессия является фактором риска снижения слуха, а затяжное течение псевдопрогрессии способствует утрате функционального слуха.

Псевдопрогрессия влияет на усиление головокружений на пике увеличения опухоли.

Динамика дисфункции IX-XII черепных нервов после СРХ

Новых случаев дисфункции каудальной группы нервов после СРХ не отмечено. В группе пациентов после МХ имеющаяся симптоматика дисфагии и дисфонии после СРХ сохранялась на исходном уровне.

3.5 Анализ показаний к дополнительному лечению после СРХ

Учитывая выявленные особенности постлучевых изменений ВШ, проведен ретроспективный анализ показаний к дополнительному лечению у пациентов, которым после СРХ было проведено микрохирургическое удаление опухоли или повторная стереотаксическая радиохирургия.

Проведение МХ ВШ после СРХ

После проведенной СРХ у 17 (3,1%) из 541 пациента было проведено микрохирургическое удаление ВШ, в т.ч. у 3 – после повторной СРХ. Женщины – 15, мужчины - 2. Пациенты молодого возраста ≤ 44 лет $n=14$ (82,4%). Преобладали пациенты с крупными ВШ ($n=14$) - стадия С и D по Hasegawa, что составило 7,9% от всех ВШ крупного размера. В трех наблюдениях исходный объем ВШ соответствовал стадии В по Hasegawa, что составило 1,3%. Медиана исходного объема была $6,36 \text{ см}^3$, а максимального увеличения объема ВШ - $11,4 \text{ см}^3$ (ОИО_{макс} +90,6%). Убедительные признаки рецидива опухоли на основании динамики изменения ее объема (повторное увеличение после завершенной псевдопрогрессии) отмечены только в 2 случаях, через 42 и 49 месяцев после СРХ, в одном из которых рост сопровождался появлением признаков ВЧГ. В 15 случаях сроки и динамика увеличения опухоли соответствовали псевдопрогрессии, но у 4 пациентов показанием к МХ послужили симптомы ВЧГ, еще в 4 случаях показанием к удалению явилось фармакорезистентное течение симптоматической тригеминальной невралгии, а в 7 (41,1%) случаях единственным показанием к удалению опухоли явилось увеличение ее объема в среднем через 40,4 мес., т.е. в течение срока развития псевдопрогрессии, в т.ч. у 2 пациентов с исходным объемом опухоли соответствующем стадии В по Hasegawa. У этих 7 пациентов среднее значение максимального увеличения объема ВШ составило $7,7 \text{ см}^3$ (3,2-11,03), а у пациентов с ВЧГ максимальное увеличение объема ВШ в среднем составило $14,6 \text{ см}^3$ (9,29-16,60), т.е. на 89,6% больше, и отмечено только у пациентов с исходно крупными ВШ (стадия С и D по Hasegawa) (Приложение Е).

Таким образом, при ретроспективном анализе у 7 (41,1%) пациентов единственным показанием к хирургическому удалению ВШ после СРХ была длительность постлучевого увеличения опухоли более 2 лет.

Развитие ВЧГ после СРХ зависит от объема опухоли на момент ее максимального увеличения, и встречается только у пациентов с признаками локальной компрессии мозгового вещества, что необходимо учитывать при обосновании показаний к МХ.

При оценке динамики изменения объема ВШ после СРХ необходимо учитывать возможность затяжного течения псевдопрогрессии, поэтому увеличение размеров опухоли не является достаточным признаком продолженного роста опухоли после облучения, неэффективности СРХ и, следовательно, не может являться абсолютным показанием к хирургическому удалению ВШ.

После МХ отмечен полный регресс перифокального отека и ВЧГ у всех пациентов с их наличием на момент операции. У пациентов с тригеминальной невралгией отмечен полный регресс болей. Вместе с тем, отмечено появление гипестезии, нарастание пареза лицевого нерва и утрата функционального слуха (Рисунок 38).

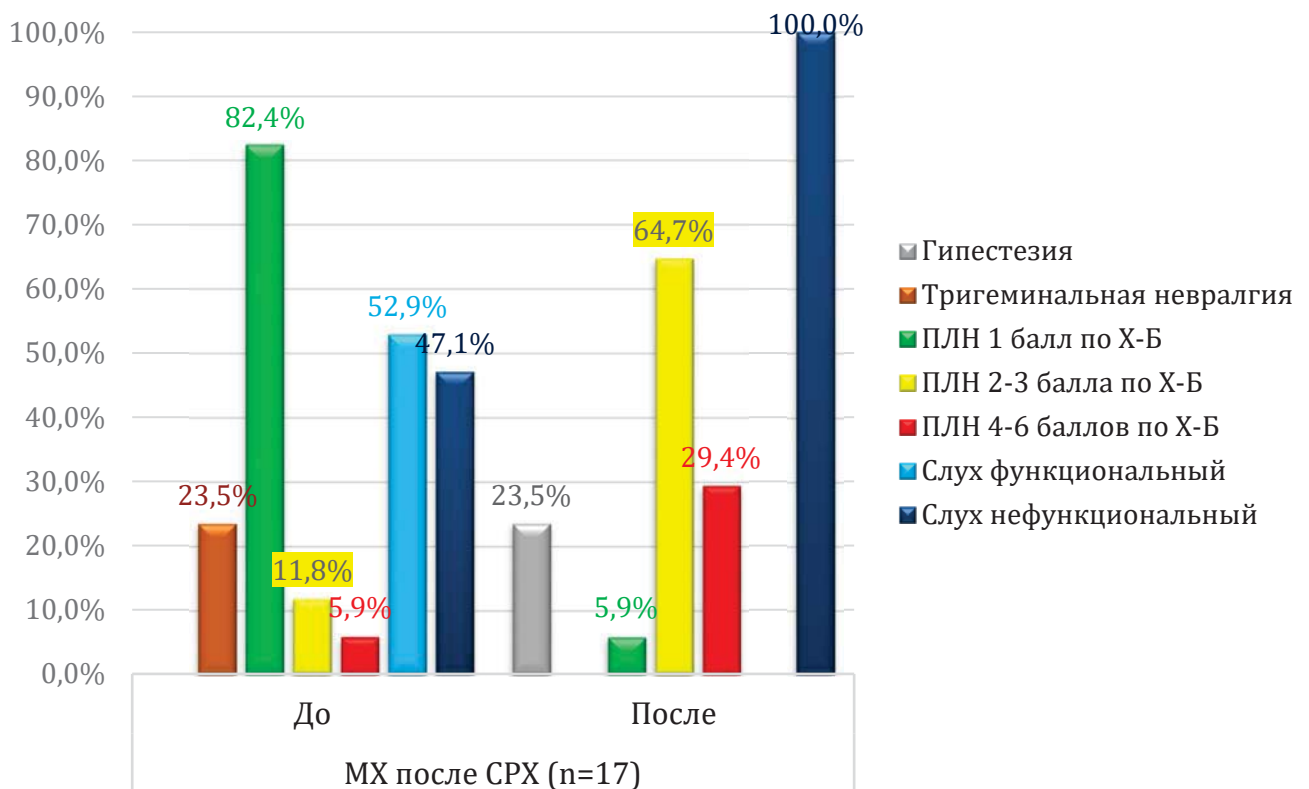


Рисунок 38 - Динамика дисфункции V, VII и VIII черепных нервов у пациентов после МХ

В подгруппе пациентов с тотальным удалением опухоли (n=4) отмечено более грубое нарушение мимической функции (4-6 баллов по Х-Б) в сравнении с исходным уровнем у всех пациентов и преобладание нарушения чувствительности на лице после операции – гипестезия выявлена у 3 пациентов. В подгруппе с

субтотальным удалением (n=13) опухоли регресс тригеминальной невралгии отмечен у всех пациентов, а гипестезия на лице - только в 1 случае. У пациентов этой подгруппы также отмечено ухудшение мимики, которое в большинстве своем носило легкий и умеренный характер - 2-3 балла по Хаус-Брекманну. У ранее оперированных пациентов с исходным нарушением мимики дисфункция VII черепного нерва сохранилась на исходном уровне (Рисунок 39).

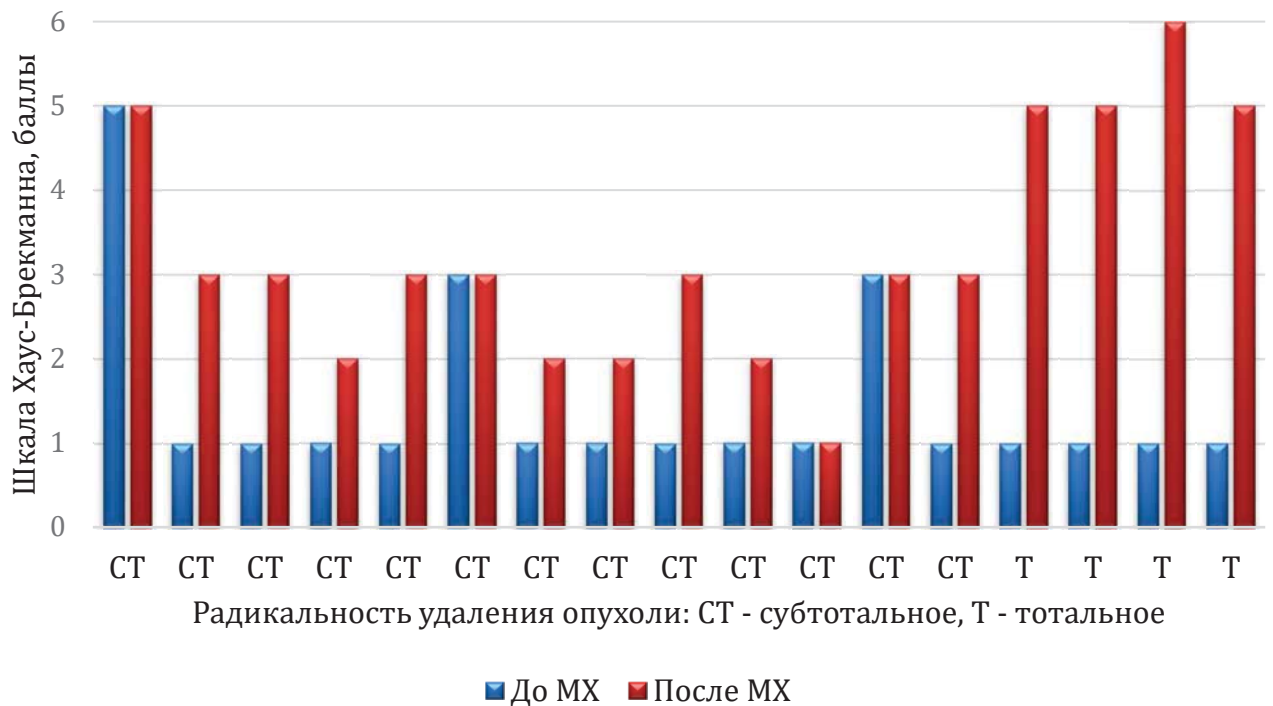


Рисунок 39 - Динамика изменения функции VII черепного нерва у пациентов с тотальным (Т) и субтотальным (СТ) удалением ВШ после СРХ

У 6 пациентов после субтотального удаления были доступны по 2 контрольные МРТ в различные сроки после операции. В 5 случаях (83,3%) отмечено дальнейшее уменьшение остаточной опухоли, в 1 случае – стабилизация ее объема (Приложение Е).

Таким образом, удаление ВШ после СРХ способствует регрессу перифокального отека и внутричерепной гипертензии, но связано с высоким уровнем дисфункции VII и VIII черепных нервов, поэтому показания к операции должны быть обоснованы. Предпочтительнее субтотальный объем удаления

опухоли, т.к. он связан с менее грубой дисфункцией лицевого нерва и высокой вероятностью дальнейшего уменьшения остаточной части опухоли.

Морфологические изменения в ВШ после СРХ

Для уточнения характера постлучевого увеличения опухоли в группе пациентов с МХ после СРХ проведен повторный анализ патоморфологических препаратов у 11 пациентов, оперированных в НМИЦ нейрохирургии с целью оценки в опухолях признаков, указывающих на наличие или отсутствие истинного роста (рецидива) опухоли (Приложение Ж). У 2 пациентов из 5 ранее оперированных, были доступны патоморфологические препараты до СРХ, что позволило оценить изменения в динамике.

В исследованном материале у 7 пациентов (63,6%) после СРХ выявлено полное отсутствие в морфологических препаратах опухоли паттернов типа Антони А и Антони Б, в 2 случаях выявлены единичные, ослабленные элементы Антони А и в 2 случаях – по одному элементу Антони Б. Во всех препаратах установлено разрежение клеточных структур, максимально выраженное у трех пациентов. Во всех препаратах отмечено фиброзирование стромы опухоли, в большинстве случаев (81,8%) в сочетании с очагами ангиоматоза. В 10 препаратах выявлен полиморфизм ядер либо с полным отсутствием митозов (36,4%), либо с наличием 1-2 митозов (54,5%) в поле зрения. В 45,5% образцов опухоли в сосудистой стенке выявлен гиалиноз, а в 54,5% - фиброз. Выраженный или очаговый межклеточный отек выявлен в 81,8% препаратов (Рисунок 40). В одном препарате (9,1%) установлены признаки фокально выраженного полиморфизма ядер в сочетании с наличием 5 митозов в поле зрения. В этих же образцах наряду с признаками гиалиноза сосудов выявлены признаки пролиферации эндотелия.

Таким образом, характерными морфологическими признаками постлучевых изменений ВШ являются разрежение клеточных структур с потерей паттернов типа Антони А и Антони Б, фиброзирование стромы, полиморфизм ядер с отсутствием митозов, гиалиноз и фиброз стенок сосудов, межклеточный отек.

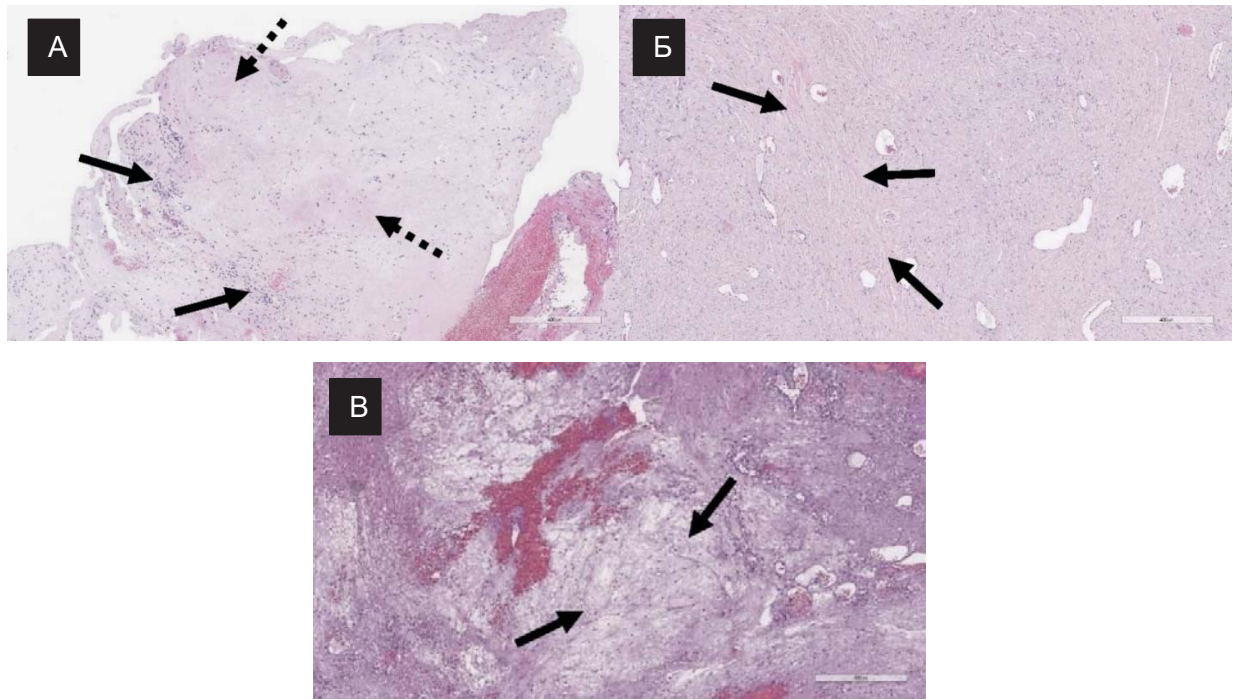


Рисунок 40 - Основные паттерны постлучевых изменений в ВШ после СРХ
 А. Фрагменты опухоли с участками выраженного терапевтического воздействия: клеточность резко снижена, местами практически отсутствует (пунктирные стрелки), отмечается ксантоматоз с умеренной лимфоидной инфильтрацией (сплошные стрелки). Окраска гематоксилином и эозином, увел. x255. Б. Участок фиброза стромы (стрелками отмечены коллагеновые волокна), в окружении ангиоматоза (в центральной части фото). Окраска гематоксилином и эозином, увел. x260. В. Участки редкой клеточности с очаговым отеком (указаны стрелками), фокус ангиоматоза (в правом углу)

Повторная СРХ

Среди 541 пациента повторная СРХ проведена в 13 (2,4%) случаях, из них мужчины - 2 и женщины - 11. Преобладали пациенты в возрасте до 44 лет (n=8), с ВШ среднего размера – стадия В по Hasegawa (n=8). Исходный объем ВШ составил 2,7 см³. Медиана объема на момент проведения повторной СРХ и медиана времени ее проведения составили 5,67 см³ и 52,5 мес, соответственно. При этом максимальный объем опухоли на фоне псевдопрогрессии после повторной СРХ и время его наступления составили 7,24 см³ и 37,81 мес, соответственно.

Волюметрические характеристики в этой группе, с учетом наступления транзиторного увеличения ВШ на сроке ≥ 24 мес., сравнивались с группой пациентов (n=50) с аналогичной характеристикой, которым проведена только одна

СРХ. Объем ВШ на момент повторной СРХ отличался в 2,1 раза ($p=0,044$). Редукция объема ВШ ниже исходного была достигнута у 19 (38%) из 50 пациентов группы без повторной СРХ и у 6 (42,6%) из 13 пациентов группы с проведением повторной СРХ. При сопоставимых сроках развития и объеме максимального увеличения ВШ, сроке последнего наблюдения – отмечалось более значимое уменьшение опухоли после повторной СРХ, чем после однократной СРХ ($p=0,0061$) (Таблица 30).

Таким образом, отмечена более высокая степень редукции опухоли в группе проведения повторной СРХ.

Таблица 30 - Волюметрическая оценка ВШ в группе пациентов с повторной СРХ

	Исходный объем ВШ, см ³	Максимальное изменение объема, см ³	Сроки максимального изменения объема, мес.	ОИО _{макс} , ±%	Объем ВШ на момент последнего наблюдения, см ³	Сроки последнего наблюдения, мес.	ОИО _{мин} , ±%
Без повторной СРХ ¹ (n=50)	2,65	4,26	36,53	+39,3	2,14	70,07	-19,2
С повторной СРХ (n=13)	5,67	7,24	37,81	+27,7	3,50	73,55	-38,3
Значимость	$p=0,044$	$p=0,1123$	$p=0,6465$	$p=0,0476$	$p=0,0575$	$p=0,2551$	$p=0,0061$

¹ - группа пациентов с псевдопрогрессией ВШ после 24 мес. и без МХ

У 8 пациентов рецидив опухоли диагностирован на основании повторного увеличения после ранее перенесенной псевдопрогрессии. У 3 пациентов было недостаточно МРТ-данных в динамике для суждения о характере постлучевого увеличения и решение о повторной СРХ принималось на основании только признаков увеличения опухоли в сроки 30, 38 и 47 месяцев после первой СРХ. Еще

в 2 случаях у пациентов было выявлено первоначальное уменьшение опухоли через 10 и 12 месяцев после СРХ на 18,6% и 15,3%, с последующим увеличением на 62,1% и 13,6%, соответственно, от минимального объема, что было расценено как рецидив опухоли. Однако, на момент проведения повторной СРХ в одном случае установлено уменьшение объема опухоли (ОИО -7,6%), во втором – стабилизация (ОИО +4,65%) соответствующие атипичному варианту псевдопрогрессии (Приложение И).

Ни в одном случае показанием к повторной СРХ не являлось нарастание неврологических симптомов.

Таким образом, при ретроспективном анализе у 3 (23,1%) пациентов единственным показанием к проведению повторной СРХ была длительность постлучевого увеличения опухоли более 2 лет, еще у 2 – отсроченное транзиторное увеличение опухоли.

В неврологическом статусе у 1 (7,7%) пациента, на фоне увеличения опухоли развилась гипестезия ипсилатеральной стороны лица. Не выявлено ни одного случая ухудшения мимики в сравнении с исходным уровнем. Из 5 пациентов с функциональным уровнем слуха двоим (15,4%) удалось сохранить слух и у 3 пациентов отмечено ухудшение слуха с функционального уровня до нефункционального. Не было случаев появления/усугубления пареза лицевого нерва (Рисунок 41).

При дальнейшем наблюдении после повторной СРХ отмечено прогрессирующее уменьшение опухоли у 7 пациентов, и уменьшение через псевдопрогрессию – в 3 случаях, что составило 60% и 40%, соответственно, но волюметрическое сравнение было доступно только в 5 случаях. В 3 случаях после СРХ проведено частичное удаление опухоли ввиду продолжающегося увеличения ВШ (Приложение К).

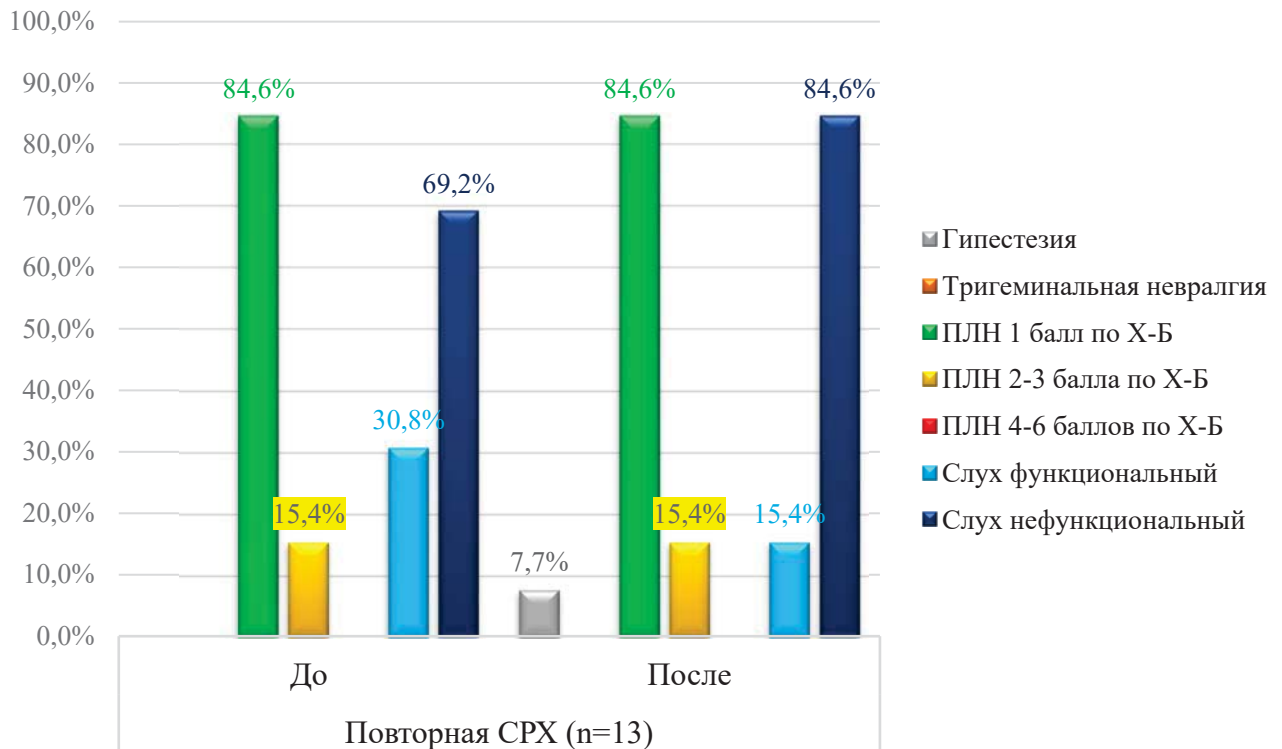


Рисунок 41 - Динамика дисфункции V, VII и VIII черепных нервов у пациентов после повторной СРХ

При сравнении функции V, VII и VIII черепных нервов между группами пациентов после повторной СРХ и после МХ, в последней отмечается значительное преобладание легкой и тяжелой дисфункции VII черепного нерва и отсутствие пациентов с сохранным функциональным слухом (Рисунок 42).

Таким образом, показанием к повторному проведению СРХ является рецидив ВШ, доказанный на основании динамики изменения объема опухоли.

Отсроченное развитие псевдопрогрессии может мимикрировать под рецидив опухоли.

После повторной СРХ динамика изменения объема опухоли протекает так же, как и после первичной СРХ: через прогрессирующее уменьшение или через этап псевдопрогрессии.

Повторная СРХ имеет низкий риск дисфункции V и VII черепных нервов.

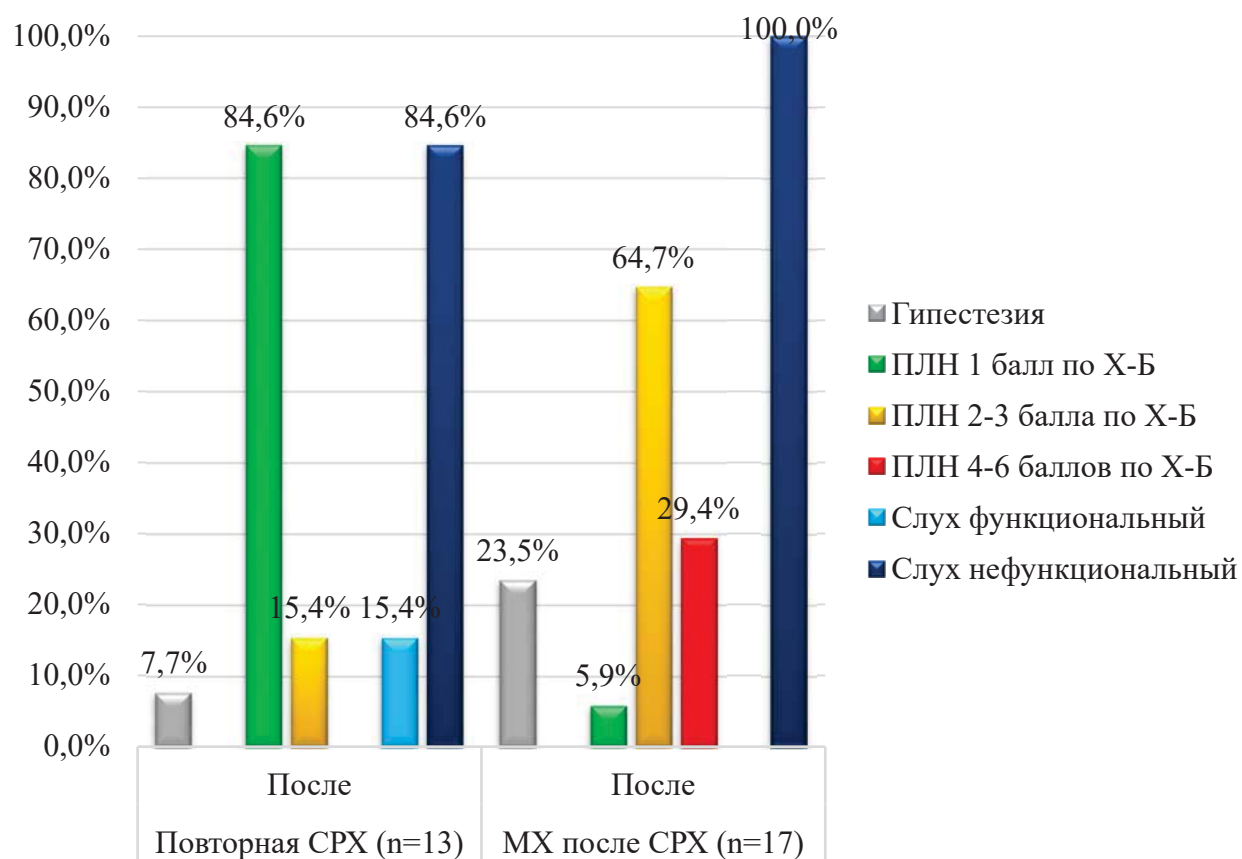


Рисунок 42 - Сравнение дисфункции V, VII и VIII черепных нервов у пациентов с дополнительным лечением после СРХ

3.6 Осложнения СРХ ВШ

Неокклюзионная гидроцефалия

В группе ВШ с НОГЦ не было ни одной интрамеатальной (Hasegawa A) опухоли, также не выявлено достоверной связи между НОГЦ и стадией роста ВШ по Hasegawa. НОГЦ диагностировалась при значении индекса Эванса $\geq 0,3$ или при увеличении на последовательно проведенных МРТ индекса Эванса до значений $< 0,3$, но в сочетании с элементами или развернутым симптомокомплексом Хакима-Адамса или симптомами ВЧГ. Общая частота НОГЦ после СРХ составила 3,3%. Развитие НОГЦ *de novo* отмечено у 1,6% пациентов, а прогрессия НОГЦ после СРХ отмечена в 12,9% случаев. Во 2-й группе медиана объема опухоли на момент проведения ВПШ была достоверно больше, чем в 1-й группе, а медиана времени развития симптомов достоверно короче (Таблица 31).

Таблица 31 - Общая характеристика пациентов с НОГЦ de novo или прогрессирующей НОГЦ после СРХ

Параметры сравнения	Наличие НОГЦ	
	Нет (n=456)	Есть (n=85)
Исходно		
Развитие НОГЦ	de novo	прогрессия
Число пациентов	7	11
Объем на момент СРХ, см ³	4,01	5,95 (p<0,0001)
Время наблюдения, мес.	13,3	5,9 (p<0,0001)

Симптоматическое течение НОГЦ de novo отмечено в 3 (0,7%) случаях. В одном симптоматика проявилась головными болями и застойными явлениями на глазном дне, в 2 случаях отмечены элементы триады Хакима-Адамса – выраженные затруднения при ходьбе и нарушения памяти. В 3 случаях НОГЦ de novo сохранялась без клинических проявлений и в 1 случае отмечен спонтанный регресс НОГЦ на фоне заметного уменьшения ВШ после СРХ (Рисунок 43).

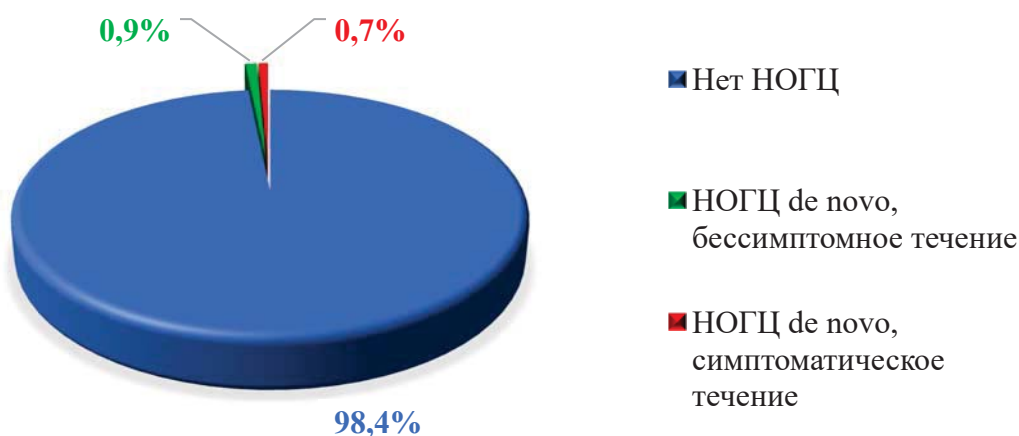


Рисунок 43 - Клиническое течение НОГЦ в группе с ее исходным отсутствием (n=456)

В группе пациентов с прогрессирующим течением НОГЦ проведение ВПШ потребовалось 7 (8,2%) пациентам из 85, в связи с симптоматическим течением, в то время как у 4 пациентов нарастание НОГЦ в динамике не сопровождалось появлением клинических симптомов (Рисунок 44). Во всех случаях после проведения ВПШ отмечен полный регресс неврологических симптомов.

Таким образом, установлено бессимптомное течение НОГЦ после СРХ у 91,8% пациентов. Симптоматическая прогрессия НОГЦ является редким

клиническим событием после СРХ ВШ, в большей степени присущем пациентам с начальными признаками НОГЦ до проведения СРХ.

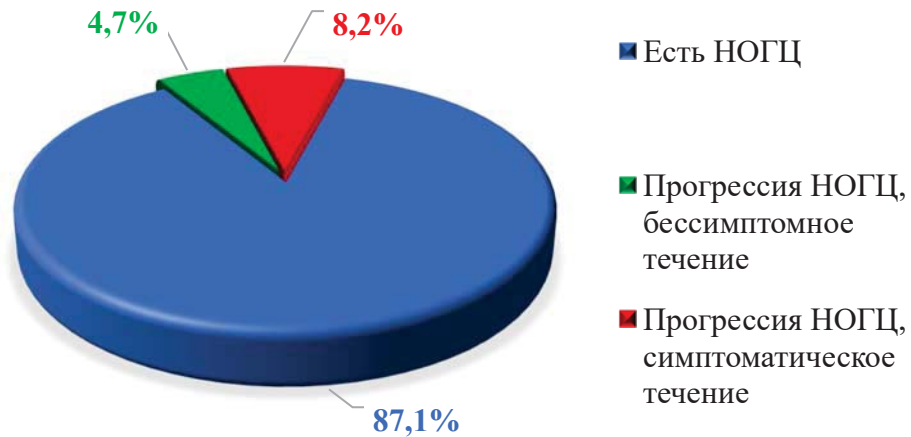


Рисунок 44 - Клиническое течение НОГЦ в группе с ее исходным наличием (n=85)

Не выявлено достоверного различия между показателями увеличения объема ВШ на фоне псевдопрогрессии ($p=0,1134$) и сроками его наступления ($p=0,1781$) в подгруппах пациентов с исходным отсутствием или наличием НОГЦ.

Не установлено влияния пола, возраста и стороны расположения ВШ на развитие НОГЦ до СРХ. Наличие или отсутствие экстратуморальных кист также не связано с развитием НОГЦ ($p=0,1281$).

Установлено, что у пациентов с прогрессированием НОГЦ после СРХ исходный объем опухоли был достоверно больше, чем у пациентов с НОГЦ de novo, а время наблюдения от СРХ до проведения ВПШ было достоверно короче.

Во всей анализируемой группе пациентов необходимость установки ВПШ в связи с симптоматическим развитием НОГЦ de novo или симптоматической прогрессией НОГЦ составила 1,8%.

Перифокальный отек

Динамика перифокального отека прослежена более, чем на 2 контрольных МРТ у 28 пациентов из 30 с исходным наличием перифокального отека. Кроме этого, отмечено 12 новых случаев развития отека после СРХ. Средний объем ВШ с

исходным отеком до СРХ составил 7,75 см³, а с отеком de novo - 6,80 см³ (Таблица 32).

Таблица 32 - Клинико-рентгенологическая характеристика ВШ с развитием перифокального отека

Параметры сравнения	Наличие отека до СРХ		Отек de novo
	Без МХ	После МХ	Без МХ
Число пациентов	16	12	12
Исходный объем ВШ, см ³	7,4	8,1	6,8
Hasegawa C	6	-	3
Hasegawa D	10	12	9
ВЧГ	-	-	5
Объем ВШ на момент последней МРТ, см ³	6,0	6,1	5,8

Развитие отека de novo отмечен у 2,8% пациентов в группе без МХ (Рисунок 45). Во всех случаях перифокальный отек до и после СРХ было связан с компрессией прилежащей поверхности ствола мозга и средней ножки мозжечка, что исходно соответствовало стадии Hasegawa C (n=9) и Hasegawa D (n=31). Таким образом, всего перифокальный отек отмечен у 17,5% пациентов с крупными ВШ, в т.ч. развился после СРХ у 6,8% пациентов. Не выявлено ни одного случая перифокального отека при отсутствии МРТ-признаков компрессии ствола мозга.

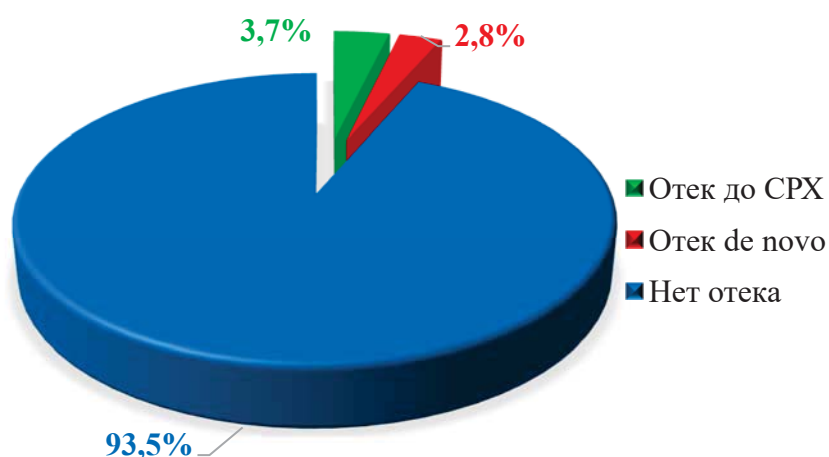


Рисунок 45 - Развитие перифокального отека в группе без МХ (n=429)

В группе после МХ отек перед СРХ встречался чаще (Рисунок 46).

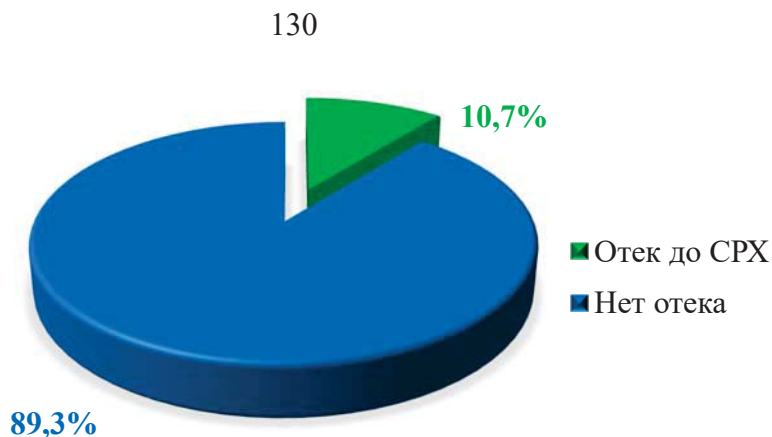


Рисунок 46 - Развитие перифокального отека в группе после МХ (n=112)

В 5 случаях (12,5%) из 40 развитие перифокального отека сопровождалось симптомами ВЧГ, что явилось показанием к МХ (Рисунок 47). Во всех случаях ВЧГ отмечалась на фоне отека de novo.

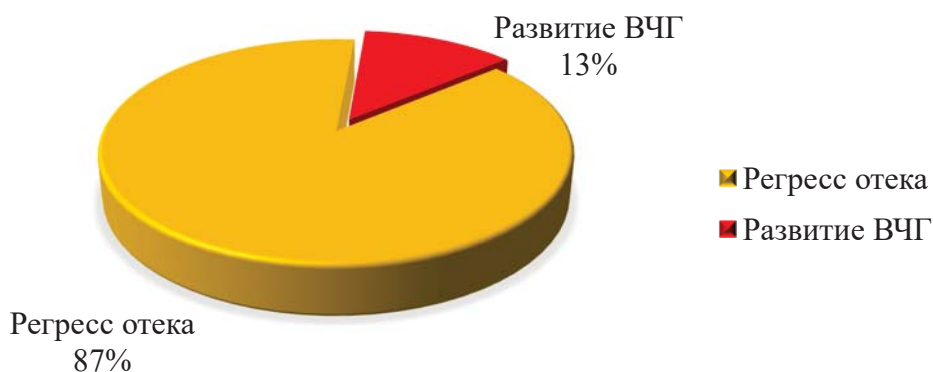


Рисунок 47 - Варианты течения перифокального отека (n=40)

Увеличение объема опухоли составило в среднем $10,7 \text{ см}^3$ ($\text{ОИО}_{\text{макс}} +58,0\%$). После удаления опухоли (субтотально – 3, тотально – 2) у всех пациентов отмечен полный регресс отека. В остальных 7 случаях перифокальный отек регрессировал самостоятельно по мере последующего уменьшения опухоли. Средний объем ВШ на момент последнего контроля составил $6,0 \text{ см}^3$ ($\text{ОИО}_{\text{мин}} -43,9\%$).

У 28 пациентов с исходным наличием отека отмечен его самостоятельный регресс. Из них в 12 случаях на фоне постлучевой псевдопрогрессии отмечено незначительное нарастание отека с последующим его регрессом на фоне уменьшения опухоли и в 16 случаях регресс отека на фоне прогрессирующего уменьшения опухоли после СРХ. Средний объем ВШ на момент последнего

контроля составил 6,0 см³ (2,8-7,0) в группе без МХ и 6,1 см³ (1,4-6,8) у ранее оперированных пациентов. В данной группе не было случаев развития внутричерепной гипертензии и хирургического удаления опухоли после СРХ.

Таким образом, перифокальный отек после СРХ отмечен в 17,5% случаев крупных ВШ и зависит от локальной компрессии мозгового вещества.

Перифокальный отек, развившийся после СРХ, в большей степени способствует развитию ВЧГ, чем при его длительном течении до СРХ.

Хирургическое удаление опухоли потребовалось у 12,5% пациентов с перифокальным отеком для устранения внутричерепной гипертензии, у 87,5% пациентов отек регрессировал самостоятельно, на фоне естественного уменьшения опухоли.

ГЛАВА 4 ОЦЕНКА РЕЗУЛЬТАТОВ РАДИОХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С ВЕСТИБУЛЯРНЫМИ ШВАННОМАМИ

4.1 Общая динамика постлучевого изменения ВШ

В данном исследовании установлено, что после проведения СРХ в целом в анализируемой группе на сроке до 12 мес. отмечается короткое транзитное относительное увеличение объема ВШ на 5,6% с последующим уменьшением объема на дальнейших этапах наблюдения на 74,6% на сроке ≥ 96 мес (Рисунок 48).

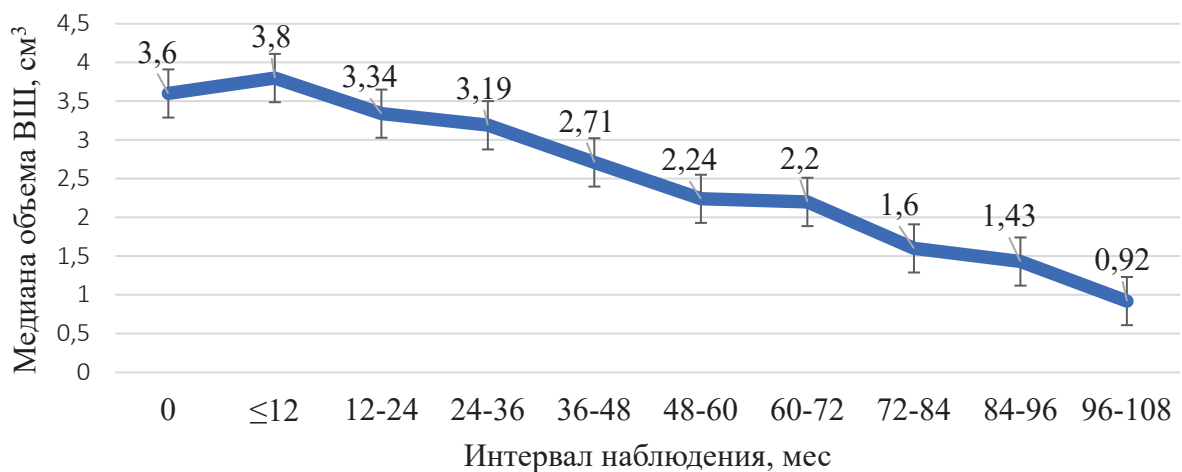


Рисунок 48 - Динамика изменения объема ВШ (n=541) после СРХ

Такая динамика изменения объема складывается из двух основных трендов постлучевого изменения ВШ: прогрессирующее постлучевое уменьшение и транзитное увеличение (псевдопрогрессия) с последующим уменьшением опухоли.

Прогрессирующее постлучевое уменьшение ВШ

В данном исследовании прогрессирующее постлучевое уменьшение ВШ отмечено с первого этапа наблюдения в сроки менее 12 месяцев у 59,7% пациентов

и через 96 месяцев относительное уменьшение объема составило 75,5% (Рисунок 49).

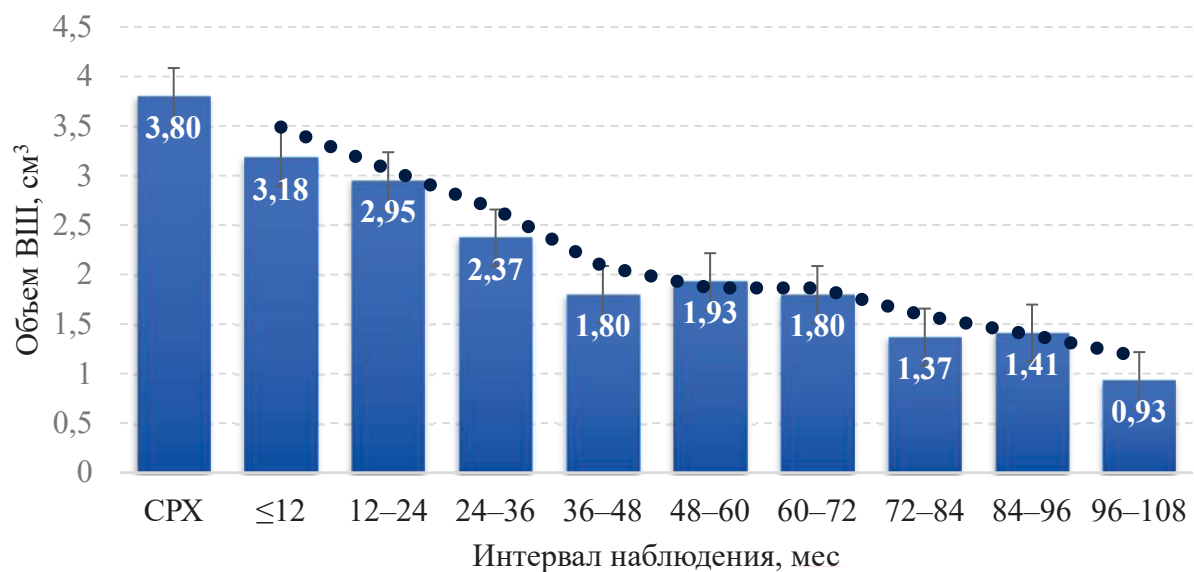


Рисунок 49 - Тренд изменения объема ВШ с прогрессирующим уменьшением опухоли

При этом, максимальный эффект от CPX может наступить как в кратчайший срок – уже на момент первого МРТ-контроля (Рисунок 50), так и быть растянут по времени (Рисунок 51).

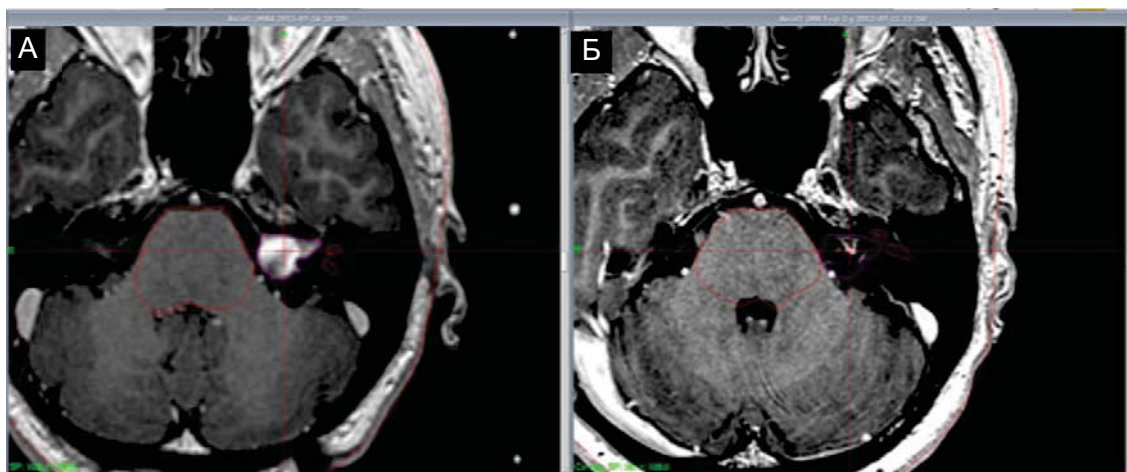


Рисунок 50 – Данные МРТ головного мозга (аксиальные срезы): Ж, 47 л. Динамика прогрессирующего уменьшения ВШ. А – На момент CPX. $V=0,95 \text{ см}^3$.
Б – через 12 месяцев после CPX. $V=0,04 \text{ см}^3$ (ОИО_{мин} -96%)

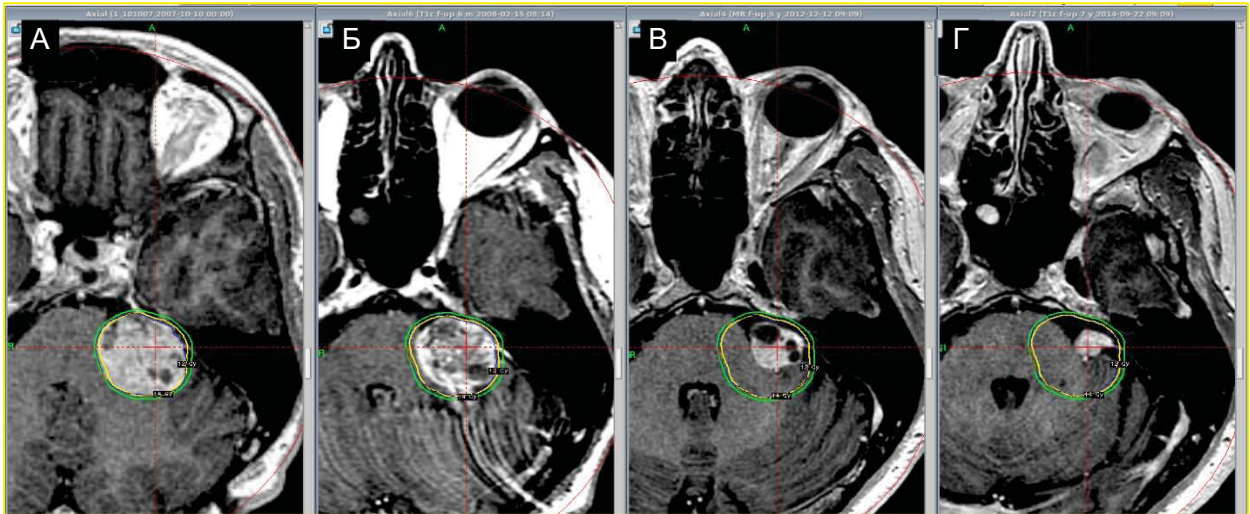


Рисунок 51 - Данные МРТ головного мозга (аксиальные срезы): М, 43 г. Динамика прогрессирующего уменьшения ВШ. А – На момент СРХ. $V=13 \text{ cm}^3$. Б – через 6 месяцев после СРХ. $V=10,2 \text{ cm}^3$. В – через 60 мес после СРХ. $V=4,1 \text{ cm}^3$. Д – через 84 мес. $V=0,933 \text{ cm}^3$ (ОИО_{мин} -93%).

Постлучевая псевдопрогрессия ВШ

Начало развития типичной псевдопрогрессии отмечается в интервале наблюдения до 12 месяцев. Частота встречаемости типичной псевдопрогрессии в данном исследовании составила 40,3%. При этом максимальное увеличение объема опухоли на 39,4% отмечено в интервале наблюдения 36-48 месяцев (медиана 37,9 мес.), а общая продолжительность псевдопрогрессии составила 48-60 месяцев (Рисунок 52). В последующем отмечено уменьшение объема опухоли на 76,9% через 96 месяцев наблюдения.

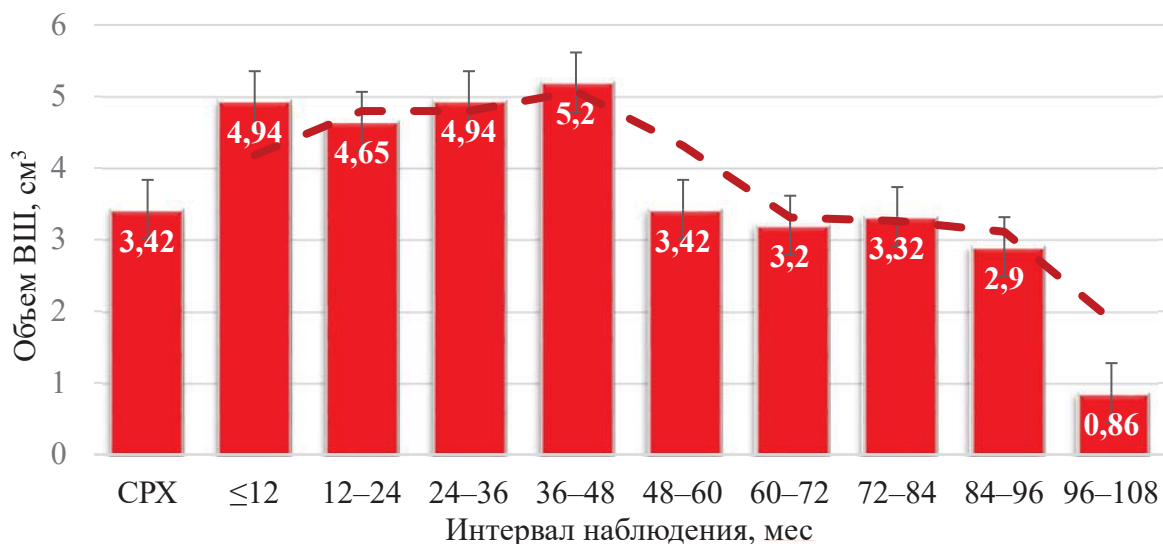


Рисунок 52 - Тренд изменения объема ВШ в подгруппе пациентов с псевдопрогрессией

В исследовании установлены два типа псевдопрогрессии - короткий и затяжной (Рисунок 53).

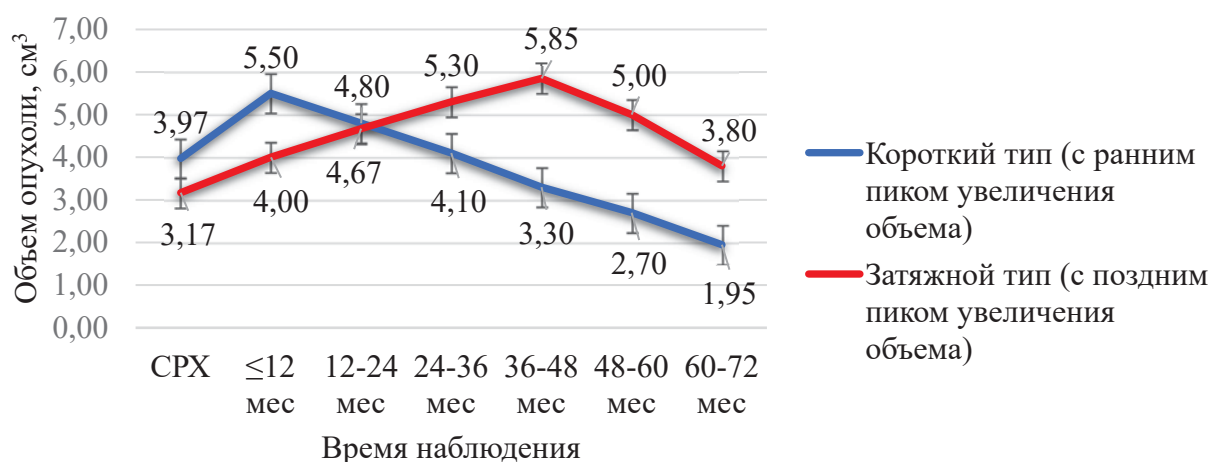


Рисунок 53 - Тренды короткого и затяжного типа псевдопрогрессии ВШ

Короткий тип псевдопрогрессии отмечен у 81,2% пациентов и представляет из себя транзиторное увеличение ВШ, пик которого приходится на первые 12 месяцев наблюдения, а общая продолжительность составляет 24-36 месяцев (Рисунок 54).

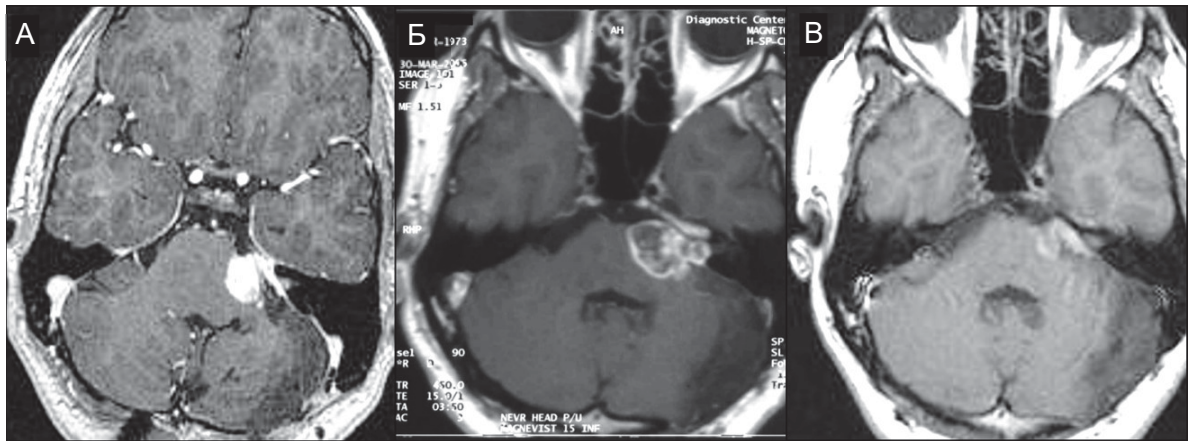


Рисунок 54 - Данные МРТ головного мозга (аксиальные срезы): Ж, 47 л. Короткая псевдопрогрессия. А - на момент СРХ. $V=4,7 \text{ см}^3$. Б – через 12 месяцев. $V=7,3 \text{ см}^3$ (ОИО_{макс} +55,3%). В – через 19 месяцев. $V=1,8 \text{ см}^3$ (ОИО_{мин} -62,7%)

В выборке из 135 пациентов с псевдопрогрессией, имевших три и более контрольных МРТ, медиана времени достижения пика увеличения опухоли при короткосоставила 11,7 месяца, а медиана максимального увеличения объема составила 27,6%.

Затяжной тип псевдопрогрессия выявлен у 18,8% пациентов, с максимумом увеличения объема опухоли через 36-48 месяцев после СРХ и общей продолжительностью 60-72 месяца (Рисунок 55).

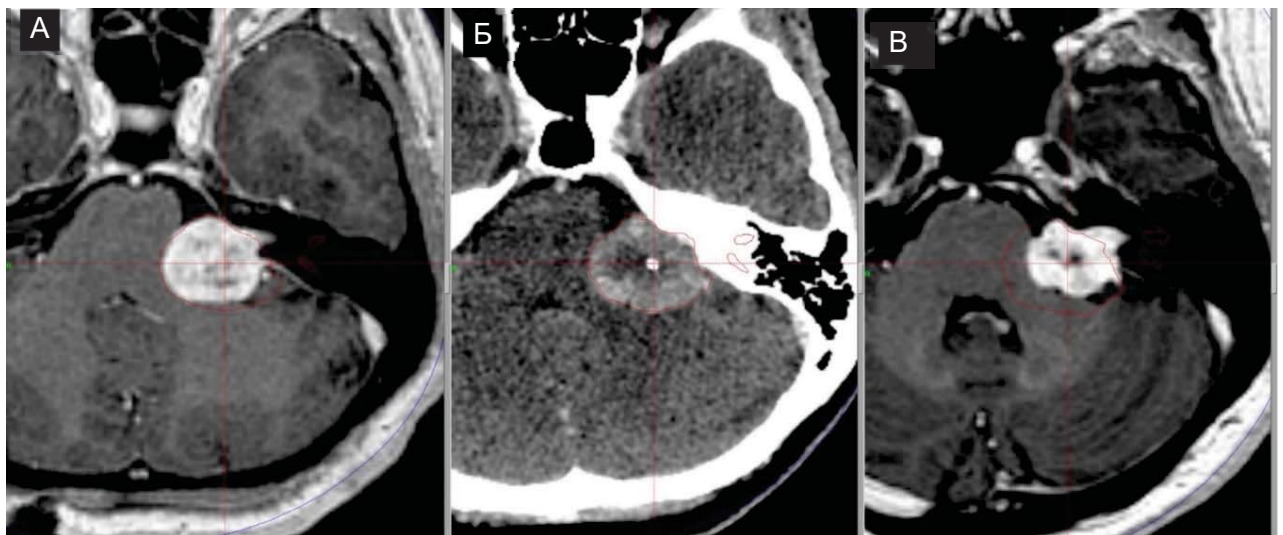


Рисунок 55 - Данные МРТ головного мозга (аксиальные срезы): Ж, 53 г. Затяжная псевдопрогрессия. А – на момент СРХ, $V=6,2 \text{ см}^3$. Б – через 65 мес. $V=9,1 \text{ см}^3$ (ОИО_{макс} +46,8%). В – через 120 мес. $V=3,9 \text{ см}^3$ (ОИО_{мин} -37,1%)

В выборке из 135 пациентов с псевдопрогрессией, имевших три и более контрольных МРТ, медиана времени достижения пика увеличения составила 38,1 месяца, а медиана максимального увеличения объема составила 65,1%.

Отдельно следует отметить, что при сокращении сроков наблюдения возрастает частота выявления незавершенного вида псевдопрогрессии, когда объем опухоли уже меньше максимального увеличения, но все еще больше исходного объема. Сохранение объема опухоли выше исходных значений через 60 месяцев после СРХ у 9,4% пациентов с псевдопрогрессией, определяет срок наблюдения 60 месяцев как минимально необходимый для оценки результата радиохирургического лечения.

Кроме этого, выявлено атипичное (отсроченное) развитие псевдопрогрессии ВШ у 3,4% пациентов в группе с прогрессирующим уменьшением опухоли, которое в 9 случаях закончилось повторным уменьшением опухоли (Рисунок 56).

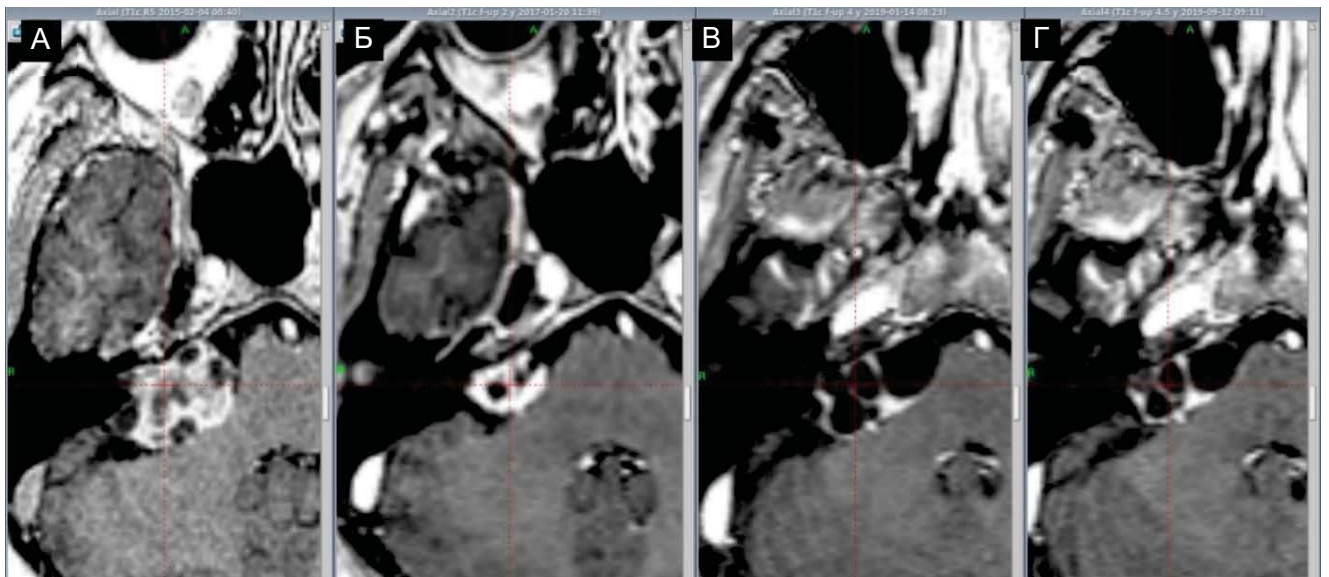


Рисунок 56 - Данные МРТ головного мозга (аксиальные срезы): М, 62 г. Динамика изменения ВШ с отсроченным (атипичным) развитием псевдопрогрессии. А – на момент СРХ. $V=7,4 \text{ см}^3$. Б – через 24 месяца после СРХ. $V=1,5 \text{ см}^3$ (ОИО -79,8%).

В – через 48 мес после СРХ. $V=8,0 \text{ см}^3$. Г – через 54 мес. $V=5,0 \text{ см}^3$ (ОИО_{мин} - 32,5%)

В двух случаях атипичная псевдопрогрессия была ошибочно интерпретирована как рецидив опухоли, в связи с чем проведена повторная СРХ.

В данном исследовании не установлено ни одного случая повторного

развития псевдопрогрессии, что в целом соответствует современному представлению о транзитном характере данного постлучевого процесса. Также отсутствуют сведения о рецидивирующем течении псевдопрогрессии и в литературе. На основании этого можно сделать вывод, что прогрессирующее увеличение опухоли после ранее перенесенной псевдопрогрессии является критерием диагностирования рецидива опухоли.

Факторы риска развития постлучевой псевдопрогрессии

Понимание закономерностей развития псевдопрогрессии, знание вариантов, типов и видов ее течения, рисков ее развития определяют успешность применения СРХ в лечении ВШ. В данном исследовании выявлены основные факторы, влияющие на риск развития постлучевой псевдопрогрессии: пол пациента и строение опухоли.

Установлено, что псевдопрогрессия достоверно чаще встречается у женщин, чем у мужчин, но при этом не выявлено достоверных отличий между этими группами по частоте встречаемости короткого или затяжного типа псевдопрогрессии. Отмечен тренд превышения медианы максимального увеличения объема ВШ в течение короткой псевдопрогрессии у мужчин в сравнении с женщинами, но без достоверной статистической разницы. В группе пациентов с затяжной псевдопрогрессией не выявлены статистические различия объемов увеличения и их динамики на всех этапах наблюдения в зависимости от пола ввиду небольшого количества пациентов.

Также установлено, что ВШ солидного строения (1-го типа) в большей степени склонны к затяжному течению псевдопрогрессии, чем ВШ кистозного строения 2-го и 3-го типа, а кистозные ВШ 3-го типа менее склонны, чем 2-го типа. Кроме этого, ВШ 3-го типа отличаются не только более коротким течением псевдопрогрессии, но и тенденцией к меньшему увеличению объема. Следовательно, наличие тонкостенных, периферически расположенных кист (3-й тип ВШ) является предиктором более короткой продолжительности псевдопрогрессии ВШ, с тенденцией к менее выраженному постлучевому

увеличению. При этом кистозные ВШ отличаются тенденцией к меньшей степени увеличения в процессе псевдопрогрессии, чем солидные ВШ, и к более короткому течению (Рисунок 57).

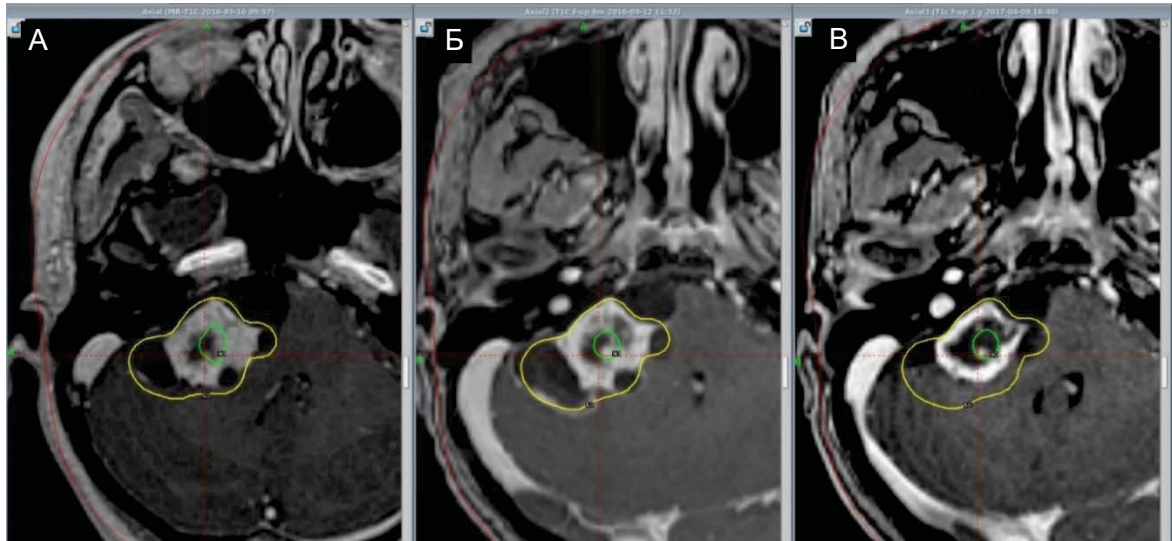


Рисунок 57 - Данные МРТ головного мозга (аксиальные срезы): Ж, 35 лет. А – ВШ 3-го типа ($V=13 \text{ см}^3$), экстракстуморальная киста; Б – через 6 месяцев. Псевдопрогрессия. $V=13,9 \text{ см}^3$ (ОИО_{макс} +6,5%); В – через 12 месяцев. $V=7,2 \text{ см}^3$ (ОИО_{мин} -45%), уменьшение экстракстуморальной кисты кпереди от опухоли

Таким образом, кистозное строение ВШ является благоприятным фактором течения постлучевой псевдопрогрессии, что необходимо учитывать при отборе пациентов на СРХ.

4.2 Динамика клинической симптоматики у пациентов с ВШ после СРХ

Дисфункция V и VII черепных нервов после СРХ

Проблема функциональных исходов при лечении ВШ является в настоящее время наиболее актуальной, т.к. определяет степень утраты трудоспособности и сохранения качества жизни пациентов. В этой связи важно понимать, какое влияние на состояние пациента может оказывать возможное развитие псевдопрогрессии опухоли после СРХ ВШ.

В первую очередь, следует отметить, что пациенты с рецидивами ВШ после хирургического удаления, исходно, на момент проведения СРХ, имеют более

грубые нарушения функции мостомозжечковой и каудальной группы черепных нервов, чем пациенты без хирургии в анамнезе.

В представленном исследовании появление или усиление неврологической симптоматики в виде ирритации V и VII черепных нервов после СРХ было связано с увеличением объема опухоли вследствие псевдопрогрессии и установлено в 5,5% и 4,7% случаев, соответственно. Медикаментозная терапия антиконвульсантами позволила купировать тригеминальную невралгию в 3 (42,9%) случаях и гемифациальный спазм во всех случаях вплоть до уменьшения опухоли на момент последнего МРТ-контроля. В 4 (57,1%) случаях тригеминальная невралгия имела фармакорезистентное течение, в связи с чем было проведено удаление опухоли для декомпрессии корешка.

Клиническое наблюдение 1

Ж, 75 лет. При обращении жалобы на снижение слуха справа в течение около 20 лет. 5 лет назад при СКТ – выявлена невринома левого мостомозжечкового угла, объемом 7,2 см³. Консультирована нейрохирургом - учитывая сопутствующую соматическую патологию (ишемическая болезнь сердца, постинфарктный кардиосклероз) предложено динамическое наблюдение. В течение последнего года наблюдения появились приступы (1-2 в сутки) тригеминальной невралгии слева по 2-й и 3-й ветвям, провоцируемые приёмом пищи и холодом, оценка по визуальной аналоговой шкале (ВАШ) – 7-8 баллов. Терапия карбамазепином 200 мг/сут. В 2013 г. проведен сеанс СРХ VIII на аппарате Гамма-нож. Объем опухоли на момент лечения составил 10,6 см³ (стадия D по Hasegawa). Через 4 месяца после СРХ отмечено значительное усиление (оценка по ВАШ 9-10 баллов) и учащение (до 6-7 в сутки) приступов. По данным контрольной МРТ – увеличение объема опухоли до 11,6 см³. Коррекция дозировки карбамазепина до 600 мг/сут, габапентин 300 мг/сут. Через 2 года после СРХ отмечено снижение количества (до 2-3 в сутки) и интенсивности (оценка по ВАШ 6-7 баллов) приступов. По данным МРТ – уменьшение объема опухоли до 9,2 см³. Через 3 года после СРХ отмечен полный регресс тригеминальной невралгии на фоне значительного дальнейшего

уменьшения объема опухоли (до $6,2 \text{ см}^3$) (Рисунок 58). Можно предположить, что при более раннем обращении для проведения СРХ (при первичном выявлении опухоли), развития тригеминальной невралгии можно было бы избежать или, по крайней мере, сократить длительность и тяжесть ее течения.

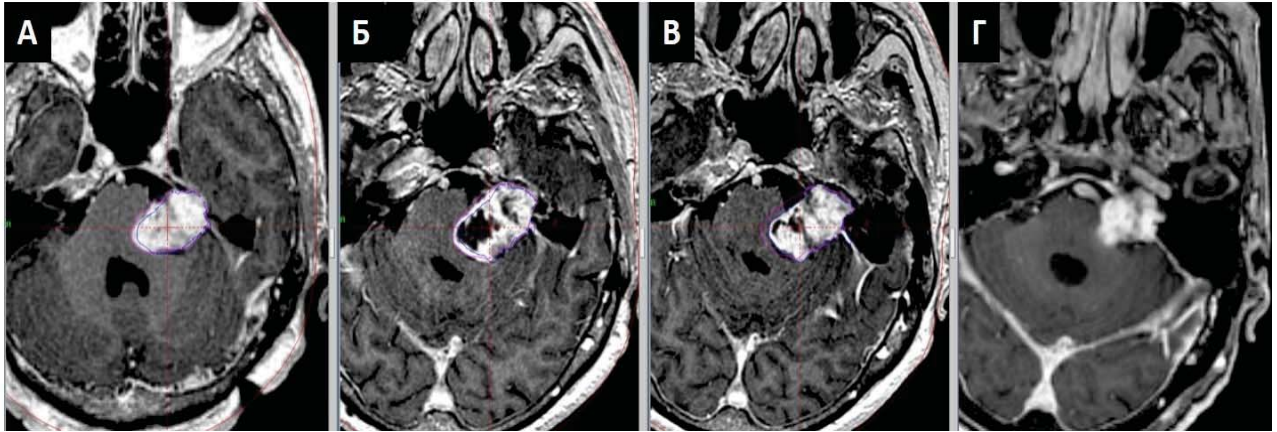


Рисунок 58 - Данные МРТ головного мозга (аксиальные срезы): Ж, 75 лет, вестибулярная шваннома левого мостомозжечкового угла. А – на момент СРХ. $V=10,6 \text{ см}^3$. Редкие приступы тригеминальной невралгии. Б – через 4 мес после СРХ. Псевдопрогрессия, $V=11,6 \text{ см}^3$ (ОИО_{макс} +9,4%). Учащение и усиление тригеминальной невралгии. В – через 2 года после СРХ. $V=9,2 \text{ см}^3$. Ослабление и урежение тригеминальной невралгии. Г – через 3 года после СРХ. $V=6,2 \text{ см}^3$ (ОИО_{мин} -41,5%). Полный регресс тригеминальной невралгии

Недостаточность VII черепного нерва у пациентов в группе после МХ сохранялась неизменной на протяжении всего периода наблюдения после СРХ. В группе пациентов без МХ легкая (2 балла по шкале Хаус-Брекманна) транзиторная дисфункция лицевого нерва после СРХ отмечена у 2 пациентов (1,8%), а стойкая недостаточность функции VII черепного нерва (4 балла по шкале Хаус-Брекманна) развилась только в 1 (0,9%) наблюдении. Следовательно, можно заключить, что ирритация V и VII нервов связана с увеличением опухоли вследствие псевдопрогрессии, а регресс ирритации V и VII нервов отчетливо связан с последующим уменьшением размеров опухоли. Недостаточность функции V и VII черепных нервов связана с наличием псевдопрогрессии и ранее перенесенной МХ. Стойкая недостаточность лицевого нерва de novo после СРХ - редкое (0,9%) осложнение. При фармакорезистентном течении ирритации V или VII черепных нервов на фоне псевдопрогрессии хирургическая декомпрессия корешка

тройничного нерва является эффективным, патогенетически обоснованным методом лечения.

В данном исследовании не выявлено отличий в динамике дисфункции VIII черепного нерва на фоне псевдопрогрессии в зависимости от пола, возраста и стороны расположения опухоли.

Можно предположить, что динамика изменения субъективного ушного шума зависит от функционального состояния слуховых волокон и транзиторной или стойкой депривации слуха из-за отека и увеличения объема опухоли на фоне псевдопрогрессии.

Механизм нарушения слуха после СРХ VIII обусловлен как исходными причинами, вследствие естественного роста опухоли, так и причинами, вызванными проведенным облучением. Дегенерация слуховых волокон корешка нерва, на фоне роста опухоли, усугубляется ее увеличением на фоне псевдопрогрессии.

Стойкая утрата слуха сохранялась у всех пациентов после МХ, в то время как у пациентов в группе без МХ отмечены случаи частичного или полного восстановления слуха.

Клиническое наблюдение 2

Ж, 58 лет. Жалобы на снижение слуха слева в течение последнего полугодия. При аудиометрии выявлена нейросенсорная тугоухость 3 степени слева. На МРТ выявлена небольшая вестибулярная шваннома в левом внутреннем слуховом проходе с начальными признаками распространения в мостомозжечковую цистерну. В 2009 г. проведен сеанс СРХ аппаратом Гамма-нож. Объем опухоли на момент СРХ 0,168 см³. При планировании СРХ отмечено отчетливое наличие «ликворного колпачка», позволившего провести облучение опухоли, не превышая среднюю дозу облучения 4 Гр в улитке внутреннего уха. Через 7 лет при контрольной МРТ отмечено уменьшение опухоли до 0,029 см³ (-83%) (Рисунок 59) и улучшение слуха слева (нейросенсорная тугоухость 1 степени) (Рисунок 60).

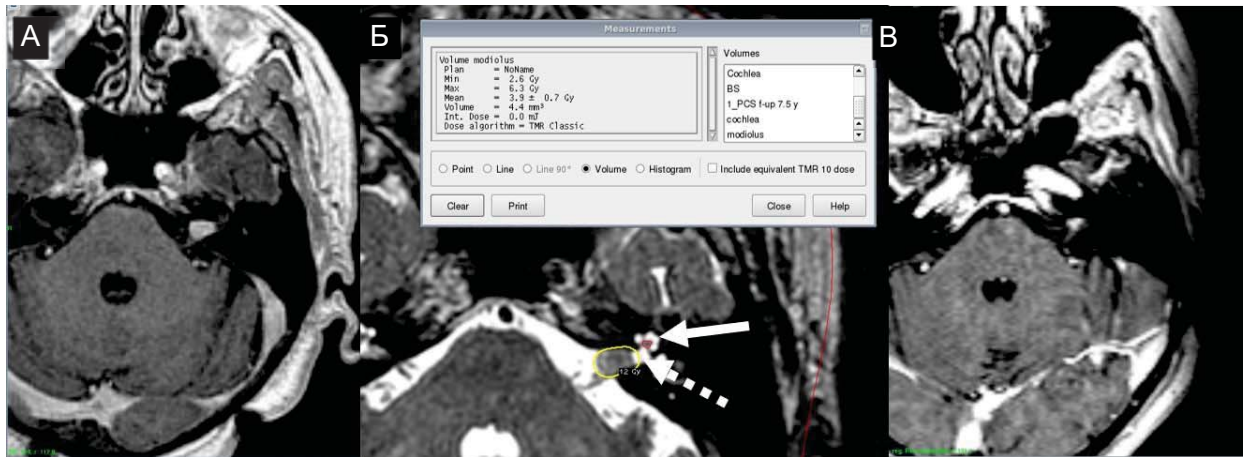


Рисунок 59 - Данные МРТ головного мозга (аксиальные срезы): Ж, 58 лет, вестибулярная шваннома левого мостомозжечкового угла. А – на момент СРХ. Объем опухоли - 0,168 см³. Б – фрагмент плана СРХ. Доза по краю опухоли 12 Гр. Отчетливо визуализируется «ликворный колпачок» (пунктирная стрелка), наличие которого позволяет провести облучение опухоли без превышения средней дозы 4 Гр в улитке внутреннего уха (сплошная стрелка). В – через 85 мес после СРХ. V = 0,029 см³ (ОИО_{мин} -83%)

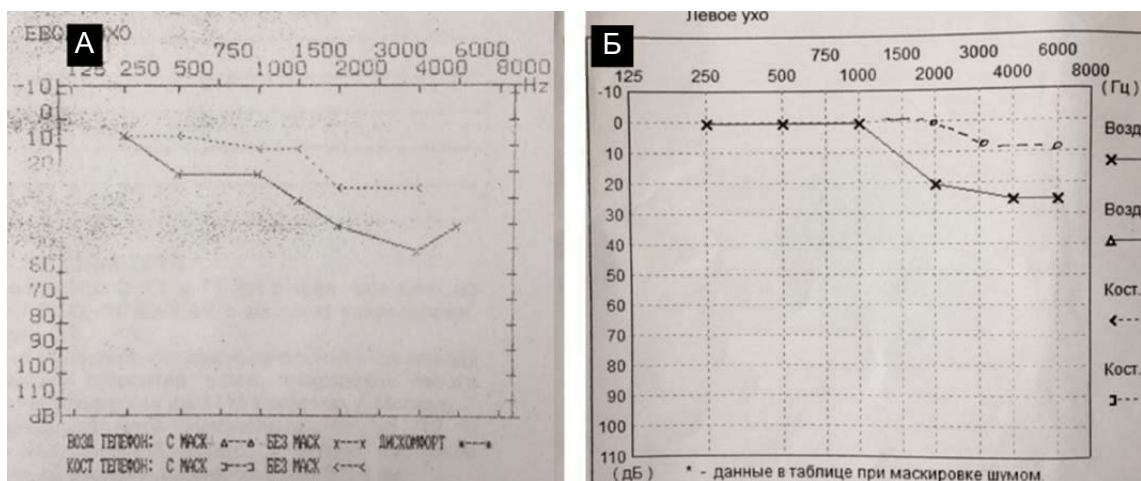


Рисунок 60 - Та же пациентка. А – аудиограмма на момент СРХ. Нейросенсорная тугоухость 3 степени. Б – аудиограмма через 85 мес. Нейросенсорная тугоухость 1 степени (улучшение слуха)

До СРХ отмечено преобладание симптомов выпадения функции VIII черепного нерва в группе пациентов с опухолями Hasegawa C и D. Исследование установлено, что на пике псевдопрогрессии имеется тенденция к нарастанию симптомов выпадения функции VIII нерва в группах C и D, с последующим уменьшением дисфункции, в т.ч. с восстановлением функции, на фоне обратного развития псевдопрогрессии VIII.

Таким образом, псевдопрогрессия является фактором риска снижения слуха, а затяжное течение псевдопрогрессии и состояние после МХ являются факторами риска стойкой дисфункции VIII черепного нерва.

4.3 Патоморфологический анализ и обоснование выжидательной тактики на фоне псевдопрогрессии

Сопоставление полученных результатов патоморфологического исследования с динамикой изменения объема опухоли и сроками наблюдения позволило установить, что в 10 случаях из 11 выявленные морфологические признаки в препаратах опухоли соответствовали типичным постлучевым изменениям и только в одном случае соответствовали развитию рецидива опухоли, который клинически проявился повторным увеличением опухоли после ранее зарегистрированной короткой псевдопрогрессии.

Клиническое наблюдение 3

Пациент, 1983 г.р., впервые оперирован по поводу ВШ в 2009 г, в возрасте 26 лет – проведено частичное удаление опухоли. В морфологических препаратах выявлена выраженная структурность опухолевой ткани, с наличием структур Антони А и Антони Б. Повторная операция в связи с продолженным ростом остаточной опухоли проведена в 2010 г. В морфологических препаратах определяется до 9 митозов в поле зрения, сохраняется структурность ткани опухоли, с четкой визуализацией структур Антони А. В 2011 г. проведена СРХ остаточной опухоли. Дальнейшее наблюдение составило 49 месяцев, в течение которых отмечалось постепенное увеличение объема опухоли ($OIO_{\text{макс}} +71,6\%$). Признаков перифокального отека и внутричерепной гипертензии не отмечено. В связи с длительным периодом наблюдения и увеличением объема опухоли данная динамика расценена как неэффективность СРХ и в 2015 г. пациенту проведено третье удаление опухоли. В морфологической картине в поле зрения выявлен 1 митоз, отмечено резкое разрежение клеточной структуры опухоли, умеренный полиморфизм ядер, отсутствие структур Антони А и Антони Б (Рисунок 61).

Таким образом, через 4 года после СРХ, несмотря на продолжающееся увеличение опухоли, в морфологических препаратах выявлены типичные постлучевые изменения, свидетельствующие об отсутствии потенциала ВШ к дальнейшему истинному росту

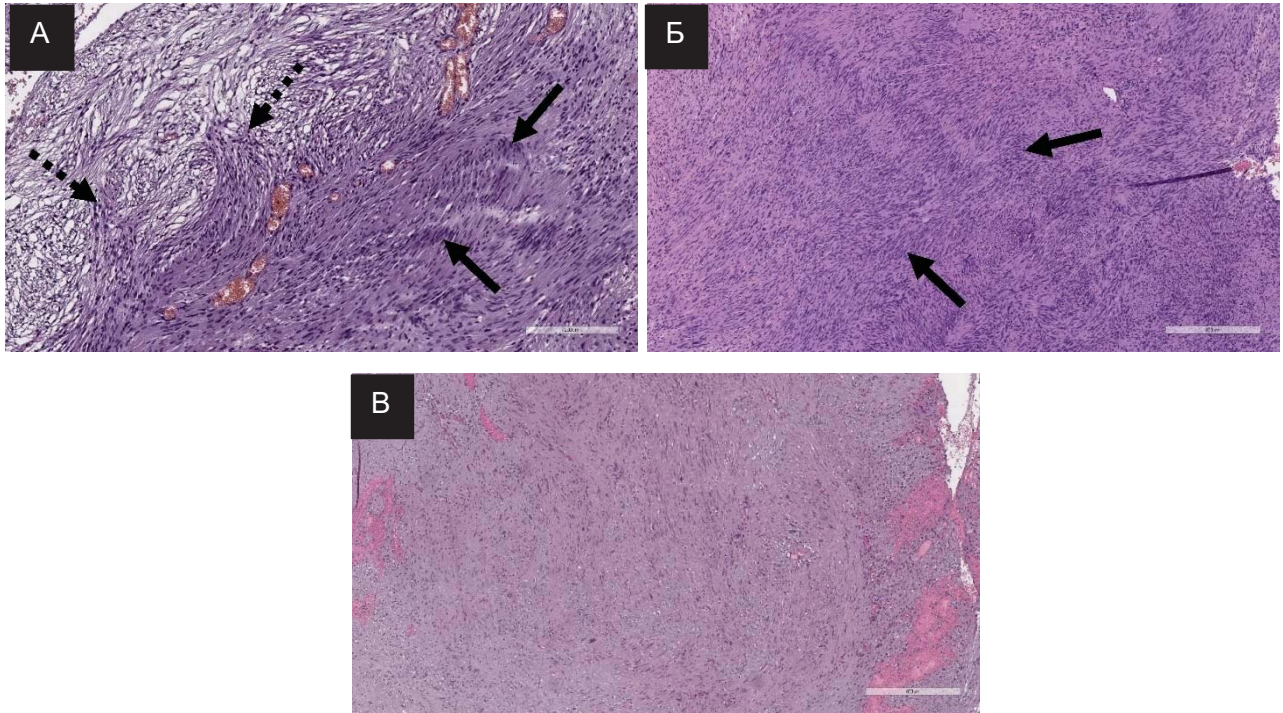


Рисунок 61 - Динамика патоморфологических изменений ВШ после МХ и СРХ
 А. После 1-й операции. Наличие структур типа Антони А (сплошные стрелки) и Антони Б (пунктирные стрелки). Окраска гематоксилином и эозином, увел. x480.
 Б. После 2-й операции. Опухоль продолжает формировать структуры типа Антони А (сплошная стрелка), полиморфизм в этих участках не выражен. Окраска гематоксилином и эозином, увел. x260.
 В. Через 49 мес после СРХ. Отмечается редкоклеточное строение, умеренный полиморфизм ядер. Структуры типа Антони А и Антони Б отсутствуют. Окраска гематоксилином и эозином, увел. x260.

Анализ патоморфологических препаратов подтверждает, что увеличение размеров опухоли не является достаточным признаком рецидива ВШ после облучения. Изменения в препаратах ткани опухолей после СРХ соответствуют явлениям постлучевого патоморфоза различных стадий. Единственным установленным отличием, соответствующим рецидиву опухоли, явилось наличие более высокого числа митозов. При оценке динамики изменения объема ВШ после СРХ и определении показаний к проведению МХ необходимо учитывать

возможность развития затяжной псевдопрогрессии. Динамика морфологических изменений в препаратах после каждого оперативного вмешательства, представленная в клиническом примере, позволяет утверждать, что увеличение опухоли после СРХ было обусловлено псевдопрогрессией, а отсутствие в клинической картине признаков неврологического ухудшения позволяет предположить, что продолжение динамического наблюдения после СРХ было более оправдано, чем операция.

Стабилизация или уменьшение остаточной опухоли у 6 оперированных пациентов, указанных ранее в табл. 37, также указывают на постлучевой характер увеличения опухоли.

Таким образом, при бессимптомном или малосимптомном течении псевдопрогрессии целесообразно динамическое наблюдение, т.к. данный процесс является самостоятельно обратимым. Обоснованными показаниями к МХ на фоне псевдопрогрессии являются развитие ВЧГ на любом этапе наблюдения после ВЧГ, фармакорезистентное течение ирритации V или VII черепных нервов, а также развитие рецидива опухоли, подтвержденное динамикой изменения объема ВШ.

4.4 Осложнения СРХ ВШ

Неокклюзионная гидроцефалия

В данном исследовании общая частота НОГЦ после СРХ составила 3,3%. Развитие НОГЦ *de novo* отмечено у 1,5% пациентов. ВПШ потребовалось 50% данных пациентов в связи с симптоматическим течением НОГЦ - развитием отдельных элементов или развернутого симптомокомплекса Хакима-Адамса и симптомов ВЧГ.

Прогрессия НОГЦ у пациентов с ее исходным наличием отмечена в 12,9%, а ВПШ проведено в 54,5% этих наблюдений, в остальных случаях сохранялась или стабильная клиническая и МРТ-картина НОГЦ, или отмечен спонтанный регресс НОГЦ через 7,5 лет после СРХ.

Клиническое наблюдение 4

Женщина, 59 лет. Проведена СРХ ВШ правого мостомозжечкового угла. На момент СРХ размеры желудочков не увеличены (ИЭ=0,27). Через 13 месяцев, на фоне незначительной псевдопрогрессии и отсутствии симптомов окклюзии ликворных путей, появились стойкие головные боли, субъективное ощущение «тяжести в ногах» при ходьбе. На МРТ отмечено умеренное увеличение боковых желудочков (ИЭ=0,30). При осмотре офтальмолога выявлены начальные признаки застойных дисков зрительных нервов. Учитывая развитие НОГЦ с симптомами ВЧГ – проведено ВПШ. На контрольной МРТ через 5 месяцев после ВПШ – отмечена нормализация размеров желудочков (ИЭ=0,26) и псевдопрогрессия опухоли (Рисунок 62).

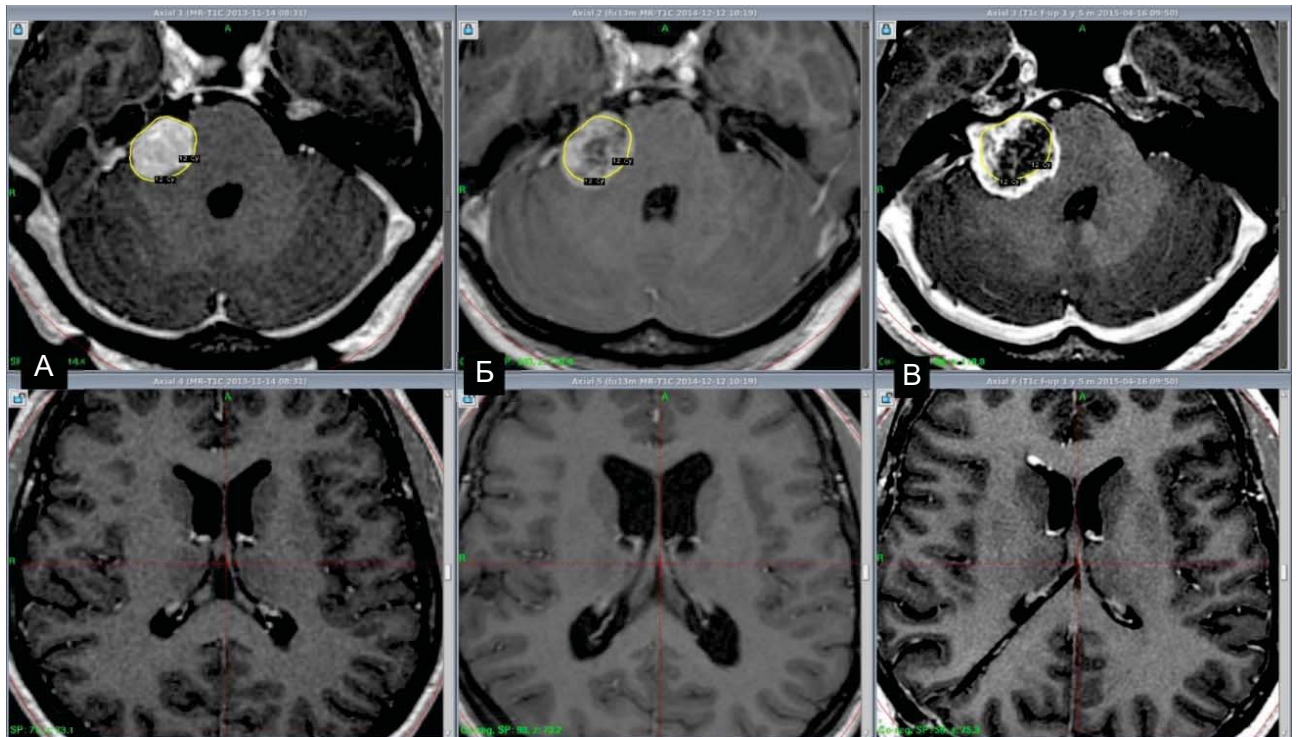


Рисунок 62 - Данные МРТ головного мозга (аксиальные срезы): Ж, 59 лет.
 А – на момент СРХ. $V=4,8 \text{ см}^3$. Нормальные размеры боковых желудочков (ИЭ=0,27); Б – через 13 месяцев после СРХ. Начало псевдопрогрессии. $V=5,7 \text{ см}^3$. Умеренное расширение боковых желудочков (ИЭ=0,30). Симптомы ВЧГ.;
 В - через 18 месяцев после СРХ. Продолжение псевдопрогрессии. $V=8,1 \text{ см}^3$ (ОИО_{макс} +42,1%). Регресс ВЧГ и нормализация желудочков (ИЭ=0,26) после ВПШ

НОГЦ, выявляемая перед СРХ и протекающая бессимптомно может регрессировать самостоятельно, на фоне прогрессирующего уменьшения опухоли.

Клиническое наблюдение 5

Женщина, 56 лет. На момент проведения СРХ ВШ в левом ММУ отмечалось умеренное расширение боковых желудочков (ИЭ=0,31), но без каких-либо клинических проявлений НОГЦ. У пациентки отмечалось прогрессирующее уменьшение ВШ и через 7 лет на фоне уменьшения объема опухоли (ОИО_{мин} -90%) выявлена нормализация размеров желудочковой системы (ИЭ=0,27) (Рисунок 63).

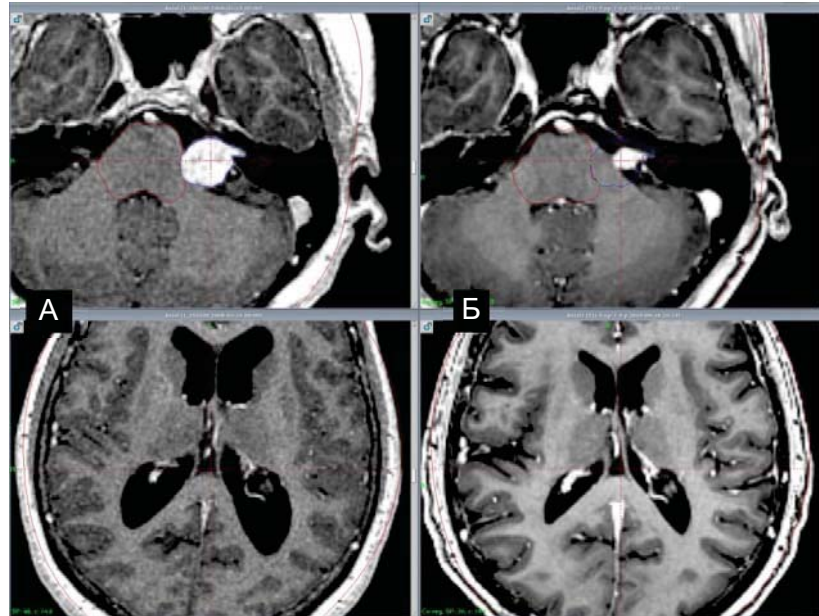


Рисунок 63 - Данные МРТ головного мозга (аксиальные срезы): Ж, 56 лет. Вестибулярная шваннома слева. НОГЦ (ИЭ=0,31). А - На момент СРХГН. $V=3,8 \text{ см}^3$. Б – через 90 мес после СРХ. $V=0,37 \text{ см}^3$ (ОИО_{мин} -90%). Спонтанный регресс НОГЦ (ИЭ=0,27)

НОГЦ, даже при наличии медленно прогрессирующей вентрикуломегалии, может протекать бессимптомно, что позволяет проводить динамическое наблюдение без необходимости шунтирующей операции.

Клиническое наблюдение 6

Женщина, 38 лет. На момент проведения СРХ ВШ отмечены признаки НОГЦ (ИЭ=0,32), без клинических проявлений ВЧГ и симптомокомплекса Хакима-Адамса. В процессе дальнейшего наблюдения у пациентки выявлена затяжная псевдопрогрессия, с пиком увеличения опухоли (ОИО_{макс}+45%) через 4 года после СРХ. При этом отмечено дальнейшее увеличение размеров желудочков мозга

(ИЭ=0,4), но без клинических проявлений. Пациентка не предъявляла никаких жалоб, продолжала активную профессиональную деятельность. Еще через 4 года, на фоне регрессии объема опухоли ниже исходного (ОИО_{мин} -48%), отмечено незначительное уменьшение желудочков мозга (ИЭ=0,37). Клинических проявлений НОГЦ не выявлено. Пациентка сохраняла обычную повседневную и профессиональную активность (Рисунок 64).

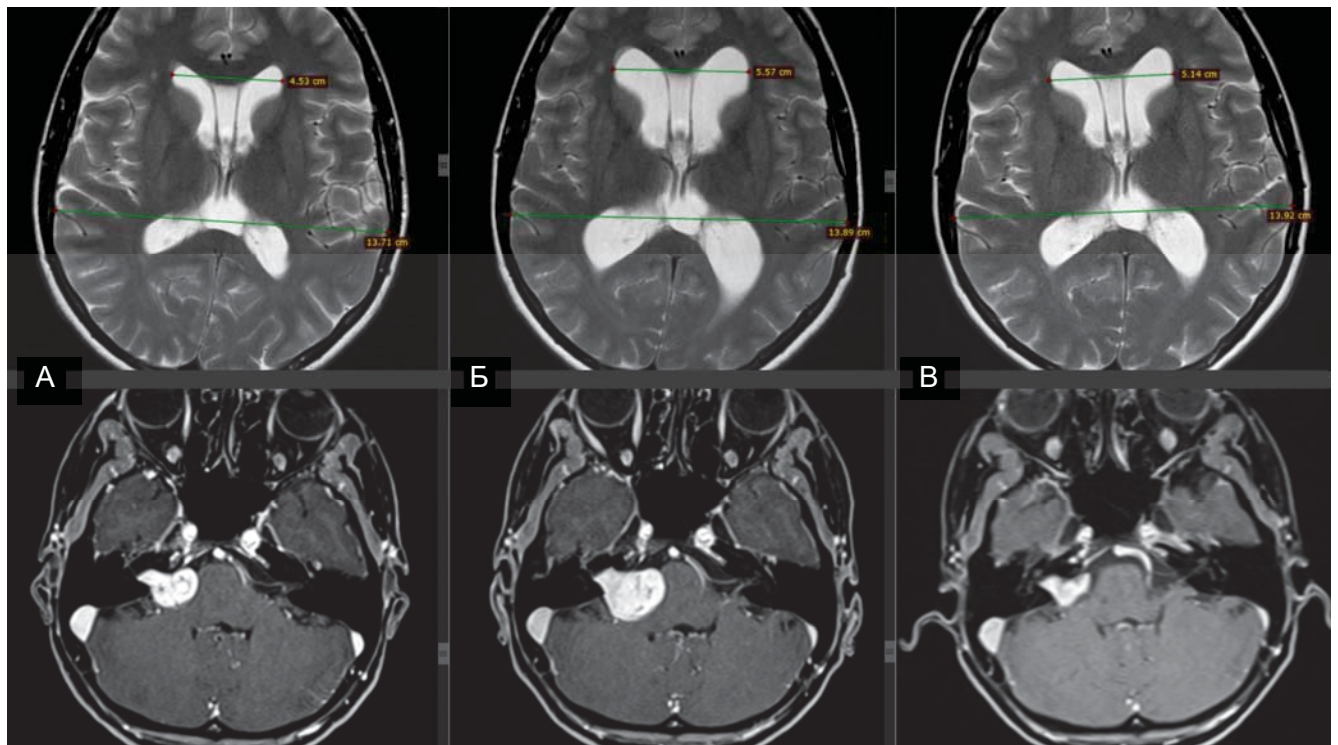


Рисунок 64 - Данные МРТ головного мозга (аксиальные срезы): Ж, 38 лет. А – на момент СРХ. Объем ВШ 2,9 см³. Признаки НОГЦ (ИЭ=0,32). Бессимптомное течение. Б – через 47 месяцев после СРХ. Затяжная псевдопрогрессия. V=4,5 см³ (ОИО_{макс} +45%). Нарастание НОГЦ (ИЭ=0,40). Бессимптомное течение. В - через 96 месяцев после СРХ. Уменьшение опухоли. V=1,5 см³ (ОИО_{мин} -48%). Умеренный регресс НОГЦ (ИЭ=0,37). Бессимптомное течение

Таким образом, НОГЦ является не частым процессом, сопутствующим ВШ. Ключевую, но возможно не единственную, роль в ее развитии играет дисбаланс секреции и резорбции ликвора. СРХ может в ряде случаев приводить к декомпенсации уже имеющейся НОГЦ, но НОГЦ de novo возникает редко. Не установлено влияния псевдопрогрессии на развитие НОГЦ. Бессимптомное течение НОГЦ, особенно при небольших ВШ, допускает проведение СРХ, т.к. риск

декомпенсации и возникновения необходимости в шунтирующей операции является невысоким (Приложение Л). Пациенты с НОГЦ нуждаются в более тщательном наблюдении с оценкой неврологического статуса и проведением контрольных МРТ. Развитие НОГЦ с симптомокомплексом Хакима-Адамса или ВЧГ на фоне ВШ после СРХ является показанием к проведению ВПШ.

Перифокальный отек

В данном исследовании выявлена зависимость развития перифокального отека после СРХ от локальной компрессии мозгового вещества. При этом развитие отека *de novo* связано с развитием псевдопрогрессии и увеличением опухоли до размеров, соответствующих стадии Hasegawa C и D. Хирургическое удаление опухоли, в связи с увеличением ее размеров и развитием отека, потребовалось у 12,5% пациентов с крупными опухолями, что в целом в группе (n=541) составило 0,9% пациентов. В остальных случаях отек регрессировал как на фоне прогрессирующего уменьшения опухоли после СРХ, так и при уменьшении опухоли после псевдопрогрессии.

Клиническое наблюдение 7

Женщина, 38 лет. ВШ 1 типа. На момент СРХ исходный объем составил 4,4 см³. После СРХ отмечалась прогрессирующее уменьшение опухоли до 2,0 см³ через 3 года наблюдения. При контрольной МРТ через 5 лет отмечено увеличение опухоли до 6,9 см³, в связи с чем проведена повторная СРХ. Еще через 2 года наблюдения отмечено значительное увеличение до 12,6 см³ (ОИО_{макс} +82,6%) с развитием выраженной локальной компрессии латеральной поверхности Варолиева моста, деформацией и дислокацией просвета 4-го желудочка, выраженным перифокальным отеком, с клиническими признаками ВЧГ. Проведено субтотальное удаление опухоли с декомпрессией ствола мозга. В послеоперационном периоде отмечен полный регресс ВЧГ, полный регресс перифокального отека, правосторонняя тугоухость, парез правого лицевого нерва (3 балла по Хаус-Брекманну). Объем остаточной опухоли через 12 месяцев после

МХ составил $0,8 \text{ см}^3$, через 24 месяца – $0,6 \text{ см}^3$ (Рисунок 65).

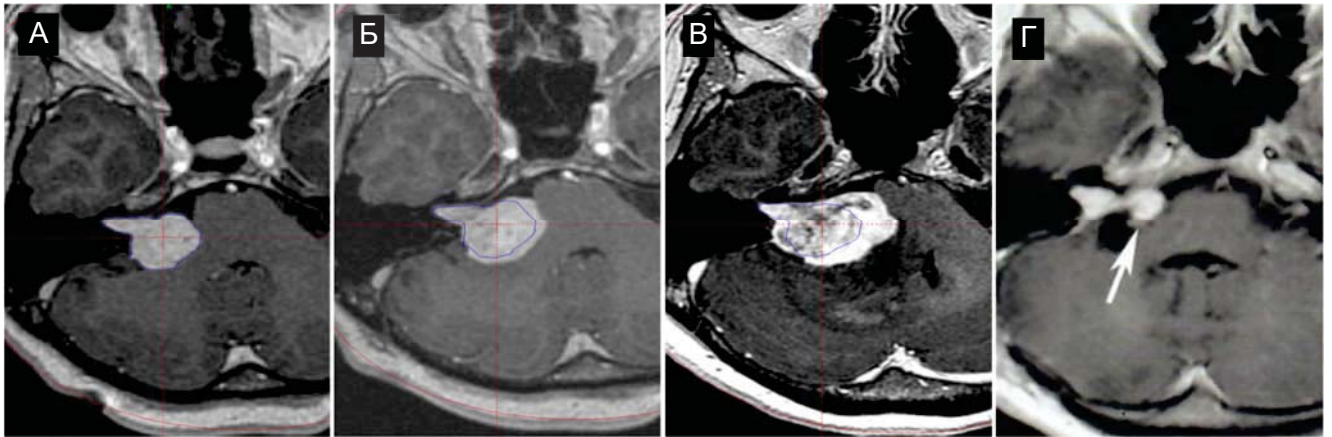


Рисунок 65 - Данные МРТ головного мозга (аксиальные срезы): женщина, 38 лет. А – на момент первой СРХ. $V=4,4 \text{ см}^3$; Б – на момент второй СРХ. $V=6,9 \text{ см}^3$; В – через 23 месяца после повторной СРХ. $V=12,6 \text{ см}^3$, грубая компрессия ствола мозга и 4-го желудочка, выраженный перифокальный отек; Г – регресс локальной компрессии и перифокального отека после субтотальной резекции опухоли. $V=0,8 \text{ см}^3$ (белая стрелка)

Длительное течение перифокального отека до СРХ или остаточные явления отека после МХ вероятно являются причинами его более доброкачественного течения, без тенденции к ВЧГ в сравнении с перифокальным отеком de novo, который развивается на фоне псевдопрогрессии в течение 1-2 лет наблюдения после СРХ.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Заболеваемость ВШ

Принимая во внимание последние данные о частоте встречаемости ВШ, в т.ч. у пожилых пациентов, прогнозируемая встречаемость данных опухолей в РФ при текущем уровне населения может составлять от 4800 до 7500 пациентов ежегодно [11; 295]. В 2022 г. в РФ прогнозируемая потребность в хирургическом лечении всех невриномах черепных нервов составляла 1185 чел/год, было оперировано 1026 пациентов с внутричерепными шванномами [294]. Данная статистика не учитывает ежегодное количество СРХ данного вида опухолей.

В 2022 г. на 5 аппаратах Гамма-нож в РФ было проведено более 560 СРХ внутричерепных шванном. Данные получены на основании сведений, предоставленных: АО «Деловой центр нейрохирургии» (Москва), ГБУЗ «НИИ СП им. Н.В. Склифосовского ДЗМ» (Москва), МИБС (Санкт-Петербург), Центром высокоточной радиологии «Gamma Clinic» (Обнинск), Окружным онкологическим диспансером (Ханты-Мансийск, ХМАО). Статистика по впервые выявленным ВШ, оставленным под динамическое наблюдение, отсутствует. Таким образом, суммарные данные позволяют оценить общую потребность в лечении этой патологии в РФ по меньшей мере в 1,5 раза выше (Рисунок 66).



Рисунок 66 - Количество проведенных в РФ хирургических и радиохирургических вмешательств по поводу внутричерепных шванном в 2022 году

Стратегии лечения

Современная стратегия лечения пациентов с ВШ заключается в реализации основных принципов: высокая безрецидивная выживаемость и снижение уровня функциональных нарушений, в первую очередь со стороны V, VII и VIII черепных нервов.

Основными хирургическими доступами, используемыми для удаления ВШ являются ретросигмоидный, транслабиринтный и подвисочный. Каждый из доступов имеет свои преимущества и недостатки. Преимуществом ретросигмоидного доступа является относительная простота исполнения, сохранность структур внутреннего уха, возможность удаления опухолей любого размера, но при этом значительный процент ятрогенного повреждения VII черепного нерва, сложности удаления интрамеатальной части ВШ. Транслабиринтный доступ отличается повышенной сложностью и абсолютным риском утраты слуха, поэтому не применяется при сохранном слухе, но при этом позволяет удалить ВШ любого размера без тракции мозжечка или височной доли и с максимально высоким уровнем сохранности функции VII черепного нерва. Подвисочный доступ позволяет эффективно удалять ВШ малого и среднего размера, обеспечивая условия для максимальной сохранности слухового и лицевого нервов [296]. Таким образом, представляется, что в идеале, нейрохирург должен в равной степени владеть всеми видами доступов, каждый раз выбирая самый оптимальный из них. Кроме этого, снижение уровня функциональных нарушений при хирургическом лечении реализуется с помощью применения микрохирургической техники удаления с обязательным интраоперационным применением нейрофизиологического мониторинга, в первую очередь для определения положения VII черепного нерва. Реже в практике используется и мониторинг слухового нерва. Khaleghi M. и соавт. (2025) подчеркивают, что комплексный подход с использованием оптимального хирургического доступа и нейромониторинга позволяет обеспечить наиболее благоприятные результаты удаления ВШ [297]. Вместе с тем, наличие спаечного процесса в мостомозжечковой цистерне, отсутствие плоскости диссекции между опухолью и

черепными нервами, опухолью и стволом мозга затрудняют радикальное удаление ВШ без риска послеоперационного неврологического дефицита. Это особенно актуально при ВШ большого размера (с компрессией ствола мозга). Считается, что оптимальным решением в данных ситуациях является субтотальное удаление ВШ с заведомым оставлением фрагментов опухоли, спаянных с данными структурами, что позволяет избежать значимых функциональных нарушений [140-144]. Однако, субтотальное удаление многократно повышает риск рецидива (продолженного роста) опухоли – от 53% до 83% через 5 и 10 лет после операции, соответственно [145]. Некоторые авторы указывают также на важность личного опыта нейрохирурга в проведении данных операций (не менее 50-56 удалений ВШ) для значимого снижения риска функциональных осложнений, и общей ежегодной частоты подобных операций в лечебном учреждении не менее 25, влияющей на общий риск осложнений и длительность госпитализации [298-301]. Таким образом, хирургическое удаление ВШ остается серьезным вызовом для нейрохирургов даже при условии доступных современных технических возможностей.

Опубликованные данные об эффективности СРХ ВШ подтверждают высокий уровень безрецидивной выживаемости и низкий уровень функциональных нарушений, что позволяет рассматривать данный метод как прямую альтернативу хирургическому лечению [69; 101; 105; 107; 108; 135], в т.ч. крупных ВШ [148-151; 156-159]. Вместе с тем, недостаточная изученность особенностей развития и оценки динамики постлучевых изменений ВШ, понимания механизмов развития клинических изменений и осложнений, отсутствие обоснованного алгоритма наблюдения затрудняет единообразный подход к наблюдению данных пациентов после СРХ как нейрохирургами, так и радиотерапевтами, способствуя гипердиагностике рецидивов, требующих дополнительного лечения. Все это послужило причиной систематизации особенностей постлучевых изменений опухолей, динамики клинической симптоматики и риска постлучевых осложнений для разработки алгоритма наблюдения и лечения пациентов с ВШ после СРХ с целью улучшения результатов лечения

На диагностическом этапе, в случае первично выявленной опухоли

мостомозжечкового угла, учитывая отсутствие гистологического подтверждения, необходимо максимально обосновать диагноз ВШ на основании клинических проявлений и МР-сигнальных характеристик опухоли. В целом, ВШ имеют довольно характерную МРТ-семиотику, учитывая которую возможно не только установить, но и дифференцировать диагноз [2, 17, 51-55]. Особое внимание необходимо уделять дифференциальному диагнозу между ВШ и шванномами лицевого нерва, распространяющимися в области ВСП и мостомозжечковой цистерны (тип 4 по Regis) [302]. Наличие в клинической картине, в т.ч. в анамнезе, признаков недостаточности VII черепного нерва, особенно при относительно небольших размерах опухоли, может соответствовать первичному поражению VII черепного нерва.

Затем определяются показания к дальнейшей тактике ведения пациента: целесообразность динамического наблюдения, проведение СРХ или МХ.

Динамическое наблюдение рекомендуется в первую очередь при первичном выявлении ВШ малого размера (интраканального расположения) и отсутствии дисфункции VIII нерва (субъективного ушного шума, слуха, вестибулярной функции). При наличии неврологической симптоматики или ее появлении в динамике, а также при наличии признаков роста опухоли при динамическом наблюдении или исходных размерах опухоли с распространением за пределы внутреннего слухового прохода показано решение вопроса о проактивном лечении, основными видами которого являются традиционное хирургическое удаление или стереотаксическое облучение в различных режимах, чаще всего из которых используется СРХ.

Абсолютным противопоказанием к наблюдению или проведению СРХ ВШ является наличие клинических симптомов ВЧГ, МР-признаки окклюзионной гидроцефалии и/или аксиального смещения миндалик мозжечка в большое затылочное отверстие на фоне крупной ВШ. В этом случае необходимо решение о хирургическом удалении опухоли [78; 80]. Анализ клинических проявлений в подгруппе пациентов после МХ указывает на очевидную эффективность хирургического удаления опухоли с целью нормализации внутричерепного

давления. При отсутствии абсолютных противопоказаний к наблюдению или СРХ необходимо учитывать вероятность дальнейшего роста опухоли, риск естественного появления или нарастания неврологических симптомов, учитывая текущие клинические проявления. Кроме размеров и направления роста опухоли, степени компрессии ствола мозга, следует учитывать особенности расположения опухоли по отношению к функциональным структурам внутреннего уха с ограниченной толерантностью к облучению. Для этого представляется полезной оценка наличия во внутреннем слуховом проходе т.н. «ликворного колпачка» в проекции дна внутреннего слухового прохода (“fundal cap”) – свободного пространства, шириной до нескольких миллиметров, отделяющего внутриканальную часть ВШ от лабиринта внутреннего уха. При МХ наличие такого «колпачка» оставляет определенную степень мобильности корешка VIII черепного нерва, что позволяет удалить опухоль с меньшим риском его авульсии [114; 297]. При СРХ «ликворный колпачок» обеспечивает минимальное необходимое расстояние, при котором градиент краевой дозы облучения опухоли достаточен для безопасной лучевой нагрузки на улитку внутреннего уха. Обязательным является классифицирование опухоли по стадии роста в зависимости от степени воздействия на ствол мозга с использованием любой из принятых классификаций (по Koos, Samii или Hasegawa). Важно, что абсолютный объем опухоли не является надежным критерием для определения показаний к тому или иному виду лечения, т.к. локальное воздействие опухоли на мозжечок и ствол мозга определяется в т.ч. объемом анатомических ликворных пространств основания мозга в задней черепной ямке, поэтому необходима их визуальная оценка, как на стороне опухоли, так и с противоположной стороны, для определения наличия резервного пространства для потенциального смещения ствола мозга на фоне возможного развития постлучевой псевдопрогрессии опухоли.

В целом, учитывая меньший уровень функциональных нарушений после СРХ, чем при МХ [69; 105-110], стереотаксическое облучение представляется более предпочтительным методом лечения ВШ малого и среднего размера, однако, лечение крупных ВШ (стадия по Koos IV, стадия по Samii T4, стадия по Hasegawa

С и D) остается на грани между СРХ и МХ, как правило, в комбинированном варианте [139, 148; 149; 156-159].

Наблюдение пациентов в постлучевом периоде подразумевает оценку изменения опухоли после СРХ, динамики симптомов и вероятных осложнений. Оптимальным является проведение наблюдения одним подготовленным специалистом, имеющим компетенции в нейрохирургии, нейрорадиологии и радиотерапии. Таким образом, представляется необходимым проведение динамического наблюдения теми же специалистами, которые проводили СРХ, с использованием специализированного программного обеспечения и имеющейся базы данных как МРТ-изображений, так и неврологических симптомов конкретного пациента.

Основным фактором, влияющим на оценку эффективности лечения ВШ является изменение размеров опухоли после проведенной СРХ. Обычно для этого используется визуальная оценка – при сравнении в динамике МРТ или СКТ, выполненных до и после СРХ. В силу своей простоты метод широко распространен, но из-за очевидного субъективизма не может считаться надежным. Другим общераспространенным методом является измерение максимальных линейных размеров опухоли в трех взаимно перпендикулярных плоскостях. Этот метод обладает относительно высокой точностью и рутинно используется в клинической практике. Однако, погрешность измерения между разными исследованиями может быть существенной при неправильной форме опухоли или при отличиях в укладке головы пациента в процессе проведения исследований. Метод волюметрического сравнения основан на использовании специального программного обеспечения, позволяющего оконтуривать мишень любой формы на последовательных МРТ-изображениях серии с контрастным усилением, с вычислением площади оконтуренного сегмента и последующей их суммацией с вычислением объема 3D-модели опухоли. Данный метод обладает минимальной погрешностью измерения и позволяет максимально достоверно оценивать динамику изменений опухоли [19-21]. Таким образом, волюметрическая оценка должна являться стандартом наблюдения ВШ в постлучевом периоде. При этом, в рутинной практике возможно

использовать для сравнения расчетный объем опухоли, вычисленный на основании трех взаимно перпендикулярных измерений [23]. Такой прием возможно использовать при относительно правильной шаровидной или эллипсоидной форме опухоли, но при опухолях неправильной формы, например, после частичного хирургического удаления, такой расчет также обладает очевидной погрешностью. Обычная практика назначения первой контрольной МРТ – через 6-12 месяцев после СРХ.

В данном исследовании установлено, что на момент проведения СРХ, пациенты без МХ лечения в анамнезе имеют лучшее исходное функциональное состояние нервов мостомозжечковой группы, чем пациенты, с рецидивами ВШ после МХ. Это влияет на дальнейшее течение и прогноз функциональных исходов после СРХ.

Феномен псевдопрогрессии ВШ описан в самых первых работах, посвященных СРХ, в которых сразу предположен постлучевой характер указанных изменений [67]. Типичный вариант псевдопрогрессии проявляется транзиторным увеличением размеров опухоли, выявляемым, как правило, при первой контрольной МРТ в срок 6-12 месяцев после СРХ. Изначально, большинство исследователей сходились во мнении, что данный процесс регрессирует самостоятельно в течение 2 лет после СРХ, а более длительное течение – свидетельство неэффективности СРХ и показание либо к повторному облучению, либо к хирургическому удалению [79-80]. Однако, по мере дальнейшего изучения проблемы установлено, что средний срок продолжительности транзиторного увеличения может составлять до 3,5-4 года и это не является критерием неэффективности СРХ [82-86].

Проведенным исследованием установлено, что после СРХ уменьшение ВШ протекает с двумя основными трендами: либо в виде прогрессирующего уменьшения опухоли, которое начинается в период ≤ 12 мес., достигая уменьшения на $\frac{3}{4}$ от исходного объема через ≥ 8 лет наблюдения, либо развития после СРХ постлучевой псевдопрогрессии в виде транзиторного увеличения опухоли с достижением пика увеличения в интервале наблюдения 36-48 мес. (медиана 37,9

мес.) и последующим уменьшением опухоли на $\frac{3}{4}$ от исходного объема через ≥ 8 лет наблюдения. Таким образом, конечный результаты СРХ при обоих трендах постлучевых изменений не отличаются и ВШ демонстрируют отчетливый ответ на облучение. Прогрессирующее уменьшение является наиболее благоприятным, т.к. не сопровождается появлением/нарастанием ирритативных симптомов и не вызывает сомнений в полученном эффекте лечения ни у пациентов, ни у специалистов. Псевдопрогрессия имеет свои особенности, которые необходимо учитывать при оценке промежуточного результата, особенно при определении показаний к дополнительному лечению. Во-первых, псевдопрогрессия может иметь либо короткий тип, с достижением пика увеличения в интервале наблюдения 12-24 мес., либо затяжной тип – с пиком увеличения в 36-48 мес. Во-вторых, при сокращении сроков наблюдения пациентов с затяжным типом псевдопрогрессии до 48 мес., она может иметь незавершенный вид, т.е. конечный объем опухоли меньше, чем на пике увеличения, но больше, чем исходный – на момент СРХ. Следует понимать, что незавершенный вид псевдопрогрессии не является признаком неэффективности проведенного лечения и требует наблюдения не менее 60 мес., а фактически – до полного регресса постлучевого увеличения.

Схожие закономерности были отмечены в недавних публикациях и предложена градация псевдопрогрессии на раннюю (<12 мес.) и позднюю (>12 мес.) [86, 87]. Однако, учитывая, что псевдопрогрессия это динамичный процесс, а не разовое увеличение опухоли, представляется более правильной ее градация не по времени наступления максимального увеличения, а по общей продолжительности течения данного процесса – короткая и затяжная. Balossier A. и соавт. (2025) описали 5 основных паттернов постлучевых изменений ВШ, из которых один (паттерн 4) соответствует прогрессирующему уменьшению опухоли, два (паттерны 3 и 5) – короткому течению псевдопрогрессии (с пиком и коротким плато увеличения), один (паттерн 1) – затяжному течению псевдопрогрессии и последний (паттерн 2) – можно соотнести с незавершенным видом псевдопрогрессии, описанным в данной диссертации [303]. Таким образом, результаты данного исследования подтверждаются данными независимых авторов.

Отдельно следует отметить редкие случаи атипичного (отсроченного) развития постлучевой псевдопрогрессии у пациентов с прогрессирующим уменьшением ВШ после СРХ. Подобное атипичное развитие псевдопрогрессии упоминается в двух исследованиях [89; 90]. Данный вариант псевдопрогрессии мимикрирует под рецидив опухоли, однако, при динамическом наблюдении в большинстве случаев регресс увеличения отмечен в течение 12 месяцев последующего наблюдения. Данный вариант псевдопрогрессии мало отражен в литературе, механизм его развития не известен, он мимикрирует под рецидив опухоли, но в отличие от него способен к последующему самостоятельному уменьшению.

Важным фактором является то, что предшествующая МХ не влияет на развитие псевдопрогрессии после СРХ, т.е. не обеспечивает в этом аспекте клинического преимущества перед пациентами, у которых СРХ применяется в качестве первого метода лечения.

В ранее опубликованных исследованиях частота встречаемости ВШ не зависит от пола пациента, пик встречаемости приходится на пациентов в возрасте ≥ 70 лет, и не зафиксировано гендерного и возрастного влияния на развитие псевдопрогрессии [8-13, 88-90]. В данном исследовании установлено, что частота развития постлучевой псевдопрогрессии у мужчин достоверно ниже, чем у женщин, но не выявлено влияние пола пациента на варианты, типы и виды псевдопрогрессии. Также установлено наличие статистически более частой экспрессии рецепторов прогестерона у мужчин в молодом и среднем возрасте, подтвержденное литературными данными [250; 251]. Учитывая более редкую встречаемость псевдопрогрессии у мужчин, чем у женщин и более частую экспрессию рецепторов прогестерона в ВШ у мужчин в молодом и среднем возрасте, можно предположить возможное влияние прогестерона на развитие псевдопрогрессии ВШ после СРХ. Данная гипотеза нуждается в дальнейшем подтверждении или опровержении.

Данные об эффективности СРХ в отношении ВШ кистозного строения до сих пор неоднозначные. Некоторые клиники рассматривают кистозное строение ВШ

как противопоказание к проведению СРХ. Несмотря на широко распространенный миф о неэффективности СРХ в отношении кистозных ВШ, целый ряд исследователей, напротив, либо не выявляли разницы, либо отмечали более выраженное уменьшение в группе кистозных ВШ в сравнении с солидными [234; 235; 237; 239]. В данной работе установлено, что СРХ обладает высокой эффективностью воздействия на ВШ как солидного, так и кистозного строения, при этом наличие кистозных включений с тонкостенными кистами (3-й тип опухоли), является наиболее благоприятным вариантом для СРХ, т.к. этим опухолям присуще короткое течение постлучевой псевдопрогрессии, в отличие от солидных (1-й тип) ВШ, в большей степени склонных к затяжному течению псевдопрогрессии.

В данном исследовании лучшая безрецидивная 5- и 8-летняя выживаемость установлена в группе ВШ 3-го типа - 97% и 97%, соответственно. В группе ВШ 2-го типа безрецидивная выживаемость через 5 и 8 лет составила 87% и 76%, соответственно, что сопоставимо с показателями для ВШ 1-го типа - 80% и 76%, соответственно. Опубликованные данные также подтверждают высокий уровень контроля роста кистозных вариантов ВШ и 5-летней безрецидивной выживаемости [236-240]. Таким образом, СРХ обладает эффективностью в отношении ВШ любого вида (солидные и кистозные), обеспечивая высокую безрецидивную выживаемость, а ВШ 3-го типа можно рассматривать как наиболее прогностически благоприятный вариант для проведения СРХ.

Возраст пациентов не имеет достоверного влияния на развитие псевдопрогрессии, но в группе пациентов пожилого возраста имеется тренд к снижению частоты ее развития на 30,4% в сравнении с пациентами молодого и среднего возраста. Возраст не влияет на выживаемость без рецидива.

Основной задачей СРХ является длительная безрецидивная выживаемость. В данном исследовании выживаемость без рецидива составила для всей группы пациентов 87% и 81% через 5 и 8 лет, соответственно, что в целом соответствует литературным данным. При этом представляется важным тот факт, что развитие постлучевой псевдопрогрессии не влияет на безрецидивную выживаемость: в подгруппе пациентов без постлучевой псевдопрогрессии и в подгруппе с

псевдопрогрессией 5-летняя выживаемость составила 92% и 95%, 8-летняя – 89% и 89%, соответственно. Полученные данные сопоставимы с опубликованными данными о выживаемости без рецидива после МХ до 89% и после СРХ до 88-100% [69; 105-109]. Таким образом, в целом в группе ВШ выявлен высокий уровень безрецидивной выживаемости после СРХ, а предварительное хирургическое удаление опухоли на безрецидивную выживаемость не влияет.

Развитие псевдопрогрессии после СРХ может протекать бессимптомно или с появлением/усилением неврологической симптоматики, прежде всего в виде усугубления акустических нарушений, а также дисфункции V и VII черепных нервов в виде ирритативных симптомов или симптомов выпадения. В представленном исследовании появление или усиление неврологической симптоматики в виде ирритации V и VII черепных нервов после СРХ было связано с увеличением объема опухоли вследствие псевдопрогрессии и установлено в 5,5% и 4,7% случаев, соответственно, что соответствует данным литературы [83]. Низкая частота стойкой утраты функции V и VII черепных нервов соответствует актуальным опубликованным данным, что можно объяснить применением краевой предписанной дозы облучения не выше 13 Гр, в соответствии с действующими рекомендациями североамериканского Конгресса неврологических хирургов и Европейской ассоциации нейроонкологии [54; 115; 163; 164]. Исходя из теории Seddon H. и Sunderland S. можно предположить, что после МХ в корешке лицевого нерва преобладают дегенеративные процессы с нарушением микроанатомической структуры нервов вследствие интраоперационной тракции корешка или анатомического перерыва, обуславливающие стойкое частичное или полное нарушение их функции, в то время как для последствий СРХ они не характерны. При этом, сохраняется анатомическая целостность корешков вовлеченных черепных нервов, что способствует нормализации их функционального состояния по мере дальнейшего уменьшения опухоли [171; 172].

Вместе с тем, имеется разница по степени утраты функционального слуха при коротком и затяжном типе псевдопрогрессии. Затяжная псевдопрогрессия, наряду с другими факторами риска, описанными в литературе, определяет худший

прогноз слуховой функции, вероятнее всего за счет длительного сдавления слуховых волокон, особенно в замкнутом пространстве внутреннего слухового прохода. Механизм нарушения слуха после СРХ ВШ обусловлен как исходными причинами, вследствие естественного роста опухоли, так и причинами, вызванными проведенным облучением. Деградация слуховых волокон корешка нерва, на фоне роста опухоли, усугубляется ее увеличением на фоне псевдопрогрессии, что особенно значимо в условиях ограниченного пространства внутреннего слухового прохода с ригидными костными стенками, т.к. приводит к повышению интрамеатального давления, вторично еще более усугубляющего компрессию волокон VIII нерва. При этом, чем длительнее сдавление, тем более стойкое повреждение аксонов формируется внутри корешка, что объясняет худшие функциональные исходы при затяжном типе псевдопрогрессии, чем при коротком [28, 29]. Стойкая утрата слуха сохранялась у всех пациентов после МХ, в то время как у пациентов в группе без МХ отмечены случаи частичного или полного восстановления слуха. Как и в случае с V и VII черепными нервами такая разница также, наиболее вероятно, обусловлена преобладанием более грубых макро- и микроанатомических повреждений VIII черепного нерва в процессе МХ, в то время как стабилизация или уменьшение объема опухоли после СРХ, на фоне анатомической сохранности VIII нерва, способствует расширению или сохранению интактной (неповрежденной) и промежуточной зоны повреждения в корешке VIII нерва на фоне прогрессирующего уменьшения ВШ [28]. Стойкое ухудшение слуха после обратного развития псевдопрогрессии в группе без МХ очевидно имеет многофакторный характер, отмеченный в литературе, в котором кроме длительного повышения внутриканального давления во внутреннем слуховом проходе на фоне псевдопрогрессии, играет роль повышение вязкости эндолимфатической жидкости в лабиринте внутреннего уха, превышение средней дозы облучения в улитке >4 Гр, превышение лучевой нагрузки ≥ 12 Гр на объем ствола $>30-50$ мм³ [30; 124, 127; 168, 169].

Таким образом, учитывая МРТ-динамику и динамику неврологических симптомов постлучевую псевдопрогрессию можно классифицировать по варианту,

типу, виду и течению (Приложение М).

Размеры опухоли на момент проведения СРХ не влияют на развитие псевдопрогрессии, но влияют на течение псевдопрогрессии, определяя клиническую симптоматику в группе пациентов без МХ в анамнезе. В группе пациентов после МХ определяется более высокий уровень грубых и стойких неврологических нарушений, зависящий от их исходного уровня перед СРХ.

Важно, что постлучевая псевдопрогрессия в типичном и атипичном варианте развивается однократно, поэтому повторное увеличение опухоли у пациента с ранее перенесенной псевдопрогрессией является достоверным признаком рецидива.

Таким образом, учитывая особенности постлучевой динамики изменения объема ВШ разработан алгоритм наблюдения ВШ после СРХ.

В представленной работе под алгоритмом понимается определение условий, при соблюдении которых наблюдение после СРХ обеспечивает максимально обоснованное суждение о динамике изменений ВШ, позволяющее дифференцировать постлучевую псевдопрогрессию от рецидива опухоли, а также обосновать необходимость дополнительного лечения – МХ или повторной СРХ при условии сохранения или улучшения исходных неврологических симптомов.

В общем, алгоритм наблюдения ВШ после СРХ предполагает проведение первой контрольной МРТ через 6-12 месяцев для определения типа течения постлучевых изменений: прогрессирующее уменьшение или типичная псевдопрогрессия. При прогрессирующем уменьшении опухоли допустимо проведение последующих МРТ 1 раз в 2 года. При наличии типичной псевдопрогрессии – каждые 6-12 месяцев в зависимости от симптомов и размера опухоли до остановки увеличения и появления обратного развития опухоли. При коротком течении псевдопрогрессии – через 2 года после СРХ допустимо перейти на наблюдение 1 раз 2 года, при затяжном течении псевдопрогрессии – наблюдение проводится ежегодно не менее 5-6 лет, до полного завершения псевдопрогрессии. Увеличение опухоли после прогрессирующего уменьшения может являться атипичной псевдопрогрессией и требует контрольной МРТ через 12 и 24 месяца.

Увеличение опухоли после ранее имевшейся псевдопрогрессии любого вида является признаком рецидива (Приложение Н).

Исследованием установлено, что ирритация V и VII черепных нервов после СРХ связана с постлучевой псевдопрогрессией и самостоятельно регрессирует по мере уменьшения опухоли. Назначение в этот период антиконвульсантов было достаточным для купирования симптомов более чем у 2/3 пациентов. При фармакорезистентном течении тригеминальной невралгии, хирургическая декомпрессия корешка V нерва привела к регрессу боли во всех случаях.

Тактика динамического наблюдения при псевдопрогрессии в отсутствие ВЧГ или фармакорезистентного течения симптомов раздражения V или VII нервов позволяет в исходе наблюдения не только достичь убедительного контроля роста опухоли, но и избежать необоснованного проведения МХ или повторной СРХ.

Результаты исследования позволяют сформулировать показания к дополнительному лечению после СРХ (Приложение П):

1. Показание к повторной СРХ:

- подтвержденный в динамике рецидив опухоли, без признаков ВЧГ.

2. Показание к терапии антиконвульсантами:

- развитие ирритативных симптомов дисфункции V или VII черепных нервов, связанное с увеличением опухоли

3. Показания к МХ:

- развитие ВЧГ на любом этапе увеличения ВШ после СРХ,
- подтвержденный в динамике рецидив опухоли, без признаков ВЧГ,
- фармакорезистентное течение ирритативных симптомов дисфункции V или VII черепных нервов, связанное с увеличением опухоли.

Выбор между повторной СРХ и МХ рецидива ВШ без признаков ВЧГ должен учитывать кроме размера опухоли и вероятности развития псевдопрогрессии, еще и выбор пациента.

Важным фактом является возможность проведения СРХ ВШ при наличии радиологических признаков перифокального отека на фоне локальной компрессии опухолью крупных размеров прилежащей ткани ствола мозга и мозжечка, но при

отсутствии признаков ВЧГ. Развитие перифокального отека после СРХ также зависит от локальной компрессии мозга. При этом в большинстве случаев отек в дальнейшем регрессирует самостоятельно по мере уменьшения опухоли. Развитие ВЧГ на фоне перифокального отека является показанием к хирургической декомпрессии в виде частичного или полного удаления опухоли.

Неокклюзионная гидроцефалия может встречаться при естественном развитии ВШ и при бессимптомном течении не является противопоказанием к проведению СРХ. Частота встречаемости НОГЦ и потребность в дополнительном лечении НОГЦ сопоставимы с опубликованными литературными данными [272-274; 277]. Прогрессия гидроцефалии после СРХ или развитие неокклюзионной гидроцефалии *de novo* требуют динамического наблюдения и оценки не только радиологических проявлений, но и клинических симптомов. Симптоматическое течение неокклюзионной гидроцефалии до или после СРХ требует решения вопроса о шунтирующей операции.

Таким образом, СРХ является эффективным и безопасным методом лечения ВШ как в самостоятельном виде, так и в дополнение к ранее проведенному хирургическому лечению, обеспечивая высокий уровень контроля роста опухоли и благоприятных функциональных исходов. Хирургическое удаление остается в арсенале средств лечения ВШ и как метод первого выбора при крупных опухолях, сопровождающихся грубой неврологической симптоматикой, и как средство дополнительного лечения после СРХ при наличии строго обоснованных показаний.

ВЫВОДЫ

1. Микрохирургическое удаление является эффективным методом лечения вестибулярных шванном при наличии выраженной мозжечковой атаксии и внутричерепной гипертензии, связанной с объемным воздействием опухоли. В группе пациентов с рецидивами опухоли после удаления, перед проведением радиохирургии отмечается высокая частота утраты функционального слуха (68,9%) и тяжелой (4-6 баллов по Хаус-Брекманну) дисфункции мимических мышц (50,9%).

2. Стереотаксическая радиохирургия является эффективным методом лечения, как у пациентов с первично выявленными, так и с рецидивирующими после хирургического удаления вестибулярными шванномами. Общая безрецидивная выживаемость составила 89% и 81% в сроки 5 и 8 лет наблюдения, соответственно. У пациентов с вестибулярными шванномами 3-го типа отмечается наиболее высокий уровень безрецидивной 5- и 8-летней выживаемости – 97% и 97%, соответственно. Не установлено влияние ранее проведенного хирургического лечения на безрецидивную выживаемость после стереотаксической радиохирургии.

3. Изменение вестибулярных шванном после стереотаксической радиохирургии протекает или в виде прогрессирующего уменьшения опухоли в 59,7% случаев, или с развитием псевдопрогрессии у 40,3% пациентов (с медианой пика увеличения объема в 37,9 мес.). Уменьшение опухоли через 8 лет и более в обеих группах не отличается и составляет -75,6% и -76,9% от исходного объема, соответственно. Псевдопрогрессия достоверно реже развивается в группе мужчин ($p=0,0165$) и у пациентов с кистозным строением (3-й тип) опухоли ($p<0,00001$). Частота псевдопрогрессии у пациентов с вестибулярными шванномами после стереотаксической радиохирургии прогрессивно снижается по мере наблюдения, составляя 9,4% на сроке 60 месяцев, что определяет длительность наблюдения 60

мес. как минимально необходимое время для оценки результата радиохирургического лечения. Не установлено влияние ранее проведенного хирургического лечения на развитие и течение прогрессирующего уменьшения или псевдопрогрессии.

4. Пациенты с рецидивами вестибулярных шванном после микрохирургии отличаются более выраженным и стойким финальным уровнем дисфункции V, VII и VIII черепных нервов, коррелирующим с их исходным уровнем на момент проведения радиохирургии. Радиохирургия вестибулярных шванном у пациентов без хирургии в анамнезе характеризуется низким риском развития стойкого онемения на лице (1,8%), минимальной (0,9%) частотой пареза мимических мышц ($p < 0,0001$) и более высокой сохранностью функционального слуха (45,5%), чем у пациентов после радиохирургии рецидивов опухоли. Развитие тригеминальной невралгии и гемифациального спазма после проведения радиохирургии отмечено у 5,5% и 4,7% пациентов, соответственно, и наблюдалось только в группе пациентов с постлучевой псевдопрогрессией. Симптоматическая терапия антиконвульсантами является методом первого выбора в данной клинической ситуации.

5. Стереотаксическая радиохирургия возможна у пациентов с бессимптомным течением неокклюзионной гидроцефалии, т.к. установлено отсутствие ее дальнейшей прогрессии и симптоматического течения после облучения у 91,8% пациентов. Показанием к шунтирующей операции является прогрессия неокклюзионной гидроцефалии с симптоматическим течением. Стереотаксическая радиохирургия вестибулярной шванномы возможна при наличии перифокального отека, так как в 87,5% случаев установлен его самостоятельный регресс на фоне уменьшения опухоли. Хирургическое удаление опухоли показано при сочетании перифокального отека с симптомами внутричерепной гипертензии.

6. Разработанный алгоритм систематического наблюдения с учетом динамики объема опухоли, позволяет классифицировать постлучевую псевдопрогрессию на варианты, типы и виды, обосновать развитие рецидива

опухоли. Разработанный алгоритм определения показаний к дополнительному лечению после радиохирургии позволяет обосновать решение о хирургическом лечении или повторном облучении опухоли.

7. Хирургическое удаление вестибулярных шванном после стереотаксической радиохирургии является оптимальным методом лечения при развитии внутричерепной гипертензии на любом этапе развития псевдопрогрессии опухоли, ее рецидива или при фармакорезистентном течении тригеминальной невралгии. Повторная стереотаксическая радиохирургия является оптимальным методом лечения у пациентов с рецидивами опухоли без признаков внутричерепной гипертензии, обеспечивая уменьшение объема опухоли на 38,3%, сохранность функционального слуха у 50% пациентов с его исходным наличием и отсутствие дисфункции V, VII черепных нервов.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. При выявлении вестибулярной шванномы проведение стереотаксической радиохирургии должно рассматриваться наравне с хирургическим лечением. Для этого требуется консультация нейрохирурга и радиотерапевта, имеющих соответствующие компетенции и опыт.

2. Стереотаксическая радиохирургия в лечении вестибулярных шванном может применяться как в самостоятельном варианте, так и в качестве адъювантного метода лечения после частичного удаления опухоли или развития рецидива после микрохирургического удаления.

3. У пациентов с впервые выявленной интраканальной (интрамеатальной) вестибулярной шванномой без нарушения слуха целесообразно динамическое наблюдение до появления признаков снижения слуха и/или признаков роста опухоли. Динамическое наблюдение также возможно у пациентов с впервые выявленной интраканальной вестибулярной шванномой и глухотой со этой же стороны до появления признаков роста опухоли.

4. Наличие в вестибулярной шванноме кистозной трансформации не только не является противопоказанием к проведению стереотаксической радиохирургии, но определяет меньшую вероятность и более благоприятное течение псевдопрогрессии и высокую безрецидивную выживаемость.

5. Оптимальным вариантом лечения крупных вестибулярных шванном является комбинированное лечение: частичное удаление опухоли с последующей стереотаксической радиохирургией. Возможно проведение стереотаксической радиохирургии данных опухолей в самостоятельном варианте при отсутствии признаков внутричерепной гипертензии и окклюзионной гидроцефалии. В таком случае пациенты должны быть полностью информированы о возможном развитии постлучевой псевдопрогрессии и возможной необходимости удаления опухоли при

ухудшении состояния.

6. У пациентов с крупными вестибулярными шванномами с признаками компрессии ствола мозга возможность проведения стереотаксической радиохирургии в самостоятельном варианте определяется с учетом пола и строения опухоли (солидная или кистозная). Важным дополнительным условием должно являться наличие хорошо выраженных резервных ликворных пространств в задней черепной ямке со стороны противоположной опухоли, что влияет на возможность компенсированного клинического течения смещения ствола при развитии псевдопрогрессии.

7. Развитие тригеминальной невралгии или гемифациального спазма на фоне постлучевой псевдопрогрессии не является показанием к удалению вестибулярной шванномы, так как симптоматика регрессирует самостоятельно при последующем уменьшении опухоли. На этапе обострения показано назначение антиконвульсантов для купирования симптомов.

8. После проведения стереотаксической радиохирургии вестибулярной шванномы первое проведение контрольной МРТ целесообразно через 6-12 месяцев в зависимости от исходной стадии роста опухоли. Кратность дальнейшего наблюдения зависит от первичной динамики: при выявлении прогрессирующего уменьшения опухоли допустимо проведение контрольной МРТ 1 раз в 2 года, а при развитии постлучевой псевдопрогрессии – не реже 1 раза в год, до полной редукции увеличения и тенденции к последующему уменьшению, после чего допустимо наблюдение 1 раз в 2 года. При выявлении увеличения опухоли после ее прогрессирующего уменьшения следует учитывать вероятность развития атипичной (отсроченной) псевдопрогрессии. Такие пациенты нуждаются в динамическом наблюдении в течение 12-24 месяцев. Характер постлучевых изменений вестибулярной шванномы должен быть отражен в клиническом заключении по итогу контрольного исследования (Приложение Р).

9. Наличие признаков неокклюзионной гидроцефалии до стереотаксической радиохирургии не является противопоказанием к облучению при бессимптомном течении, но пациенты должны быть информированы о

возможной прогрессии данного состояния и возможной необходимости установки вентрикуло-перитонеального шунта.

10. Наличие признаков перифокального отека до стереотаксической радиохирургии не является противопоказанием к облучению при отсутствии признаков внутричерепной гипертензии, но пациенты должны быть информированы о возможной прогрессии данного состояния и возможной необходимости хирургического удаления опухоли.

11. Показанием к повторной стереотаксической радиохирургии является подтвержденный в динамике продолженный рост опухоли, без признаков внутричерепной гипертензии, при наличии согласия пациента.

12. Показанием к микрохирургии вестибулярной шванномы после стереотаксической радиохирургии является развитие внутричерепной гипертензии, связанной с увеличением опухоли на любом этапе наблюдения после облучения, либо подтвержденный в динамике продолженный рост опухоли, без признаков внутричерепной гипертензии, при наличии согласия пациента, либо фармакорезистентное течение тригеминальной невралгии или гемифациального спазма. Субтотальное удаление опухоли на фоне псевдопрогрессии является оптимальным для купирования внутричерепной гипертензии и минимизации риска повреждения лицевого нерва.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

EANO (European Assosiation of Neuro Oncology) – европейская ассоциация нейроонкологии

ER (estrogen receptors) – рецепторы к эстрогену

PR (progesteron receptors) – рецепторы к прогестерону

V (volume) – объем опухоли

БРВ – безрецидивная выживаемость

ВКД – внутриканальное давление

ВППШ - вентрикуло-перитонеальный шунт

ВСП – внутренний слуховой проход

ВЧГ – внутричерепная гипертензия

ВШ – вестибулярная шваннома

ГН - Гамма-нож

ИЭ – индекс Эванса

КЖ – качество жизни

КТ – компьютерная томография

ЛУЭ – линейный ускоритель электронов

ММУ – мостомозжечковый угол

МРТ – магнитно-резонансная томография

МХ - микрохирургия

НОГЦ – неокклюзионная гидроцефалия

ОИО – относительное изменение объема

ОИО_{макс} – относительное изменение объема на пике увеличения опухоли

ОИО_{мин} – относительное изменение объема на момент последнего МРТ-контроля

СКТ – спиральная компьютерная томография

СРХ – стереотаксическая радиохирургия

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Khrais, T.; Romano, G.; Sanna, M. (2008): Nerve origin of vestibular schwannoma: a prospective study. In *The Journal of laryngology and otology* 122 (2), pp. 128–131. DOI: 10.1017/S0022215107001028.
2. Osborn, Anne G.; Hedlund, Gary L.; Salzman, Karen L. (2018): *Osborn's brain. Imaging, pathology, and anatomy*. Second edition. Philadelphia PA: Elsevier
3. Koen, Nicholas; Shapiro, Chandler; Kozin, Elliott D.; Cunnane, Mary E.; Remenschneider, Aaron K.; McKenna, Michael J.; Jung, David H. (2020): Location of Small Intracanalicular Vestibular Schwannomas Based on Magnetic Resonance Imaging. In *Otolaryngology--head and neck surgery: official journal of American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery* 162 (2), pp. 211–214. DOI: 10.1177/0194599819893106.
4. *Greenberg's Handbook of Neurosurgery*. Greenberg M, ed. 10th Edition. New York: Thieme; 2023. doi:10.1055/b0000000751
5. Stangerup, Sven-Eric; Caye-Thomasen, Per (2012): Epidemiology and natural history of vestibular schwannomas. In *Otolaryngologic clinics of North America* 45 (2), 257-68, vii. DOI: 10.1016/j.otc.2011.12.008.
6. Lanser, M. J.; Sussman, S. A.; Frazer, K. (1992): Epidemiology, pathogenesis, and genetics of acoustic tumors. In *Otolaryngologic clinics of North America* 25 (3), pp. 499–520.
7. [www.medifocus.com](https://www.medifocus.com/landing.php?gid=TL001&a=a) (2023): ACOUSTIC NEUROMA a comprehensive guide to symptoms, treatment, research and support. Update: January 10, 2023. <https://medifocus.com/landing.php?gid=TL001&a=a> (Доступно 12.07.2023)
8. Kshetry, Varun R.; Hsieh, Jason K.; Ostrom, Quinn T.; Kruchko, Carol; Barnholtz-Sloan, Jill S. (2015): Incidence of vestibular schwannomas in the United States. In *Journal of neuro-oncology* 124 (2), pp. 223–228. DOI: 10.1007/s11060-015-1827-9
9. Marinelli, John P.; Lohse, Christine M.; Carlson, Matthew L. (2018): Incidence of

Vestibular Schwannoma over the Past Half-Century: A Population-Based Study of Olmsted County, Minnesota. In *Otolaryngology--head and neck surgery: official journal of American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery* 159 (4), pp. 717–723. DOI: 10.1177/0194599818770629

10. Marinelli, John P.; Grossardt, Brandon R.; Lohse, Christine M.; Carlson, Matthew L. (2019): Is improved detection of vestibular schwannoma leading to overtreatment of the disease? In *Otology & neurotology: official publication of the American Otological Society, American Neurotology Society [and] European Academy of Otology and Neurotology* 40 (6), pp. 847–850. DOI: 10.1097/MAO.0000000000002281

11. Marinelli, John P.; Beeler, Cynthia J.; Carlson, Matthew L.; Caye-Thomasen, Per; Spear, Samuel A.; Erbele, Isaac D. (2022): Global Incidence of Sporadic Vestibular Schwannoma: A Systematic Review. In *Otolaryngology--head and neck surgery: official journal of American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery* 167 (2), pp. 209–214. DOI: 10.1177/01945998211042006

12. Marinelli, John P.; Lohse, Christine M.; Grossardt, Brandon R.; Lane, John I.; Carlson, Matthew L. (2020): Rising Incidence of Sporadic Vestibular Schwannoma: True Biological Shift Versus Simply Greater Detection. In *Otology & neurotology: official publication of the American Otological Society, American Neurotology Society [and] European Academy of Otology and Neurotology* 41 (6), pp. 813–847. DOI: 10.1097/MAO.0000000000002626

13. Carlson, Matthew L.; Link, Michael J.; Morreale, Robert F. (2019): *Comprehensive management of vestibular schwannoma*. New York: Thieme.

14. Reznitsky, Martin; Petersen, Mette Marie Babel Schmidt; West, Niels; Stangerup, Sven-Eric; Cayé-Thomasen, Per (2020): Epidemiology and Diagnostic Characteristics of Vestibular Schwannomas-Does Gender Matter? In *Otology & neurotology: official publication of the American Otological Society, American Neurotology Society [and] European Academy of Otology and Neurotology* 41 (10), e1372-e1378. DOI: 10.1097/MAO.0000000000002936.

15. Babu, Ranjith; Sharma, Richa; Bagley, Jacob H.; Hatef, Jeffrey; Friedman, Allan H.; Adamson, Cory (2013): Vestibular schwannomas in the modern era: epidemiology,

- treatment trends, and disparities in management. In *Journal of neurosurgery* 119 (1), pp. 121–130. DOI: 10.3171/2013.1.JNS121370
16. Carlson, Matthew L.; Marston, Alexander P.; Glasgow, Amy E.; Habermann, Elizabeth B.; Sweeney, Alex D.; Link, Michael J.; Wanna, George B. (2016): Racial differences in vestibular schwannoma. In *The Laryngoscope* 126 (9), pp. 2128–2133. DOI: 10.1002/lary.25892.
 17. Osborn, AG. *Cranial Nerves and Nerve Sheath Tumors/ Osborn's brain* / [edited by] Anne G. Osborn. Second edition. Salt Lake City, UT: Elsevier, Inc., 2017, 695-745
 18. Sughrue, Michael E.; Yang, Isaac; Aranda, Derick; Lobo, Khadja; Pitts, Lawrence H.; Cheung, Steven W.; Parsa, Andrew T. (2010): The natural history of untreated sporadic vestibular schwannomas: a comprehensive review of hearing outcomes. In *Journal of neurosurgery* 112 (1), pp. 163–167. DOI: 10.3171/2009.4.JNS08895.
 19. Yu, C. P.; Cheung, J. Y.; Leung, S.; Ho, R. (2000): Sequential volume mapping for confirmation of negative growth in vestibular schwannomas treated by gamma knife radiosurgery. In *JNS 93 Suppl 3 (supplement_3)*, pp. 82–89. DOI: 10.3171/jns.2000.93.supplement.
 20. Vokurka, Elizabeth A.; Herwadkar, Amit; Thacker, Neil A.; Ramsden, Richard T.; Jackson, Alan (2002): Using Bayesian tissue classification to improve the accuracy of vestibular schwannoma volume and growth measurement. In *AJNR. American journal of neuroradiology* 23 (3), pp. 459–467.]
 21. Schnurman, Zane; Nakamura, Aya; McQuinn, Michelle W.; Golfinos, John G.; Roland, J. Thomas; Kondziolka, Douglas (2019): Volumetric growth rates of untreated vestibular schwannomas. In *Journal of neurosurgery*, pp. 1–7. DOI: 10.3171/2019.5.jns1923.
 22. Sethi, Mantegh; Borsetto, Daniele; Bance, Manohar; Cho, Yeajoon; Gair, Juliette; Gamazo, Nicola et al. (2021): Determinants of Vestibular Schwannoma Growth. In *Otology & neurotology: official publication of the American Otological Society, American Neurotology Society [and] European Academy of Otology and Neurotology* 42 (5), pp. 746–754. DOI: 10.1097/MAO.0000000000003043
 23. Selleck, Anne Morgan; Rodriguez, Justin D.; Brown, Kevin D. (2021): Vestibular

- Schwannoma Measurements - Is Volumetric Analysis Clinically Necessary? In *Otology & neurotology: official publication of the American Otological Society, American Neurotology Society [and] European Academy of Otology and Neurotology* 42 (6), pp. 906–911. DOI: 10.1097/MAO.0000000000003055
24. Timmer, Ferdinand C. A.; Artz, Janneke C. J. M.; Beynon, Andy J.; Donders, Rogier T.; Mulder, Jef J. S.; Cremers, Cor W. R. J.; Graamans, Kees (2011): Prediction of vestibular schwannoma growth: a novel rule based on clinical symptomatology. In *The Annals of otology, rhinology, and laryngology* 120 (12), pp. 807–813. DOI: 10.1177/000348941112001206
25. Nilsen, Kathrin Skorpa; Dhayalan, Dhanushan; Lund-Johansen, Morten; Goplen, Frederik Kragerud (2021): Postural Sway Predicts Growth in Untreated Vestibular Schwannoma: A Retrospective Volumetric Study. In *Otology & neurotology: official publication of the American Otological Society, American Neurotology Society [and] European Academy of Otology and Neurotology* 42 (4), e495-e502. DOI: 10.1097/MAO.0000000000003032
26. Kim, Jong Sei; Cho, Yang-Sun (2021): Growth of vestibular schwannoma: long-term follow-up study using survival analysis. In *Acta neurochirurgica* 163 (8), pp. 2237–2245. DOI: 10.1007/s00701-021-04870-8
27. Ali, Noor-E-Seher; Sayyid, Zahra N.; Alyono, Jennifer C. (2023): Natural History of Cystic Vestibular Schwannomas. In *The Annals of otology, rhinology, and laryngology* 132 (7), pp. 795–799. DOI: 10.1177/00034894221119613
28. Kline (Ed.) (2008): *Kline and Hudson's Nerve Injuries: Operative Results for Major Nerve Injuries, Entrapments, and Tumors*: Elsevier. ISBN 978-0-7216-9537-2
29. Badie, B.; Pyle, G. M.; Nguyen, P. H.; Hadar, E. J. (2001): Elevation of internal auditory canal pressure by vestibular schwannomas. In *Otology & neurotology: official publication of the American Otological Society, American Neurotology Society [and] European Academy of Otology and Neurotology* 22 (5), pp. 696–700. DOI: 10.1097/00129492-200109000-00024.
30. Roosli, Christof; Linthicum, Fred H.; Cureoglu, Sebahattin; Merchant, Saamil N. (2012): Dysfunction of the cochlea contributing to hearing loss in acoustic neuromas: an

- underappreciated entity. In *Otology & neurotology: official publication of the American Otological Society, American Neurotology Society [and] European Academy of Otology and Neurotology* 33 (3), pp. 473–480. DOI: 10.1097/MAO.0b013e318248ee02.
31. Lapsiwala, Samir B.; Pyle, G. Mark; Kaemmerle, Ann W.; Sasse, Frank J.; Badie, Behnam (2002): Correlation between auditory function and internal auditory canal pressure in patients with vestibular schwannomas. In *Journal of neurosurgery* 96 (5), pp. 872–876. DOI: 10.3171/jns.2002.96.5.0872.
 32. Dilwali, Sonam; Landegger, Lukas D.; Soares, Vitor Y. R.; Deschler, Daniel G.; Stankovic, Konstantina M. (2015): Secreted Factors from Human Vestibular Schwannomas Can Cause Cochlear Damage. In *Scientific reports* 5, p. 185-99. DOI: 10.1038/srep18599.].
 33. Edvardsson Rasmussen, Jesper; Laurell, Göran; Rask-Andersen, Helge; Bergquist, Jonas; Eriksson, Per Olof (2018): The proteome of perilymph in patients with vestibular schwannoma. A possibility to identify biomarkers for tumor associated hearing loss? In *PloS one* 13 (6), e0198442. DOI: 10.1371/journal.pone.0198442.].
 34. Eggermont, Jos J. (Ed.) (2012): *The neuroscience of tinnitus*. Oxford United Kingdom: Oxford University Press. ISBN 978-0-19-960560-6
 35. Granjeiro, Ronaldo C.; Kehrle, Helga M.; Bezerra, Roberta L.; Almeida, Vanessa F.; Sampaio, André L. L.; Oliveira, Carlos A. (2008): Transient and distortion product evoked oto-acoustic emissions in normal hearing patients with and without tinnitus. In *Otolaryngology--head and neck surgery: official journal of American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery* 138 (4), pp. 502–506. DOI: 10.1016/j.otohns.2007.11.012.
 36. Paglialonga, Alessia; Del Bo, Luca; Ravazzani, Paolo; Tognola, Gabriella (2010): Quantitative analysis of cochlear active mechanisms in tinnitus subjects with normal hearing sensitivity: multiparametric recording of evoked otoacoustic emissions and contralateral suppression. In *Auris, nasus, larynx* 37 (3), pp. 291–298. DOI: 10.1016/j.anl.2009.09.009.
 37. Norena, Arnaud; Micheyl, Christophe; Chéry-Croze, Sylviane; Collet, Lionel (2002): Psychoacoustic characterization of the tinnitus spectrum: implications for the

underlying mechanisms of tinnitus. In *Audiology & neuro-otology* 7 (6), pp. 358–369. DOI: 10.1159/000066156.

38. Job, Agnès; Raynal, Marc; Kossowski, Michel (2007): Susceptibility to tinnitus revealed at 2 kHz range by bilateral lower DPOAEs in normal hearing subjects with noise exposure. In *Audiology & neuro-otology* 12 (3), pp. 137–144. DOI: 10.1159/000099025.

39. König, Ovidiu; Schaette, Roland; Kempter, Richard; Gross, Manfred (2006): Course of hearing loss and occurrence of tinnitus. In *Hearing research* 221 (1-2), pp. 59–64. DOI: 10.1016/j.heares.2006.07.007.

40. Kleinjung, Tobias; Schecklmann, Martin; Langguth, Berthold; Landgrebe, Michael; Vielsmeier, Veronika; Steffens, Thomas (2011): Relationship between Audiogram and Pitch in Tonal Tinnitus. In *Otolaryngol.--head neck surg.* 145 (S2). DOI: 10.1177/0194599811416318a188.

41. Jackson, P. (1985): A comparison of the effects of eighth nerve section with lidocaine on tinnitus. In *The Journal of laryngology and otology* 99 (7), pp. 663–666. DOI: 10.1017/s0022215100097449.

42. Noreña, A. J.; Eggermont, J. J. (2003): Changes in spontaneous neural activity immediately after an acoustic trauma: implications for neural correlates of tinnitus. In *Hearing research* 183 (1-2), pp. 137–153. DOI: 10.1016/s0378-5955(03)00225-9.

43. Ridder, Dirk de; Elgoyhen, Ana Belen; Romo, Ranulfo; Langguth, Berthold (2011): Phantom percepts: tinnitus and pain as persisting aversive memory networks. In *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 108 (20), pp. 8075–8080. DOI: 10.1073/pnas.1018466108.

44. Burchiel, K. J. (1980): Abnormal impulse generation in focally demyelinated trigeminal roots. In *JNS* 53 (5), pp. 674–683. DOI: 10.3171/jns.1980.53.5.0674.

45. Devor, Marshall; Govrin-Lippmann, Ruth; Rappaport, Z. Harry (2002): Mechanism of trigeminal neuralgia: an ultrastructural analysis of trigeminal root specimens obtained during microvascular decompression surgery. In *JNS* 96 (3), pp. 532–543. DOI: 10.3171/jns.2002.96.3.0532.

46. Truini, Andrea; Garcia-Larrea, Luis; Cruccu, Giorgio (2013): Reappraising neuropathic pain in humans--how symptoms help disclose mechanisms. In *Nature*

reviews. *Neurology* 9 (10), pp. 572–582. DOI: 10.1038/nrneurol.2013.180.

47. Obermann, M.; Yoon, M-S; Ese, D.; Maschke, M.; Kaube, H.; Diener, H-C; Katsarava, Z. (2007): Impaired trigeminal nociceptive processing in patients with trigeminal neuralgia. In *Neurology* 69 (9), pp. 835–841. DOI: 10.1212/01.wnl.0000269670.30045.6b.

48. Jannetta, P. J. (1977): Observations on the etiology of trigeminal neuralgia, hemifacial spasm, acoustic nerve dysfunction and glossopharyngeal neuralgia. Definitive microsurgical treatment and results in 117 patients. In *Neurochirurgia* 20 (5), pp. 145–154. DOI: 10.1055/s-0028-1090369.

49. Lindquist C. (1999): Gamma Knife Surgery: Evolution and Long-Term Results. Basel: Karger, 4th International Stereotactic Radiosurgery Society meeting. V. 3, 1-12.

50. Костюченко В.В. (2018): История стереотаксиса и радиохирургии. Под ред. В.В. Костюченко А.В. Голанов. Нейрорадиохирургия на Гамма-ноже. Москва: ИП "Т.А. Алексеева", стр. 41-159. ISBN 978-5-905221-19-4

51. Корниенко В.Н., Пронин И.Н. (2010): Контрастирование в нейрорадиологии. Москва: Издательство ИП "Т.А. Алексеева";

52. Foer, Bert de; Kenis, Christoph; van Melkebeke, Deborah; Vercruysse, Jean-Philippe; Somers, Thomas; Pouillon, Marc et al. (2010): Pathology of the vestibulocochlear nerve. In *European journal of radiology* 74 (2), pp. 349–358. DOI: 10.1016/j.ejrad.2009.06.033

53. Borges, Alexandra; Casselman, Jan (2007): Imaging the cranial nerves: Part I: methodology, infectious and inflammatory, traumatic and congenital lesions. In *European radiology* 17 (8), pp. 2112–2125. DOI: 10.1007/s00330-006-0575-9;

54. Dunn, Ian F.; Bi, Wenya Linda; Mukundan, Srinivasan; Delman, Bradley N.; Parish, John; Atkins, Tyler et al. (2018): Congress of Neurological Surgeons Systematic Review and Evidence-Based Guidelines on the Role of Imaging in the Diagnosis and Management of Patients With Vestibular Schwannomas. In *Neurosurgery* 82 (2), E32-E34. DOI: 10.1093/neuros/nyx510.

55. Goldbrunner, Roland; Weller, Michael; Regis, Jean; Lund-Johansen, Morten; Stavrinou, Pantelis; Reuss, David et al. (2020): EANO guideline on the diagnosis and

treatment of vestibular schwannoma. In *Neuro-oncology* 22 (1), pp. 31–45. DOI: 10.1093/neuonc/noz153.].

56. Sweeney, Alex D.; Carlson, Matthew L.; Shepard, Neil T.; McCracken, D. Jay; Vivas, Esther X.; Neff, Brian A.; Olson, Jeffrey J. (2018): Congress of Neurological Surgeons Systematic Review and Evidence-Based Guidelines on Otologic and Audiologic Screening for Patients With Vestibular Schwannomas. In *Neurosurgery* 82 (2), E29-E31. DOI: 10.1093/neuros/nyx509.

57. Leksell L. A note on the treatment of acoustic tumors. *Acta Chir. Scand.* 1971 г., T. 137, 763-765

58. Annual Treatment Statistics. Leksell Gamma Knife Society. [Доступно 12.12.2023]

https://www.lgksociety.com/fileadmin/groups/1/Documents/Treatment_Statistics/2020/1968-2020_Treatment_Report.pdf

59. Faramand A, Lunsford LD, Regis J, Liscak R. Gamma Knife Radiosurgery: A review of Epidemiology and Practice. 2020 г. [Доступно: 12.12.2022 г.] <https://www.elekta.com/medical-affairs/bibliographies/LGKS%20Review%20of%20epidemiology.pdf>].

60. Levivier M. Tissue Changes after Radiosurgery for Vestibular Schwannomas In: Régis J, Roche P-H (eds): *Modern Management of Acoustic Neuroma*. Prog Neurol Surg. Basel, Karger, 2008, vol 21, pp 98–102 DOI: 10.1159/000156713

61. Linskey, M. E.; Martinez, A. J.; Kondziolka, D.; Flickinger, J. C.; Maitz, A. H.; Whiteside, T.; Lunsford, L. D. (1993): The radiobiology of human acoustic schwannoma xenografts after stereotactic radiosurgery evaluated in the subrenal capsule of athymic mice. In *JNS* 78 (4), pp. 645–653. DOI: 10.3171/jns.1993.78.4.0645

62. Lee, Frank; Linthicum, Fred; Hung, Gene (2002): Proliferation potential in recurrent acoustic schwannoma following gamma knife radiosurgery versus microsurgery. In *The Laryngoscope* 112 (6), pp. 948–950. DOI: 10.1097/00005537-200206000-00002.

63. Szeifert, G. T.; Figarella-Branger, D.; Roche, P-H; Régis, J. (2004): Histopathological observations on vestibular schwannomas after Gamma Knife

radiosurgery: the Marseille experience. In *Neuro-Chirurgie* 50 (2-3 Pt 2), pp. 327–337
PMID 15179286

64. Lee, Daniel J.; Westra, William H.; Staecker, Hinrich; Long, Donlin; Niparko, John K.; Slattery, William H. (2003): Clinical and histopathologic features of recurrent vestibular schwannoma (acoustic neuroma) after stereotactic radiosurgery. In *Otology & neurotology: official publication of the American Otological Society, American Neurotology Society [and] European Academy of Otology and Neurotology* 24 (4), 650–60; discussion 660. DOI: 10.1097/00129492-200307000-00020.

65. Шиманский В. Н., Одаманов Д.А., Рыжова М. В., Таняшин С. В., Голанов А. В., Шевченко К. В., Пошатаев В. К., Карнаухов В.В. Морфологические изменения в невриномах слухового нерва после радиологического лечения: опыт ФГАУ «НМИЦ нейрохирургии» им. акад. Н.Н. Бурденко // *Вестник Российского научного центра рентгенорадиологии*. 2018. 18. № 2. С. 1-20.

66. Kubota, Masaaki; Yamakami, Iwao; Kubota, Shunsuke; Higuchi, Yoshinori (2019): De Novo Vestibular Schwannoma: A Report of Three Cases. In *NMC case report journal* 6 (2), pp. 47–50. DOI: 10.2176/nmccrj.cr.2018-0188.

67. Kondziolka, D.; Lunsford, L. D.; McLaughlin, M. R.; Flickinger, J. C. (1998): Long-term outcomes after radiosurgery for acoustic neuromas. In *The New England journal of medicine* 339 (20), pp. 1426–1433. DOI: 10.1056/NEJM199811123392003.

68. Prasad, D.; Steiner, M.; Steiner, L. (2000): Gamma surgery for vestibular schwannoma. In *JNS* 92 (5), pp. 745–759. DOI: 10.3171/jns.2000.92.5.0745.

69. Lunsford, L. Dade; Niranjan, Ajay; Flickinger, John C.; Maitz, Ann; Kondziolka, Douglas (2005): Radiosurgery of vestibular schwannomas: summary of experience in 829 cases. In *JNS* 102 (Special_Supplement), pp. 195–199. DOI: 10.3171/sup.2005.102.s_supplement.0195.

70. Okunaga, Tomohiro; Matsuo, Takayuki; Hayashi, Nobuyuki; Hayashi, Yukishige; Shabani, Hamisi K.; Kaminogo, Makio et al. (2005): Linear accelerator radiosurgery for vestibular schwannoma: measuring tumor volume changes on serial three-dimensional spoiled gradient-echo magnetic resonance images. In *JNS* 103 (1), pp. 53–58. DOI: 10.3171/jns.2005.103.1.0053.

71. Pollock, Bruce E. (2006): Management of vestibular schwannomas that enlarge after stereotactic radiosurgery: treatment recommendations based on a 15 year experience. In *Neurosurgery* 58 (2), 241-8; discussion 241-8. DOI: 10.1227/01.NEU.0000194833.66593.8B.
72. Hasegawa, Toshinori; Kida, Yoshihisa; Yoshimoto, Masayuki; Koike, Joji; Goto, Kishiko (2006): Evaluation of tumor expansion after stereotactic radiosurgery in patients harboring vestibular schwannomas. In *Neurosurgery* 58 (6), 1119-28; discussion 1119-28. DOI: 10.1227/01.NEU.0000215947.35646.DD
73. Delsanti C., Roche P.-H., Thomassin J.-M., Régis J. (2008): Morphological changes of vestibular schwannomas after radiosurgical treatment: pitfalls and diagnosis of failure. *Progress in neurological surgery*. 21. C. 93–97. DOI 10.1159/000156712
74. Nagano, Osamu; Higuchi, Yoshinori; Serizawa, Toru; Ono, Junichi; Matsuda, Shinji; Yamakami, Iwao; Saeki, Naokatsu (2008): Transient expansion of vestibular schwannoma following stereotactic radiosurgery. In *Journal of neurosurgery* 109 (5), pp. 811–816. DOI: 10.3171/JNS/2008/109/11/0811.
75. Meijer, O. W. M.; Weijmans, E. J.; Knol, D. L.; Slotman, B. J.; Barkhof, F.; Vandertop, W. P.; Castelijns, J. A. (2008): Tumor-volume changes after radiosurgery for vestibular schwannoma: implications for follow-up MR imaging protocol. In *AJNR. American journal of neuroradiology* 29 (5), pp. 906–910. DOI: 10.3174/ajnr.A0969
76. Золотова С.В., Никонова Н.Г. Стереотаксическая радиохирургия у больных с невриномами слухового нерва // Вопросы нейрохирургии имени Н.Н. Бурденко, издательство Общество с ограниченной ответственностью Издательство Медиа Сфера (Москва), 2009, № 2, с. 55-61 [Zolotova SV, Nikonova NG. Stereotactic radiosurgical treatment of patients with vestibular schwannomas. *Zh Vopr Neurokhir Im N N Burdenko*. 2009 Apr-Jun;(2):55-60; discussion 61.
77. Lipski, Samuel M.; Hayashi, Motohiro; Chernov, Mikhail; Levivier, Marc; Okada, Yoshikazu (2015): Modern Gamma Knife radiosurgery of vestibular schwannomas: treatment concept, volumetric tumor response, and functional results. In *Neurosurgical review* 38 (2), 309-18; discussion 318. DOI: 10.1007/s10143-014-0601-3
78. Iwai, Yoshiyasu; Ishibashi, Kenichi; Nakanishi, Yuta; Onishi, Youhei; Nishijima,

Shugo; Yamanaka, Kazuhiro (2016): Functional Outcomes of Salvage Surgery for Vestibular Schwannomas after Failed Gamma Knife Radiosurgery. In *World neurosurgery* 90, pp. 385–390. DOI: 10.1016/j.wneu.2016.03.014

79. Шиманский В.Н., Одаманов Д.А., Рыжова М.В., Танияшин С.В., Голанов А.В., Шевченко К.В., Пошатаев В.К., Карнауков В.В., Данилов Г.В. Хирургическая тактика при удалении вестибулярных шванном после стереотаксического радиологического лечения. Результаты операций и морфологические изменения в опухолях после облучения // *Вопросы нейрохирургии имени Н.Н. Бурденко*. 2018;82(6):38-52. [Shimanskiĭ VN, Odamanov DA, Ryzhova MV, Taniashin SV, Golanov AV, Shevchenko KV, Poshataev VK, Karnaukhov VV, Danilov GV. Surgical approach to resection of vestibular schwannomas following stereotactic radiological treatment. Surgical outcomes and morphological changes in tumors after radiotherapy. *Zhurnal Voprosy Neurokhirurgii Imeni N.N. Burdenko*. 2018;82(6):38-52. (In Russ., In Engl.)]

80. Lee, Hyun-Jin; Kim, Mi Joo; Koh, Seung Hyun; Chang, Won Seok; Moon, In Seok (2017): Comparing Outcomes Following Salvage Microsurgery in Vestibular Schwannoma Patients Failing Gamma-knife Radiosurgery or Microsurgery. In *Otology & neurotology: official publication of the American Otological Society, American Neurotology Society [and] European Academy of Otology and Neurotology* 38 (9), pp. 1339–1344. DOI: 10.1097/MAO.0000000000001536.

81. Земскова О.В. (2015): Роль радиохирургии в комбинированном лечении вестибулярных шванном больших размеров. In *Український нейрохірургічний журнал* (2), pp. 64–69; Zemskova O.V. The role of radiosurgery in the combined treatment of large vestibular schwannomas. *Ukr Neurosurg J*. 2015;2:64-9

82. Régis, Jean; Delsanti, Christine; Roche, Pierre-Hugues (2017): Editorial: Vestibular schwannoma radiosurgery: progression or pseudoprogession? In *Journal of neurosurgery* 127 (2), pp. 374–379. DOI: 10.3171/2016.7.JNS161236.

83. Breshears, Jonathan D.; Chang, Joseph; Molinaro, Annette M.; Sneed, Penny K.; McDermott, Michael W.; Tward, Aaron; Theodosopoulos, Philip V. (2019): Temporal Dynamics of Pseudoprogession After Gamma Knife Radiosurgery for Vestibular

- Schwannomas-A Retrospective Volumetric Study. In *Neurosurgery* 84 (1), pp. 123–131. DOI: 10.1093/neuros/nyy019
84. Li, Lai-Fung; Yu, Chung-Ping; Tsang, Anderson Chun-On; Taw, Benedict Beng-Teck; Lui, Wai-Man (2020): Near-complete regression 19 years after Gamma Knife radiosurgery of vestibular schwannoma with massive pseudoprogression: case report. In *Journal of neurosurgery* 134 (5), pp. 1455–1458. DOI: 10.3171/2020.3.JNS20389.
85. Wage, Justin; Mignano, John; Wu, Julian (2021): Tufts Medical Center Experience With Long-Term Follow-Up of Vestibular Schwannoma Treated With Gamma Knife Stereotactic Radiosurgery: Novel Finding of Delayed Pseudoprogression. In *Advances in radiation oncology* 6 (4), p. 100687. DOI: 10.1016/j.adro.2021.100687
86. Fouard, O.; Daisne, J. F.; Wanet, M.; Regnier, M.; Gustin, T. (2022): Long-term volumetric analysis of vestibular schwannomas following stereotactic radiotherapy: Practical implications for follow-up. In *Clinical and translational radiation oncology* 33, pp. 1–6. DOI: 10.1016/j.ctro.2021.12.003
87. Rueß, Daniel; Schütz, Betina; Celik, Eren; Baues, Christian; Jünger, Stephanie T.; Neuschmelting, Volker et al. (2023): Pseudoprogression of Vestibular Schwannoma after Stereotactic Radiosurgery with Cyberknife®: Proposal for New Response Criteria. In *Cancers* 15 (5). DOI: 10.3390/cancers15051496
88. Yang, Huai-Che; Wu, Chih-Chun; Lee, Cheng-Chia; Huang, Huai-En; Lee, Wei-Kai; Chung, Wen-Yuh et al. (2021): Prediction of pseudoprogression and long-term outcome of vestibular schwannoma after Gamma Knife radiosurgery based on preradiosurgical MR radiomics. In *Radiotherapy and oncology: journal of the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology* 155, pp. 123–130. DOI: 10.1016/j.radonc.2020.10.041
89. Frisch, Christopher D.; Jacob, Jeffrey T.; Carlson, Matthew L.; Foote, Robert L.; Driscoll, Colin L. W.; Neff, Brian A. et al. (2017): Stereotactic Radiosurgery for Cystic Vestibular Schwannomas. In *Neurosurgery* 80 (1), pp. 112–118. DOI: 10.1227/NEU.0000000000001376
90. Klijn, Stijn; Verheul, Jeroen B.; Beute, Guus N.; Leenstra, Sieger; Mulder, Jef J. S.; Kunst, Henricus P. M.; Hanssens, Patrick E. J. (2016): Gamma Knife radiosurgery for

vestibular schwannomas: evaluation of tumor control and its predictors in a large patient cohort in The Netherlands. In JNS 124 (6), pp. 1619–1626. DOI: 10.3171/2015.4.JNS142415.

91. Da Hygino Cruz, L. C.; Rodriguez, I.; Domingues, R. C.; Gasparetto, E. L.; Sorensen, A. G. (2011): Pseudoprogession and pseudoresponse: imaging challenges in the assessment of posttreatment glioma. In AJNR. American journal of neuroradiology 32 (11), pp. 1978–1985. DOI: 10.3174/ajnr.A2397;

92. Wen, Patrick Y.; Macdonald, David R.; Reardon, David A.; Cloughesy, Timothy F.; Sorensen, A. Gregory; Galanis, Evantheia et al. (2010): Updated response assessment criteria for high-grade gliomas: response assessment in neuro-oncology working group. In Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology 28 (11), pp. 1963–1972. DOI: 10.1200/JCO.2009.26.3541

93. Thust, Stefanie C.; van den Bent, Martin J.; Smits, Marion (2018): Pseudoprogession of brain tumors. In Journal of magnetic resonance imaging: JMRI 48 (3), pp. 571–589. DOI: 10.1002/jmri.26171

94. Трунин Ю.Ю., Голанов А.В., Коновалов А.Н., Пронин И.Н.: Псевдопрогрессия интракраниальных пилоидных астроцитом и других глиом низкой степени злокачественности. Обзор литературы, метаанализ и клиническое наблюдение // Вопросы нейрохирургии имени Н.Н. Бурденко. 2020;84(6):106-112. [Trunin YuYu, Golanov AV, Konovalov AN, Pronin IN. Pseudoprogession of intracranial pilocytic astrocytomas and other low-grade gliomas. Literature review and case report. Burdenko's Journal of Neurosurgery = Zhurnal voprosy neirokhirurgii imeni N.N. Burdenko. 2020;84(6):106– 112. (In Russ.)]. DOI: 10.17116/neiro202084061106]

95. Трунин Ю.Ю., Голанов А.В., Костюченко В.В., Галкин М.В., Хухлаева Е.А., Коновалов А.Н. Увеличение объема пилоидной астроцитомы среднего мозга: рецидив или псевдопрогрессия? Клиническое наблюдение. Опухоли головы и шеи. 2016;6(1):68-70. [Trunin YY, Golanov AV, Kostyuchenko VV, Galkin MV, Khukhlaeva EA, Konovalov AN. Enlarged piloid astrocytoma of the midbrain: recurrence or pseudoprogession? A clinical case. Opuholi golovy i shei. 2016;6(1):68-70. (In Russ.). DOI: 10.17650/2222-1468-2016-6-1-68-70]

96. Trunin, Yury; Golanov, Andrey V.; Kostjuchenko, Valery V.; Galkin, Mikhail; Konovalov, Alexander N. (2017): Pilocytic Astrocytoma Enlargement Following Irradiation: Relapse or Pseudoprogression? In *Cureus* 9 (2), e1045. DOI: 10.7759/cureus.1045.
97. Jung, In-Ho; Chang, Kyung Won; Park, So Hee; Jung, Hyun Ho; Chang, Jong Hee; Chang, Jin Woo; Chang, Won Seok (2022): Pseudoprogression and peritumoral edema due to intratumoral necrosis after Gamma knife radiosurgery for meningioma. In *Scientific reports* 12 (1), p. 13663. DOI: 10.1038/s41598-022-17813-9.
98. Maksoud, Ziad; Schmidt, Manuel Alexander; Huang, Yixing; Rutzner, Sandra; Mansoorian, Sina; Weissmann, Thomas et al. (2022): Transient Enlargement in Meningiomas Treated with Stereotactic Radiotherapy. In *Cancers* 14 (6). DOI: 10.3390/cancers14061547
99. Koos, Wolfgang Th; Spetzler, Robert F.; Lang, Johannes (1993-1997): Color atlas of microneurosurgery. Microanatomy, approaches, techniques. 2nd ed., rev. and expanded. Stuttgart, New York, New York: G. Thieme Verlag; Thieme Medical Publishers.
100. Matthies, C.; Samii, M. (1997): Management of 1000 vestibular schwannomas (acoustic neuromas): clinical presentation. In *Neurosurgery* 40 (1), 1-9; discussion 9-10. DOI: 10.1097/00006123-199701000-00001.
101. Hasegawa, Toshinori; Kida, Yoshihisa; Kato, Takenori; Iizuka, Hiroshi; Kuramitsu, Shunichiro; Yamamoto, Takashi (2013): Long-term safety and efficacy of stereotactic radiosurgery for vestibular schwannomas: evaluation of 440 patients more than 10 years after treatment with Gamma Knife surgery. In *Journal of neurosurgery* 118 (3), pp. 557–565. DOI: 10.3171/2012.10.JNS12523.
102. Kubicky CD, Chan LW., Tsuji SY. Central Nervous System. in *Handbook of Evidence-Based Radiation Oncology*. ed. Eric K. Hansen и Mack Roach. New York: Springer, 2010, 29-75. ISBN: 978-0-387-92987-3 DOI: 10.1007/978-0-387-92988-0;
103. Голанов А.В., Банов С.В., Ветлова Е.Р., Золотова С.В., Галкин М.В., Никитин К.В., Трунин Ю.Ю., Осинев И.К. Опухоли центральной нервной системы. В книге *Терапевтическая радиология*. под ред. Ю.С. Мардынский А.Д. Каприн. Москва:

ГЭОТАР-Медиа, 2018.

104. Raleigh DR., Barani IJ., Sneed P. Intracranial tumors. //in Handbook of Evidence-Based Stereotactic Radiosurgery and Stereotactic Body Radiotherapy edited Rajni A. Sethi. Springer International Publishing, 2016, 41-79. DOI 10.1007/978-3-319-21897-7
105. Chung, Wen-Yuh; Liu, Kang-Du; Shiau, Cheng-Ying; Wu, Hsiu-Mei; Wang, Ling-Wei; Guo, Wan-Yuo et al. (2005): Gamma knife surgery for vestibular schwannoma: 10-year experience of 195 cases. In Journal of neurosurgery 102 Suppl, pp. 87–96. PMID 15662787
106. Régis, Jean; Carron, Romain; Delsanti, Christine; Porcheron, Denis; Thomassin, Jean-Marc; Murracchiole, Xavier; Roche, Pierre-Hugues (2013): Radiosurgery for vestibular schwannomas. In Neurosurgery clinics of North America 24 (4), pp. 521–530. DOI: 10.1016/j.nec.2013.06.002
107. Watanabe, Shinya; Yamamoto, Masaaki; Kawabe, Takuya; Koiso, Takao; Yamamoto, Tetsuya; Matsumura, Akira; Kasuya, Hidetoshi (2016): Stereotactic radiosurgery for vestibular schwannomas: average 10-year follow-up results focusing on long-term hearing preservation. In Journal of neurosurgery 125 (Suppl 1), pp. 64–72. DOI: 10.3171/2016.7.GKS161494
108. Anselmo, Paola; Casale, Michelina; Arcidiacono, Fabio; Trippa, Fabio; Rispoli, Rossella; Draghini, Lorena et al. (2020): Twelve-year results of LINAC-based radiosurgery for vestibular schwannomas. In Strahlentherapie und Onkologie: Organ der Deutschen Röntgengesellschaft ... [et al] 196 (1), pp. 40–47. DOI: 10.1007/s00066-019-01498-7.
109. Sughrue, Michael E.; Kaur, Rajwant; Rutkowski, Martin J.; Kane, Ari J.; Yang, Isaac; Pitts, Lawrence H.; Parsa, Andrew T. (2010): A critical evaluation of vestibular schwannoma surgery for patients younger than 40 years of age. In Neurosurgery 67 (6), 1646-53; discussion 1653-4. DOI: 10.1227/NEU.0b013e3181f8d3d3.
110. Kang, Woo Seok; Kim, Shin Ae; Yang, Chan Joo; Nam, Sung Hoon; Chung, Jong Woo (2017): Surgical outcomes of middle fossa approach in intracanalicular vestibular schwannoma. In Acta oto-laryngologica 137 (4), pp. 352–355. DOI: 10.1080/00016489.2016.1255992.

111. Leon, Janet; Lehrer, Eric J.; Peterson, Jennifer; Vallow, Laura; Ruiz-Garcia, Henry; Hadley, Austin et al. (2019): Observation or stereotactic radiosurgery for newly diagnosed vestibular schwannomas: A systematic review and meta-analysis. In *Journal of radiosurgery and SBRT* 6 (2), pp. 91–100. PMID 31641546
112. Arnaout O, Parsa AT., Post K.D. Vestibular Schwannomas. In: Youmans and Winn neurological surgery / [edited by] H. Richard Winn. Copyright © 2017 by Elsevier, Inc.
113. Kirchmann, Malene; Karnov, Kirstine; Hansen, Søren; Dethloff, Thomas; Stangerup, Sven-Eric; Caye-Thomasen, Per (2017): Ten-Year Follow-up on Tumor Growth and Hearing in Patients Observed With an Intracanalicular Schwannomas. In *Neurosurgery* 80 (1), pp. 49–56. DOI: 10.1227/NEU.0000000000001414.
114. Carlson, Matthew L.; Vivas, Esther X.; McCracken, D. Jay; Sweeney, Alex D.; Neff, Brian A.; Shepard, Neil T.; Olson, Jeffrey J. (2018): Congress of Neurological Surgeons Systematic Review and Evidence-Based Guidelines on Hearing Preservation Outcomes in Patients With Sporadic Vestibular Schwannomas. In *Neurosurgery* 82 (2), E35-E39. DOI: 10.1093/neuros/nyx511.
115. Germano, Isabelle M.; Sheehan, Jason; Parish, Johnathan; Atkins, Tyler; Asher, Anthony; Hadjipanayis, Constantinos G. et al. (2018): Congress of Neurological Surgeons Systematic Review and Evidence-Based Guidelines on the Role of Radiosurgery and Radiation Therapy in the Management of Patients With Vestibular Schwannomas. In *Neurosurgery* 82 (2), E49-E51. DOI: 10.1093/neuros/nyx515.
116. Ebner, F. H.; Tatagiba, M. (2019): Vestibularissschwannome – ein Update zu Krankheitsbild und mikrochirurgischer Behandlung. [Ebner FH, Tatagiba M. Update on diagnostics and microsurgical treatment of vestibular schwannoma]. In *Der Nervenarzt* 90 (6), pp. 578–586. DOI: 10.1007/s00115-019-0721-7.
117. Régis, Jean; Carron, Romain; Park, Michael C.; Soumare, Outouma; Delsanti, Christine; Thomassin, Jean Marc; Roche, Pierre-Hugues (2010): Wait-and-see strategy compared with proactive Gamma Knife surgery in patients with intracanalicular vestibular schwannomas. In *Journal of neurosurgery* 113 Suppl, pp. 105–111. DOI: 10.3171/2010.8.GKS101058.
118. Breivik, Cathrine Nansdal; Nilsen, Roy Miodini; Myrseth, Erling; Pedersen, Paal

Henning; Varughese, Jobin K.; Chaudhry, Aqeel Asghar; Lund-Johansen, Morten (2013): Conservative management or gamma knife radiosurgery for vestibular schwannoma: tumor growth, symptoms, and quality of life. In *Neurosurgery* 73 (1), 48-56; discussion 56-7. DOI: 10.1227/01.neu.0000429862.50018.b9.

119. Su Chain-Fa, Lee Chou-Chin, Yang Jenn. (2014): Long-term outcome of Gamma Knife radiosurgery in patients with tiny intracanalicular vestibular schwannomas detected by three-dimensional fast imaging employing steady-state acquisition magnetic resonance Tzu Chi Medical Journal 26 132-137 DOI:10.1016/j.tcmj.2014.07.003.

120. Dzierżęcki, Sebastian; Turek, Grzegorz; Czapski, Bartosz; Dyttus-Cebulok, Katarzyna; Tomasiuk, Ryszard; Kaczor, Szymon; Ząbek, Mirosław (2020): Gamma knife surgery in the treatment of intracanalicular vestibular schwannomas. In *Acta neurologica Scandinavica* 141 (5), pp. 415–422. DOI: 10.1111/ane.13220.

121. Niranjana A, Mathieu D, Kondziolka D. Flickinger JC, Lunsford DL Radiosurgery for Intracanalicular Vestibular Schwannomas. In: Régis J, Roche P-H (eds): *Modern Management of Acoustic Neuroma*. Prog Neurol Surg. Basel, Karger, 2008, vol 21, pp 192–199 doi:10.1159/000156973.

122. Han, Jung Ho; Kim, Dong Gyu; Chung, Hyun-Tai; Paek, Sun Ha; Jung, Hee-Won (2016): Hearing Outcomes After Stereotactic Radiosurgery for Vestibular Schwannomas: Mechanism of Hearing Loss and How to Preserve Hearing. In *Advances and technical standards in neurosurgery* (43), pp. 3–36. DOI: 10.1007/978-3-319-21359-0_1.

123. Sakamoto, Touru; Shirato, Hiroki; Takeichi, Norihiro; Aoyama, Hidefumi; Kagei, Kenji; Nishioka, Takeshi; Fukuda, Satoshi (2001): Medication for hearing loss after fractionated stereotactic radiotherapy (SRT) for vestibular schwannoma. In *International Journal of Radiation Oncology*Biophysics* 50 (5), pp. 1295–1298. DOI: 10.1016/s0360-3016(01)01574-7.

124. Slattery, William H.; Hoa, Michael; Bonne, Nicolas; Friedman, Rick A.; Schwartz, Marc S.; Fisher, Laurel M.; Brackmann, Derald E. (2011): Middle fossa decompression for hearing preservation: a review of institutional results and indications. In *Otology & neurotology: official publication of the American Otological Society, American Neurotology Society [and] European Academy of Otology and Neurotology* 32 (6),

pp. 1017–1024. DOI: 10.1097/MAO.0b013e3182267eb7.

125. Baschnagel, Andrew M.; Chen, Peter Y.; Bojrab, Dennis; Pieper, Daniel; Kartush, Jack; Didyuk, Oksana et al. (2013): Hearing preservation in patients with vestibular schwannoma treated with Gamma Knife surgery. In *Journal of neurosurgery* 118 (3), pp. 571–578. DOI: 10.3171/2012.10.JNS12880.

126. Hasegawa, Toshinori; Kida, Yoshihisa; Kato, Takenori; Iizuka, Hiroshi; Yamamoto, Takashi (2011): Factors associated with hearing preservation after Gamma Knife surgery for vestibular schwannomas in patients who retain serviceable hearing. In *Journal of neurosurgery* 115 (6), pp. 1078–1086. DOI: 10.3171/2011.7.JNS11749.

127. Kano, Hideyuki; Kondziolka, Douglas; Khan, Aftab; Flickinger, John C.; Lunsford, L. Dade (2009): Predictors of hearing preservation after stereotactic radiosurgery for acoustic neuroma. In *Journal of neurosurgery* 111 (4), pp. 863–873. DOI: 10.3171/2008.12.JNS08611.

128. Золотова С.В. Стереотаксическое облучение вестибулярных шванном. В кн.: Стереотаксическое облучение патологии ЦНС на аппарате Кибер-нож. Под редакцией проф. А.В. Голанова, Москва, ИП «Т.А. Алексеева», 2017 [Zolotova S.V. Stereotactic irradiation of vestibular schwannomas/ In: Stereotactic irradiation of CNS pathologies with Cyberknife. Ed.by: Golanov AV. “T.A. Alekseeva”, 2017 (In Russian)].

129. Samii, Madjid; Metwali, Hussam; Gerganov, Venelin (2017): Efficacy of microsurgical tumor removal for treatment of patients with intracanalicular vestibular schwannoma presenting with disabling vestibular symptoms. In *Journal of neurosurgery* 126 (5), pp. 1514–1519. DOI: 10.3171/2016.4.JNS153020.

130. Sameshima, Tetsuro; Fukushima, Takanori; McElveen, John T.; Friedman, Allan H. (2010): Critical assessment of operative approaches for hearing preservation in small acoustic neuroma surgery: retrosigmoid vs middle fossa approach. In *Neurosurgery* 67 (3), 640-4; discussion 644-5. DOI: 10.1227/01.NEU.0000374853.97891.FB.

131. Cheng, Chun-Yu; Qazi, Zeeshan; Sekhar, Laligam N. (2019): Microsurgical and Endoscope Assisted Resection of a Right Intracanalicular Vestibular Schwannoma Two-Dimensional Operative Video. In *J Neurol Surg B* 80 (Suppl 3), S288-S289. DOI: 10.1055/s-0038-1676840.

132. Montaser, Alaa S.; Todeschini, Alexandre B.; Harris, Michael S.; Adunka, Oliver F.; Prevedello, Daniel M. (2018): Role of Endoscopy in Resection of Intracanalicular Vestibular Schwannoma via Middle Fossa Approach: Technical Nuances. In *World neurosurgery* 120, pp. 395–399. DOI: 10.1016/j.wneu.2018.08.215.
133. Milhe de Saint Victor, S.; Bonnard, D.; Darrouzet, V.; Bellec, O.; Franco-Vidal, V. (2012): Stage II vestibular schwannoma: predictive factors for postoperative hearing loss and facial palsy. In *European annals of otorhinolaryngology, head and neck diseases* 129 (2), pp. 87–92. DOI: 10.1016/j.anorl.2011.09.001.
134. Hadjipanayis, Constantinos G.; Carlson, Matthew L.; Link, Michael J.; Rayan, Tarek A.; Parish, John; Atkins, Tyler et al. (2018): Congress of Neurological Surgeons Systematic Review and Evidence-Based Guidelines on Surgical Resection for the Treatment of Patients With Vestibular Schwannomas. In *Neurosurgery* 82 (2), E40-E43. DOI: 10.1093/neuros/nyx512.
135. Neves Cavada, Marina; Fook-Ho Lee, Michael; Jufas, Nicholas Emmanuel; Harvey, Richard John; Patel, Nirmal P. (2021): Intracanalicular Vestibular Schwannoma: A Systematic Review and Meta-analysis of Therapeutics Outcomes. In *Otology & neurotology: official publication of the American Otological Society, American Neurotology Society [and] European Academy of Otology and Neurotology* 42 (3), pp. 351–362. DOI: 10.1097/MAO.0000000000002979.
136. Régis, Jean; Pellet, William; Delsanti, Christine; Dufour, Henry; Roche, Pierre Hughes; Thomassin, Jean Marc et al. (2002): Functional outcome after gamma knife surgery or microsurgery for vestibular schwannomas. In *JNS* 97 (5), pp. 1091–1100. DOI: 10.3171/jns.2002.97.5.1091.
137. Chiluwal, Amrit K.; Rothman, Alyssa; Svrakic, Maja; Dehdashti, Amir R. (2018): Surgical outcome in smaller symptomatic vestibular schwannomas. Is there a role for surgery? In *Acta neurochirurgica* 160 (11), pp. 2263–2275. DOI: 10.1007/s00701-018-3674-x.
138. Cushing H. Tumors of the Nervus Acusticus and the Syndrome of the Cerebellopontine Angle. WB Saunders, Philadelphia, 1917
139. Hori, Tomokatsu; Maruyama, Takashi (2013): Whether gamma knife radiosurgery

- is really necessary for treatment of patients with vestibular schwannomas. In *Acta neurochirurgica*. Supplement 116, pp. 19–23. DOI: 10.1007/978-3-7091-1376-9_4.
140. Park, Chul-Kee; Jung, Hee-Won; Kim, Jeong Eun; Son, Young-Je; Paek, Sun Ha; Kim, Dong Gyu (2006): Therapeutic strategy for large vestibular schwannomas. In *Journal of neuro-oncology* 77 (2), pp. 167–171. DOI: 10.1007/s11060-005-9015-y
141. MacDonald, Bridget V.; Ren, Yin; Shahrivini, Bitá; Tawfik, Kareem O.; Moshtaghi, Omid; Schwartz, Marc S.; Friedman, Rick A. (2022): Delayed Facial Nerve Palsy Following Resection of Vestibular Schwannoma: Clinical and Surgical Characteristics. In *Otology & neurotology: official publication of the American Otological Society, American Neurotology Society [and] European Academy of Otology and Neurotology* 43 (2), pp. 244–250. DOI: 10.1097/MAO.0000000000003392.
142. Perkins, Elizabeth L.; Manzoor, Nauman F.; Totten, Douglas J.; Sherry, Alexander D.; Cass, Nathan; Thompson, Reid et al. (2021): The Influence of Extent of Resection and Tumor Morphology on Facial Nerve Outcomes Following Vestibular Schwannoma Surgery. In *Otology & neurotology: official publication of the American Otological Society, American Neurotology Society [and] European Academy of Otology and Neurotology* 42 (9), e1346-e1352. DOI: 10.1097/MAO.0000000000003253.
143. Killeen, Daniel E.; Barnett, Samuel L.; Mickey, Bruce E.; Hunter, Jacob B.; Isaacson, Brandon; Kutz, Joe Walter (2021): The Association of Vestibular Schwannoma Volume With Facial Nerve Outcomes After Surgical Resection. In *The Laryngoscope* 131 (4), E1328-E1334. DOI: 10.1002/lary.29141
144. Tawfik, Kareem O.; Alexander, Thomas H.; Saliba, Joe; Mastrodimos, Bill; Cueva, Roberto A. (2020): Predicting Long-Term Facial Nerve Outcomes After Resection of Vestibular Schwannoma. In *Otology & neurotology: official publication of the American Otological Society, American Neurotology Society [and] European Academy of Otology and Neurotology* 41 (10), e1328-e1332. DOI: 10.1097/MAO.0000000000002883
145. Nakatomi, Hirofumi; Jacob, Jeffrey T.; Carlson, Matthew L.; Tanaka, Shota; Tanaka, Minoru; Saito, Nobuhito et al. (2017): Long-term risk of recurrence and regrowth after gross-total and subtotal resection of sporadic vestibular schwannoma. In *JNS*, pp. 1–7. DOI: 10.3171/2016.11.JNS16498

146. Park, Hun Ho; Park, So Hee; Oh, Hyeong-Cheol; Jung, Hyun-Ho; Chang, Jong Hee; Lee, Kyu-Sung et al. (2021): The behavior of residual tumors following incomplete surgical resection for vestibular schwannomas. In *Scientific reports* 11 (1), p. 4665. DOI: 10.1038/s41598-021-84319-1
147. Roche, P-H; Robitail, S.; Pellet, W.; Devèze, A.; Thomassin, J-M; Régis, J. (2004): Results and indications of gamma knife radiosurgery for large vestibular schwannomas. In *Neuro-Chirurgie* 50 (2-3 Pt 2), pp. 377–382
148. van de Langenberg, Rick; Hanssens, Patrick E. J.; Verheul, Jeroen B.; van Overbeeke, Jacobus J.; Nelemans, Patty J.; Dohmen, Amy J. C. et al. (2011): Management of large vestibular schwannoma. Part II. Primary Gamma Knife surgery: radiological and clinical aspects. In *Journal of neurosurgery* 115 (5), pp. 885–893. DOI: 10.3171/2011.6.JNS101963
149. Stastna, Daniela; Urgosik, Dusan; Chytka, Tomas; Liscak, Roman (2021): Large vestibular schwannomas: long-term outcomes after stereotactic radiosurgery. In *Neuro endocrinology letters* 41 (6), pp. 329–338
150. Dumot, Chloe; Pikis, Stylianos; Mantziaris, Georgios; Xu, Zhiyuan; Anand, Rithika Kormath; Nabeel, Ahmed M. et al. (2022): Stereotactic radiosurgery for Koos grade IV vestibular schwannoma in young patients: a multi-institutional study. In *Journal of neuro-oncology* 160 (1), pp. 201–208. DOI: 10.1007/s11060-022-04134-0
151. Umekawa, Motoyuki; Shinya, Yuki; Hasegawa, Hirotaka; Kawashima, Mariko; Shin, Masahiro; Katano, Atsuto et al. (2022): Stereotactic radiosurgery ensures an effective and safe long-term control of Koos grade IV vestibular schwannomas: a single-center, retrospective, cohort study. In *Journal of neuro-oncology* 159 (1), pp. 201–209. DOI: 10.1007/s11060-022-04058-9
152. Iwai, Yoshiyasu; Yamanaka, Kazuhiro; Yamagata, Keishi; Yasui, Toshihiro (2007): Surgery after radiosurgery for acoustic neuromas: surgical strategy and histological findings. In *Neurosurgery* 60 (2 Suppl 1), ONS75-82; discussion ONS82. DOI: 10.1227/01.NEU.0000249251.78794.45
153. Troude, Lucas; Boucekine, Mohamed; Balossier, Anne; Baucher, Guillaume; Lavieille, Jean-Pierre; Régis, Jean; Roche, Pierre-Hugues (2022): Is salvage surgery for

- large vestibular schwannomas after failed gamma knife radiosurgery more challenging? In *Neurosurgical review* 45 (1), pp. 751–761. DOI: 10.1007/s10143-021-01604-3
154. Whitmeyer, Max; Brahimaj, Bledi C.; Beer-Furlan, André; Alvi, Sameer; Epstein, Madeline J.; Crawford, Fred et al. (2020): Resection of vestibular schwannomas after stereotactic radiosurgery: a systematic review. In *Journal of neurosurgery*, pp. 1–9. DOI: 10.3171/2020.7.JNS2044
155. Iwai, Yoshiyasu; Ishibashi, Kenichi; Nakanishi, Yuta; Onishi, Youhei; Nishijima, Shugo; Yamanaka, Kazuhiro (2016): Functional Outcomes of Salvage Surgery for Vestibular Schwannomas after Failed Gamma Knife Radiosurgery. In *World neurosurgery* 90, pp. 385–390. DOI: 10.1016/j.wneu.2016.03.014
156. Chung, Wen-Yuh; Pan, David Hung-Chi; Lee, Cheng-Chia; Wu, Hsiu-Mei; Liu, Kang-Du; Yen, Yu-Shu et al. (2010): Large vestibular schwannomas treated by Gamma Knife surgery: long-term outcomes. In *Journal of neurosurgery* 113 Suppl, pp. 112–121. DOI: 10.3171/2010.8.gks10954.
157. Bailo, Michele; Boari, Nicola; Franzin, Alberto; Gagliardi, Filippo; Spina, Alfio; Del Vecchio, Antonella et al. (2016): Gamma Knife Radiosurgery as Primary Treatment for Large Vestibular Schwannomas: Clinical Results at Long-Term Follow-Up in a Series of 59 Patients. In *World neurosurgery* 95, pp. 487–501. DOI: 10.1016/j.wneu.2016.07.117.
158. Lefranc, Michel; Da Roz, Leila Maria; Balossier, Anne; Thomassin, Jean Marc; Roche, Pierre Hugue; Regis, Jean (2018): Place of Gamma Knife Stereotactic Radiosurgery in Grade 4 Vestibular Schwannoma Based on Case Series of 86 Patients with Long-Term Follow-Up. In *World neurosurgery* 114, e1192-e1198. DOI: 10.1016/j.wneu.2018.03.175
159. Watanabe, Shinya; Yamamoto, Masaaki; Kawabe, Takuya; Koiso, Takao; Aiyama, Hitoshi; Kasuya, Hidetoshi; Barfod, Bierta E. (2019): Long-term follow-up results of stereotactic radiosurgery for vestibular schwannomas larger than 8 cc. In *Acta neurochirurgica* 161 (7), pp. 1457–1465. DOI: 10.1007/s00701-019-03951-z.
160. Norén, G.; Arndt, J.; Hindmarsh, T. (1983): Stereotactic radiosurgery in cases of acoustic neurinoma: further experiences. In *Neurosurgery* 13 (1), pp. 12–22. DOI:

10.1227/00006123-198307000-00003

161. Koos, W. T.; Matula, C.; Levy, D.; Kitz, K. (1995): Microsurgery versus radiosurgery in the treatment of small acoustic neurinomas. In *Acta neurochirurgica*. Supplement 63, pp. 73–80. DOI: 10.1007/978-3-7091-9399-0_15
162. Foote, K. D.; Friedman, W. A.; Buatti, J. M.; Meeks, S. L.; Bova, F. J.; Kubilis, P. S. (2001): Analysis of risk factors associated with radiosurgery for vestibular schwannoma. In *JNS* 95 (3), pp. 440–449. DOI: 10.3171/jns.2001.95.3.0440
163. Link MJ, Pollock BE, Carlson ML, Foote RL. Gamma Knife Radiosurgery for Treatment of Sporadic Vestibular Schwannoma. In: *Comprehensive Management of Vestibular Schwannoma*. Editor Matthew L. Carlson, © 2019 Thieme Medical Publishers, Inc. pp. 91-101 DOI:10.1055/b-0039-169170
164. Arthurs, Benjamin J.; Fairbanks, Robert K.; Demakas, John J.; Lamoreaux, Wayne T.; Giddings, Neil A.; Mackay, Alexander R. et al.: Vestibular Schwannoma: Gamma Knife Radiosurgery (Method). In: M.A. Hayat (ed.), *Tumors of the Central Nervous System, Volume 7: Meningiomas and Schwannomas, Tumors of the Central Nervous System 7*, © Springer, Science+Business Media B.V. 2012, 297-303, DOI 10.1007/978-94-007-2894-3_32;
165. Myrseth, Erling; Møller, Per; Pedersen, Paal-Henning; Lund-Johansen, Morten (2009): Vestibular schwannoma: surgery or gamma knife radiosurgery? A prospective, nonrandomized study. In *Neurosurgery* 64 (4), 654-61; discussion 661-3. DOI: 10.1227/01.NEU.0000340684.60443.55.
166. Костюченко В.В. Дозиметрическое планирование РХГН. в книге *Нейрорадиохирургия на Гамма-ноже*. под ред. В.В. Костюченко А.В. Голанов. Москва: б.н., 2018, стр. 433-434
167. Bowden, Gregory N.; Niranjan, Ajay; Lunsford, L. Dade (Eds.) (2019): Leksell Radiosurgery for Vestibular Schwannomas (34). In: *Leksell Radiosurgery*. Editors: Niranjan A, Lunsford LD, Kano H. 82-90 DOI: 10.1159/000493053.
168. Troude, Lucas; Boucekine, Mohamed; Montava, Marion; Lavieille, Jean-Pierre; Régis, Jean-Marie; Roche, Pierre-Hugues (2019): Predictive Factors of Early Postoperative and Long-Term Facial Nerve Function After Large Vestibular Schwannoma

- Surgery. In *World neurosurgery* 127, e599-e608. DOI: 10.1016/j.wneu.2019.03.218.
169. Tonn JC, Muacevic A, Goldbrunner R. Chapter 14. Tumors of the Cranial Nerves. In: *Oncology of CNS Tumors*. Editors: Tonn JC, Reardon DA, Rutka JT, Westphal M. Third edition 2019, pp.301-320 DOI:10.1007/3-540-31260-9_14
170. Pollack, Anta G.; Marymont, Maryanne H.; Kalapurakal, John A.; Kepka, Alan; Sathiaselam, Vythialingam; Chandler, James P. (2005): Acute neurological complications following gamma knife surgery for vestibular schwannoma. Case report. In *JNS* 103 (3), pp. 546–551. DOI: 10.3171/jns.2005.103.3.0546
171. Seddon H. Three types of nerve injury. *Brain* 66:237–288, 1943;
172. Sunderland S. A Classification of Peripheral Nerve Injuries Producing Loss of Function. *Brain*. 1951 Dec;74(4):491-516. doi: 10.1093/brain/74.4.491
173. Mackinnon, S. E.; Dellon, A. L.; Hudson, A. R.; Hunter, D. A. (1985): Alteration of neuroma formation by manipulation of its microenvironment. In *Plastic and reconstructive surgery* 76 (3), pp. 345–353. DOI: 10.1097/00006534-198509000-00001
174. Izumi, Masaki; Higuchi, Yoshinori; Yakufujiang, Maidinamu; Motoshima, Takayuki; Horiguchi, Kentaro; Aoyagi, Kyoko et al. (2019): The Tethered Effect of Vestibular Schwannoma Tumor Shrinkage Following Stereotactic Radiosurgery in Secondary Trigeminal Neuralgia. In *World neurosurgery* 123, pp. 136–141. DOI: 10.1016/j.wneu.2018.12.002
175. Ware, John E.; Sherbourne, Cathy Donald (1992): The MOS 36-Item Short-Form Health Survey (SF-36). In *Medical Care* 30 (6), pp. 473–483. DOI: 10.1097/00005650-199206000-00002
176. Guyatt, Gordon H.; Ferrans, Carol Estwing; Halyard, Michele Y.; Revicki, Dennis A.; Symonds, Tara L.; Varricchio, Claudette G. et al. (2007): Exploration of the value of health-related quality-of-life information from clinical research and into clinical practice. In *Mayo Clinic proceedings* 82 (10), pp. 1229–1239. DOI: 10.4065/82.10.1229
177. Régis, Jean; Pellet, William; Delsanti, Christine; Dufour, Henry; Roche, Pierre Hughes; Thomassin, Jean Marc et al. (2002): Functional outcome after gamma knife surgery or microsurgery for vestibular schwannomas. In *JNS* 97 (5), pp. 1091–1100. DOI: 10.3171/jns.2002.97.5.1091

178. Shaffer, Brian T.; Cohen, Michael S.; Bigelow, Douglas C.; Ruckenstein, Michael J. (2010): Validation of a disease-specific quality-of-life instrument for acoustic neuroma: the Penn Acoustic Neuroma Quality-of-Life Scale. In *The Laryngoscope* 120 (8), pp. 1646–1654. DOI: 10.1002/lary.20988
179. Ryzenman, John M.; Pensak, Myles L.; Tew, John M. (2004): Patient perception of comorbid conditions after acoustic neuroma management: survey results from the acoustic neuroma association. In *The Laryngoscope* 114 (5), pp. 814–820. DOI: 10.1097/00005537-200405000-00005
180. Ryzenman, John M.; Pensak, Myles L.; Tew, John M. (2005): Facial paralysis and surgical rehabilitation: a quality of life analysis in a cohort of 1,595 patients after acoustic neuroma surgery. In *Otology & neurotology: official publication of the American Otological Society, American Neurotology Society [and] European Academy of Otology and Neurotology* 26 (3), 516-21; discussion 521. DOI: 10.1097/01.mao.0000169786.22707.12
181. Lassaletta, Luis; Alfonso, Carolina; Del Rio, Laura; Roda, Jose Maria; Gavilan, Javier (2006): Impact of facial dysfunction on quality of life after vestibular schwannoma surgery. In *The Annals of otology, rhinology, and laryngology* 115 (9), pp. 694–698. DOI: 10.1177/000348940611500908
182. Rameh, Charbel; Magnan, Jacques (2010): Quality of life of patients following stages III-IV vestibular schwannoma surgery using the retrosigmoid and translabyrinthine approaches. In *Auris, nasus, larynx* 37 (5), pp. 546–552. DOI: 10.1016/j.anl.2010.01.004
183. Н.Е. Иванова, В.Е. Олюшин, С.С. Кияшко (2013): Качество жизни больных, оперированных по поводу опухолей мостомозжечкового угла. *Российский нейрохирургический журнал им. профессора А.Л. Поленова*. 5 (3), pp. 9–16
184. Кияшко С.С., Иванова Н.Е., Маслова Л.Н., Олюшин В.Е., Тастанбеков М.М., Пряников М.В., Карягина М.В. (2017): Качество жизни больных при дисфункции тройничного нерва у больных после хирургического лечения опухолей мостомозжечкового угла. In *Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований* 3 (2), pp. 195–199
185. Grauvogel, Juergen; Kaminsky, Jan; Rosahl, Steffen K. (2010): The impact of

- tinnitus and vertigo on patient-perceived quality of life after cerebellopontine angle surgery. In *Neurosurgery* 67 (3), 601-9; discussion 609-10. DOI: 10.1227/01.NEU.0000374725.19259.EA
186. Oddon, P. A.; Montava, M.; Salburgo, F.; Collin, M.; Vercasson, C.; Lavieille, J. P. (2017): Conservative treatment of vestibular schwannoma: growth and Penn Acoustic Neuroma Quality of Life scale in French language. In *Acta otorhinolaryngologica Italica : organo ufficiale della Societa italiana di otorinolaringologia e chirurgia cervico-facciale* 37 (4), pp. 320–327. DOI: 10.14639/0392-100X-1094
187. Pruijn, Ineke M. J.; Kievit, Wietske; Henschel, Mayke A.; Mulder, Jef J. S.; Kunst, Henricus P. M. (2021): What determines quality of life in patients with vestibular schwannoma? In *Clinical otolaryngology: official journal of ENT-UK; official journal of Netherlands Society for Oto-Rhino-Laryngology & Cervico-Facial Surgery* 46 (2), pp. 412–420. DOI: 10.1111/coa.13691
188. Soulier, Géke; van Leeuwen, Bibian M.; Putter, Hein; Jansen, Jeroen C.; Malessy, Martijn J. A.; van Benthem, Peter Paul G. et al. (2017): Quality of Life in 807 Patients with Vestibular Schwannoma: Comparing Treatment Modalities. In *Otolaryngology--head and neck surgery: official journal of American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery* 157 (1), pp. 92–98. DOI: 10.1177/0194599817695800
189. Machetanz, Kathrin; Wang, Sophie S.; Oberle, Linda; Tatagiba, Marcos; Naros, Georgios (2023): Sex Differences in Vestibular Schwannoma. In *Cancers* 15 (17). DOI: 10.3390/cancers15174365
190. Wangerid, Theresa; Bartek, Jiri; Svensson, Mikael; Förander, Petter (2014): Long-term quality of life and tumour control following gamma knife radiosurgery for vestibular schwannoma. In *Acta neurochirurgica* 156 (2), pp. 389–396. DOI: 10.1007/s00701-013-1924-5
191. Carlson, Matthew L.; Tveiten, Oystein Vesterli; Driscoll, Colin L.; Goplen, Frederik K.; Neff, Brian A.; Pollock, Bruce E. et al. (2015): Long-term quality of life in patients with vestibular schwannoma: an international multicenter cross-sectional study comparing microsurgery, stereotactic radiosurgery, observation, and nontumor controls. In *Journal of neurosurgery* 122 (4), pp. 833–842. DOI: 10.3171/2014.11.jns14594

192. Berkowitz, Oren; Han, Yueh-Ying; Talbott, Evelyn O.; Iyer, Aditya K.; Kano, Hideyuki; Kondziolka, Douglas et al. (2017): Gamma Knife Radiosurgery for Vestibular Schwannomas and Quality of Life Evaluation. In *Stereotactic and functional neurosurgery* 95 (3), pp. 166–173. DOI: 10.1159/000472156
193. Thurin, Erik; Förander, Petter; Bartek, Jiri; Gulati, Sasha; Rydén, Isabelle; Smits, Anja et al. (2021): Depression and ability to work after vestibular schwannoma surgery: a nationwide registry-based matched cohort study on antidepressants, sedatives, and sick leave. In *Acta neurochirurgica* 163 (8), pp. 2225–2235. DOI: 10.1007/s00701-021-04862-8
194. Foley, Robert W.; Maweni, Robert M.; Jaafar, Hussein; McConn Walsh, Rory; Javadpour, Mohsen; Rawluk, Daniel (2017): The Impact of Primary Treatment Strategy on the Quality of Life in Patients with Vestibular Schwannoma. In *World neurosurgery* 102, pp. 111–116. DOI: 10.1016/j.wneu.2017.02.087
195. Barker-Collo, Suzanne; Miles, Anna; Garrett, Joanne (2022): Quality of life outcomes in acoustic neuroma: systematic review (2000–2021). In *Egypt J Otolaryngol* 38 (1). DOI: 10.1186/s43163-022-00285-z.
196. Carlson, Matthew L.; Lohse, Christine M.; Link, Michael J.; Tombers, Nicole M.; McCaslin, Devin L.; Saoji, Aniket A. et al. (2023): Development and validation of a new disease-specific quality of life instrument for sporadic vestibular schwannoma: the Mayo Clinic Vestibular Schwannoma Quality of Life Index. In *JNS* 138 (4), pp. 981–991. DOI: 10.3171/2022.7.JNS221104
197. Yomo, Shoji; Arkha, Yasser; Delsanti, Christine; Roche, Pierre-Hugue; Thomassin, Jean-Marc; Régis, Jean (2009): Repeat gamma knife surgery for regrowth of vestibular schwannomas. In *Neurosurgery* 64 (1), 48-54; discussion 54-5. DOI: 10.1227/01.NEU.0000327692.74477.D5
198. Lonneville, Sarah; Delbrouck, Carine; Renier, Cécile; Devriendt, Daniel; Massager, Nicolas (2015): Repeat Gamma Knife surgery for vestibular schwannomas. In *Surgical neurology international* 6, p. 153. DOI: 10.4103/2152-7806.166173
199. Fu, Victor X.; Verheul, Jeroen B.; Beute, Guus N.; Leenstra, Sieger; Kunst, Henricus P. M.; Mulder, Jef J. S.; Hanssens, Patrick E. J. (2018): Retreatment of vestibular

- schwannoma with Gamma Knife radiosurgery: clinical outcome, tumor control, and review of literature. In *JNS* 129 (1), pp. 137–145. DOI: 10.3171/2017.3.JNS162033
200. Iorio-Morin, Christian; Liscak, Roman; Vladyka, Vilibald; Kano, Hideyuki; Jacobs, Rachel C.; Lunsford, L. Dade et al. (2019): Repeat Stereotactic Radiosurgery for Progressive or Recurrent Vestibular Schwannomas. In *Neurosurgery* 85 (4), pp. 535–542. DOI: 10.1093/neuros/nyy416
201. Balossier, Anne; Régis, Jean; Reyns, Nicolas; Roche, Pierre-Hugues; Daniel, Roy Thomas; George, Mercy et al. (2021): Repeat stereotactic radiosurgery for progressive vestibular schwannomas after previous radiosurgery: a systematic review and meta-analysis. In *Neurosurgical review* 44 (6), pp. 3177–3188. DOI: 10.1007/s10143-021-01528-y
202. Slattery, W. H.; Brackmann, D. E. (1995): Results of surgery following stereotactic irradiation for acoustic neuromas. In *The American journal of otology* 16 (3), 315-9; discussion 319-21
203. Pollock, B. E.; Lunsford, L. D.; Kondziolka, D.; Sekula, R.; Subach, B. R.; Foote, R. L.; Flickinger, J. C. (1998): Vestibular schwannoma management. Part II. Failed radiosurgery and the role of delayed microsurgery. In *JNS* 89 (6), pp. 949–955. DOI: 10.3171/jns.1998.89.6.0949
204. Kwon, Y.; Khang, S. K.; Kim, C. J.; Lee, D. J.; Lee, J. K.; Kwun, B. D. (1999): Radiologic and histopathologic changes after Gamma Knife radiosurgery for acoustic schwannoma. In *Stereotactic and functional neurosurgery* 72 Suppl 1, pp. 2–10. DOI: 10.1159/000056433
205. Limb, Charles J.; Long, Donlin M.; Niparko, John K. (2005): Acoustic neuromas after failed radiation therapy: challenges of surgical salvage. In *The Laryngoscope* 115 (1), pp. 93–98. DOI: 10.1097/01.mlg.0000150686.93011.49
206. Friedman, Rick A.; Brackmann, Derald E.; Hitselberger, William E.; Schwartz, Marc S.; Iqbal, Zarina; Berliner, Karen I. (2005): Surgical salvage after failed irradiation for vestibular schwannoma. In *The Laryngoscope* 115 (10), pp. 1827–1832. DOI: 10.1097/01.mlg.0000175063.76945.75
207. Hussein, Sami Tanbouzi; Piccirillo, Enrico; Taibah, Abdelkader; Almutair,

- Tamama; Sequino, Giulio; Sanna, Mario (2013): Salvage surgery of vestibular schwannoma after failed radiotherapy: the Gruppo Otologico experience and review of the literature. In *American journal of otolaryngology* 34 (2), pp. 107–114. DOI: 10.1016/j.amjoto.2012.09.012
208. Nonaka, Yoichi; Fukushima, Takanori; Watanabe, Kentaro; Friedman, Allan H.; Cunningham, Calhoun D.; Zomorodi, Ali R. (2016): Surgical management of vestibular schwannomas after failed radiation treatment. In *Neurosurgical review* 39 (2), 303-12; discussion 312. DOI: 10.1007/s10143-015-0690-7
209. Lee, Hyun-Jin; Kim, Mi Joo; Koh, Seung Hyun; Chang, Won Seok; Moon, In Seok (2017): Comparing Outcomes Following Salvage Microsurgery in Vestibular Schwannoma Patients Failing Gamma-knife Radiosurgery or Microsurgery. In *Otology & neurotology: official publication of the American Otological Society, American Neurotology Society [and] European Academy of Otology and Neurotology* 38 (9), pp. 1339–1344. DOI: 10.1097/MAO.0000000000001536.
210. Shuto, T.; Inomori, S.; Matsunaga, S.; Fujino, H. (2008): Microsurgery for vestibular schwannoma after gamma knife radiosurgery. In *Acta neurochirurgica* 150 (3), 229-34; discussion 234. DOI: 10.1007/s00701-007-1486-5;
211. Lee, Cheng-Chia; Wu, Hsiu-Mei; Chung, Wen-Yuh; Chen, Ching-Jen; Pan, David Hung-Chi; Hsu, Sanford P. C. (2014): Microsurgery for vestibular schwannoma after Gamma Knife surgery: challenges and treatment strategies. In *Journal of neurosurgery* 121 Suppl, pp. 150–159. DOI: 10.3171/2014.8.GKS141312
212. Wise, Stephanie C.; Carlson, Matthew L.; Tveiten, Øystein Vesterli; Driscoll, Colin L.; Myrseth, Erling; Lund-Johansen, Morten; Link, Michael J. (2016): Surgical salvage of recurrent vestibular schwannoma following prior stereotactic radiosurgery. In *The Laryngoscope* 126 (11), pp. 2580–2586. DOI: 10.1002/lary.25943
213. Troude, Lucas; Boucekine, Mohamed; Balossier, Anne; Baucher, Guillaume; Lavieille, Jean-Pierre; Régis, Jean; Roche, Pierre-Hugues (2022): Is salvage surgery for large vestibular schwannomas after failed gamma knife radiosurgery more challenging? In *Neurosurgical review* 45 (1), pp. 751–761. DOI: 10.1007/s10143-021-01604-3
214. Kendall, B.; Symon, L. (1977): Investigation of patients presenting with

- cerebellopontine angle syndromes. In *Neuroradiology* 13 (2), pp. 65–84. DOI: 10.1007/BF00339839.
215. Robbins, B.; Marshall, W. H. (1978): Computed tomography of acoustic neurinoma. In *Radiology* 128 (2), pp. 367–370. DOI: 10.1148/128.2.367.
216. Charabi, S.; Tos, M.; Børgesen, S. E.; Thomsen, J. (1994): Cystic acoustic neuromas. Results of translabyrinthine surgery. In *Archives of otolaryngology--head & neck surgery* 120 (12), pp. 1333–1338. DOI: 10.1001/archotol.1994.01880360031006.
217. Kingsley, D. P.; Thornton, A.; Furneaux, C.; King, T. T. (1984): Transmural passage of subarachnoid metrizamide into a cystic acoustic schwannoma of the cerebellopontine angle: a diagnostic dilemma. In *Neuroradiology* 26 (4), pp. 319–321. DOI: 10.1007/BF00339778.
218. Sanna, M., Mancini, F., Russo, A., Taibah, A., Falcioni, M., & Trapani, G. D. (Eds.). (2011). *Atlas of Acoustic Neurinoma Microsurgery*. DOI: 10.1055/b-002-66280
219. Wandong, Su; Meng, Liu; Xingang, Li; Yuguang, Liu; Shugan, Zhu; Lei, Wang; Chengyuan, Wu (2005): Cystic acoustic neuroma. In *Journal of clinical neuroscience : official journal of the Neurosurgical Society of Australasia* 12 (3), pp. 253–255. DOI: 10.1016/j.jocn.2004.03.040.
220. Ali, Noor-E-Seher; Sayyid, Zahra N.; Alyono, Jennifer C. (2023): Natural History of Cystic Vestibular Schwannomas. In *The Annals of otology, rhinology, and laryngology* 132 (7), pp. 795–799. DOI: 10.1177/00034894221119613
221. Lohle, P. N.; Wurzer, H. A.; Seelen, P. J.; Kingma, L. M.; Go, K. G. (1999): Cystic lesions accompanying extra-axial tumours. In *Neuroradiology* 41 (1), pp. 13–17. DOI: 10.1007/s002340050696.
222. Tali, E. T.; Yuh, W. T.; Nguyen, H. D.; Feng, G.; Koci, T. M.; Jenkins, J. R. et al. (1993): Cystic acoustic schwannomas: MR characteristics. In *AJNR. American journal of neuroradiology* 14 (5), pp. 1241–1247.
223. Berle M, Wester K. Biochemistry-Composition of and Possible Mechanisms for Production of Arachnoid Cyst Fluid. / *Arachnoid Cysts. Epidemiology, Biology, and Neuroimaging*. Edited by Knut Wester. pp. 75-84. Copyright ©2018 Elsevier Inc. All rights reserved. ISBN: 978-0-12-809932-2

224. Olivecrona, H. (1967): Acoustic tumors. In JNS 26 (1), pp. 6–13. DOI: 10.3171/jns.1967.26.1part1.0006.
225. Charabi, S.; Klinken, L.; Tos, M.; Thomsen, J. (1994): Histopathology and growth pattern of cystic acoustic neuromas. In The Laryngoscope 104 (11 Pt 1), pp. 1348–1352. DOI: 10.1288/00005537-199411000-00006.
226. Charabi, S.; Tos, M.; Børgesen, S. E.; Thomsen, J. (1994): Cystic acoustic neuromas. Results of translabyrinthine surgery. In Archives of otolaryngology--head & neck surgery 120 (12), pp. 1333–1338. DOI: 10.1001/archotol.1994.01880360031006.
227. Kameyama, S.; Tanaka, R.; Kawaguchi, T.; Fukuda, M.; Oyanagi, K. (1996): Cystic acoustic neurinomas: studies of 14 cases. In Acta neurochirurgica 138 (6), pp. 695–699. DOI: 10.1007/BF01411474.
228. Fundová, P.; Charabi, S.; Tos, M.; Thomsen, J. (2000): Cystic vestibular schwannoma: surgical outcome. In The Journal of laryngology and otology 114 (12), pp. 935–939. DOI: 10.1258/0022215001904653.
229. Sinha, Sumit; Sharma, B. S. (2008): Cystic acoustic neuromas: surgical outcome in a series of 58 patients. In Journal of clinical neuroscience: official journal of the Neurosurgical Society of Australasia 15 (5), pp. 511–515. DOI: 10.1016/j.jocn.2007.01.007.
230. Pendl, G.; Ganz, J. C.; Kitz, K.; Eustacchio, S. (1996): Acoustic neurinomas with macrocysts treated with Gamma Knife radiosurgery. In Stereotactic and functional neurosurgery 66 Suppl 1, pp. 103–111. DOI: 10.1159/000099775.]
231. Lunsford, L. Dade; Bowden, Gregory (2017): The Response of Cystic Acoustic Neuromas to Radiosurgery. In Neurosurgery 80 (1), p. 119. DOI: 10.1093/neuros/nyw011.
232. Shirato, Hiroki; Sakamoto, Touru; Takeichi, Norihito; Aoyama, Hidefumi; Suzuki, Keishiro; Kagei, Kenji et al. (2000): Fractionated stereotactic radiotherapy for vestibular schwannoma (VS): Comparison between cystic-type and solid-type VS. In International Journal of Radiation Oncology*Biology*Physics 48 (5), pp. 1395–1401. DOI: 10.1016/s0360-3016(00)00731-8.
233. Delsanti, C.; Régis, J. (2004): Cystic vestibular schwannomas. In Neuro-Chirurgie

50 (2-3 Pt 2), pp. 401–406

234. Frisch, Christopher D.; Jacob, Jeffrey T.; Carlson, Matthew L.; Foote, Robert L.; Driscoll, Colin L. W.; Neff, Brian A. et al. (2017): Stereotactic Radiosurgery for Cystic Vestibular Schwannomas. In *Neurosurgery* 80 (1), pp. 112–118. DOI: 10.1227/NEU.0000000000001376

235. Wu, Chih-Chun; Guo, Wan-Yuo; Chung, Wen-Yuh; Wu, Hisu-Mei; Lin, Chung-Jung; Lee, Cheng-Chia et al. (2017): Magnetic resonance imaging characteristics and the prediction of outcome of vestibular schwannomas following Gamma Knife radiosurgery. In *JNS* 127 (6), pp. 1384–1391. DOI: 10.3171/2016.9.JNS161510.

236. Lim, Seung Hoon; Park, Chang Kyu; Park, Bong Jin; Lim, Young Jin (2019): Long-Term Outcomes of Gamma Knife Radiosurgery for Cystic Vestibular Schwannomas. In *World neurosurgery* 132, e34-e39. DOI: 10.1016/j.wneu.2019.09.009.

237. Bowden, Greg; Cavaleri, Jonathon; Monaco, Edward; Niranjana, Ajay; Flickinger, John; Lunsford, L. Dade (2017): Cystic Vestibular Schwannomas Respond Best to Radiosurgery. In *Neurosurgery* 81 (3), pp. 490–497. DOI: 10.1093/neuros/nyx027

238. Ding, Kevin; Ng, Edwin; Romiyo, Prasanth; Dejam, Dillon; Udawatta, Methma; Sun, Matthew Z. et al. (2020): Meta-analysis of tumor control rates in patients undergoing stereotactic radiosurgery for cystic vestibular schwannomas. In *Clinical neurology and neurosurgery* 188, p. 105571. DOI: 10.1016/j.clineuro.2019.105571.

239. Massaad, Elie; Hamidi, Nima; Goetz, Jacalynn; Padmanaban, Varun; Mau, Christine; Tsang, Derek et al. (2021): Equivalent Efficacy and Safety of Radiosurgery for Cystic and Solid Vestibular Schwannomas: A Systematic Review. In *World neurosurgery* 146, 322-331.e1. DOI: 10.1016/j.wneu.2020.11.040.

240. Peker, Selcuk; Samanci, Yavuz; Ozdemir, Inan Erdem; Kunst, Henricus P. M.; Eekers, Daniëlle B. P.; Temel, Yasin (2022): Long-term results of upfront, single-session Gamma Knife radiosurgery for large cystic vestibular schwannomas. In *Neurosurgical review* 46 (1), p. 2. DOI: 10.1007/s10143-022-01911-3

241. Vaquero, J.; Marcos, M. L.; Martínez, R.; Bravo, G. (1983): Estrogen- and progesterone-receptor proteins in intracranial tumors. In *Surgical Neurology* 19 (1), pp. 11–13. DOI: 10.1016/0090-3019(83)90201-x.

242. Whittle, I. R.; Hawkins, R. A.; Miller, J. D. (1987): Sex hormone receptors in intracranial tumours and normal brain. In *European journal of surgical oncology: the journal of the European Society of Surgical Oncology and the British Association of Surgical Oncology* 13 (4), pp. 303–307.
243. Campos Gutiérrez, J. M. de; Ramos Duce, F.; Gómez Lopez, P. A.; Kusak Lambea, M. E.; Boixadós Servat, J. R. (1984): Receptores específicos de hormonas sexuales en tumores del sistema nervioso central. In *Revista española de oncología* 31 (2), pp. 289–297.
244. Mezmezian, Mónica B.; B Carassai, Mónica; Dopazo, Valeria; Deforel, María L.; Puzzo, María Á. (2017): Immunohistochemical Expression of Progesterone Receptors in Nonmeningothelial Central Nervous System Tumors. In *Applied immunohistochemistry & molecular morphology : AIMM* 25 (6), pp. 439–444. DOI: 10.1097/pai.0000000000000318.
245. Cowppli-Bony, Anne; Bouvier, Ghislaine; Rué, Marjory; Loiseau, Hugues; Vital, Anne; Lebailly, Pierre et al. (2011): Brain tumors and hormonal factors: review of the epidemiological literature. In *Cancer causes & control : CCC* 22 (5), pp. 697–714. DOI: 10.1007/s10552-011-9742-7.
246. Beatty, C. W.; Scheithauer, B. W.; Katzmann, J. A.; Roche, P. C.; Kjeldahl, K. S.; Ebersold, M. J. (1995): Acoustic schwannoma and pregnancy: a DNA flow cytometric, steroid hormone receptor, and proliferation marker study. In *The Laryngoscope* 105 (7 Pt 1), pp. 693–700. DOI: 10.1288/00005537-199507000-00005.
247. Chang, B. Y. P.; Moriarty, P.; Cunliffe, G.; Barnes, C.; Kennedy, S. (2003): Accelerated growth of a primary orbital schwannoma during pregnancy. In *Eye (London, England)* 17 (7), pp. 839–841. DOI: 10.1038/sj.eye.6700475.
248. Kawaguchi, Koki; Akeda, Koji; Takegami, Norihiko; Kurata, Tatsuya; Toriyabe, Kuniaki; Ikeda, Tomoaki; Sudo, Akihiro (2020): Cervical schwannoma in the early stage of pregnancy: a case report. In *BMC surgery* 20 (1), p. 245. DOI: 10.1186/s12893-020-00903-8.
249. Hötte, G. J.; Meijer, N.; Verdijk, R. M.; Paridaens, D. (2021): Accelerated growth of orbital schwannomas during pregnancy does not correlate with sex hormone- or growth

- factor receptor status. In *Orbit* (Amsterdam, Netherlands) 40 (2), pp. 120–126. DOI: 10.1080/01676830.2020.1747498.
250. Siglock, T. J.; Rosenblatt, S. S.; Finck, F.; House, W. F.; Hitselberger, W. E. (1990): Sex hormone receptors in acoustic neuromas. In *The American journal of otology* 11 (4), pp. 237–239.
251. Li, Q.; Coulson, H.; Klaassen, Z.; Sharma, S.; Ramalingam, P.; Moses, K. A.; Terris, M. K. (2013): Emerging association between androgen deprivation therapy and male meningioma: significant expression of luteinizing hormone-releasing hormone receptor in male meningioma. In *Prostate cancer and prostatic diseases* 16 (4), pp. 387–390. DOI: 10.1038/pcan.2013.45.
252. Brown, Carrie M.; Ahmad, Zana K.; Ryan, Allen F.; Doherty, Joni K. (2011): Estrogen receptor expression in sporadic vestibular schwannomas. In *Otology & neurotology: official publication of the American Otological Society, American Neurotology Society [and] European Academy of Otology and Neurotology* 32 (1), pp. 158–162. DOI: 10.1097/MAO.0b013e3181feb92a.
253. Patel, Andrew K.; Alexander, Thomas H.; Andalibi, Ali; Ryan, Allen F.; Doherty, Joni K. (2008): Vestibular schwannoma quantitative polymerase chain reaction expression of estrogen and progesterone receptors. In *The Laryngoscope* 118 (8), pp. 1458–1463. DOI: 10.1097/mlg.0b013e318177e20b.
254. Jaiswal, Sushila; Agrawal, Vinita; Jaiswal, Awadhesh Kumar; Pandey, Rakesh; Mahapatra, Ashok Kumar (2009): Expression of estrogen and progesterone receptors in vestibular schwannomas and their clinical significance. In *Journal of negative results in biomedicine* 8, p. 9. DOI: 10.1186/1477-5751-8-9.
255. Linskey, M. E.; Lunsford, L. D.; Flickinger, J. C.; Kondziolka, D. (1992): Stereotactic radiosurgery for acoustic tumors. In *Neurosurgery clinics of North America* 3 (1), pp. 191–205
256. Hasegawa, Toshinori; Kida, Yoshihisa; Kobayashi, Tatsuya; Yoshimoto, Masayuki; Mori, Yoshimasa; Yoshida, Jun (2005): Long-term outcomes in patients with vestibular schwannomas treated using gamma knife surgery: 10-year follow up. In *JNS* 102 (1), pp. 10–16. DOI: 10.3171/jns.2005.102.1.0010

257. Dandy WE. Experimental hydrocephalus. *Ann Surg* 1919; 70: 129–142;
258. Adams, R. D.; Fisher, C. M.; Hakim, S.; Ojemann, R. G.; Sweet, W. H. (1965): Symptomatic occult hydrocephalus with normal "cerebrospinal-fluid pressure. A treatable syndrom normal". In *The New England journal of medicine* 273, pp. 117–126. DOI: 10.1056/NEJM196507152730301.
259. Hakim, S.; Adams, R. D. (1965): The special clinical problem of symptomatic hydrocephalus with normal cerebrospinal fluid pressure. Observations on cerebrospinal fluid hydrodynamics. In *Journal of the neurological sciences* 2 (4), pp. 307–327. DOI: 10.1016/0022-510x(65)90016-x.
260. Greitz, Dan (2004): Radiological assessment of hydrocephalus: new theories and implications for therapy. In *Neurosurgical review* 27 (3), 145-65; discussion 166-7. DOI: 10.1007/s10143-004-0326-9.
261. Gardner, W. James; Spitler, David K.; Whitten, Charles (1954): Increased Intracranial Pressure Caused by Increased Protein Content in the Cerebrospinal Fluid. In *The New England journal of medicine* 250 (22), pp. 932–936. DOI: 10.1056/NEJM195406032502202
262. Kühne, D.; Schmidt, H.; Janzen, R. W.; Lachenmayer, L. (1977): Kommunizierender Hydrocephalus beim acusticusneurinom. In *Der Radiologe* 17 (11), pp. 478–481
263. Thomsen, J.; Bech, P.; Nielsen, O. S. (1978): CSF total protein: normal values. A re-appraisal and discussion of its value in diagnosis of acoustic neuromas. In *Acta otolaryngologica* 86 (5-6), pp. 359–365. DOI: 10.3109/00016487809107514
264. Bloch, J.; Vernet, O.; Aubé, M.; Villemure, J-G (2003): Non-obstructive hydrocephalus associated with intracranial schwannomas: hyperproteinorrhachia as an etiopathological factor? In *Acta neurochirurgica* 145 (1), pp. 73–78. DOI: 10.1007/s00701-002-1021-7
265. Tanaka, Yuichiro; Kobayashi, Shigeaki; Hongo, Kazuhiro; Tada, Tsuyoshi; Sato, Atsushi; Takasuna, Hiroshi (2003): Clinical and neuroimaging characteristics of hydrocephalus associated with vestibular schwannoma. In *JNS* 98 (6), pp. 1188–1193. DOI: 10.3171/jns.2003.98.6.1188

266. Fukuda, Masafumi; Oishi, Makoto; Kawaguchi, Tadashi; Watanabe, Masatoshi; Takao, Tetsuro; Tanaka, Ryuichi; Fujii, Yukihiro (2007): Etiopathological factors related to hydrocephalus associated with vestibular schwannoma. In *Neurosurgery* 61 (6), 1186-92; discussion 1192-3. DOI: 10.1227/01.neu.0000306096.61012.22
267. Miyakoshi, Akinori; Kohno, Michihiro; Nagata, Osamu; Sora, Shigeo; Sato, Hiroaki (2013): Hydrocephalus associated with vestibular schwannomas: perioperative changes in cerebrospinal fluid. In *Acta neurochirurgica* 155 (7), pp. 1271–1276. DOI: 10.1007/s00701-013-1742-9
268. Nakahara, Masahiro; Imahori, Taichiro; Sasayama, Takashi; Nakai, Tomoaki; Taniguchi, Masaaki; Komatsu, Masato et al. (2020): Refractory communicating hydrocephalus after radiation for small vestibular schwannoma with asymptomatic ventriculomegaly: A case report. In *Radiology case reports* 15 (7), pp. 1023–1028. DOI: 10.1016/j.radcr.2020.04.063
269. Gerganov, Venelin M.; Pirayesh, Ariyan; Nouri, Mohsen; Hore, Nirjhar; Luedemann, Wolf O.; Oi, Shizuo et al. (2011): Hydrocephalus associated with vestibular schwannomas: management options and factors predicting the outcome. In *JNS* 114 (5), pp. 1209–1215. DOI: 10.3171/2010.10.JNS1029
270. Prabhuraj, AR.; Sadashiva, Nishanth; Kumar, Santhosh; Shukla, Dhaval; Bhat, Dhananjaya; Devi, Bhagavatula Indira; Somanna, Sampath (2017): Hydrocephalus Associated with Large Vestibular Schwannoma: Management Options and Factors Predicting Requirement of Cerebrospinal Fluid Diversion after Primary Surgery. In *Journal of neurosciences in rural practice* 8 (Suppl 1), S27-S32. DOI: 10.4103/jnrp.jnrp_264_17
271. Shin, Dong Won; Song, Sang Woo; Chong, SangJoon; Kim, Young Hoon; Cho, Young Hyun; Hong, Seok Ho; Kim, Jeong Hoon (2021): Treatment Outcome of Hydrocephalus Associated with Vestibular Schwannoma. In *Journal of clinical neurology* (Seoul, Korea) 17 (3), pp. 455–462. DOI: 10.3988/jcn.2021.17.3.455
272. Roche P-H, Khalil M, Soumare O., Régis J. Hydrocephalus and Vestibular Schwannomas: Considerations about the Impact of Gamma Knife Radiosurgery. in Régis, Jean; Roche, Pierre-Hugues (2008): *Modern management of acoustic neuroma*. Basel,

New York: Karger (Progress in neurological surgery, v. 21)

273. Dumot, Chloe; Pikis, Stylianos; Mantziaris, Georgios; Xu, Zhiyuan; Anand, Rithika Kormath; Nabeel, Ahmed M. et al. (2022): Stereotactic radiosurgery for Koos grade IV vestibular schwannoma in young patients: a multi-institutional study. In *Journal of neuro-oncology* 160 (1), pp. 201–208. DOI: 10.1007/s11060-022-04134-0
274. Park, Chang Kyu; Lee, Sung Ho; Choi, Man Kyu; Choi, Seok Keun; Park, Bong Jin; Lim, Young Jin (2016): Communicating Hydrocephalus Associated with Intracranial Schwannoma Treated by Gamma Knife Radiosurgery. In *World neurosurgery* 89, pp. 593–600. DOI: 10.1016/j.wneu.2015.11.006
275. Shimizu, Yu; Miyamori, Tadao; Yamano, Jun (2019): Hydrocephalus after Gamma Knife Radiosurgery for Schwannoma. In *Asian journal of neurosurgery* 14 (2), pp. 487–490. DOI: 10.4103/ajns.AJNS_278_18
276. Lee, Seunghoon; Seo, Seong-Wook; Hwang, Juyoung; Seol, Ho Jun; Nam, Do-Hyun; Lee, Jung-Il; Kong, Doo-Sik (2016): Analysis of risk factors to predict communicating hydrocephalus following gamma knife radiosurgery for intracranial schwannoma. In *Cancer medicine* 5 (12), pp. 3615–3621. DOI: 10.1002/cam4.955
277. Sanctis, Paolo de; Green, Sheryl; Germano, Isabelle (2019): Communicating hydrocephalus after radiosurgery for vestibular schwannomas: does technique matter? A systematic review and meta-analysis. In *Journal of neuro-oncology* 145 (2), pp. 365–373. DOI: 10.1007/s11060-019-03305-w.
278. Kim, Junhyung; Woo, Byungjun; Ji, Soyoung; Hwang, Kihwan; Kim, Young Hoon; Han, Jung Ho; Kim, Chae-Yong (2022): Communicating Hydrocephalus Following Treatment of Cerebellopontine Angle Tumors. In *World neurosurgery* 165, e505-e511. DOI: 10.1016/j.wneu.2022.06.088
279. Marshalik, Maxim; DiManna, Kimberly; Wagner, Jeffrey (2022): Hydrocephalus After Gamma Knife Radiosurgery for Vestibular Schwannoma: Favorable Outcomes After Shunt Placement. In *Cureus* 14 (5), e25415. DOI: 10.7759/cureus.25415
280. Cahan, William G.; Woodard, Helen Q.; Higinbotham, Norman L.; Stewart, Fred W.; Coley, Bradley L. (1998): Sarcoma arising in irradiated bone. In *Cancer* 82 (1), pp. 8–34. DOI: 10.1002/(sici)1097-0142(19980101)82:1<8::aid-cncr3>3.0.co;2-w.

281. Loeffler, Jay S.; Niemierko, Andrzej; Chapman, Paul H. (2003): Second tumors after radiosurgery: tip of the iceberg or a bump in the road? In *Neurosurgery* 52 (6), 1436-40; discussion 1440-2. DOI: 10.1227/01.neu.0000064809.59806.e8
282. Tanbouzi Husseini, Sami; Piccirillo, Enrico; Taibah, Abdelkader; Paties, Carlo T.; Rizzoli, Roberto; Sanna, Mario (2011): Malignancy in vestibular schwannoma after stereotactic radiotherapy: a case report and review of the literature. In *The Laryngoscope* 121 (5), pp. 923–928. DOI: 10.1002/lary.21448
283. Seferis, Charalampos; Torrens, Michael; Paraskevopoulou, Chryssa; Psychidis, Georgios (2014): Malignant transformation in vestibular schwannoma: report of a single case, literature search, and debate. In *Journal of neurosurgery* 121 Suppl, pp. 160–166. DOI: 10.3171/2014.7.gks141311
284. Шиманский В.Н., Шевченко К.В., Рыжова М.В., Таняшин С.В., Одаманов Д.А., Пошатаев В.К. Злокачественная опухоль оболочек периферических нервов, развившаяся из слухового нерва: случай из практики и обзор литературы // Вопросы нейрохирургии имени Н.Н. Бурденко. 2017;81(4):95-100. [Shimanskiĭ VN, Shevchenko KV, Ryzhova MV, Taniashin SV, Odamanov DA, Poshataev VK. A malignant peripheral nerve sheath tumor developed from the auditory nerve: a case report and a literature review. *Zhurnal Voprosy Neurokhirurgii Imeni N.N. Burdenko*. 2017;81(4):95-100. (In Russ., In Engl.) DOI: 10.17116/neiro201781495-100]
285. Se, Young-Bem; Kim, Dong Gyu; Park, Sung-Hye; Chung, Hyun-Tai (2017): Radiation-induced osteosarcoma after Gamma Knife surgery for vestibular schwannoma: a case report and literature review. In *Acta neurochirurgica* 159 (2), pp. 385–391. DOI: 10.1007/s00701-016-3031-x.
286. Hasegawa, Toshinori; Kida, Yoshihisa; Kato, Takenori; Iizuka, Hiroshi; Kuramitsu, Shunichiro; Yamamoto, Takashi (2013): Long-term safety and efficacy of stereotactic radiosurgery for vestibular schwannomas: evaluation of 440 patients more than 10 years after treatment with Gamma Knife surgery. In *Journal of neurosurgery* 118 (3), pp. 557–565. DOI: 10.3171/2012.10.JNS12523.
287. Rowe, Jeremy; Grainger, Alison; Walton, Lee; Silcocks, Paul; Radatz, Matthias; Kemeny, Andras (2007): Risk of malignancy after gamma knife stereotactic radiosurgery.

In Neurosurgery 60 (1), 60-5; discussion 65-6. DOI: 10.1227/01.NEU.0000255492.34063.32

288. Patel, Toral R.; Chiang, Veronica L. S. (2014): Secondary neoplasms after stereotactic radiosurgery. In World neurosurgery 81 (3-4), pp. 594–599. DOI: 10.1016/j.wneu.2013.10.043.

289. Wolf, Amparo; Naylor, Kyla; Tam, Moses; Habibi, Akram; Novotny, Josef; Liščák, Roman et al. (2019): Risk of radiation-associated intracranial malignancy after stereotactic radiosurgery: a retrospective, multicentre, cohort study. In The Lancet Oncology 20 (1), pp. 159–164. DOI: 10.1016/S1470-2045(18)30659-4.]

290. Lobato-Polo, Javier; Kondziolka, Douglas; Zorro, Oscar; Kano, Hideyuki; Flickinger, John C.; Lunsford, L. Dade (2009): Gamma knife radiosurgery in younger patients with vestibular schwannomas. In Neurosurgery 65 (2), 294-300; discussion 300-1. DOI: 10.1227/01.NEU.0000345944.14065.35.

291. Patients Treated with Leksell Gamma Knife. Leksell Gamma Knife Society, 1968-2021 [доступно 09.03.2024] <https://www.lgksociety.com/library/annual-treatment-statistics-1>

292. Caruso, James P.; Moosa, Shayan; Fezeu, Francis; Ramesh, Arjun; Sheehan, Jason P. (2015): A cost comparative study of Gamma Knife radiosurgery versus open surgery for intracranial pathology. In Journal of clinical neuroscience: official journal of the Neurosurgical Society of Australasia 22 (1), pp. 184–188. DOI: 10.1016/j.jocn.2014.08.012.

293. Abou-Al-Shaar, Hussam; Azab, Mohammed A.; Karsy, Michael; Guan, Jian; Alzhrani, Gmaan; Gozal, Yair M. et al. (2018): Assessment of costs in open surgery and stereotactic radiosurgery for vestibular schwannomas. In Journal of neurosurgery 131 (2), pp. 561–568. DOI: 10.3171/2018.4.JNS18365.

294. Крылов В.В., Кордонский А.Ю., Таняшин С.В., Коновалов А.Н., Усачев Д.Ю., Гринь А.А., Улитин А.Ю., Самочерных К.А., Древаль О.Н., Гуляев Д.А., Кравец Л.Я., Рзаев Д.А., Кушнирук П.И., Колотвинов В.С., Космачев М.В., Кожаев З.У. Основные показатели работы нейрохирургической службы Российской Федерации в 2022 году (взрослое население). Всероссийский нейрохирургический форум,

Москва, 2023

295. https://rosstat.gov.ru/storage/mediabank/Bul_chislen_nasel-pv_01-01-2022.pdf [В сети Интернет, доступно 09.03.2024]
296. Matthew L. Carlson; Michael J. Link; Colin L. W. Driscoll (Eds.) (2019): Comprehensive Management of Vestibular Schwannoma. 333 Seventh Avenue, New York, NY 10001 USA: Thieme Medical Publishers, Inc
297. Khaleghi, Mehdi; Wu, Kyle C.; Alsavaf, Bilal Mohammad; Kaul, Vivian; Carlstrom, Lucas P.; Maceilak, Robert et al. (2025): A Multidisciplinary Experience of Vestibular Schwannoma Surgery over 12 Years: Analysis of Facial Nerve and Hearing Outcomes and the Significance of Preoperative Radiologic Features. In Journal of neurological surgery. Part B, Skull base 86 (S 01), S1-S576. DOI: 10.1055/s-0045-1803185
298. Wang, Allen Y.; Wang, Jeffrey T.; Dexter, Mark; Da Cruz, Melville (2013): The vestibular schwannoma surgery learning curve mapped by the cumulative summation test for learning curve. In Otology & neurotology: official publication of the American Otological Society, American Neurotology Society [and] European Academy of Otology and Neurotology 34 (8), pp. 1469–1475. DOI: 10.1097/mao.0b013e31829bfc54;
299. Moffat, D. A.; Parker, R. A.; Hardy, D. G.; Macfarlane, R. (2014): Factors affecting final facial nerve outcome following vestibular schwannoma surgery. In The Journal of laryngology and otology 128 (5), pp. 406–415. DOI: 10.1017/S0022215114000541;
300. Hatch, Jonathan L.; Bauschard, Michael J.; Nguyen, Shaun A.; Lambert, Paul R.; Meyer, Ted A.; McRackan, Theodore R. (2018): Does Hospital Volume Affect Outcomes in Patients Undergoing Vestibular Schwannoma Surgery? In Otology & neurotology: official publication of the American Otological Society, American Neurotology Society [and] European Academy of Otology and Neurotology 39 (4), pp. 481–487. DOI: 10.1097/MAO.0000000000001718;
301. Wang, Allen Y.; Wang, Jeffrey T.; Dexter, Mark; Da Cruz, Melville (2013): The vestibular schwannoma surgery learning curve mapped by the cumulative summation test for learning curve. In Otology & neurotology: official publication of the American Otological Society, American Neurotology Society [and] European Academy of Otology

and *Neurotology* 34 (8), pp. 1469–1475. DOI: 10.1097/mao.0b013e31829bfc54

302. Litré C.F., Gourg G. Pech, Tamura M., Roche P.-H., Régis J. *Gamma Knife Surgery for Facial Nerve Schwannomas* (2008): Modern management of acoustic neuroma. Basel, New York: Karger (Progress in neurological surgery, v. 21)

303. Balossier, A; Olteanu, M; Delsanti, C; Troude, L; Thomassin, J-M; Roche, P-H et al. (2025): Dynamics of tumor evolution after Gamma Knife radiosurgery for sporadic vestibular schwannoma: Defining volumetric patterns characterizing individual trajectory. In *Neuro-oncology* 27 (2), pp. 545–556. DOI: 10.1093/neuonc/noae187

Сравнение результатов сохранения слуховой функции при динамическом наблюдении, хирургическом и радиохирургическом лечении, по данным Carlson ML и соавт, 2018 [114]

	Наблюдение	Хирургия	Радиохирургия
Общая вероятность сохранения функционального слуха	- 2 года - высокая вероятность (> 75% -100%) - 5 лет - умеренно высокая вероятность (> 50% -75%) - 10 лет - умеренно низкая вероятность (> 25% -50%)	- п/опер - умеренно низкая вероятность (>25%-50%) - 2 года - умеренно низкая вероятность (> 25% -50%) - 5 лет - умеренно низкая вероятность (> 25% - 50%) - 10 лет - умеренно низкая вероятность (> 25% -50%) <u>только для ВШ малого и среднего размера</u>	- 2 года - умеренно высокая вероятность (> 50% -75%) - 5 лет - умеренно высокая вероятность (> 50% -75%) слуха - 10 лет - умеренно низкая вероятность (> 25% -50%)
Общая вероятность сохранения функционального слуха среди пациентов с исходным слухом ААО-HNS класс А или GR класс I	- 2 года - высокая вероятность (> 75% -100%) - 5 лет - умеренно высокая вероятность (> 50% -75%) - 10 лет - недостаточно данных для определения вероятности	- п/опер - умеренно высокая вероятность (> 50% -75%) - 2 года - умеренно высокая вероятность (> 50% -75%) - 5 лет - умеренно высокая вероятность (> 50% -75%) - 10 лет - умеренно низкая вероятность (> 25% -50%) <u>только для ВШ малого и среднего размера</u>	- 2 года - высокая вероятность (> 75% -100%) - 5 лет - умеренно высокая вероятность (> 50% -75%) - 10 лет - умеренно низкая вероятность (> 25% -50%)

Сводные данные и динамика объема ВШ и ОИО в группе пациентов с атипичным (отсроченным) развитием псевдопрогрессии

№ пациента	Пол	Возраст	Тип опухоли	Исходный объем, см ³	Объем опухоли в динамике, см ³ / ±% от предыдущего объема						
					<12 мес.	12-24 мес.	24-36 мес.	36-48 мес.	48-60 мес.	60-72 мес.	72-84 мес.
1	Ж	53	2	2,46		2,20 / -10,6	4,20 / +90,9	4,80 / +14,3	1,39 / -71,0		
2	Ж	57	2	6,60	4,76 / -27,9	-	5,92 / +24,4	3,00 / -49,3	-	-	-
3	Ж	25	2	5,00	-	-	4,39 / -12,2	-	5,10 / +16,2	3,70 / -27,6	-
4	Ж	57	1	4,72	3,50 / -25,9	4,20 / +20,0	-	5,09 / +21,2	4,00 / -21,4	-	-
5	Ж	43	1	0,21	0,11 / -47,6	-	-	-	-	0,18 / +63,6	0,10 / -44,4
6	Ж	52	1	0,76	-	0,61 / -19,7%	-	1,49 / +144,2	0,76 / -49,0	0,47 / -38,2	-
7	М	63	3	7,35	-	1,53 / -79,2	-	8,00 / +422,9	5,00 / -37,5	-	-
8	Ж	34	1	0,95	0,69 / -27,4	-	0,97 / +40,6	-	0,90 / -7,2	-	-
9	Ж	43	2	5,96	-	4,70 / -21,14	5,79 / +23,2	3,10 / -46,5	-	-	-
10	Ж	38	1	1,72	1,40 / -18,6	2,27 / +32,0	2,70 / +18,9	1,80 / -33,33	-	-	-
11	Ж	59	2	8,42	7,13 / -15,3	-	8,10 +13,6	7,58 / -6,4	-	-	-

Дисфункция V и VII черепных нервов в зависимости от типа течения псевдопрогрессии (n=78)

Группа сравнения	Тип псевдопрогрессии	Стадия наблюдения	Гипестезия лица			Тригеминальная невралгия	Парез лицевого нерва		Гемифациальный спазм
			Регресс	Стабилизация	Усиление		2-3 балла по Х-Б	4-6 баллов по Х-Б	
Без МХ (n=61)	Короткая ПП (n=49)	Пик увеличения	-	5	3	2	2	-	2
		Последний контроль	3	3	-	-	-	-	-
	Затяжная ПП (n=12)	Пик увеличения	-	3	4	3	-	1	3
		Последний контроль	5	2	-	-	-	1	-
После МХ (n=17)	Короткая ПП (n=11)	Пик увеличения	-	3	3	-	2	5	-
		Последний контроль	-	6	-	-	2	5	-
	Затяжная ПП (n=6)	Пик увеличения	-	3	1	2	1	2	1
		Последний контроль	1	4	-	-	1	2	-

Дисфункция VIII черепного нерва в зависимости от типа течения псевдопрогрессии (n=78)

Группа сравнения	Тип псевдопрогрессии	Стадия наблюдения	Шум	Слух		Головокружение		
			Улучшение Стабилизация Усиление	Функциональный	Нефункциональный	Улучшение	Стабилизация	Усиление
Без МХ (n=61)	Короткая ПП (n=49)	Исходно	27	25	24		4	
		Пик увеличения	- 21 22	18	31		4	1
		Последний контроль	11 12 -	19	30	3	-	-
	Затяжная ПП (n=12)	Исходно	10	4	8		1	
		Пик увеличения	2 10 -	-	12	-	1	2
		Последний контроль	8 1 -	-	12	2	1	-
После МХ (n=17)	Короткая ПП (n=11)	Исходно	10	-	11		3	
		Пик увеличения	3 5 2	-	11	-	3	-
		Последний контроль	4 5 -	-	11	-	3	-
	Затяжная ПП (n=6)	Исходно	3	-	6		2	
		Пик увеличения	3 2 -	-	6	-	2	1
		Последний контроль	1 2 -	-	6	-	2	1

Динамика дисфункции VIII нерва в зависимости от стадии роста опухоли и псевдопрогрессии

Этап наблюдения	Стадия по Hasegawa	Псевдопрогрессия	Шум			Слух		Головокружение		
			Уменьшение	Стабилизация	Усиление	Функциональный	Нефункциональный	Уменьшение	Стабилизация	Усиление
Исходно	Hasegawa A + B (n=82)		52			49	33	12		
	Hasegawa C + D (n=46)		36			-	46	5		
Промежуточный контроль	Hasegawa A + B (n=82)	Нет	9	1	-	23	10	3	1	-
		Есть	1	10	21	26	23	-	6	3
	Hasegawa C + D (n=46)	Нет	-	10	2	-	22	1	-	-
		Есть	-	19	11	-	24	-	8	2
Последний контроль	Hasegawa A + B (n=82)	Нет	3	1	-	26	-	2	-	-
		Есть	1	5	-	20	36	5	-	-
	Hasegawa C + D (n=46)	Нет	4	3	1	2	20	-	-	-
		Есть	12	7	2	-	24	2	3	-

Сводные данные пациентов с МХ после СРХ

№ п/п	Пол	Возраст	Исходный объем ВШ, см ³	Стадия роста по Hasegawa	Перифокальный отек	ВЧГ	Длительность наблюдения, мес.	Максимальный объем, см ³ , (ОИО ±%)	Показания к операции
1.	М	41	8,40	D	+	+	42	16,5 (+96,9)	Рецидив ВШ
2.	Ж	34	5,67	D	+	+	30	11,15 (+96,7)	Увеличение ВШ после повторной СРХ
3.	Ж	27	11,2 6	D	+	+	33	16,6 (+43,6)	Увеличение ВШ
4.	Ж	56	6,02	B	-	+	25	13,4 (+122,6)	Увеличение ВШ Тригеминальная невралгия
5.	Ж	47	5,10	C	-	-	37	7,65 (+50,0)	Увеличение ВШ
6.	Ж	56	1,53	B	-	-	25	3,2 (+109,2)	Увеличение ВШ
7.	Ж	57	4,12	C	-	-	22	8,27 (+100,7)	Увеличение ВШ
8.	Ж	48	7,50	D	-	-	34	11,03 (+47,1)	Увеличение ВШ
9.	Ж	38	5,90	D	-	-	20	13,84 (+134,6)	Увеличение ВШ Тригеминальная невралгия
10.	Ж	46	7,84	D	-	-	17	11,31 (+44,3)	Увеличение ВШ Тригеминальная невралгия
11.	Ж	40	5,16	D	-	-	41	12,10 (+134,5)	Увеличение ВШ Тригеминальная невралгия
12.	Ж	41	7,61	D	-	-	49	9,29 (+22,2)	Рецидив ВШ
13.	Ж	30	8,41	D	+	+	50	15,49 (+84,3)	Увеличение ВШ
14.	Ж	44	3,55	C	+	+	48	10,2 (+187,3)	Увеличение ВШ
15.	Ж	31	2,90	B	-	-	55	5,45 (+87,9)	Увеличение ВШ после повторной СРХ
16.	Ж	42	6,00	C	-	-	62	8,1 (+35,0)	Увеличение ВШ после повторной СРХ
17.	М	28	6,70	D	-	-	49	11,49 (+71,6)	Увеличение ВШ

Сводные данные динамики симптомов и остаточного объема опухоли у пациентов с МХ после СРХ

№ п/п	Объем удаления (СТ -субтотальное, Т – тотальное)	Чувствительность до МХ, (нн – нет нарушений, ТН – тригеминальная)	Чувствительность после МХ (н/н – нет нарушений, гпст – гипестезия)	ПЛН до МХ, Х-Б	ПЛН после МХ, Х-Б	Слух до МХ (ф – функц, нф – нефункц)	Слух после МХ (ф – функц, нф – нефункц)	Перифокальный отек	ВЧГ	Объем опухоли через ≤12 мес, см ³		Объем опухоли через 12-24 мес, см ³	Объем опухоли через 24-36 мес, см ³
1.	СТ	нн	нн	5	6	нф	нф	-	-	н/д		н/д	н/д
2.	СТ	нн	нн	1	3	нф	нф	-	-	1,1		н/д	1,1
3.	Т	нн	гпст	1	5	ф	нф	-	-	н/д		н/д	н/д
4.	Т	ТН	гпст	1	5	ф	нф	-	-	н/д		н/д	н/д
5.	СТ	нн	нн	1	3	нф	нф	-	-	н/д		н/д	н/д
6.	СТ	нн	нн	1	2	ф	нф	-	-	0,8		н/д	0,4
7.	СТ	нн	гпст	1	3	ф	нф	-	-	0,8		0,6	н/д
8.	СТ	нн	нн	3	3	нф	нф	-	-	н/д		н/д	н/д
9.	СТ	ТН	нн	1	2	нф	нф	-	-	н/д		н/д	н/д
10.	СТ	ТН	нн	1	2	ф	нф	-	-	н/д		н/д	н/д
11.	СТ	ТН	нн	1	3	ф	нф	-	-	н/д		3,5	1,3
12.	СТ	нн	нн	1	2	нф	нф	-	-	н/д		н/д	н/д
13.	СТ	нн	нн	1	1	ф	нф	-	-	н/д		н/д	н/д
14.	Т	нн	гпст	1	6	ф	нф	-	-	н/д		н/д	н/д
15.	СТ	нн	нн	3	3	нф	нф	-	-	н/д		1,0	0,7
16.	Т	нн	нн	1	5	ф	нф	-	-	н/д		н/д	н/д
17.	СТ	нн	нн	3	3	нф	нф	-	-	2,8		н/д	1,1

Сводные данные основных патоморфологических изменений в ВШ, выявленных после СРХ

№ п/п		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
Пол		ж	ж	м	ж	ж	ж	ж	ж	ж	ж	ж
Возраст		47	31	28	30	41	38	27	56	46	56	41
Количество МХ до СРХ		1	0	2	0	0	1	1	1	0	0	0
Время после СРХ, мес		37	55	44	50	38	49	33	25	17	25	53
Сосуды	Полнокровие	-	-	+	+	+	-	+	+	+	-	+
	Тонкая стенка	+	+	+	+	-	-	-	-	-	+	-
	Фиброз стенки	-	+	-	+	+	-	+	+	-	+	-
	Пролиферация эндотелия	-	-	+	-	-	+	-	-	-	-	-
	Гиалиноз	+	+	-	-	-	+	+	-	-	-	+
	Очаговый ангиоматоз	+	-	+	+	+	-	+	+	+	+	+
Клеточные элементы	Разрежение клеточных структур	+	+	++	+	+	+	++	+	++	+	+
	Кровоизлияния, гемосидерин	-	-	+	+	-	+	-	+	+	-	-
	Полиморфизм	+	-	+	-	+	-	-	-	-	-	-
	Лимфоидные инфильтраты	-	+	+	+	+	-	+	-	+	+	+
Тип Антони	Нет структур	+	+	+	+	-	+	-	-	-	+	+
	А	-	-	-	-	+	-	-	+	-	-	-
	Б	-	-	-	-	-	-	+	-	+	-	-
Ксантоматоз		-	+	+	+	-	+	+	+	+	+	+
Отек		+	+	+	++	-	++	-	-	+	+	+
Фиброз стромы опухоли		+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Количество митозов		0	0	1	1	0	5	0	2	1	1	2
Полиморфизм ядер		++	+	+	++	+	+	+	+	+	+	+

Обозначения: «-» - отсутствует, «+» - выявляется или умеренный, «++» - выраженный

Сводные данные группы пациентов с повторной СРХ

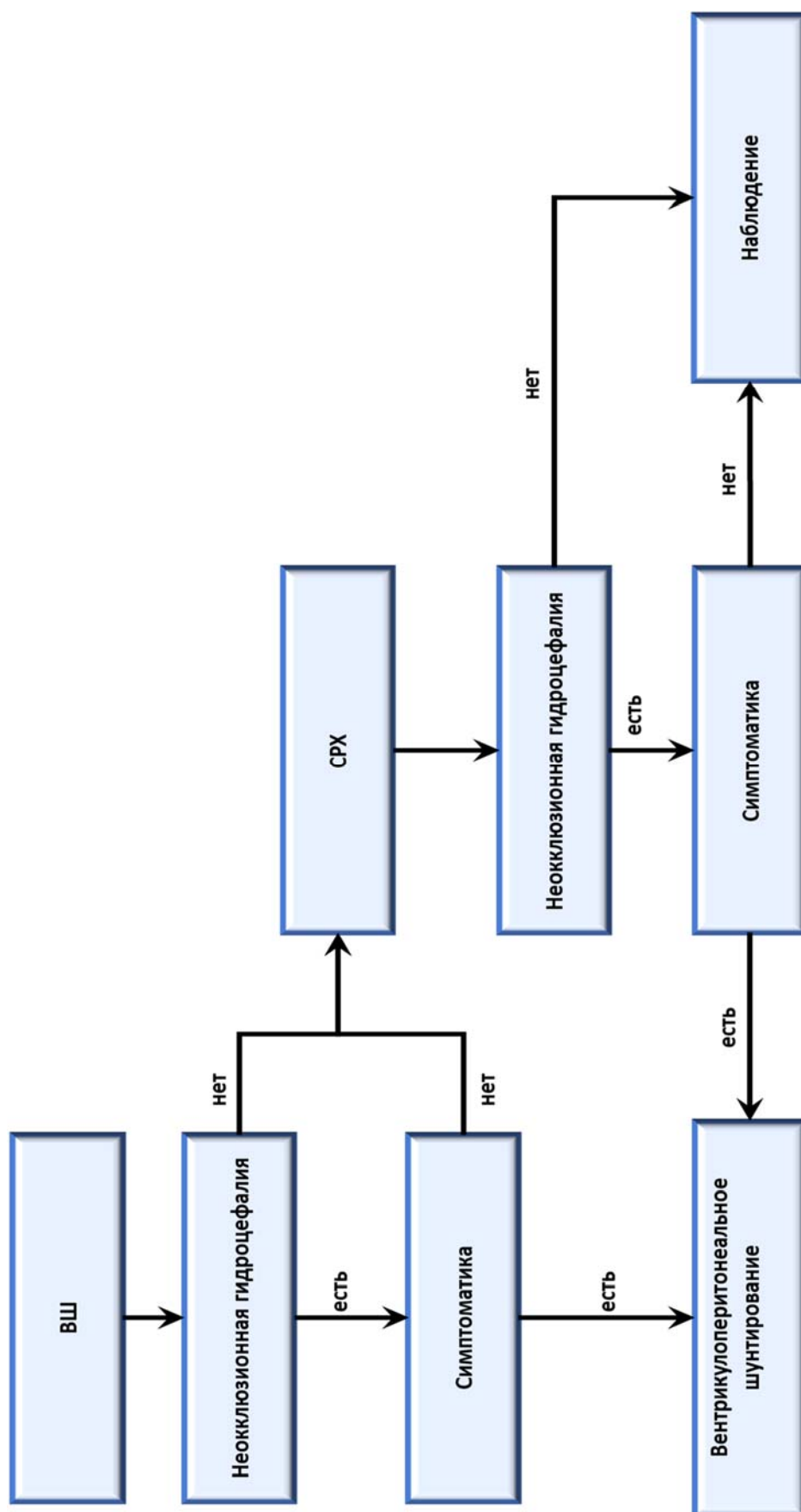
№ п/п	Пол	Возраст	Исходный объем ВШ, см ³	Стадия роста по Hasegawa	Тип строения опухоли	Длительность наблюдения, мес	Максимальный объем, см ³ , ОИО ±%)	Показания к повторной СРХ	Объем ВШ на момент повторной СРХ, см ³ (ОИО ±%)	Время от первой до повторной СРХ, мес	МХ после повторной СРХ	Время от повторной СРХ до МХ, мес	Показания к последующей МХ
1.	Ж	34	5,67	D	1	30	11,15 (+96,7)	Увеличен ие ВШ	11,15 (+96,7)	30	+	12	Увеличен ие ВШ, ВЧГ
2.	Ж	59	8,42	D	2	30	8,1 (-3,8)	Увеличен ие ВШ	7,78 (-7,6)	33	-	-	-
3.	Ж	47	1,76	B	1	38	3,1 (+76,1)	Увеличен ие ВШ	3,10 (+76,1)	38	-	-	-
4.	Ж	38	1,72	B	1	35	2,7 (+56,9)	Увеличен ие ВШ	1,80 (+4,65)	46	-	-	-
5.	М	67	4,60	B	3	47	7,67 (+66,7)	Увеличен ие ВШ	7,67 (+66,7)	47	-	-	-
6.	Ж	31	2,90	B	1	55	5,45 (+87,9)	Рецидив ВШ	5,45 (+87,9)	55	+	35	Увеличен ие ВШ
7.	Ж	42	6,00	C	2	62	8,1 (+35,0)	Рецидив ВШ	8,10 (+35,0)	62	+	2	Увеличен ие ВШ

Приложение Л

Сводные данные динамики симптомов и остаточного объема опухоли у пациентов после повторной СРХ

№ п/п	Объем ВШ на момент повторной СРХ, см ³ ОИО ±%	Чувствительность до повторной СРХ, (н/н – нет нарушений,)	Чувствительность после повторной СРХ (н/н – нет нарушений, гпст – гипестезия)	Мимика до повторной СРХ, Х-Б	Мимика после повторной СРХ, Х-Б	Слух до повторной СРХ (ф – функциональный, нф – нефункциональный)	Слух после повторной СРХ, (ф – функциональный, нф – нефункциональный)	Объем опухоли через ≤12 мес., см ³	Объем опухоли через 12-24 мес., см ³	Объем опухоли через 24-36 мес., см ³
1.	11,15 +96,7%	н/н	гпст	1	1	нф	нф	13,4	н/д	н/д
2.	7,78 -7,6%	н/н	н/н	1	1	нф	нф	Увели чение	Умень шение	Умень шение
3.	3,10 +76,1%	н/н	н/н	1	1	ф	нф	н/д	Умень шение	Умень шение
4.	1,80 +4,65%	н/н	н/н	1	1	ф	нф	н/д	3,0	1,2
5.	7,67 +66,7%	н/н	н/н	1	1	нф	нф	н/д	9,0	5,5
6.	5,45 +87,9%	н/н	н/н	1	1	нф	нф	н/д	н/д	8,1
7.	8,10 +35,0%	н/н	н/н	1	1	нф	нф	9,9	н/д	н/д
8.	4,01 +753,2%	н/н	н/н	1	1	нф	нф	н/д	Умень шение	н/д
9.	8,10 +20,9%	н/н	н/н	2	2	нф	нф	н/д	Стабили зация	Умень шение
10.	6,86 +55,2%	н/н	н/н	1	1	ф	ф	н/д	Умень шение	Умень шение
11.	3,42 +36,8%	н/н	н/н	1	1	ф	нф	н/д	2,5	0,3
12.	1,29 +55,4%	н/н	н/н	3	3	нф	нф	н/д	1,1	0,4
13.	2,16 +39,4%	н/н	н/н	1	1	ф	ф	н/д	1,3	1,0

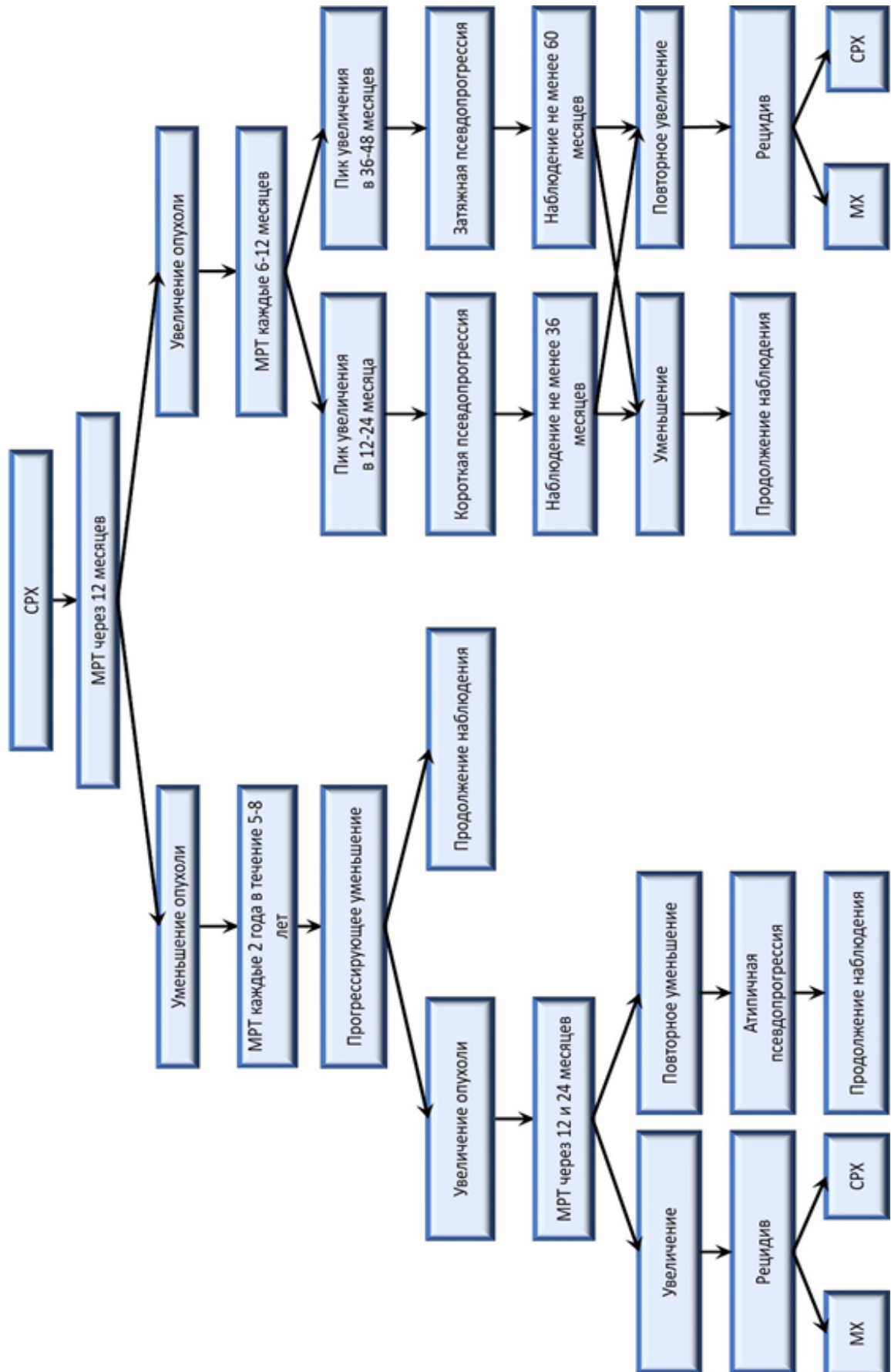
Алгоритм принятия решения при НОГЦ у пациентов с ВШ до и после СРХ



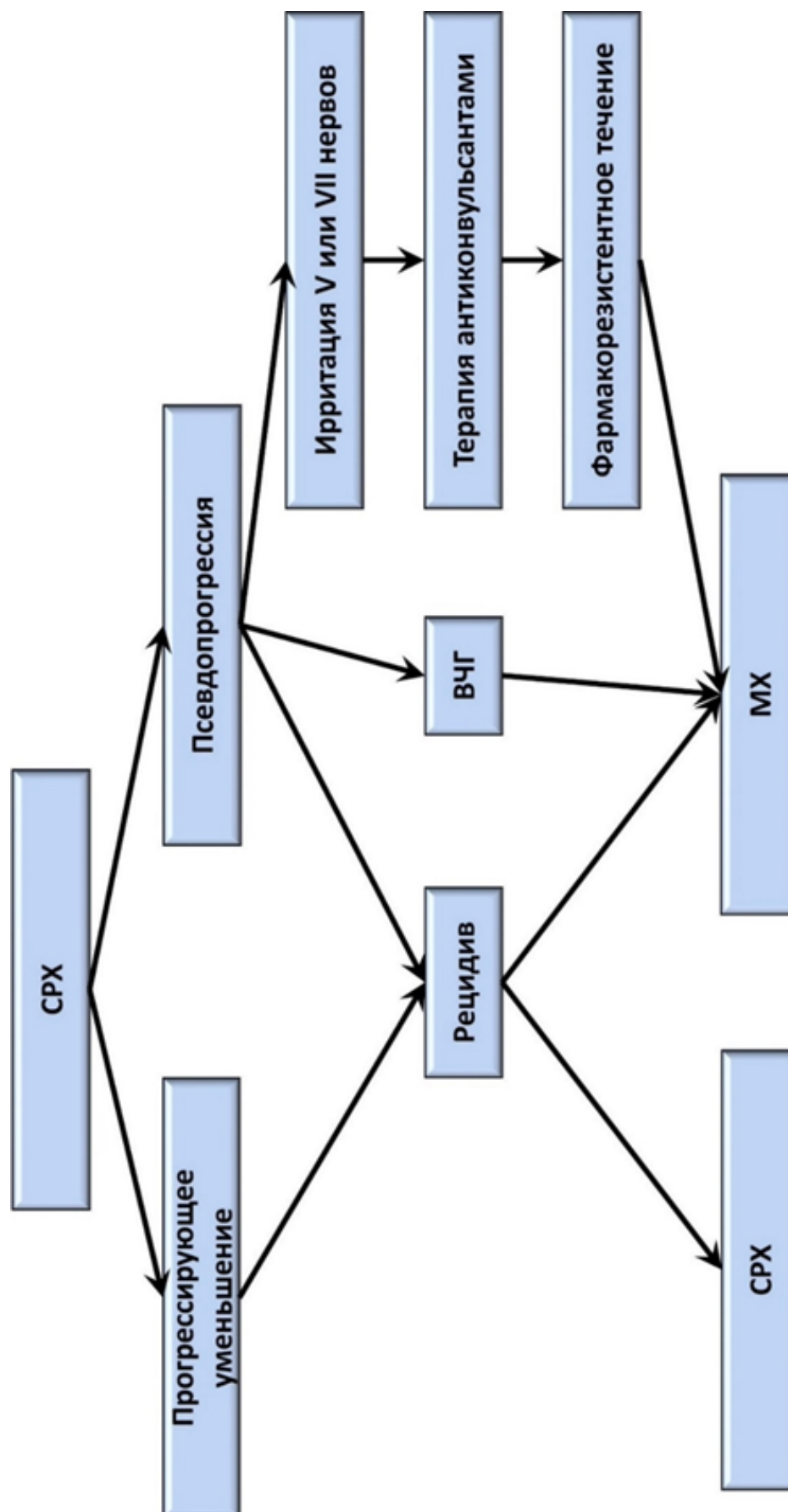
Классификация постлучевой псевдопрогрессии

ВАРИАНТ	ТИП	ВИД	ТЕЧЕНИЕ
• ТИПИЧНЫЙ – развивается непосредственно после СРХ • АТИПИЧНЫЙ – развивается отсрочено, после прогрессирующего уменьшения	• КОРОТКИЙ - пик увеличения объема через 12 месяцев после СРХ, общая продолжительность - 24-36 месяцев • ЗАТЯЖНОЙ – пик увеличения объема через 36-48 месяцев после СРХ, общая продолжительность - 60-72 месяца	• ЗАВЕРШЕННЫЙ – объем опухоли меньше объема на пике увеличения и меньше исходного объема • НЕЗАВЕРШЕННЫЙ - объем опухоли меньше объема на пике увеличения, но больше исходного объема	• БЕССИМПТОМНОЕ – на фоне псевдопрогрессии нет появления или нарастания неврологической симптоматики • СИМПТОМАТИЧЕСКОЕ – на фоне псевдопрогрессии отмечается появление или усугубление неврологических симптомов

Алгоритм наблюдения пациентов с ВШ после проведения СРХ



Алгоритм выбора показаний к дополнительному лечению ВШ после СРХ



Примеры формулирования клинического заключения после СРХ ВШ

- 1) «Вестибулярная шваннома правого мостомозжечкового угла. Стереотаксическая радиохирургия 01.01.2020. Прогрессирующее уменьшение»
- 2) «Вестибулярная шваннома правого мостомозжечкового угла. Стереотаксическая радиохирургия 01.01.2020. Типичная постлучевая псевдопрогрессия, затяжное течение, незавершенный вид»
- 3) «Вестибулярная шваннома правого мостомозжечкового угла. Стереотаксическая радиохирургия 01.01.2010. Атипичная постлучевая псевдопрогрессия, завершенный вид»
- 4) «Вестибулярная шваннома правого мостомозжечкового угла. Стереотаксическая радиохирургия 01.01.2010. Прогрессирующее уменьшение 2010-2020 гг. Рецидив опухоли в 2022 г.»