

Univerzita Karlova

1. lékařská fakulta

Autoreferát disertační práce



UNIVERZITA KARLOVA
I. lékařská fakulta

Meningiomy baze lební

Skull Base Meningiomas

MUDr. Michaela May

2022

Doktorské studijní programy v biomedicině

Univerzita Karlova a Akademie věd České republiky

Studijní program: Neurovědy

Předseda oborové rady: prof. MUDr. Jan Laczó, Ph.D.

Školící pracoviště: Neurochirurgická a neuroonkologická klinika 1. LF a ÚVN Praha

Školitel: prof. MUDr. Vladimír Beneš, DrSc.

Disertační práce bude nejméně pět pracovních dnů před konáním obhajoby zveřejněna k nahlížení veřejnosti v tištěné podobě na Oddělení pro vědeckou činnost a zahraniční styky Děkanátu 1. lékařské fakulty.

Abstrakt

Tato disertační práce je souborem 5 studií zaměřených na meningiomy baze lební. Anatomická studie popisuje dislokace zevní a vnitřních arachnoidálních membrán meningiomy baze lební. Získané poznatky je možné aplikovat během chirurgické resekce k predikci přítomnosti či absence arachnoidální disekční vrstvy a adherence kritických neuro-vaskulárních struktur. V české multicentrické studii meningiomů baze lební jsme zaznamenali celkové přežití pacientů 98,1 %, morbiditu 13,2 % a mortalitu 1,3 %. Zdokumentovali jsme prediktivní faktory histologického stupně, rozsahu resekce, klinických výsledků, rizika recidivy a progresu. Nejrizikovější lokalizací byly petroklivální meningiomy s origem v oblasti interpedunkulární a prepontinní cisterny. V prospektivní studii zaměřené na vyšetření čichu u olfaktoriálních meningiomů jsme zdokumentovali pravděpodobné prediktory zachování čichu (intaktní čich, menší objem, unilaterální operační přístup). Vyšetření čichu je klíčové pro volbu chirurgické strategie a hodnocení funkčních výsledků. V retrospektivní studii Simpson grade IV resekcí byla adjuvantní stereotaktická radiochirurgie asociována s delším přežitím bez progresu, dobou do progresu a celkovým přežitím. Vzhledem k vysokému procentu progresí (50 %) a dlouhému celkovému přežití pacientů (10 let 79 %), doporučujeme zvážit adjuvantní stereotaktické ozáření reziduí meningiomů. Primární stereotaktická radiochirurgie meningiomů baze zadní jámy lební zajistila 5leté přežití bez progresu u 94 % pacientů. Vyšší objem byl jediným signifikantním prediktorem progresu. Klinické zlepšení bylo nejpravděpodobnější v rozmezí biologické efektivní dávky 56-61 Gy. V této disertační práci jsme rozšířili dosavadní poznatky o technických aspektech, prediktivních faktorech a funkčních výsledcích mikrochirurgické resekce meningiomů baze lební. Následně jsme zdokumentovali význam stereotaktické radiochirurgie jako komplementární i primární terapeutické modality.

Klíčová slova:

Arachnoidea, baze lební, chirurgická resekce, meningiom, stereotaktická radiochirurgie

Abstract

This dissertation is a set of 5 studies focused on skull base meningiomas. The anatomical study explored the dislocation of the outer and inner arachnoid membranes by the skull base meningiomas. The findings can be applied during surgical resection to predict the presence or absence of the arachnoid dissection plane and the adherence of critical neurovascular structures. The Czech multicentric study documented overall survival 98.1 %, morbidity 13.2 %, and mortality 1.3 %. Predictive factors of histological grade, the extent of resection, clinical outcomes, risk of recurrence and progression were analyzed. Petroclival meningiomas originating within the interpeduncular and prepontine cisterns were the most surgically challenging. Our prospective study focused on the examination of olfaction in olfactory groove meningiomas. The predictors of olfaction preservation were intact olfaction, lower volume and unilateral surgical approach. Olfaction examination is essential to choose surgical strategy and evaluate functional outcome. In a retrospective study of Simpson grade IV resections, adjuvant stereotactic radiosurgery was associated with longer progression-free survival, time-to-progression, and overall survival. Due to the high percentage of progressions (50 %) and the long overall survival (10 years 79 %), we recommend considering adjuvant stereotactic radiosurgery of meningioma residues. Primary stereotactic radiosurgery of the posterior fossa meningiomas ensured progression-free survival at 1, 2, and 3 years 98, 98, and 94 %. Higher volume was the only significant predictor of progression. Clinical improvement was probable in the range of biologically effective dose 56-61 Gy. In this dissertation, we have contributed to the existing knowledge about the technical aspects, predictive factors, and functional results of microsurgical resection of the skull base meningiomas. Subsequently, we documented the importance of stereotactic radiosurgery as a complementary and primary therapeutic modality.

Keywords:

Arachnoid, meningioma, skull base, stereotactic radiosurgery, surgical resection

Obsah

Úvod	8
Hypotézy a cíle práce	6
Materiál a metodika.....	8
Výsledky.....	11
1. Význam arachnoidey v operativě SBM.....	11
2. Česká multicentrická studie SBM	11
3. Možnosti zachování čichu u pacientů s olfaktoriálními meningiomy	13
4. Dlouhodobé výsledky Simpson grade IV resekce meningiomů: Zlepší je adjuvantní SRS?	14
5. Primární SRS meningiomů baze zadní jámy lební	15
Diskuse	16
Závěry.....	18
Souhrn	19
Summary	20
Použitá literatura	21
Seznam publikací doktoranda	23

Hypotézy a cíle práce

Problematika SBM je velmi rozsáhlá. V rámci našeho výzkumu jsme se zaměřili na 5 jejích aspektů a stanovili následující cíle a hypotézy.

1. Anatomická studie významu arachnoidey v operativě SBM

Rizika chirurgické resekce se odvíjí od rozhraní meningiomu a přilehlých neuro-vaskulárních struktur, přičemž přítomnost arachnoidální disekční vrstvy minimalizuje chirurgickou morbiditu a mortalitu.

Cíle: 1. Popsat dislokaci vnitřních arachnoidálních membrán SBM různých lokalizací. 2. Navrhnout rozdělení SBM založené na lokalizaci origa v arachnoidálních cisternách (AC).

2. Česká multicentrická studie SBM

Jen málo publikací dokumentuje souhrnné výsledky chirurgické léčby SBM.

Cíle: 1. Zdokumentovat základní výsledky chirurgických resekcí SBM. 2. Stanovit předoperační prediktivní faktory vyššího histologického stupně, rozsahu resekce, klinických výsledků, rizika recidivy a progresu rezidua. 3. Porovnat SBM dle anatomické lokalizace a dle lokalizace origa v AC.

Hypotézy: 1. Na základě radiologických parametrů SBM na předoperační MR lze stanovit prediktivní faktory vyššího histologického stupně, rozsahu resekce, funkčních výsledků a rizika recidivy/progrese. 2. Na základě anatomické lokalizace a lokalizace origa SBM v AC je možné určit rizikové skupiny pacientů, u kterých by měla být zvolena STR nebo kombinovaný terapeutický přístup (STR a adjuvantní SRS).

3. Retrospektivní studie zaměřená na zachování čichu u pacientů s olfaktorickými meningiomy

Kvalita života pacientů po operaci a funkční výsledky léčby jsou v současnosti nejdůležitějšími hodnocenými parametry chirurgických resekcí, avšak čich je doposud u pacientů s olfaktorickými meningiomy (OGM) vyšetřován jen vzácně.

Cíle: 1. Zdokumentovat výsledky resekce OGM. 2. Zdokumentovat výsledky vyšetření čichu před a po operaci. 3. Stanovit prediktivní faktory zachování čichu.

Hypotézy: 1. U pacientů s předoperační anosmií po operaci nikdy nedochází k úpravě čichu na úroveň normosmie. 2. Pooperační porucha čichu je častější u pacientů s objemnějšími meningiomy. 3. Unilaterální operační přístup umožní zachování kontralaterálního čichového nervu i čichu u více než 50 % pacientů.

4. Retrospektivní studie dlouhodobých výsledků SIV resekcí meningiomů

Ačkoli STR tvoří 10-50 % chirurgických resekcí, jejich výsledky jsou dokumentovány vzácně.

Cíle: 1. Zdokumentovat dlouhodobé výsledky SIV resekcí meningiomů. 2. Stanovit prediktivní faktory PFS, TTP, OS a klinického zhoršení. 3. Navrhnout terapeutickou strategii, která by zlepšila výsledky léčby této skupiny pacientů.

Hypotéza: Adjuvantní SRS (aSRS) je asociována s delším PFS, TTP a OS.

5. Retrospektivní studie primární SRS meningiomů baze zadní jámy lební

Stále častěji jsou voleny alternativní minimálně invazivní terapeutické modality, především SRS. Analýze výsledků primární SRS meningiomů baze zadní jámy lební (PCFM) jsme se věnovali v poslední části našeho výzkumu.

Cíle: 1. Zdokumentovat výsledky primární SRS u PCFM. 2. Provést volumetrickou analýzu vývoje objemu meningiomů po primární SRS. 3. Provést analýzu kontroly růstu. 4. Zhodnotit roli biologicky účinné dávky záření v symptomatickém zlepšení pacientů.

Hypotézy: 1. Primární SRS je méně rizikovou alternativou chirurgické resekce. 2. Primární SRS zajišťuje kontrolu růstu u ≥ 90 % pacientů 5 let po provedení SRS.

Úvod

Meningiomy jsou nejčastěji diagnostikovanými primárními nádory centrální nervové soustavy a v současnosti tvoří 36,1 % primárních tumorů CNS. (Ostrom et al., 2014) Název meningiom vymyslel roku 1922 Harvey Cushing a současně označil tyto nádory jako „duši neurochirurgie“. (Cushing, 1922) Ve své monografii následně dokumentoval jejich vznik z takzvaných arachnoid cap cells pacchionských granulací. (Cushing, 1938)

Meningiomy jsou obvykle nezhoubné pomalu rostoucí nádory, jejichž klinické příznaky i prognóza závisí především na lokalizaci a blízkosti kritických neuro-vaskulárních struktur. (Goldbrunner et al., 2016) Nová klasifikace nádorů CNS Světové zdravotnické organizace (WHO) z roku 2021 dělí meningiomy do 3 stupňů (grade) a 15 variant. (Louis et al., 2021)

Základním zobrazovacím vyšetřením pro diagnostiku meningiomů je magnetická rezonance mozku s kontrastní látkou. Meningiomy jsou obvykle intradurální extra-axiální expanzivní procesy široce přisedlé k tvrdé pleně, homogenně se sytící po podání kontrastní látky. (Buetow et al., 1991) Zobrazení pomocí výpočetní tomografie je vhodné k diagnostice v neodkladných situacích nebo ke zobrazení intratumorálních kalcifikací, hyperostózy či invaze kosti.

Základní doporučené terapeutické postupy vydala v roce 2016 Evropská asociace pro neuroonkologii. (Goldbrunner et al., 2016) Vzhledem k rychlému rozvoji metod molekulární genetiky, nové WHO klasifikaci 2021 a recentně publikovaným výsledkům klinických kontrolovaných studií, byla v roce 2021 jednotlivá doporučení aktualizována. (Goldbrunner et al., 2021)

Chirurgicky nejobtížněji řešitelnými, vzhledem k těsné blízkosti kritických neuro-vaskulárních struktur, jsou meningiomy baze lební (SBM). Jejich resekce je doposud zatížena vysokou chirurgickou morbiditou a mortalitou. Postupně tak dochází k posunu paradigmatu léčby od radikální resekce k maximální bezpečné resekcii. Alternativou léčby se tak stále častěji stává subtotální resekce (STR) s adjuvantní stereotaktickou radiochirurgií (SRS) či primární SRS.

Materiál a metodika

Anatomická studie byla provedena ve spolupráci s anatomickou laboratoří neurochirurgického oddělení Univerzitní nemocnice v Tours ve Francii (CHRU de Tours, Hôpital Bretonneau) a následně s Anatomickým ústavem 1. LF UK a oddělením patologie ÚVN. Program dárcovství těl Univerzitní nemocnice v Tours a Anatomického ústavu 1. LF umožnil provést anatomickou studii na 10 kadaverech. Nejprve byl proveden nástřik intrakraniálních cév latexem, poté fixace 10% formaldehydem, změkčení baze lební pomocí roztoku 20% peroxidu vodíku, byla odvrtna baze lební a nakonec byla provedena anatomická disekce.

V multicentrické studii byly analyzovány výsledky chirurgických resekcí SBM 552 pacientů, kteří podstoupili resekci v období od 1.1.2014 do 31.2.2021. Retrospektivně proběhla analýza dat pacientů operovaných od 1.1.2014 do 31.12.2015. Od 1.1.2016 do 31.2.2021 byli pacienti do studie zařazováni prospektivně. Do studie se zapojila následující pracoviště: Neurochirurgická klinika Fakultní nemocnice Ostrava a Lékařské fakulty Ostravské univerzity (40 pacientů), Neurochirurgické oddělení Nemocnice České Budějovice a.s. (63 pacientů), Neurochirurgická klinika Fakultní nemocnice Olomouc (44 pacientů), Neurochirurgické oddělení Krajské nemocnice Liberec a.s. (69 pacientů), Neurochirurgická klinika Fakultní nemocnice Plzeň (76 pacientů) a Neurochirurgická a neuroonkologická klinika 1. LF a ÚVN (260 pacientů). Analyzována byla klinická, chirurgická, patologická a radiologická data.

V prospektivní studii jsme provedli analýzu výsledků chirurgických resekcí OGM u 13 pacientů operovaných na Neurochirurgické a neuroonkologické klinice 1. LF a ÚVN v období od prosince 2013 do prosince 2017. Vyšetření čichu bylo provedeno pomocí Sniffin' Sticks testu ve spolupráci s oddělením ORL ÚVN před, časně po (obvykle 4.-7. pooperační den) a 1 rok po operaci. V náhodném pořadí vždy po dobu 3 sekund bylo prezentováno 16 tyčinek, které uvolňují různé odoranty. Vždy je testována nejprve pravá, poté levá, a nakonec obě nosní dírky. Výsledky čichových testů byly klasifikovány jako normosmie (10-16 bodů), hyposmie (5-9 bodů) a anosmie (0-4 body).

V retrospektivní studii jsme analyzovali dlouhodobé výsledky SIV resekcí u 68 pacientů s grade 1 meningiomy, kteří podstoupili chirurgickou resekci na Neurochirurgické a neuroonkologické klinice 1. LF a ÚVN v období od 1.1.2004 do 31.12.2010. Analyzována byla klinická, chirurgická, patologická a radiologická data.

V retrospektivní studii jsme analyzovali výsledky primárního stereotaktického ozáření pomocí Leksellova gama nože (GKR) u 46 pacientů s 47 PCFM, kteří podstoupili GKR v období od

srpna 2010 do listopadu 2016 na oddělení Stereotaktické radiochirurgie v Univerzitní nemocnici ve švýcarském Lausanne. Pacienti byli ozáření pomocí Leksellova gama nože typu Perfexion TM nebo ICON TM (Elekta Instruments, AB, Sweden). Dozimetrické plány byly připraveny v programu Leksell Gamma Plan (LGP verze 10.0 nebo 11.0, Elekta Instruments AB, Sweden). Průměrná dávka záření předepsaná na 50 % izodózu byla 12,4 Gy (medián 12 Gy), průměrný čas ozáření byl 66,2 min (medián 71,7 min). Biologicky účinná dávka záření (BED) byla vypočítána podle základního modelu, který bere v úvahu preskripční dávku a čas ozáření. Průměrná BED byla 63,6 Gy (medián 65 Gy). Primárním cílem byla kontrola růstu nádoru a sekundárním cílem klinické zlepšení. Následně byly importovány všechny kontrolní zobrazovací vyšetření do LGP. Pomocí “volume” modulu LGP byla provedena volumetrická analýza všech kontrolních vyšetření.

Statistická analýza

Sumární deskriptivní statistiky byly dokumentovány u numerických dat průměr \pm standardní odchylka (SD) nebo medián, dolní a horní kvartil pro negaussovsky rozdělené parametry a u kategoriálních dat byly prezentovány absolutní a relativní četnosti.

Inferenční statistická analýza byla provedena pro parametry doby do události (OS, PFS, TTP) pomocí Coxova modelu proporcionálního rizika a Kaplan-Meierovou metodou odhadu funkce přežití. Testování srovnání funkcí přežití bylo prováděno log-rank testem (Gehan's Generalized Wilcoxon pro rozdíl v krátkodobém přežití), pro numerické proměnné a multivariační modely Coxovým modelem.

Porovnání skupin bylo prováděno pomocí Wilcoxon Rank Sum testu, resp. Kruskal-Wallis testu pro více než 2 skupiny. Vzájemný vztah mezi numerickými parametry byl zkoumán pomocí korelační analýzy provedené pomocí Spearmanova koeficientu pořadové korelace.

Pro zhodnocení souvislosti prediktivních faktorů s výsledkem léčby byla provedena univariální a multivariální logistická regresní analýza. Síla a významnost asociace byla měřena pomocí Odds ratio (OR) a vypočtené p-hodnoty. Frakční polynomiální analýza byla použita ke kontrole funkčního vztahu mezi spojitými prediktory a výsledky léčby. Pro posouzení diskriminačního výkonu konečného modelu byla vypočtena „Area Under the Receiver Operating Characteristics (ROC) Curves (AUC)” a její 95 % interval spolehlivosti.

Výsledky

1. Význam arachnoidey v operativě SBM

Ačkoli je vztah růstu SBM vzhledem k AC klíčový pro rozsah resekce a její klinické výsledky, doposud se dané problematice věnovalo jen několik studií. Klinický význam AC zdůraznil Yasargil et al., vztah origa a arachnoidálních membrán zkoumal Al Mefty et al. a vývoj disekční vrstvy u meningiomů klivu dokumentoval Sekhar et al. (Al-Mefty, 1990; Gazi Yaşargil et al., 1976; Sekhar et al., 1994)

Anatomické preparáty připravené metodou dekalifikace pomocí peroxidu vodíku byly makroskopicky a mikroskopicky intaktní. Proces odvrtání baze lební byl akcelerován významným změkčením a nižší adhezí mezi bází a durou mater. Arachnoidea zůstala transparentní a velmi fragilní.

Fáze růstu SBM jsou následující: 1) dislokace zevní arachnoidální membrány spočívající na bazi lební, 2) propagace do AC origa SBM, komprese přítomných neuro-vaskulárních struktur, 3) dislokace vnitřních arachnoidálních membrán, komprese neuro-vaskulárních struktur sousedních AC a 4) ztenčení, disrupce a absence arachnoidální disekční vrstvy. Neuro-vaskulární struktury lokalizované v AC origa odděluje pouze zevní arachnoidální membrána. Neuro-vaskulární struktury lokalizované v sousedních AC jsou chráněny vrstvou zevní arachnoidální membrány a vnitřní arachnoidální membrány tvořící hranici mezi cisternami.

Rozdělení SBM založené na lokalizaci origa meningiomu v AC dělí meningiomy centrální baze lební do 8 skupin (olfaktoriální, chiasmatické, karotické, interpedunkulární, prepontinní, premedulární, cerebelopontinní, cerebelomedulární). U každé skupiny byly popsány konkrétní dislokace zevní arachnoidální membrány, vnitřních arachnoidálních membrán a topografická anatomie kritických neuro-vaskulárních struktur.

Vztah origa SBM k AC je klíčový pro rozsah chirurgické resekce i klinické výsledky. Naše rozdělení SBM společně s objemem meningiomu umožní odhadnout přítomnost a kvalitu arachnoidální disekční vrstvy vůči jednotlivým kritickým neuro-vaskulárním strukturám.

2. Česká multicentrická studie SBM

Recentní publikace zaměřené na SBM jako celek a porovnání jednotlivých lokalizací navzájem jsou spíše výjimkou. (Meling et al., 2019; Scheitzach et al., 2014) Existuje několik skórovacích

systemů predikující rozsah resekce a klinické výsledky např. ABC Surgical Risk Scale, CLASS algoritmus, Levine-Sekhar grading systém nebo jeho modifikace, (Adachi et al., 2009; Lee, 2009; Levine et al., 1999; Saberi et al., 2006) žádný z nich však není zaměřen na radiologické prediktivní faktory.

TR byla provedena v 73,9 % případů. Morbidita byla 13,2 % a mortalita 1,3 %. OS bylo 98,1 %. Za průměrnou dobu sledování 27,7 měsíců (medián 24,1) byla prokázána progresse rezidua u 24 (4,3 %) pacientů a recidiva u 25 (4,5 %) pacientů. PFS 1, 2 a 3 roky od chirurgické resekce bylo 96,0 %, 91,9 % a 89,2 %. Další terapeutický management zahrnoval chirurgickou resekci u 27 (4,9 %), SRS u 57 (10,3 %) a RT u 10 (1,8 %) pacientů.

Multivariantní analýza prokázala asociaci: **1) vyššího histologického stupně** s dokumentovanou parézou CN ($p < 0,0001$), vyšším průměrem ($p < 0,0001$), absencí arachnoidální vrstvy ($p = 0,0127$) a nižším GCS ($p = 0,0002$); **2) nižšího rozsahu resekce** s lokalizací meningiomu ($p < 0,0001$), zavzetím magistrální arterie ($p = 0,0003$), invazí kosti ($p = 0,0003$) a nodularitou okrajů meningiomu ($p = 0,0013$); **3) nového neurologického deficitu** s lokalizací ($p < 0,0001$), vyšším průměrem ($p = 0,0003$), objemem ($p = 0,0039$) a přítomností edému (0,1542); **4) pooperačního poklesu KPS** s lokalizací ($p = 0,0002$), vyšším průměrem ($p < 0,0001$), věkem ($p = 0,0060$), přítomností hyperostózy ($p = 0,0180$), dural tail ($p = 0,0197$) a vyšším objemem ($p = 0,1173$); **5) recidivy** s vyšší průměrem ($p = 0,0068$), KPS ($p = 0,0197$), objektivní neurologickým deficitem ($p = 0,0228$), infratentoriální lokalizací ($p = 0,0160$) a mužským pohlavím ($p = 0,0857$) a **6) progresse** s přítomností invazivního růstu ($p = 0,0069$) a intra- či peritumorálních cyst ($p = 0,0672$). Na základě výsledků statistické analýzy byly pro každý parametr sestaveny prediktivní ROC modely umožňující lepší předoperační stratifikaci pacientů.

Porovnání SBM dle anatomických lokalizací prokázalo nejnižší procentuální zastoupení radikálních resekcí u meningiomů kavernózního splavu (0,0 %). Nejvyšší morbidita byla dokumentována u meningiomů klivu (permanentní 60,0 %) a meningiomů petrózních (permanentní 53,3 %). Nejhorší OS měli pacienti s meningiomy klivu (parametr estimate 2,2; standardní chyba 1,2; Chi-Square 3,2; $p = 0,07$; HR=8,9; CI(0,8; 98,4)) a petrózními meningiomy (parametr estimate 1,1; standardní chyba 1,0; Chi-Square 1,2; $p = 0,27$; HR=3,0; CI(0,4;21,5)). Nejhorší PFS bylo prokázáno u meningiomů foramen jugulare (parametr estimate 2,2; standardní chyba 1,1; Chi-Square 4,4; $p = 0,04$; HR=9,4; CI(1,2; 77,5)), klivu (parametr estimate 1,7; standardní chyba 0,7; Chi-Square 6,1; $p = 0,01$; HR=5,3; CI(1,4; 20,1))

a petrózních meningiomů (parametr estimate 1,4; standardní chyba 0,5; Chi-Square 7,1; $p=0,008$; HR=4,0; CI(1,5; 11,3)).

Porovnání SBM dle lokalizace origa v AC prokázalo nejnižší procentuální zastoupení radikálních resekcí u meningiomů prepontinní (0,0 %) a interpedunkulární (35,3 %) cisterny. Nejvyšší morbidita byla dokumentována u meningiomů prepontinní (permanentní 100,0 %) a interpedunkulární (permanentní 47,1 %) cisterny. Nejhorší OS bylo prokázáno u meningiomů s origem v prepontinní cisterně (parametr estimate 4,0; standardní chyba 1,2; Chi-Square 12,2; $p=0,0005$; HR= 56,6; CI(5,9; 545,8)) a cerebelomedulární cisterně (parametr estimate 0,3; standardní chyba 0,8; Chi-Square 0,1; $p=0,73$; HR=1,3; CI(0,3; 5,8)). Nejhorší PFS bylo prokázáno u pacientů s meningiomy prepontinní cisterny (parametr estimate 4,6; standardní chyba 1,1; Chi-Square 16,7; $p<0,0001$; HR=97,4; CI(10,8; 873,2)) a u pacientů s meningiomy interpedunkulární cisterny (parametr estimate 0,6; standardní chyba 0,6; Chi-Square 1,1; $p<0,2893$; HR=1,825; CI(0,6; 5,6)).

Naše studie dokumentuje výsledky resekcí SBM srovnatelné s výsledky dosaženými ve světových sériích, následně identifikuje předoperační prediktivní faktory v chirurgii SBM. Výhodou oproti předchozím studiím a existujícím skórovacím systémům je podrobná analýza snadno dostupných radiologických prediktivních faktorů a zlepšení předoperační stratifikace pacientů na základě navržených prediktivních modelů. Nejrizikovější skupinou, u které je vhodné zvážit kombinovaný terapeutický přístup (STR s adjuvantní SRS) jsou petroklivální meningiomy s origem v oblasti interpedunkulární a prepontinní cisterny.

3. Možnosti zachování čichu u pacientů s olfaktoriálními meningiomy

Vyšetření čichu je u pacientů s olfaktoriálními meningiomy (OGM) prováděno vzácně a ve většině chirurgických sérií ho nahrazují anamnestické údaje. (Romani et al., 2009; Toller, 1999) Jang. et al. však dokumentoval významnou diskrepanci mezi anamnestickými daty a výsledky Sniffin' Sticks testů (porucha čichu u 15 versus 67,5 % případů). (Jang et al., 2013)

Morbidita byla 7,7 % a mortalita byla 0 %. Ve všech případech byla resekce provedena z unilaterální kraniotomie a bylo dosaženo GTR. Průměrný objem meningiomů byl 10 969 mm³. Během celkové doby sledování 26 měsíců nebyla zaznamenána žádná recidiva. Z 8 pacientů s předoperační normosmií, byla po operaci prokázána normosmie u 5 (62,5 %), hyposmie u 1 (12,5 %) a anosmie u 2 (25 %) pacientů. Ze 2 pacientů s předoperační hyposmií, byla po operaci prokázána hyposmie u 1 a anosmie u 1. Ze 3 pacientů s předoperační anosmií,

byla po operaci prokázána u 1 hyposmie a u 2 anosmie. Intaktní čich před operací byl asociovaný s vyšší pravděpodobností zachování čichu po operaci. Intaktní čich se podařilo zachovat u 62,5 % pacientů s předoperační normosmií a naopak u žádného z pacientů se zhoršeným čichem před operací nedošlo k normalizaci čichu. Vyšší objem meningiomu byl asociován s horším čichem před (normosmie u 16,7 % versus 100,0 % u méně objemných) i po operaci (normosmie u 16,7 % versus 57,1 % méně objemné). Unilaterální operační přístup umožnil anatomické zachování kontralaterálního čichového nervu u 10 (76,9 %) pacientů. Pooperační vyšetření prokázalo normosmii u 5 pacientů (50 %), hyposmii u 3 pacientů (30 %) a anosmii u 2 pacientů (20 %).

Vyšetření čichu před operací je zásadní pro volbu chirurgické strategie (operační přístup, radikalita resekce). Pooperační vyšetření čichu umožní adekvátní zhodnocení klinických výsledků. Pravděpodobnými prediktory zachování čichu jsou intaktní čich před chirurgickou resekci, menší objem meningiomu a unilaterální operační přístup. Naše výsledky podporují proaktivní terapeutický přístup, u kterého časná resekce méně objemného meningiomu umožní zachovat intaktní čich.

4. Dlouhodobé výsledky Simpson grade IV resekce meningiomů: Zlepší je adjuvantní SRS?

S cílem minimalizovat chirurgickou morbiditu je v současnosti radikální chirurgická resekce často nahrazována maximální bezpečnou resekci. Výsledky subtotálních resekcí jsou však analyzovány vzácně. (Materi et al., 2021; McGovern et al., 2010; Nakamura et al., 2005) Cílem naší studie bylo analyzovat dlouhodobé výsledky Simpson grade IV (SIV) resekcí a identifikovat prediktivní faktory celkového přežití (OS), přežití bez progresu (PFS) a doby do progresu (TTP).

Morbidita byla 11,8 % a 30denní mortalita 2,9 %. Progrese byla dokumentována v 50,0 % případů za medián doby sledování 126,6 měsíců. Medián TTP byl 86,2 měsíce. Adjuvantní SRS byla jediným statisticky signifikantním faktorem asociovaným s delším PFS ($p = 0,0052$) a delší TTP ($p = 0,0079$). Vyšší věk ($p = 0,0022$), KPS ($p = 0,0182$), pooperační ECOG skóre ($p = 0,0182$) byly prediktivními faktory asociovanými s kratším OS a naopak aSRS ($p = 0,0445$) s delším OS.

Parciální resekce meningiomů je stále užívaným a často i jediným možným způsobem léčby u rizikových pacientů a/nebo meningiomů. Ačkoli je chirurgická morbidita i mortalita v této subpopulaci pacientů vysoká, OS 5 a 10 let po iniciální operaci bylo 85 a 79 %. Adjuvantní

SRS byla asociována s delším PFS, TTP a OS. Vzhledem k vysokému procentu progresí a dlouhému OS pacientů by mělo být adjuvantní SRS zvaženo časně po provedení parciální resekce meningiomu.

5. Primární SRS meningiomů baze zadní jámy lební

Minimálně invazivní alternativou chirurgické resekce SBM je SRS. Ačkoli je SRS meningiomů pomocí Leksellova gama nože (GKR) je považováno za bezpečnou a efektivní léčbu malých a středně velkých meningiomů, (Santacrose et al., 2012) jen málo publikací selektivně hodnotí výsledky GKR u meningiomů baze zadní jámy lební (PCFM). (Sheehan et al., 2010, 2015)

Kontroly růstu nádoru bylo za průměrnou dobu sledování 47,8 měsíců \pm 28,46 měsíců (medián 45,5) dosaženo v 93,6 % případů (44/47). PFS 5 let po GKR bylo 94 %. Vyšší TV byl jediným statisticky signifikantním faktorem asociovaným s vyšší pravděpodobností progresse (OR 1,448, 95 % CI 1,001–2,093, $p = 0,049$) a nepříznivého výsledku léčby (HR 1,612; 95 % CI 1,76–2,414; $p = 0,021$). Objem meningiomu při poslední radiologické kontrole byl v průměru 77,56 \pm 26,41 % původního TV (medián 78). Klinický stav při poslední kontrole byl stabilní u 28 (71,8 %), zlepšený u 10 (25,6 %) a zhoršený 1 (2,6 %) pacientky. Pomocí logistické regrese byl hodnocen vztah mezi BED a klinickým zlepšením (OR 0,903, standardní chyba 0,59, koeficient 0,79–1,027, CI -0,10; 0,01; $p=0,14$). Nejvyšší pravděpodobnost klinického zlepšení odpovídala rozmezí hodnot BED 56–61 Gy. Plocha pod ROC křivkou odpovídající BED a klinickému zlepšení byla 0,69.

Primární GKR je bezpečnou a účinnou terapeutickou modalitou pro PCFM. Vyšší objem meningiomu byl statisticky signifikantním prediktorem volumetrické progresse a celkového výsledku léčby. Nejvyšší pravděpodobnost klinického zlepšení odpovídala hodnotám BED v rozmezí od 56 do 61 Gy, daný výsledek však nebyl statisticky signifikantní. Význam BED pro primární GKR meningiomů či ostatních benigních nádorů by měl být předmětem dalších studií.

Diskuse

Cílem této práce bylo prohloubit poznatky o SBM a přispět tak ke zlepšení zavedených terapeutických strategií.

Technika změkčení baze lební pomocí peroxidu vodíku umožnila vytvoření velmi kvalitních preparátů baze lební včetně AC. Jejými hlavními výhodami byla akcelerace přípravy preparátů, minimalizace adherence mezi kostí a durou mater a minimalizace poškození měkkých tkání. Na základě poznatků z anatomické studie byly popsány fáze růstu SBM včetně dislokace zevní a vnitřních arachnoidálních membrán SBM různých lokalizací. Současně bylo navrženo rozdělení meningiomů centrální baze lební založené na pozici origa meningiomu v rámci AC. Rozdělení umožňuje predikci přítomnosti arachnoidální disekční vrstvy vůči jednotlivým neuro-vaskulárním strukturám i odhad rizika jejich poškození. Terapeutickým korelátem je snazší naplánování rozsahu resekce včetně predikce kritických lokalizací s nutností ponechání adhezujícího rezidua.

V české multicentrické studii SBM jsme v kohortě 552 pacientů dokumentovali TR v 73,9 % případů, morbiditu 13,2 % a mortalitu 1,3 %. OS bylo 98,1 % a PFS 1, 2 a 3 roky od chirurgické resekce bylo 96,0 %, 91,9 % a 89,2 %. Dosažené výsledky v naší kohortě jsou příznivé a odpovídají výsledkům světových sérií, oproti původní hypotéze bylo dokonce častěji dosaženo TR. Multivariantní statistická analýza prokázala signifikantní asociaci: 1) vyššího histologického stupně s parézou CN, nižším GCS, vyšším průměrem a absencí arachnoidální vrstvy; 2) nižšího rozsahu resekce s lokalizací, vztahem k magistrálním arteriím, přítomností invaze kostí a nodularity okrajů; 3) funkčních výsledků s věkem, lokalizací, průměrem, objemem, přítomností edému, hyperostózy a dural tail a 4) recidivy/progrese rezidua s mužským pohlavím, neurologickým deficitem, KPS, vyšším průměrem, lokalizací a přítomností invazního růstu či cyst. Výhodou naší studie oproti předchozím studiím a existujícím skórovacím systémům je podrobná analýza snadno dostupných radiologických prediktivních faktorů a zlepšení předoperační stratifikace pacientů na základě navržených prediktivních modelů. Porovnání SBM dle lokalizace umožnilo dokumentovat nejnižší rozsah resekce u meningiomů kavernózního splavu (TR 0 %) a nejvyšší morbiditu a nejkratší OS u meningiomů klivu (morbidita 60 %) a petrózních meningiomů (morbidita 53,3 %). Porovnání SBM dle lokalizace origa v AC prokázalo nejnižší rozsah resekce a nejvyšší morbiditu u meningiomů prepontinní (TR 0 %; morbidita 100 %) a interpedunkulární cisterny (35,3 %; morbidita 47,1 %). Nejrizikovější skupinou byly petroklivální meningiomy s origem v oblasti interpedunkulární a prepontinní cisterny. V dané subpopulaci pacientů by tak ke zlepšení

klinických výsledků měl být nejčastěji zvolen kombinovaný terapeutický přístup (STR s adjuvantní SRS).

V prospektivní studii pacientů s OGM jsme zdokumentovali příznivé výsledky chirurgických resekcí (GTR 100 %, morbidita 7,7 %, mortalita 0 %). Dále bylo uvedeno vyšetření čichu před, časně a 1 rok po resekcí. Prediktory asociovanými se zachováním čichu byly v souladu s našimi hypotézami intaktní čich před operací, menší objem meningiomu a unilaterální operační přístup. Pooperační vyšetření čichu prokázalo normosmii pouze u pacientů, kteří měli intaktní čich před operací, a to pouze v 62,5 % případů. Méně objemné meningiomy ($< 10\,969\text{ mm}^3$; $n=7$) byly asociovány s lepším čichem před (normosmie ve 100 % případů) ale i po operaci (normosmie v 57,1 % případů). Naopak u objemnějších meningiomů ($\geq 10\,969\text{ mm}^3$; $n=6$) prokázalo předoperační i pooperační vyšetření čichu normosmii pouze u 1 pacienta (16,7 %). Unilaterální operační přístup umožnil anatomické zachování kontralaterálního čichového nervu u 10 (76,9 %) pacientů. Vyšetření čichu před operací usnadní volbu vhodné terapeutické strategie. Pooperační vyšetření čichu umožní srovnání výsledků chirurgických sérií.

Velkým přínosem naší retrospektivní série pacientů, kteří podstoupili SIV resekci meningiomu, je dlouhá doba sledování (medián 126,6 měsíců). Navzdory relativně vysoké morbiditě (11,8 %) a 30-denní mortalitě (2,9 %), které jsme očekávali v těchto komplexních případech, bylo OS pacientů dlouhé, 5 a 10 let po iniciální resekcí 85,3 a 79,4 %. Za medián doby sledování 86,2 měsíců byla prokázána progresse u 50,0 % pacientů. ASRS byla asociována s delším OS, TTP a PFS. Vzhledem k vysokému procentu progresí a dlouhému OS pacientů doporučujeme zvážit adjuvantní SRS časně po provedení parciální resekce meningiomu.

V retrospektivní sérii 47 PCFM bylo dosaženo PFS v intervalu 1, 3 a 5 let po SRS v 98, 98 a 94 % případů. Po GKR došlo ke zmenšení objemu v průměru o $0,35\text{ cm}^3$, z původního průměrného TV $2,21\text{ cm}^3$ (rozmezí: $0,26\text{-}8,90\text{ cm}^3$) na $1,86 \pm 2,2\text{ cm}^3$ (rozmezí: $0,14\text{ - }11,89\text{ cm}^3$). Objem meningiomu při poslední radiologické kontrole byl v průměru $77,56 \pm 26,41\%$ původního TV (medián 78; rozmezí: $18,54\text{-}150,79\%$ TV). Ke klinickému zlepšení došlo u 10 pacientů (23,8 %), zhoršena byla 1 pacientka (2,4 %). Nejvyšší pravděpodobnost klinického zlepšení korespondovala s BED v rozmezí 56-61 Gy, ačkoli tento výsledek nebyl statisticky signifikantní. Korelace BED se symptomatickým zlepšením byla však vyšší než korelace preskripční dávky s klinickým zlepšením. Vyšší TV byl v souladu s naší hypotézou signifikantním prediktorem progresse meningiomu.

Závěry

Disertační práce splnila vytyčené cíle a potvrdila či vyvrátila stanovené hypotézy. Základní závěry práce jsou následující:

1. Technika změkčení a následného odvrtání celé baze lební je vhodná k provedení anatomických studií AC. Vztah origa SBM k AC je klíčový pro rozsah chirurgické resekce i klinické výsledky. Naše rozdělení SBM společně s objemem meningiomu umožní odhadnout přítomnost a kvalitu arachnoidální disekční vrstvy vůči jednotlivým kritickým neuro-vaskulárním strukturám.
2. Výsledky resekcí SBM v ČR odpovídají výsledkům světových sérií. Při plánování vhodné terapeutické strategie je možné použít navržené prediktivní modely a zohlednit i snadno dostupné radiologické prediktivní faktory. U nejrizikovějších meningiomů klivu s origem v oblasti interpedunkulární a prepontinní cisterny je vhodný kombinovaný terapeutický přístup (STR + adjuvantní SRS).
3. Vyšetření čichu by se mělo stát rutinním vyšetřením u pacientů s OGM. V budoucnosti by měly být nahrazeny metody subjektivní (např. Sniffin' Sticks test) metodami objektivními (elektro-olfaktogram, funkční MR).
4. Provedení adjuvantní SRS je vhodné zvážit časně po provedení STR meningiomu.
5. Primární SRS je vhodnou alternativou chirurgické resekce meningiomů baze, a to především u méně objemných meningiomů. Vliv BED na symptomatické zlepšení pacientů by měl být studován v rozsáhlejší kohortě pacientů.

Souhrn

Na základě polohy origa SBM v AC je možné odhadnout dislokaci zevní a vnitřních arachnoideálních membrán, a tím určit riziko adherence SBM vůči kritickým neurovaskulárním strukturám. Přesné naplánování maximálního bezpečného rozsahu resekce a lokalizací, kde bude pravděpodobně nutné ponechat adherující reziduum, zlepší funkční výsledky chirurgických resekcí. V české multicentrické studii SBM jsme navrhli prediktivní modely vyššího histologického stupně, rozsahu resekce, funkčních výsledků a rizika recidivy/progrese rezidua. Hlavní výhodou naší studie je podrobná analýza snadno dostupných radiologických prediktivních faktorů umožňující zlepšení předoperační stratifikace pacientů. Nejrizikovější skupinou jsou petroklivální meningiomy s origem v oblasti interpedunkulární a prepontinní cisterny. V dané subpopulaci pacientů by ke zlepšení klinických výsledků měl být častěji volen kombinovaný terapeutický přístup (STR s aSRS). V prospektivní studii pacientů s OGM byly pravděpodobnými prediktory asociovanými se zachováním čichu intaktní čich před operací, menší objem OGM a unilaterální operační přístup. Vyšetření čichu před operací usnadní volbu vhodné terapeutické strategie a pooperační vyšetření umožní srovnání výsledků chirurgických sérií. Čich by měl být u pacientů s OGM vyšetřován rutinně a v budoucnosti by měly být metody subjektivní (např. Sniffin' Sticks test) nahrazeny metodami objektivními (např. elektro-olfaktogram, funkční MR). V retrospektivní sérii pacientů, kteří podstoupili SIV resekci meningiomu, jsme i přes počáteční vysokou morbiditu (11,8 %) a 30denní mortalitu (2,9 %) dokumentovali dlouhé OS (85,3 a 79,4 % 5 a 10 let po resekci). Za medián doby sledování 86,2 měsíců byla prokázána progresse u 50,0 % pacientů. ASRS byla asociována s delším OS, TTP a PFS. Vzhledem k vysokému procentu progresí a dlouhému OS pacientů doporučujeme zvážit aSRS časně po provedení parciální resekce meningiomu. V retrospektivní sérii PCFM bylo dosaženo PFS v intervalu 1, 3 a 5 let po SRS v 98, 98 a 94 % případů. Vyšší TV byl jediným signifikantním prediktorem progresse. Ke klinickému zlepšení došlo ve 23,8 % a nejvyšší pravděpodobnost klinického zlepšení korespondovala s BED v rozmezí 56-61 Gy. Korelace BED se symptomatickým zlepšením byla vyšší než korelace preskripční dávky s klinickým zlepšením. Disertační práce rozšiřuje dosavadní poznatky o technických aspektech, prediktivních faktorech a funkčních výsledcích mikrochirurgické resekce SBM. Následně dokumentuje význam SRS jako komplementární i primární terapeutické modality.

Summary

The meningiomas of the central skull base can be divided according to the position of their origin within the AC. Based on the knowledge of AC' topographic anatomy, it is possible to estimate the dislocation of external and internal arachnoid membranes, and thus determine the risk of SBM adherence to critical neurovascular structures. Planning the maximal safe resection and localization where the adhering residue will be left could improve the functional outcome. In the Czech multicentric study of SBM, we proposed predictive models of higher histological grade, the extent of resection, functional outcome, and risk of recurrence/progression. The main advantage of our study is a detailed analysis of basic radiological predictive factors and improvement of preoperative patients' stratification. The most surgically challenging are petroclival meningiomas with origins within the interpeduncular and prepontine cisterns. In a given subpopulation of patients, a combined therapeutic approach (STR with aSRS) could improve the clinical outcome. In a prospective study of OGM, probable predictors associated with olfaction preservation were intact olfaction before surgery, smaller OGM volume, and a unilateral surgical approach. Examination of olfaction before surgery facilitates the choice of a suitable therapeutic strategy and postoperative examination allows comparison of the results of surgical series. Olfaction should be routinely examined in patients with OGM, and in the future subjective methods (e. g. Sniffin-Sticks test) should be replaced by objective methods (e. g. electro-olfactogram, functional MR). In a retrospective series of patients who underwent SIV resection of meningioma, despite initial high morbidity (11.8 %) and 30-day mortality (2.9 %), we documented long OS (85.3 and 79.4 % 5 and 10 years after the resection). At a median follow-up of 86.2 months, progression was demonstrated in 50.0 % of patients. ASRS was associated with longer OS, TTP, and PFS. Due to the high percentage of progressions and the long OS, we recommend considering aSRS early after performing a partial meningioma resection. In the retrospective PCFM study, PFS was achieved at 1, 3 and 5 years following SRS in 98, 98, and 94 % of cases. Higher TV was the only significant predictor of progression. Clinical improvement occurred in 23.8 % and the highest probability of clinical improvement corresponded to BED in the range of 56-61 Gy. The correlation of BED with symptomatic improvement was higher than the correlation of prescription dose with clinical improvement. The dissertation expands the existing knowledge about technical aspects, predictive factors and functional results of microsurgical resection of SBM. Subsequently, it documents the importance of SRS as a complementary and primary therapeutic modality.

Použitá literatura

- Adachi, K., Kawase, T., Yoshida, K., Yazaki, T., Onozuka, S., 2009. ABC Surgical Risk Scale for skull base meningioma: a new scoring system for predicting the extent of tumor removal and neurological outcome: Clinical article. *J. Neurosurg.* 111, 1053–1061. <https://doi.org/10.3171/2007.11.17446>
- Al-Mefty, O., 1990. Clinoidal meningiomas. *J. Neurosurg.* 73, 840–849. <https://doi.org/10.3171/jns.1990.73.6.0840>
- Buetow, M.P., Buetow, P.C., Smirniotopoulos, J.G., 1991. Typical, atypical, and misleading features in meningioma. *RadioGraphics* 11, 1087–1106. <https://doi.org/10.1148/radiographics.11.6.1749851>
- Cushing, H., 1938. Meningiomas: Their Classification, Regional Behavior, Life History, and Surgical End Result. Springfield. Charles C Thomas 111, 735.
- Cushing, H., 1922. THE MENINGIOMAS (DURAL ENDOTHELIOMAS): THEIR SOURCE, AND FAVOURED SEATS OF ORIGIN. *Brain* 45, 282–316. <https://doi.org/10.1093/brain/45.2.282>
- Gazi Yaşargil, M., Kasdaglis, K., Jain, K.K., Weber, H.-P., 1976. Anatomical observations of the subarachnoid cisterns of the brain during surgery. *J. Neurosurg.* 44, 298–302. <https://doi.org/10.3171/jns.1976.44.3.0298>
- Goldbrunner, R., Minniti, G., Preusser, M., Jenkinson, M.D., Sallabanda, K., Houdart, E., von Deimling, A., Stavrinou, P., Lefranc, F., Lund-Johansen, M., Moyal, E.C.-J., Brandsma, D., Henriksson, R., Soffietti, R., Weller, M., 2016. EANO guidelines for the diagnosis and treatment of meningiomas. *Lancet Oncol.* 17, e383–e391. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(16\)30321-7](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(16)30321-7)
- Goldbrunner, R., Stavrinou, P., Jenkinson, M.D., Sahm, F., Mawrin, C., Weber, D.C., Preusser, M., Minniti, G., Lund-Johansen, M., Lefranc, F., Houdart, E., Sallabanda, K., Le Rhun, E., Nieuwenhuizen, D., Tabatabai, G., Soffietti, R., Weller, M., 2021. EANO guideline on the diagnosis and management of meningiomas. *Neuro-Oncol.* 23, 1821–1834. <https://doi.org/10.1093/neuonc/noab150>
- Jang, W.-Y., Jung, S., Jung, T.-Y., Moon, K.-S., Kim, I.-Y., 2013. Preservation of olfaction in surgery of olfactory groove meningiomas. *Clin. Neurol. Neurosurg.* 115, 1288–1292. <https://doi.org/10.1016/j.clineuro.2012.12.004>
- Lee, J.H., 2009. Meningiomas. Springer London, London. <https://doi.org/10.1007/978-1-84628-784-8>
- Levine, Z.T., Buchanan, R.I., Sekhar, L.N., Rosen, C.L., Wright, D.C., 1999. Proposed Grading System to Predict the Extent of Resection and Outcomes for Cranial Base Meningiomas. *Neurosurgery* 45, 221–229. <https://doi.org/10.1097/00006123-199908000-00003>
- Louis, D.N., Perry, A., Wesseling, P., Brat, D.J., Cree, I.A., Figarella-Branger, D., Hawkins, C., Ng, H.K., Pfister, S.M., Reifenberger, G., Soffietti, R., von Deimling, A., Ellison, D.W., 2021. The 2021 WHO Classification of Tumors of the Central Nervous System: a summary. *Neuro-Oncol.* 23, 1231–1251. <https://doi.org/10.1093/neuonc/noab106>
- Materi, J., Mampre, D., Ehresman, J., Rincon-Torroella, J., Chaichana, K.L., 2021. Predictors of recurrence and high growth rate of residual meningiomas after subtotal resection. *J. Neurosurg.* 134, 410–416. <https://doi.org/10.3171/2019.10.JNS192466>
- McGovern, S.L., Aldape, K.D., Munsell, M.F., Mahajan, A., DeMonte, F., Woo, S.Y., 2010. A comparison of World Health Organization tumor grades at recurrence in patients with non–skull base and skull base meningiomas: Clinical article. *J. Neurosurg.* 112, 925–933. <https://doi.org/10.3171/2009.9.JNS09617>
- Meling, T.R., Da Broi, M., Scheie, D., Helseth, E., 2019. Meningiomas: skull base versus non-skull base. *Neurosurg. Rev.* 42, 163–173. <https://doi.org/10.1007/s10143-018-0976-7>

- Nakamura, M., Roser, F., Michel, J., Jacobs, C., Samii, M., 2005. Volumetric Analysis of the Growth Rate of Incompletely Resected Intracranial Meningiomas. *Zentralblatt Für Neurochir.* 66, 17–23. <https://doi.org/10.1055/s-2004-836225>
- Ostrom, Q.T., Gittleman, H., Liao, P., Rouse, C., Chen, Y., Dowling, J., Wolinsky, Y., Kruchko, C., Barnholtz-Sloan, J., 2014. CBTRUS Statistical Report: Primary Brain and Central Nervous System Tumors Diagnosed in the United States in 2007-2011. *Neuro-Oncol.* 16, iv1–iv63. <https://doi.org/10.1093/neuonc/nou223>
- Romani, R., Lehecka, M., Gaal, E., Toninelli, S., Çelik, Ö., Niemelä, M., Porras, M., Jääskeläinen, J., Hernesniemi, J., 2009. LATERAL SUPRAORBITAL APPROACH APPLIED TO OLFACTORY GROOVE MENINGIOMAS. *Neurosurgery* 65, 39–53. <https://doi.org/10.1227/01.NEU.0000346266.69493.88>
- Saberi, H., Meybodi, A.T., Rezai, A.S., 2006. Levine-Sekhar grading system for prediction of the extent of resection of cranial base meningiomas revisited: study of 124 cases. *Neurosurg. Rev.* 29, 138–144. <https://doi.org/10.1007/s10143-005-0006-4>
- Santacrose, A., Walier, M., Régis, J., Liščák, R., Motti, E., Lindquist, C., Kemeny, A., Kitz, K., Lippitz, B., Álvarez, R.M., Pedersen, P.-H., Yomo, S., Lupidi, F., Dominikus, K., Blackburn, P., Mindermann, T., Bundschuh, O., van Eck, A.T.C.J., Fimmers, R., Horstmann, G.A., 2012. Long-term Tumor Control of Benign Intracranial Meningiomas After Radiosurgery in a Series of 4565 Patients. *Neurosurgery* 70, 32–39. <https://doi.org/10.1227/NEU.0b013e31822d408a>
- Scheitzach, J., Schebesch, K.-M., Brawanski, A., Proescholdt, M.A., 2014. Skull base meningiomas: neurological outcome after microsurgical resection. *J. Neurooncol.* 116, 381–386. <https://doi.org/10.1007/s11060-013-1309-x>
- Sekhar, L.N., Swamy, N.K., Jaiswal, V., Rubinstein, E., Hirsch, W.E., Wright, D.C., 1994. Surgical excision of meningiomas involving the clivus: preoperative and intraoperative features as predictors of postoperative functional deterioration. *J. Neurosurg.* 81, 860–868. <https://doi.org/10.3171/jns.1994.81.6.0860>
- Sheehan, J., Starke, R., Nguyen, J., Reames, D., Rainey, J., 2010. Gamma knife radiosurgery of meningiomas involving the foramen magnum. *J. Craniovertebral Junction Spine* 1, 23. <https://doi.org/10.4103/0974-8237.65478>
- Sheehan, J.P., Starke, R.M., Kano, H., Barnett, G.H., Mathieu, D., Chiang, V., Yu, J.B., Hess, J., McBride, H.L., Honea, N., Nakaji, P., Lee, J.Y.K., Rahmathulla, G., Evanoff, W.A., Alonso-Basanta, M., Lunsford, L.D., 2015. Gamma Knife radiosurgery for posterior fossa meningiomas: a multicenter study. *J. Neurosurg.* 122, 1479–1489. <https://doi.org/10.3171/2014.10.JNS14139>
- Toller, S.V., 1999. Assessing the Impact of Anosmia: Review of a Questionnaire’s Findings. *Chem. Senses* 24, 705–712. <https://doi.org/10.1093/chemse/24.6.705>

Seznam publikací doktoranda

Publikace *in extenso*, které jsou podkladem disertace:

[1] *Dedeciusova M, Svoboda N, Benes V, Astl J, Netuka D. Olfaction in Olfactory Groove Meningiomas.* J Neurol Surg A Cent Eur Neurosurg. 2020 Jul; 81(4):310-317. doi: 10.1055/s-0040-1709165. **IF 1.27**

[2] *Dedeciusova M, Majovsky M, Fundova P, Pecen L, Benes V, Netuka D. Olfaktoriální meningiomy – chirurgická léčba, její rizika a možnosti zachování čichu.* Cesk Slov Neurol N 2018; 81(1): 11-16. doi: 10.14735/amcsnn201811. **IF 0.285**

[3] *Dedeciusova M, Majovsky M, Pecen L, Benes V, Netuka D. Long-term outcome of Simpson IV meningioma resection: Would it improve with adjuvant SRS?* Clin Neurol Neurosurg. 2021 Aug;207:106766. doi: 10.1016/j.clineuro.2021.106766. **IF 1.876**

[4] *Dedeciusová M, Terrier LM, Netuka D, Benes V, Velut S. Hydrogen Peroxide Skull Base Specimen Preparation: Singular View of Hidden Topographic Anatomy.* Turk Neurosurg. 2021;31(6):962-966. doi: 10.5137/1019-5149.JTN.32790-20.2. **IF 1.003**

[5] *Dedeciusova M, Komarc M, Faouzi M, Levivier M, Tuleasca C. Tumor control and radiobiological fingerprint after Gamma Knife radiosurgery for posterior fossa meningiomas: a series of 46 consecutive cases.* J Clin Neurosci. 2022 Apr 27; 100:196-203. doi: 10.1016/j.jocn.2022.04.031. **IF 1.961**

[6] *Peciu-Florianu I, Régis J, Levivier M, Dedeciusova M, Reyns N, Tuleasca C. Trigeminal Neuralgia Secondary to Meningiomas and Vestibular Schwannoma Is Improved after Stereotactic Radiosurgery: A Systematic Review and Meta-Analysis.* Stereotact Funct Neurosurg. 2021;99(1):6-16. doi: 10.1159/000509842. **IF 2.04**

[7] *Dedeciusova M, Netuka D, Benes V. Intraventriculární meningiomy – retrospektivní studie 19 případů.* Cesk Slov Neurol N 2017; 80/113(5): 591-596. doi: 10.14735/amcsnn2017591. **IF 0.678**

Publikace *in extenso* bez vztahu k tématu disertace:

[8] *Peciu-Florianu I, Régis J, Levivier M, Dedeciusova M, Reyns N, Tuleasca C. Tumor control and trigeminal dysfunction improvement after stereotactic radiosurgery for trigeminal schwannomas: a systematic review and meta-analysis.* Neurosurg Rev. 2021 Oct;44(5):2391-2403. doi: 10.1007/s10143-020-01433-w. **IF 3.042**

[9] *Dedeciusova M, Tuleasca C, Hajdu SD, Schiappacasse L, Patin D, Levivier M. Stereotactic Gamma Knife Radiosurgery for Extracranial Arteriovenous Malformations. Stereotact Funct Neurosurg. 2020;98(6):424-431. doi: 10.1159/000509753. **IF 2.04***

[10] Grassner L, Petr O, Warner FM, *Dedeciusova M*, Mathis AM, Pinggera D, Gsellmann S, Meiners LC, Freigang S, Mokry M, Resch A, Kretschmer T, Rossmann T, Navarro FR, Gruber A, Spendel M, Winkler PA, Marhold F, Sherif C, Wais JP, Rössler K, Pfisterer W, Mühlbauer M, Trivik-Barrientos FA, Rath S, Voldrich R, Krska L, Lipina R, Kerekanic M, Fiedler J, Kasik P, Priban V, Tichy M, Krupa P, Cesak T, Kroupa R, Callo A, Haninec P, Pohlodek D, Krahulik D, Sejkorova A, Sames M, Dvorak J, Suchomel P, Tomas R, Klener J, Juran V, Smrcka M, Linzer P, Kaiser M, Hrabovsky D, Jancalek R, Kälin V, Bozinov O, Niggli C, Serra C, Guatta R, Kuhlen DE, Wanderer S, Marbacher S, Lavé A, Schaller K, Esculier C, Raabe A, Kramer JLK, Thomé C, Netuka D. **Trends and outcomes for non-elective neurosurgical procedures in Central Europe during the COVID-19 pandemic.** Sci Rep. 2021 Mar 17;11(1):6171. doi: 10.1038/s41598-021-85526-6. **IF 4.379**

[11] Tuleasca C, *Dedeciusova M*, Negretti L, Daniel RT, Levivier M. Letter to the Editor. **Stereotactic Gamma Knife radiosurgery for rare pituitary oncocytoma.** J Neurosurg. 2019 Oct 25;1-2. doi: 10.3171/2019.7.JNS191784. **IF 3.968**

[12] Tuleasca C, *Dedeciusova M*, Tarabay A, Levivier M. **Acute and subacute sensorineural hearing loss after radiosurgery for vestibular schwannomas: Avoiding what is avoidable!** J Neurol Sci. 2019 Jun 15;401:72-74. doi: 10.1016/j.jns.2019.04.025. **IF 3.086**

[13] *Dedeciusová M*, Tyll T, Beneš V, Netuka D. **Subdural empyema case report of a rare disease with a high mortality.** Rozhl Chir. 2018 Spring;97(6):279-285. **IF 0.22**

[14] Constantin Tuleasca MD, PhD, *Michaela Dedeciusova, MD*, Jean Régis, MD, Marc Levivier, MD, PhD. **Chapter 33. Movement Disorders.** Antonio Meola, MD, PhD (Editor), Steven D. Chang, MD (Editor). **Stereotactic Radiosurgery (SRS): Procedure, Results and Risks (2 Volume Set).** Series: Neuroscience Research Progress. BISAC: MED080000

Souhrnný IF: **25,839**

Souhrnný IF článků, ve kterých jsem 1. autorkou: **9,333**