
МЕДИЦИНА

УДК 616–08–06:616–08–059:616.831

НЕПОСРЕДСТВЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОГО ЛЕЧЕНИЯ ОНКОЛОГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ С ОДИНОЧНЫМ И ОЛИГОМЕТАСТАТИЧЕСКИМ ПОРАЖЕНИЕМ ГОЛОВНОГО МОЗГА

© 2005 г. К.Г. Айрапетов

The paper presents a principally novel pathogenic approach in postoperative treatment of oncologic patients with solitary and oligometastatic affliction of brain based on the principle of differentiated successive application of biotherapeutic methods on autologous media of the body. Postoperative application of methods of local and multi-component autobiotherapy allows to preserve positive result of operation mainly due to reduction of the risk of progressing of cerebral metastatic disease.

Существенный прогресс в области хирургического лечения нейроонкологических больных позволил реально увеличить продолжительность жизни и ее качество у больных с церебральными метастазами [1], но данный факт, в свою очередь, способствовал возникновению другой важной проблемы. Речь идет о том, что остается неясным вопрос, как в послеоперационном периоде продолжать лечить онкологических больных с церебральными метастазами, более половины из которых имеют генерализованный опухолевый процесс, чтобы увеличить продолжительность их жизни и ее качество.

Новый подход в адьювантном лечении онкологических больных с церебральными метастазами, который предлагаем мы, является принципиально иным и весьма оригинальным. Основная его особенность состоит в патогенетической направленности лечебного воздействия, в связи с чем особенно актуальным представляется внедрение в нейроонкологическую клинику *принципа последовательного дифференцированного применения методов биотерапии на основе аутологичных естественных жидких сред организма*.

В исследование было включено 60 онкологических больных, страдающих злокачественными опухолями различных локализаций, у которых впервые с помощью РКТ/МРТ-исследования было выявлено одиночное или олигометастатическое (не более 3 очагов) поражение головного мозга.

Всем больным первым этапом лечения в отделении нейрохирургии РНИОИ была выполнена циторедуктивная операция в объеме краниотомии с максимально возможным удалением опухоли в пределах видимых здоровых тканей.

Стратегия послеоперационного лечения состояла в следующем. С целью эффективного воздействия на локальный и локо-регионарный компоненты церебральной метастатической болезни второй этап лечения начинали с адьювантной интратекальной терапии по разработанной нами методики – аутоликворохимиогормонотерапии (АЛХГТ) с введением смеси цитостатика метотрексата и гормона гидрокортизона (всего проводили 3 курса). С целью эффективного разнонаправленного воздействия на генерализованный компонент онкозаболевания и сохранения защитно-регуляторных механизмов противоопухолевой резистентности одновременно с проведением АЛХГТ начинали курсы системной многокомпонентной аутобиотерапии (СМАБТ) с введением производных нитрозоэтилмочевины на аутоплазме, остальных цитостатиков – на аутологичной кровяной клеточной взвеси и цельной аутокрови (всего проводили от 3 до 5 курсов).

По способам адьювантной аутобиотерапии больные были разделены на 2 группы сравнения. В группе «А» (36 человек) больным последовательно проводили курсы АЛХГТ и СМАБТ, больные группы «Б» (24 человека) подвергались только СМАБТ без интратекальной терапии.

Нейроонкологический мониторинг в сравниваемых группах больных проводился регулярно на этапах лечения и после его окончания, включал в себя динамический неврологический и общесоматический осмотр, РКТ-исследование головного мозга и ряд других общеизвестных инструментальных методов исследования.

Сравнительный анализ показал, что общие непосредственные результаты адьювантной терапии оказались лучше в группе «А», где больные помимо многокомпонентной аутобиотерапии получали курсы локальной химиогормонотерапии на аутологичном ликворе. Такой эффект выражался, прежде всего, в наличии низкой частоты прогрессирования онкологического заболевания – 6,9 % ($p = 0,08$) (табл. 1).

Более детальный сравнительный анализ показал, что у нейроонкобольных группы «А» с помощью разработанного нами дифференцированного комплексного лечения удается снизить частоту прогрессирования первичного опухолевого процесса (антиметастатический эффект) в почти в 5 раз (5,6 % против 25) ($p = 0,031$) (табл. 1).

Учитывая, что большая часть больных обеих групп на момент начала адьювантной терапии имела излеченный ранее первичный очаг, мы посчитали целесообразным оценить результат лечения первичного опухолевого процесса путем сравнения критерия «ремиссия + стабилизация». Следует отметить, что у больных группы «А», которым проводилась сочетанная адьювантная аутобиотерапия, была достигнута достоверно более высокая частота критерия «ремиссия+стабилизация» (94,4 % против 75) ($p = 0,029$).

Изучение воздействия разработанного нами разнонаправленного адьювантного комплексного патогенетического лечения на активность це-

реберальной метастатической болезни показало, что у больных группы «А» в отличие от пациентов, которые дополнительно не подвергались локальной аутобиотерапии, частота ремиссии доминировала на 26,3 % (80,5 % против 54,2) ($p = 0,03$), а частота прогрессирования со стороны ЦНС оказалась меньше в 5 раз (8,3 % против 41,7) ($p < 0,002$) (табл. 1).

Таблица 1

**Сравнительная оценка непосредственных результатов
адьювантной терапии у онкологических больных с одиночным
и олигометастатическим поражением головного мозга**

Активность процесса		Группа «А», n = 36			Группа «Б», n = 24			Всего, n = 60					
		Число случаев											
		абс.	%		абс.	%		абс.	%				
Активность первичного опухолевого процесса		16	44,4 ± 8,2	94,4 ± 8,2* (p = 0,029)	8	33,3 ± 9,5	75,0 ± 9,8	24	40,0 ± 6,3				
Ремиссия (регресс опухолевых очагов >50 %)													
Стабилизация		18	50,0 ± 8,3		10	41,7 ± 10,0		28	46,7 ± 6,4				
Прогрессирование		2	5,6 ± 3,9* (p = 0,031)		6	25,0 ± 8,8		8	13,3 ± 4,3				
Всего		36	100		24	100		60	100				
Активность церебральной метаста- тической болезни		29	80,5 ± 6,5* (p = 0,03)		13	54,2 ± 10,1		42	70,0 ± 5,9				
Ремиссия (сохранение полного отсутствия опухоли после тотального удаления)													
Стабилизация (в случаях субтотального удаления)		4	11,1±5,2		1	4,2 ± 4,0		5	8,3 ± 3,5				
Прогрессирование		3	8,3 ± 4,5* (p < 0,002)		10	41,7 ± 10,0		13	21,7 ± 5,3				
рецидив	диссеминация	2	1	66,7	33,7	8	2	80	20	10	3	76,9	23,1
Всего		36	100		24	100		60	100				
Итого		45	62,5 ± 8,0** (p = 0,16)		21	43,8 ± 10,1		66	55,0 ± 6,4				
Ремиссия													
Стабилизация		22	30,6 ± 7,7		11	22,9 ± 8,5		33	27,5 ± 5,7				
Прогрессирование		5	6,9 ± 4,2* (p = 0,008)		16	33,3 ± 9,5		21	17,5 ± 4,5				
Всего		72	100		48	100		120	100				

Примечание. * – статистически достоверные отличия между группами ($p < 0,05$); ** – тенденция статистически достоверных отличий между группами ($0,05 < p < 0,1$) (статистически значимое наступление эффекта по Фишеру).

Сравнительный анализ изменения неврологической симптоматики у больных обеих групп в процессе адьювантной комплексной терапии оценивали на этапах наблюдения до начала и после завершения основного лечения.

Если до начала адьювантного лечения распределение неврологических синдромов было практически одинаковым (табл. 2), то после лечения видно, что лучшая динамика отмечается в группе «А», где больные получали локальную и системную аутобиотерапию сочетано (табл. 3).

Таблица 2

Характеристика и распределение основных неврологических синдромов у нейроонкологических больных сравниваемых групп до начала адьювантной комплексной терапии (8-е сут после операции)

Синдром	Группа «А», n = 36		Группа «Б», n = 24		Всего, n = 60	
	Число случаев					
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Корковые/психические нарушения:	17	47,2 ± 8,3	11	45,8 ± 10,1	28	46,7 ± 6,4
Общемозговой синдром	34	94,4 ± 3,8	22	91,7 ± 5,5	56	93,1 ± 3,3
Менингеальный синдром	9	25,0 ± 7,2	6	25,0 ± 8,8	15	25,0 ± 5,6
Судорожный синдром	10	27,8 ± 7,4	7	29,2 ± 9,2	17	28,3 ± 5,8
Очаговый синдром	32	88,9 ± 5,2	21	87,5 ± 6,7	53	88,3 ± 4,1

Таблица 3

Характеристика и распределение основных неврологических синдромов у нейроонкологических больных сравниваемых групп после окончания адьювантной комплексной терапии

Синдром	Группа «А», n = 36		Группа «Б», n = 24		Всего, n = 60	
	Число случаев					
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Корковые / психические нарушения	8	22,2 ± 6,9** (p = 0,1)	10	41,7 ± 10,0	18	30,0 ± 5,9
Общемозговой синдром	7	19,4 ± 6,6* (p < 0,001)	17	70,8 ± 9,2	24	40,0 ± 6,3
Менингеальный синдром	2	5,6 ± 3,8** (p = 0,16)	4	16,7 ± 7,7	6	10,0 ± 3,8
Судорожный синдром	1	2,8 ± 2,7* (p = 0,02)	5	20,8 ± 8,3	6	10,0 ± 3,8
Очаговый синдром	5	13,9 ± 5,7* (p < 0,001)	14	58,3 ± 10,0	19	31,7 ± 6,0

Примечание. * – статистически достоверные отличия между группами (p < 0,05); ** – тенденции статистически достоверных отличий между группами (0,05 < p < 0,1). Статистически значимое наступление эффекта по критерию Фишера.

В частности, по сравнению с больными группы «Б», которые не подвергались дополнительно послеоперационной локальной аутобиотерапии, у больных группы «А» в динамике лечения достигнуто статистически достоверное снижение частоты общемозгового (19,4 % против 70,8, $p < 0,001$), судорожного (2,8 % против 20,8, $p = 0,02$) и очагового синдромов (13,9 % против 58,3, $p < 0,001$) (табл. 3).

Полученная положительная динамика в неврологическом статусе у больных группы «А», выражающаяся в достоверном уменьшении выраженности ведущих клинических синдромов, указывает на целесообразность включения локальной аутобиотерапии в общую схему комплексного послеоперационного лечения онкологических больных с метастатическим поражением головного мозга.

В процессе проведения различных вариантов адъювантной аутобиотерапии важным представлялось изучить также динамику изменения общесоматического статуса и показателя Карновского – критериев, косвенно отражающих общий уровень качества жизни больных и реакцию их организма на онкологическое заболевание в процессе лечения (табл. 4).

Таблица 4

Динамика изменения общесоматического статуса и показателя Карновского у нейроонкологических больных сравниваемых групп в процессе адъювантной комплексной терапии

Группа больных	Этап лечения	Общесоматический статус по ECOG-ВОЗ, средний балл	Показатель Карновского, среднее значение, %
Группа «А», n = 36	До лечения	2,53±0,13** ($p = 0,061$)	52,8 ± 2,54** ($p = 0,12$)
	После лечения	2,1±0,1* ($p < 0,02$)	63,3 ± 3,12* ($p < 0,02$)
Группа «Б», n = 24	До лечения	2,17 ± 0,14	58,3 ± 2,46
	После лечения	2,2 ± 0,14	61,2 ± 2,9

Примечание: * – статистически достоверные отличия между подгруппами после лечения ($p < 0,02$); ** – тенденция статистически значимого отличия между подгруппами по исходным показателям ($0,05 < p < 0,1$). Различия по критерию Стьюдента для зависимых выборок

Исходный общесоматический статус больных в исследуемых подгруппах составлял в среднем 2,3 балла и соответствовал исходному показателю Карновского, равному 55,5 %, что означало отсутствие способности к нормальной деятельности и выполнению какой-либо повседневной работы, хотя пациенты могли себя обслуживать и проводили в постели не более 50 % времени, но нуждались в значительной помощи и медицинском обслуживании.

Судя по исходным показателям Карновского и общесоматического статуса, до лечения имела место тенденция более низких значений по

указанным показателям у больных группы «А» ($p = 0,12$ и $p = 0,061$ соответственно) в отличие от группы «Б», что говорит о более неблагоприятном лечебном прогнозе для нейроонкобольных первой подгруппы (табл. 4).

Несмотря на это, в динамике адьювантной аутобиотерапии достоверная позитивная динамика по указанным показателям наблюдалась только у больных группы «А», которым проводилось дифференцированное патогенетическое лечение с применением локальной и многокомпонентной аутобиотерапии (табл. 4). В группе «Б», где послеоперационное лечение заключалось лишь в проведении многокомпонентной аутобиотерапии, достоверных различий изменения показателя Карновского и общесоматического статуса получено не было.

Полученные достоверные различия в обеих группах представляются весьма интересными и доказывают целесообразность внедрения разнонаправленного патогенетического подхода в схему комплексного лечения онкологических больных с метастатическим поражением головного мозга.

Мы полагаем, что более благоприятные результаты лечения, которые удалось достичь у больных группы «А», объясняются введением в схему лечения нового метода послеоперационной интратекальной терапии – аутоликворохимиогормонотерапии.

Разработка нового метода аутоликворохимиогормонотерапии для лечения онкологических больных, страдающих метастатическим раком мозга, преследовала цель эффективного воздействия не только на резидуальную церебральную метастатическую болезнь, но и посредством центральных механизмов нейрогуморальной регуляции – на генерализованный первичный опухолевый процесс. Мы считаем, что, введение как химиопрепарата на собственном ликворе более целесообразно в плане реализации местного пролонгированного цитостатического эффекта и снижения побочного действия лекарства, так и гормона на аутоликворе более предпочтительно для его «презентации» высшим нейроинтегративным центрам.

Литература

1. Мартынов Б.В., Гайдар Б.В., Щиголев Ю.С., Труфанов Г.Е. // Практическая нейрохирургия: Руководство для врачей. СПб., 2002. С. 476–485.