

3. *Bokemeyer C. et al.* UICC Symposium on testicular cancer. Tübingen/FRG, 1999.
4. *Looijenga L.H.J., Oosterhuis J.W.* Pathogenesis of testicular germ cell tumors // *Rev Reproduction*. 1999. № 4. P. 90–100.
5. *Сидоренко Ю.С.* Авт.с. № 940379 от 23.02.1982 г. (Способ лечения рака). Б.И., 1982. № 7.

*Ростовский научно-исследовательский онкологический институт*

*11 июля 2005 г.*

УДК 615-032.7:616.82-006.04

## **НОВЫЙ СПОСОБ ИНТРАТЕКАЛЬНОЙ ХИМИОТЕРАПИИ НА АУТОЛИКВОРЕ ОПУХОЛЕЙ СПИННОГО МОЗГА**

© 2005 г. *Ю.С. Сидоренко, С.В. Григоров, Д.П. Атмачиди*

The paper describes application of method of prolonged intrathecal chemotherapy on autoliquor in 9 patients with malignant tumours of spinal marrow (7 men and 2 women).

За более чем столетнюю историю нейрохирургии накоплен значительный опыт в диагностике и лечении опухолей спинного мозга (ОСМ). Значительную роль в развитии учения об ОСМ сыграли работы XX в. К. Броун-Секара, Ч. Шеррингтона, Дж. Бабинского, в которых рассмотрены неврологические и физиологические аспекты этой проблемы.

Опухоли спинного мозга одинаково часто встречаются у мужчин и женщин, в возрасте от 10 до 15 лет – 4–5 % случаев, до 10 лет и старше 70 лет – 11,5, наиболее часто они встречаются в возрасте 30–40 лет – 19–20 %. Частота ОСМ составляет до 3 % от числа всех новообразований ЦНС, из них до 18 составляют злокачественные опухоли, в структуре которых до 80 % – интрамедуллярных опухолей, в том числе глиом и эпендимом, на долю которых приходится до 12 % всех новообразований спинного мозга.

До настоящего времени ведущая роль в терапии больных с ОСМ принадлежит хирургическому методу лечения. При этом радикально возможно удалить только около 43 % эпендимом, остальные глиомы (глиобластомы, астроцитомы) радикально практически не удаляют. Исходы хирургического лечения опухолей спинного мозга лучше при их экстрамедуллярной локализации. Послеоперационная дистанционная гамма-терапия в комплексном лечении опухолей спинного мозга носит симптоматический характер [1]. В качестве самостоятельного лечения она рассматривается как паллиативная при противопоказаниях к оперативному вмешательству.

Химиотерапия как метод лечения опухолей спинного мозга стал рассматриваться только в течение последних 15–20 лет. В России до настоящего времени химиотерапия остается малоосвоенным и неубедительным терапевтическим методом для большинства врачей, имеющих отношение к лечению больных с опухолями головного и спинного мозга. Связано это с тем, что организационно нейроонкологические больные являются, как

правило, пациентами нейрохирургических клиник и не наблюдаются собственно онкологами, которые в свою очередь не специализированы в неврологии и нейрохирургии.

Общепринятым методом лечения опухолей центральной нервной системы является введение цитостатиков внутривенно по известным методикам, а также внутриартериальное (интракаротидное) введение циклофосфана (2000 мг за 62 мин), АСNU(нидран) (2 мг/кг). Недостатками способов является высокая токсичность химиотерапии: головные боли, тошнота, рвота и пр. [2].

Адювантная внутрисосудистая химиотерапия в комбинации или в сочетании с лучевой терапией, по данным большинства современных исследований, значительно улучшает результаты лечения, хотя разница между выживаемостью в контрольных и терапевтических группах порой незначительна. Этот факт привел к необходимости, помимо разработки различных комбинаций химиопрепаратов, исследовать и различные пути их введения. Применяется способ эндолюмбального введения химиопрепаратов при внутримозговых злокачественных опухолях [2]. Способ включает эндолюмбальное введение химиопрепарата: метотрексат 0,25 мг/кг массы тела больного, на курс 120–180 мг; начало – с 7–10 дня после операции, т.е. путем многократных пункций (5–7 введений через день). Недостатком данного способа является низкая эффективность и высокая токсичность эндолюмбального введения метотрексата при внутримозговых злокачественных опухолях.

За последние 20 лет в доступной нам литературе мы встретили единичные упоминания об интратекальной химиотерапии при опухолях ЦНС [3, 4].

В Ростовском научно-исследовательском онкологическом институте для решения проблемы лечения опухолей различных локализаций разработаны новые методы введения специфических лекарственных препаратов. С 1982 г. здесь разрабатываются и широко внедряются в лечение злокачественных опухолей различных локализаций оригинальные аутобио-терапевтические методы воздействия на опухолевую болезнь, основанные на введении химиопрепаратов на естественных средах организма (аутогеомо-, аутоплазмо-, аутолимфохимиотерапия и др.).

В 2002 г. Ю.С. Сидоренко была предложена оригинальная методика аутоликворохимиотерапии (АЛХТ) как вариант приобретающей все большую актуальность так называемой «хирургической химиотерапии» [5].

Основные преимущества введения химиопрепаратов в ликворное русло заключаются в возможности обойти гематоэнцефалический барьер и местно создать высокую концентрацию антибластического вещества. При таких способах введения достигается наиболее полная утилизация антибластического агента, тогда как при системном введении значительная часть препаратов дезактивируется в печени и других тканях, а также связывается с белками и клетками крови. Снижается общетоксическое действие цитостатиков, чему способствует также разведение цитостатика в соб-

ственной биологической среде (аутоликворе) с инкубацией, что индивидуализирует характер химиотерапии.

В отделении опухолей центральной нервной системы РНИОИ разработан способ многократного пролонгированного введения цитостатика через эндолюмбальный катетер с последующими контрольными заборами ликвора для биохимического и иммунологического контроля – аутоликворохимиотерапия (АЛХТ).

В начале применения АЛХТ в качестве антибластического агента, вводимого в ликворное русло использовался метотрексат благодаря своей наименьшей токсичности [6]. Однако, принимая во внимание преобладание среди ОСМ опухолей эпендимарного ряда, наиболее чувствительных к препаратам нитрозометилмочевины [7], для лечения ОСМ стал использоваться нидран (ACNU).

С сентября 2002 г. проведено от 1 до 4 курсов АЛХТ 9 больным со злокачественными опухолями спинного мозга (7 мужчинам и 2 женщинам). Средний возраст этих больных составил 36 лет. По морфологической структуре преобладали анапластические эпендимомы (7 случаев), в двух случаях – анапластическая шваннома. В послеоперационном периоде больным осуществляли люмбальную пункцию иглой Туохи, катетеризировали субарахноидальное пространство, забирали 10 мл ликвора, инкубировали ликвор с химиопрепаратом (ACNU, нидран) в количестве 5 мг *in vitro* при температуре 38 °С в течение 30 мин и вводили через катетер в субарахноидальное пространство. Процедуру осуществляли дважды с промежутком в 7 дней. Контроль за эффективностью проводимой терапии осуществляли с помощью нейрохирургического диагностического комплекса, включающего компьютерную и магнитно-резонансную томографию спинного мозга, оценки клинического и неврологического статуса больного, а также изучения клинико-биохимических показателей крови и ликвора. Полный или частичный ответ на АЛХТ отмечался в 6 случаях, ремиссия – в 3, прогрессирования заболевания не отмечалось. Токсических осложнений при АЛХТ не было. При оценке общего состояния больных до и после лечения по шкале Карновского и ECOG-ВОЗ у 80 % больных, получавших АЛХТ, выявлено улучшение общесоматического статуса (среднее значение до лечения – 60 %, после лечения – 70).

Значительное снижение (минимизация) дозы химиопрепарата, ведение его непосредственно в субарахноидальное пространство, минуя гематоэнцефалический барьер, использование инкубации с аутоликвором позволяют добиться повышения эффективности и снижения токсичности лечения злокачественных опухолей спинного мозга.

Для демонстрации эффективности пролонгированной интратекальной аутоликворохимиотерапии злокачественных опухолей спинного мозга приводится следующий клинический пример:

Больной Н.А. Б-ев, 35 лет, история болезни 7944/о. Поступил в отд. ОЦНС РНИОИ 26.03.03 г. с диагнозом: анапластическая эпендимома кон-

ского хвоста, состояние после гемиламинэктомии L<sub>II</sub>–L<sub>IV</sub> с частичным удалением опухоли (23.04.02 г. РГМУ, г/а № 815-3154). Состояние после курса ДГТ СОД 40 Гр (05–06.02 г. РНИОИ). На РКТ пояснично-крестцового отдела позвоночника от 14.03.03 г.: к дефекту правой полудужки L<sub>III</sub> позвонка со стороны позвоночного канала прилегает объемное образование размерами 4×1,5×1,7 см протяженностью до L<sub>IV</sub> позвонка. Заключение: КТ признаки пролиферативного роста анапластической эпендимомы конского хвоста. С 26.03.03 по 06.10.03 г. в отделении ОЧНС РНИОИ проведено 4 курса аутоликворохимиотерапии с ACNU в суммарной дозе 40 мг, при проведении аутоликворохимиотерапии побочных явлений и проявлений токсичности химиопрепарата (головные боли, тошнота, рвота) не отмечено. На РКТ пояснично-крестцового отдела позвоночника от 30.03.04 г. данных за опухоль конского хвоста нет.

Таким образом, применение описанного способа химиотерапии больных ОСМ методом пролонгированной интратекальной аутоликворохимиотерапии нидраном (ACNU) позволяет уменьшить размеры опухоли спинного мозга вплоть до полной ее элиминации, снизить токсичность, частоту побочных эффектов и тем самым повысить эффективность химиотерапии.

### Литература

1. Гайдар Б.В. Практическая нейрохирургия. СПб., 2002. С. 492.
2. Земская А.Г. Мультиформные глиобластомы головного мозга. Л., 1976. С. 178.
3. Khan R.B., Marshman K.C., Mulhern R.K. // J. Child Neurol. 2003. Jun. 18(6) P. 397–400.
4. Lustig R.H. et al. // J. Clin. Endocrinol Metab. 2003. Feb. 88(2) P. 611–616.
5. Сидоренко Ю.С. Аутомиело- и аутоликворохимиотерапия новообразований ЦНС и других злокачественных опухолей. Ростов н/Д, 2004. С. 131.
6. Соснов Ю.Д. Нейрохирургия. 1984. № 14. С. 69–72.

Ростовский научно-исследовательский онкологический институт

25 июля 2005 г.

УДК 616-06-07:616.81:615-032.7

## МОНИТОРИНГ УРОВНЕЙ БЕЛКА И КАЛЬЦИЯ СПИННОМОЗГОВОЙ ЖИДКОСТИ С ЦЕЛЬЮ ИНДИВИДУАЛИЗАЦИИ ИНТРАТЕКАЛЬНОЙ ХИМИОТЕРАПИИ НЕЙРООНКОЛОГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ

© 2005 г. Ю.С. Сидоренко, С.В. Григоров, Д.П. Атмачиди

With the aim of improving results of treatment of patients with tumours of central nervous system we worked out and applied the method of prolonged intrathecal chemotherapy on autoliquor to individualize the dose of the administered cytostatic by the changes of albumin and calcium levels of cerebrospinal liquor and clinical dynamics after administration of "test-dose".

Частота заболеваемости первичными опухолями головного мозга (ОГМ) достигает 14 на 100 000 человек населения и составляет 1,8–2,5 %