

Веевник Д.П.¹, Федулов А.С.², Боровский А.А.², Шамкалович А.В.², Юркштович Т.Л.³,
Юркштович Н.К.³

¹ Городская клиническая больница скорой медицинской помощи, Минск, Беларусь

² Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Беларусь

³ Белорусский государственный университет, Минск, Беларусь

Veevnik D.¹, Fedulov A.², Borovski A.², Shamkalovich A.², Yurkshtovich T.³, Yurkshtovich N.³

¹ Minsk City Emergency Hospital, Minsk, Belarus

² Belarussian State Medical University, Minsk, Belarus

³ Belarussian State University, Minsk, Belarus

Применение локальной химиотерапии при злокачественных опухолях головного мозга. Часть 1. Особенности нейрохирургической интервенции и течения послеоперационного периода у пациентов с опухолями головного мозга в условиях локальной химиотерапии

Application of local chemotherapy in malignant brain tumors. Part 1. Features neurosurgical intervention and postoperative period in patients with brain tumors in a local chemotherapy

Резюме

Проведена оценка клинического течения послеоперационного периода у пациентов с нейроэпителиальными опухолями головного мозга при применении интраоперационной локальной химиотерапии (иЛХТ) препаратом темодекс, который представляет собой противоопухолевое лекарственное средство темозоломид, иммобилизованное на высокозамещенном фосфате декстрана.

Проанализированы клинические проявления и особенности раннего послеоперационного периода в зависимости от радикальности резекции опухоли, ее локализации и распространенности. Изучены осложнения и причины летальности у пациентов, подвергнутых стандартному оперативному вмешательству и иЛХТ.

Показано, что частота и характер осложнений при применении темодекса не отличались от таковых в контрольной группе.

В ответ на иЛХТ не было выявлено сколько-нибудь выраженного общетоксического, нейротоксического и нефротоксического действия. Имевшее место транзиторное повышение уровня печеночных трансаминаз не потребовало медикаментозной коррекции и возвращалось к референтным значениям через 3–6 мес. после вмешательства.

Общетоксического воздействия темодекса выявлено не было, в ответ на локальную химиотерапию отмечалась реактивная преходящая активация ферментных систем печени.

Установлено, что тяжесть состояния пациентов в раннем послеоперационном периоде определялась локализацией, распространенностью и объемом опухоли, радикальностью удаления опухолевого очага в условиях локальной химиотерапии.

Выявлено, что лучших результатов в лечении в виде компенсированного состояния удалось добиться у пациентов, подвергнутых иЛХТ после тотального/субтотального удаления опухолей конвексимальной распространенности.

Ключевые слова: первичные нейроэпителиальные опухоли головного мозга, интраоперационная локальная химиотерапия, темозоломид, темодекс, безопасность, переносимость.

Abstract

The evaluation of the clinical course of postoperative period in patients with neuroepithelial tumors of the brain when using intraoperative local chemotherapy (iLCT) preparation temodeks, which is the antitumor drug temozolomide immobilized on highly substituted dextran phosphate.

We analyzed the clinical manifestations and characteristics of the early postoperative period, depending on the radical resection of the tumor, its localization and prevalence. Studied the causes of complications and mortality in patients undergoing standard surgery and iLCT.

It is shown that the incidence and nature of complications in the application of temodeks does not differ from those in the control group.

In response to iLCT did not reveal any pronounced systemic toxicity, neurotoxicity and nephrotoxicity. Occurring transient increase in liver enzymes do not require medical correction and return to the reference value in 3–6 months after the intervention.

General toxic effects temodeks have been identified in response to local chemotherapy marked the reactive transient activation of enzyme systems of the liver.

It was found that the severity of the patients in the early postoperative period was determined localization, prevalence and volume of the tumor radical removal of the tumor focus in terms of local chemotherapy.

It was found that the best results in the treatment of a compensated state was achieved in patients undergoing iLCT after total/subtotal tumor removal convexital prevalence.

Keywords: primary neuroepithelial brain tumors, intraoperative local chemotherapy, temozolomide, temodeks, security, tolerability.

ВВЕДЕНИЕ

Современные технологии лечения первичных (нейроэпителиальных) опухолей головного мозга (ОГМ) базируются на облигатном выполнении хирургического этапа – максимально возможном удалении объемного образования с минимальным повреждением окружающей ткани мозга и с последующим химио/радиотерапевтическим воздействием на резидуальную часть опухоли [5].

Несмотря на постоянное совершенствование хирургии удаления ОГМ, использование указанных лечебных опций, сохраняется низкая выживаемость,

высокая смертность и инвалидизация пациентов, особенно при опухолях высокой степени злокачественности [1, 4], в том числе среди социально-активной популяции [8, 11, 12].

Сказанное делает очевидным необходимость совершенствования существующих и разработку новых технологий лечения пациентов данной группы [2, 3, 6, 7, 9, 10].

Совместная инновационная разработка белорусских ученых-химиков и нейрохирургов, выполненная при финансовой поддержке ГКНТ и Минздрава РБ и начатая в 2005 г., завершилась в 2013 г. рандомизированными клиническими исследованиями и регистрацией лекарственного средства темодекс для интраоперационной локальной химиотерапии (№ Госрегистрации 14/12/2324 от 23.12.2014).

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Изучить особенности ведения пациентов с нейроэпителиальными опухолями в условиях локальной химиотерапии препаратом темодекс.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование проведено в рамках клинических испытаний лекарственного средства (ЛС) темодекс, утвержденных приказом Министерства здравоохранения РБ № 01–03–04/6042 от 04.07.2012.

Дизайн исследования: открытое, контролируемое, проспективное, рандомизированное, с параллельными группами.

В исследование рекрутировано 136 пациентов с первично-мозговыми опухолями, находившихся на лечении в нейрохирургическом отделении УЗ «ГК БСМП» в период с 2010 по 2013 гг.

Пациентам контрольной группы выполнялась только резекция опухолевого образования, пациентам основной группы дополнительно была проведена интраоперационная локальная химиотерапия (иЛХТ) лекарственным средством темодекс.

Наблюдение за пациентами проводили в условиях стационара до момента выписки – 12–14 сут. после операции.

На всех этапах пребывания в нейрохирургическом отделении пациенты получали комплексное лечение в соответствии с действующими протоколами.

После выписки пациенты как контрольной, так и основной групп проходили курс лучевой и химиотерапии по месту жительства согласно протоколам Министерства здравоохранения РБ (60 Грс ежедневным приемом препарата темозоломид в дозе 75 мг/м² внутрь, через 3–4 недели после завершения химиолучевой терапии проводились курсы химиотерапии индивидуализированными циклами с дозой темозоломида 150–200 мг/м² внутрь в течение 5 дней).

При наличии в процессе мониторинга пациентов клинико-нейровизуализационных признаков продолженного роста опухоли повторные оперативные вмешательства выполнялись в условиях нейрохирургического отделения УЗ «ГК БСМП».

Критерии включения в исследование: возраст старше 18 лет, верификация опухолевого образования по данным нейровизуализации (магнитно-резонансная томография/рентгеновская компьютерная томография (МРТ/РКТ))

супратенториальной локализации, отсутствие соматической патологии в стадии декомпенсации, качество жизни по шкале Карнофского (ШК) не ниже 40% и системе ECOG-ВОЗ 3 балла на момент выполнения операции. При этом, согласно ШК, компенсированным считалось состояние пациента, оцениваемое в диапазоне 100–80%, по шкале ECOG-ВОЗ 0–1, субкомпенсированным – 70–60%, ECOG-ВОЗ 2; декомпенсации – ШК 50–40% и ECOG-ВОЗ – 3 соответственно.

Формирование групп исследования осуществлялось методом случайного выбора с использованием таблиц случайных чисел.

Клинико-демографическая характеристика включенных в итоговый анализ пациентов представлена в табл. 1.

Как видно, наиболее часто (до 80% в обеих когортах) внутримозговые опухоли встречались в возрасте от 41 до 70 лет как у мужчин, так и у женщин обеих групп.

По возрастно-половым признакам группы были сопоставимы ($\chi^2=6,5$; $p>0,05$).

Так, в основной группе мужчины составили 51,3% (21 человек), женщины – 48,7% (20 человек), в контрольной – 39,0% (37 человек) и 61,0% (58 человек) соответственно. Медиана возраста пациентов основной и контрольной групп составила $57\pm 1,69$ и $53\pm 1,25$ соответственно.

Таблица 1
Распределение пациентов основной и контрольной групп по возрасту и полу, % (абс.)

Возраст, лет	Основная группа			Контрольная группа		
	Мужчины, n=21	Женщины, n=20	Всего, n=41	Мужчины, n=37	Женщины, n=58	Всего, n=95
21–30	2,4 (1)	0,0 (0)	2,4 (1)	1,1 (1)	3,1 (3)	4,2 (4)
31–40	4,9 (2)	0,0 (0)	4,9 (2)	6,3 (6)	8,4 (8)	14,7 (14)
41–50	12,2 (5)	7,3 (3)	19,5 (8)	10,5 (10)	9,5 (9)	20,0 (19)
51–60	4,9 (2)	19,5 (8)	24,4 (10)	12,6 (12)	19,0 (18)	31,6 (30)
61–70	22,0 (9)	14,6 (6)	36,6 (15)	5,3 (5)	14,7 (14)	20,0 (19)
>70	4,9 (2)	7,3 (3)	12,2 (5)	3,2 (3)	6,3 (6)	9,5 (9)

Распределение пациентов в зависимости от степени злокачественности/морфологического строения опухоли представлено в табл. 2.

Таблица 2
Распределение пациентов в зависимости от степени злокачественности/морфологического строения опухоли, % (абс.)

Патоморфология и степень злокачественности опухолей (G _I –G _{IV})	Основная группа, n=41	Контрольная группа, n=95
Пилоцитарная астроцитомы	G _I 0,0 (0)	1,0 (1)
Фибриллярная астроцитомы	G _{II} 9,8 (4)	7,4 (7)
Олигодендроглиомы	G _{II} 7,3 (3)	3,2 (3)
Олигоастроцитомы	G _{II} 0,0 (0)	2,1 (2)
Анапластическая астроцитомы	G _{III} 2,4 (1)	8,4 (8)
Глиобластома	G _{IV} 80,5 (33)	77,9 (74)

Примечание: G_n – степень злокачественности опухолей ЦНС (по классификации ВОЗ, 2007 г.).

У 17,1% (7 чел.) пациентов основной группы и 13,7% (13 чел.) – контрольной верифицированы низко злокачественные медленно растущие, так называемые

Low-grade (G_{I-II}) опухоли, представленные астроцитомами и олигодендроглиомами. У 82,9% (34) пациентов основной группы и 86,3% (82) – контрольной опухоль относилась к высоко злокачественным, быстро растущим High-grade (G_{III-IV}). Как видно из табл. 2, в обеих группах преобладали пациенты с глиобластомами.

В табл. 3 представлено распределение пациентов в зависимости от распространенности опухоли по отношению к различным компартаментам мозга.

Таблица 3
Распространенность супратенториальных объемных образований, % (абс.)

Вариант распространенности	Основная группа, n=41	Контрольная группа, n=95
Субкортикальная (конвекситальная)	63,4 (26)	48,4 (46)
Паравентрикулярная	22,0 (9)	27,4 (26)
Медиобазальная	14,6 (6)	24,2 (23)

Из табл. 3 следует, что в обеих группах преобладали опухоли субкортикальной (конвекситальной) распространенности, достоверных различий в группах по данному признаку не было.

Технология интраоперационной локальной химиотерапии.

1. Препарат темодекс [фармакопейная статья предприятия РБ 2028–14, регистрационное удостоверение № 14/12/2324 от 23.12.2014] представляет собой субстанцию темозоломида (ТЗ) (фармакопейная статья предприятия РБ 1624–11, регистрационное удостоверение № 11/11/1929 от 02.11.2011), иммобилизованную на матрице, в качестве которой используется высокозамещенный фосфат декстрана (ВЗФД) (патент РБ № 15136 и патент РФ № 2455007). ТЗ и ВЗФД синтезированы в УНП РУП «Унитехпром БГУ». Для клинических испытаний готовую лекарственную форму предоставлял РУП «Белмедпрепараты». Фармакодинамические (цитостатические/циторедуктивные) свойства темодекса базируются на иммобилизации темодозоламида на гелеобразующем высокозамещенном фосфате декстрана и распределении его в пространственной решетке геля за счет донорско-акцепторных взаимодействий. Такое строение препарата обеспечивает пролонгированное воздействие цитостатика на резидуальную опухолевую ткань.
2. Предоперационное планирование резекции ОГМ проводилось по данным МРТ с внутривенным контрастным усилением препаратом омнискан в дозе 20,0 мл. Для доступа к объемному образованию выполнялась краниотомия. За 30 мин до окончания основного этапа (резекция опухоли) в условиях операционной (ex tempore) готовили химиопрепарат для интраоперационной ЛХТ. С этой целью к содержимому флакона препарата темодекс, предварительно эвакуированному в стерильную емкость, добавляли 12 мл стерильной воды для инъекции. В результате препарат принимал гелевую консистенцию, которая в конечном объеме составляла 25–30 см³. После тщательного гемостаза в сформировавшуюся полость укладывали препарат в виде геля с конечной концентрацией действующего вещества (ТЗ) – 100 мг. Твердая мозговая оболочка ушивалась наглухо. В некоторых случаях в ней формировался достаточно большой дефект, который устранялся пластикой с использованием надкостницы. После пластики дефекта костный лоскут укладывался на место. Средняя общая продолжительность операции в условиях ЛХТ темодексом составила 197,8±5,98 мин; в контрольной группе – 183,4±3,85 мин (p<0,05).

Степень радикальности удаления ОГМ оценивалась хирургом визуально во время операции и в послеоперационном периоде по данным МРТ/РКТ головного мозга через 48–72 часа. Основным критерием степени радикальности было процентное соотношение объемов опухоли до и после операции. За полную (тотальную) резекцию опухоли принято удаление 95–100% объемного образования, за субтотальную – более 75–95%, менее 75% – частичное.

В табл. 4 представлены результаты радикальности удаления глиом головного мозга в зависимости от распространенности процесса.

Таблица 4
Радикальность удаления супратенториальных объемных образований в зависимости от распространенности, % (абс.)

Вариант распространенности	Радикальность удаления					
	Тотальное		Субтотальное		Частичное	
	ОГ	КГ	ОГ	КГ	ОГ	КГ
Конвекситальное (субкортикальное)	48,8 (20)	35,8 (34)	14,6 (6)	12,6 (12)	0,0 (0)	0,0 (0)
Медиобазальное	2,4 (1)	4,2 (4)	7,3 (3)	7,4 (7)	4,9 (2)	12,6 (12)
Паравентрикулярное	9,8 (4)	13,7 (13)	4,9 (2)	11,6 (11)	7,3 (3)	2,1 (2)
Всего	61,0 (25)	53,7 (51)	26,8 (11)	31,6 (30)	12,2 (5)	14,7 (14)

Примечание: ОГ – основная группа, КГ – контрольная группа.

Тотальное удаление опухоли было выполнено при конвекситальном (субкортикальном) распространении в 48,8% случаев в основной группе и в 35,8% – в контрольной.

У пациентов с паравентрикулярным расположением тотальная резекция произведена в 9,8% и в 13,7% в основной и контрольной группах соответственно. В случаях распространенности опухоли в мозолистое тело, подкорковые ядра при медиобазальном расположении опухоль удалялась частично (табл. 5).

Таблица 5
Степень радикальности удаления супратенториальных объемных образований, % (абс.)

Радикальность удаления	Основная группа, n=41	Контрольная группа, n=95
Тотальное	61,0 (25)	53,7 (51)
Субтотальное	26,8 (11)	31,6 (30)
Частичное	12,2 (5)	14,7 (14)

Согласно представленным данным, большинство ОГМ резецировалось радикально в обеих группах. Различий по данному признаку не было.

Оценка безопасности и переносимости интраоперационной ЛХТ. Программа оценки безопасности проводимой терапии предусматривала исследование характера, частоты и степени выраженности побочных эффектов ЛХТ.

В качестве суррогатных (промежуточных) точек наблюдения в послеоперационном периоде выбраны: динамика статуса пациентов по ШК/ЕСОГ-ВОЗ, гематологические показатели (общий анализ крови, биохимический анализ крови (ОАК, БАК)), анализ ликвора, коагулограмма, частота и характер осложнений.

Всем пациентам до операции, на 2–3-и, 10-е и 20–25-е сут. после операции выполнялся ОАК, БАК, общий анализ мочи, коагулограмма. Пациентам основной группы дополнительно проводился динамический мониторинг показателей ОАК, БАК и коагулограммы, ОАМ через 3, 6 и 12 мес. после операции.

Статистическая обработка. Полученные данные обрабатывали методами описательной, параметрической и непараметрической статистики с использованием пакета прикладных программ Statistica 10.0. Достоверность различия данных, характеризующих качественное распределение признака в исследуемых группах, определяли на основании величины критерия соответствия (χ^2). Величину коэффициента оценивали по таблице значений χ^2 . Число степеней свободы при определении значимости коэффициента соответствия вычисляли по формуле:

$$n^1 = (s - 1) \times (r - 1),$$

где s – число граф;

r – число строк таблицы.

Если полученные данные по результатам распределения не соответствовали условиям применения критерия соответствия, использовали точный критерий Фишера. Результаты исследования считали достоверными, различия между показателями значимыми при вероятности безошибочного прогноза не менее 95,5% ($p < 0,05$).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

У большинства пациентов в обеих группах общемозговая симптоматика (головная боль, тошнота, рвота, головокружение) регрессировала на 2–3-и сут. после операции. Заживление операционной раны происходило первичным натяжением. Длительность пребывания пациентов в стационаре в основной группе составляла $22,3 \pm 0,91$ дня, в контрольной – $24,5 \pm 0,64$ ($p < 0,05$).

Динамика оценки статуса пациентов по ШК и системе ECOG-ВОЗ представлена в табл. 6. Из представленных данных видно, что различий в распределении пациентов по общему состоянию до операции в группах не было. Так, подавляющее большинство из них отвечали критериям компенсированного-субкомпенсированного состояния. На 2-е сут. после операции в обеих группах преобладали пациенты в субкомпенсированном состоянии, но в основной группе доля лиц с компенсированным состоянием была достоверно ниже, а с субкомпенсированным – выше, чем в контрольной. На 10-е сутки в обеих группах отмечалось увеличение количества пациентов с компенсированным состоянием, при этом их доля в основной группе была достоверно выше.

Таблица 6
Динамика клинического статуса пациентов на 2-е и 10-е сут. послеоперационного периода, % (абс.)

Статус пациентов (ШК/ECOG-ВОЗ)	Основная группа, n=41			Контрольная группа, n=95		
	До операции	2 сут.	10 сут.	До операции	2 сут.	10 сут.
Компенсированное, 100–80% / 0–1	56,1 (23)	12,2(5) *	63,4 (26) *	46,3 (44)	29,5 (28)	44,2 (42)
Субкомпенсированное, 70–60% / 2	34,1 (14)	75,6 (31) *	29,3 (12)	43,2 (41)	56,8 (54)	44,2 (42)
Декомпенсированное, 50–40% / 3	9,8 (4)	12,2 (5)	7,3 (3)	10,5 (10)	13,7 (13)	11,6 (11)

Примечание: * – $p < 0,05$.

Результаты лечения в послеоперационном периоде в зависимости от радикальности удаления опухоли и ее распространенности представлены в табл. 7.

Согласно полученным данным, на 2-е сут. после частичной резекции, обусловленной глубинным расположением опухоли, как правило, у пациентов отмечалось декомпенсированное по ШК/ECOG-ВОЗ состояние.

После тотальной и субтотальной резекции в большинстве случаев состояние пациентов было субкомпенсированным (в основной группе – в 75,6% случаев, в контрольной – в 53,6%) и компенсированным (12,2% и 29,4% соответственно).

На 10-е сут. уменьшалось количество случаев декомпенсированного состояния как в основной (с 12,2% до 7,3%), так и в контрольной группе (с 11,6% до 8,4%).

Компенсированное состояние отмечено в основной группе в 63,4% случаев и достоверно чаще – после тотального удаления новообразования, в контрольной – в 44,2%. Субкомпенсированное состояние в основной группе встречалось в 29,3% случаев, в контрольной – в 44,2% случаев.

Таблица 7
Оценка результатов лечения пациентов на 2-е и 10-е сут. послеоперационного периода, % (абс.)

Исследуемый показатель		2-е сут. после операции					
		Основная группа, n=41			Контрольная группа, n=95		
		ШК / ECOG-ВОЗ			ШК / ECOG-ВОЗ		
		40–50/3	60–70/2	80–100/1	40–50/3	60–70/2	80–100/1
Радикальность резекции опухоли	Тотальное	0,0 (0)	48,8 (20)	12,2 (5)	0,0 (0)	34,7 (33)	18,9 (18)
	Субтотальное	0,0 (0)	26,8 (11)	0,0 (0)	2,1 (2)	18,9 (18)	10,5 (10)
	Частичное	12,2 (5)	0,0 (0)	0,0 (0)	11,6 (11)	3,2 (3)	0,0 (0)
Вариант распространенности	Конвексительная	0,0 (0)	53,7 (22) *	9,8 (4)	0,0 (0)	29,5 (28)	18,9 (18)
	Паравентрикулярная	0,0 (0)	19,5 (8)	2,4 (1)	2,1 (2)	14,7 (14)	10,5 (10)
	Медиобазальная	12,2 (5)	2,4 (1)	0,0 (0)	11,6 (11)	12,6 (12)	0,0 (0)
10-е сут. после операции							
Радикальность резекции опухоли	Тотальное	0,0 (0)	12,2 (5)	48,8 (20)*	0,0 (0)	25,3 (24)	28,4 (27)
	Субтотальное	0,0 (0)	12,2 (5)	14,6 (6)	3,2 (3)	12,6 (12)	15,8 (15)
	Частичное	7,3 (3)	4,9 (2)	0,0(0)	8,4 (8)	6,3 (6)	0,0 (0)
Вариант распространенности	Конвексительная	0,0(0)	2,4 (1)	70,0 (25)*	0,0 (0)	11,6 (8)	40,0 (38)
	Паравентрикулярная	0,0 (0)	19,5 (8)	2,4 (1)	0,0 (0)	23,2 (22)	4,2 (4)
	Медиобазальная	7,3 (3)	7,3 (3)	0,0 (0)	11,6 (11)	12,6 (12)	0,0 (0)

Примечание: * – $p < 0,05$.

При конвексительном расположении опухоли на 2-е сут. после операции в основной группе достоверно чаще состояние пациентов было субкомпенсированным, а на 10-е сут. – достоверно чаще соответствовало компенсированному.

Таким образом, анализ одного из суррогатных показателей раннего послеоперационного периода – динамики статуса пациентов по ШК, – компенсированное состояние пациентов выявлено у большинства пациентов как контрольной, так и основной группы после тотального удаления опухолей конвексительной распространенности.

В случае медиобазального расположения опухоли и ассоциированной с ним частичной ее резекцией в обеих исследуемых группах не было пациентов в компенсированном состоянии.

Различий в морфологических показателях крови в дооперационном периоде в исследуемых группах не выявлено. На 2-е и 10-е сут. послеоперационного периода отмечено статистически значимое преходящее снижение уровня гемоглобина и повышение СОЭ у пациентов основной группы по сравнению с контролем. Указанные клиничко-лабораторные показатели принимали референтные значения ко времени выписки пациентов из стационара (20–25-е сут. после операции). В этот же временной интервал в обеих группах в равной степени выраженности прослеживалось повышение количества лейкоцитов со сдвигом лейкоцитарной формулы влево и умеренной лимфоцитопенией, которые также претерпевали положительную динамику к 20–25-м сут. послеоперационного периода.

Различий в показателях БАК в дооперационном периоде между группами не было. К 10-м сут. после операции у пациентов основной группы выявлено статистически значимое, по сравнению с референтными значениями, возрастание уровня АлАТ, который возвращался к нормальным значениям к 3–6 мес. послеоперационного периода.

В показателях коагулограммы не обнаружено значимых различий между исследованными группами и отклонений их от референтных значений.

Осложнения раннего послеоперационного периода выявлены в 9,8% случаев основной и в 12,6% – контрольной группы.

Кровоизлияние в ложе удаленных опухолей наблюдалось у 7,6% пациентов основной и 8,4% – контрольной группы (табл. 8). Объем кровоизлияний (15,0 см³ и 27,0 см³) и их клинические проявления у двух из трех пациентов, получивших ЛХТ, не потребовали ревизии зоны оперативного вмешательства у двух пациентов. Через 3 мес. по данным контрольных МРТ-исследований гематомы полностью регрессировали. У одного пациента через 2 мес. сформировалась послеоперационная киста с жидкостным компонентом объемом 42,0 см³. Это потребовало повторного хирургического вмешательства с целью эвакуации содержимого кисты и ревизии послеоперационной полости. При патоморфологическом исследовании ложа неоплазмы продолженного роста опухоли не наблюдалось.

Таблица 8
Частота и характер осложнений в раннем послеоперационном периоде, % (абс.)

Виды осложнений	Основная группа, n=41	Контрольная группа, n=95
Кровоизлияние в ложе опухоли	7,6 (3)	8,4 (8)
Менингит	2,4 (1)	3,2 (3)
Абсцесс	–	1,1 (1)

Менингит в послеоперационном периоде верифицирован у 2,4% пациентов основной и 3,2% – контрольной группы соответственно. В результате проведенного лечения менингеальный симптомокомплекс регрессировал к 5–7-м сут. от начала заболевания.

В табл. 9 представлены причины летальных исходов пациентов в основной и контрольной группах.

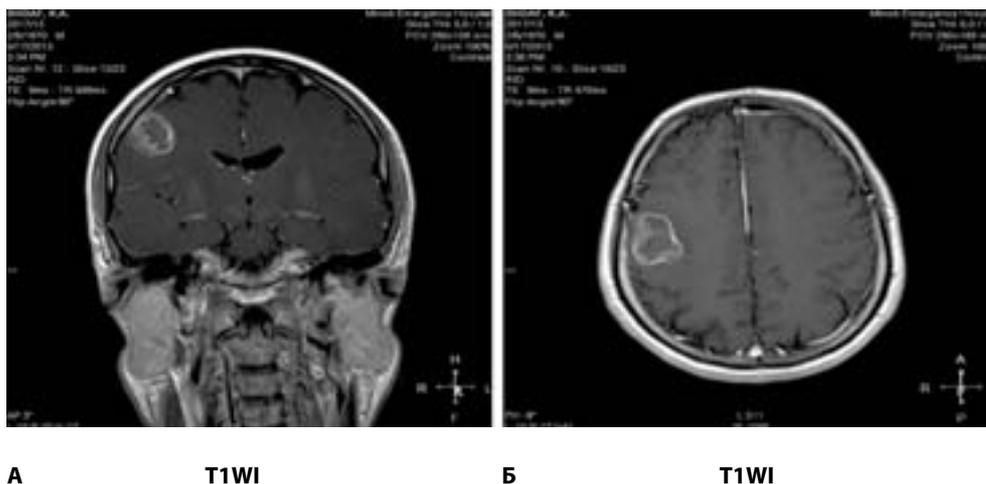
Таблица 9
Причины и частота летальных исходов у пациентов исследуемых групп в раннем послеоперационном периоде, % (абс.)

Причина летального исхода	Основная группа, n=41	Контрольная группа, n=95
Отек и дислокация головного мозга	–	3,2 (3)
Тромбоэмболия легочной артерии	4,9 (2)	2,1 (2)

В контрольной группе отек и дислокация головного мозга, осложнившие течение кровоизлияний в ложе удаленной опухоли и гнойный менингит, привели к летальному исходу в 3,2% случаев.

Тромбоэмболия легочной артерии послужила причиной летального исхода у 4,9% пациентов основной и 2,1% контрольной группы.

В качестве иллюстрации осложнения, возникшего у пациента на фоне ЛХТ препаратом темодекс, приводим нейровизуализационные данные одного из трех пациентов. На рис. 1 представлена МРТ с контрастным усилением головного мозга пациента Б. Заключение: объемное образование правой теменной доли объемом 24,0 см³ (вероятно, глиобластома). 24.05.13 выполнено оперативное вмешательство: краниотомия в лобно-теменно-височной области, тотальное удаление объемного образования, локальная химиотерапия препаратом темодекс. При РКТ головного мозга на 3-и сут. после операции выявлено кровоизлияние в ложе удаленной опухоли объемом 24,0 см³ (рис. 2). Учитывая отсутствие значимых клинических проявлений образовавшейся внутримозговой гематомы и ее незначительный объем, от оперативного вмешательства решено воздержаться, продолжен клинико-нейровизуализационный мониторинг. При МРТ с контрастным усилением на 10-е сут. раннего послеоперационного периода выявлена послеоперационная полость объемом 43,0 см³, заполненная гетерогенным содержимым с умеренным перифокальным отеком и масс-эффектом. Сохранялось интенсивное накопление контрастного вещества по контуру полости (рис. 3). Патоморфологическое заключение: мультиформная глиобластома, Gt4. При МРТ, выполненной через 2 мес. после операции, сохраняются признаки кистозного объемного образования объемом 42 см³ в зоне оперативного вмешательства. На основании этих данных предпринята реоперация: ревизия ложа удаленной опухоли, опорожнение послеоперационной кисты, биопсия стенки кисты. Послеоперационный период протекал без осложнений. МРТ головного мозга с контрастным усилением на 3-й мес. наблюдения, заключение: определяется послеоперационная полость в теменной доле справа, заполненная гетерогенным содержимым. Отмечается уменьшение объема полости до 26,0 см³, накопление контрастного вещества по контуру уменьшилось, зона перифокального отека регрессировала (рис. 4). При МРТ головного мозга с контрастным усилением, выполненным через 6 мес. после реоперации, выявлены послеоперационные



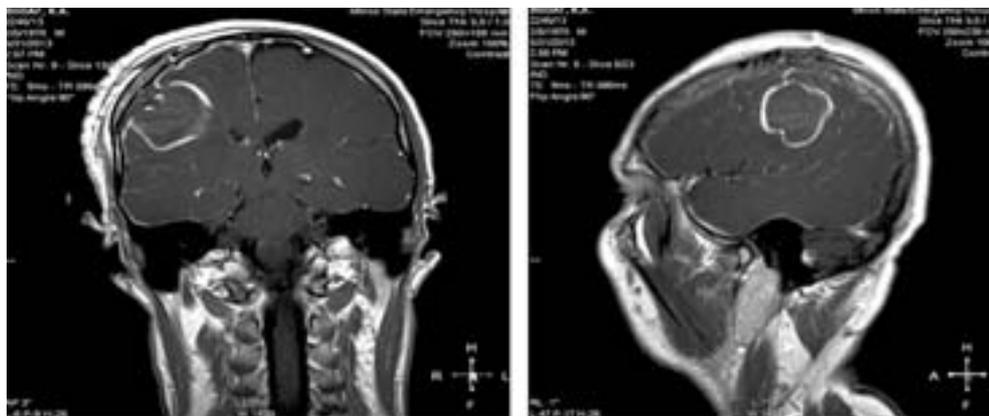
А **T1WI**

Б **T1WI**

Рис. 1. Дооперационная МРТ пациента Б., 43 года. Диагноз: глиобластома правой теменной доли. А – T1WI-режим во фронтальной проекции, Б – T1WI-режим в аксиальной проекции



Рис. 2. РКТ пациента Б., 43 года. Диагноз: глиобластома правой теменной доли. Кровоизлияние в ложе удаленной опухоли. 3 сут. после операции, аксиальная проекция



А

T1WI

Б

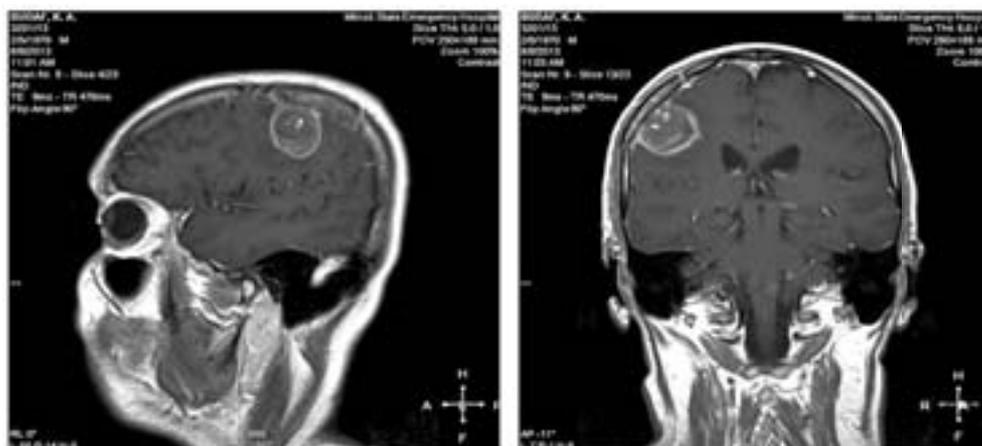
T1WI

Рис. 3. МРТ пациента Б., 43 года. Диагноз: глиобластома правой теменной доли. Послеоперационная киста с жидкостным компонентом. А – T1WI–режим во фронтальной проекции. Б – T1WI–режим в сагиттальной проекции. 10-е сут. после операции

изменения в теменной доле справа без признаков прогрессирования опухолевого процесса, киста не определяется (рис. 5).

Как показывает анализ данного клинического наблюдения, применение ЛХТ существенным образом не сказалось на клинических и нейровизуализационных проявлениях одного из самых частых осложнений раннего послеоперационного периода – кровоизлияния в ложе удаленного объемного образования.

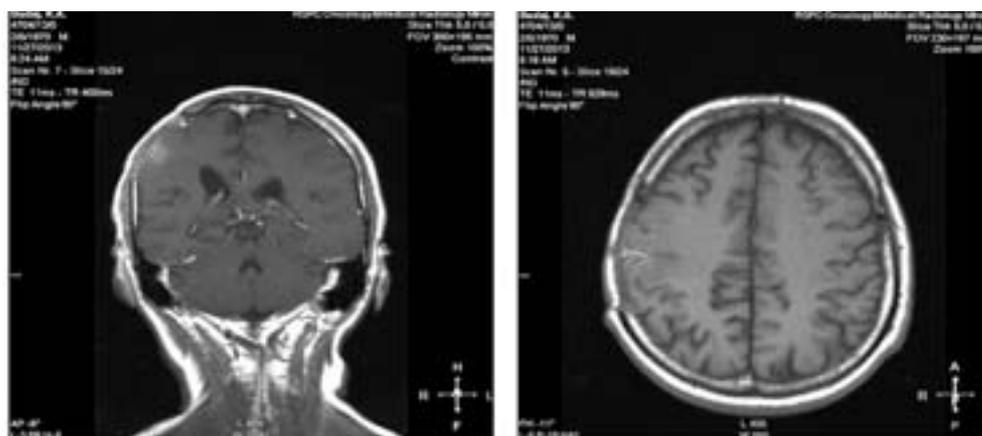
Итак, локальная химиотерапия с использованием препарата темодекс является технически несложной в выполнении, не сказывается на длительности оперативного вмешательства. Технология интраоперационной локальной химиотерапии не влияет существенным образом на количество и степень выраженности осложнений раннего послеоперационного периода. Локальная химиотерапия темодексом не сопровождается значимыми и стойкими токсическими проявлениями.



А T1WI

Б T1WI

Рис. 4. МРТ пациента Б., 43 года. Диагноз: глиобластома теменной доли справа. Послеоперационная киста с жидкостным компонентом. А – T1WI-режим сагиттальной проекции. Б – T1WI-режим фронтальной проекции. 3 мес. после операции



А T1WI

Б T1WI

Рис. 5. МРТ пациента Б., 43 года. А – T1WI-режим фронтальной проекции. Б – T1WI-режим аксиальной проекции. 6 мес. после операции

ЛИТЕРАТУРА

1. Balkanov A. (2005) Rezul'taty primeneniya luchevoj terapii v rezhime giperfrakcionirovaniya v sochetanii s lomustinom pri zlokachestvennyh gliomah golovnogogo mozga [The results of radiation therapy in the mode of hyperfractionated combined with lomustine in malignant gliomas of the brain]. *Questions of Neurosurgery named after Acad Burdenko*, no 3, pp. 14–17.
2. Korotkevich E. (2009) Lokal'naya himioterapiya nejroe'pitelial'nih opuholej golovnogogo mozga [Local chemotherapy neuroepithelial brain tumors]. *Neurology and Neurosurgery in Belarus*, no 3, pp. 58–65.
3. Kovalev G., Muzlaev G. (2006) E'pidemiologiya pervichnyhopuholej golovnogogo mozga na territorii Krasnodarskogo kraja [Epidemiology of primary brain tumors in the Krasnodar region]. *IV kongress of Neurosurgeons of Russia: Materials (Moscow, June 18–22, 2006)*, pp. 178–179.

4. Konovalov A., Potapov A., Loshakov V. (2006) Gliomy u vzroslyh: podhody k standartizacii lechebnoj taktiki [Gliomas in Adults: approaches to standardization of medical tactics]. *IV kongress of Neurosurgeons of Russia: Materials (Moscow, June 18–22, 2006)*, p. 181.
5. Chomolyak Yu., Smolanka V., Studenyak T. (2013) Perspektivi likuvannya ta prognozuvannya perebigu niz'kodiferencijovanih glial'nih puhlin golovnoho mozku [Prospects for treatment and predicting recurrence of low-grade glial tumors of the brain]. *Ukrainian Neurosurgical Journal*, no 3, pp. 4–9.
6. Losev Yu., Bersnev V., Polyakov I. (2004) E'pidemiologiya pervichnyh opuholej golovnoho mozga v sel'skoj mestnosti (na modeli leningradskoj oblasti) [Epidemiology of primary brain tumors in rural areas (on the model of the Leningrad region)]. *Neurosurgery*, pp. 67–68.
7. Mozhejko R. (2006) Klinicheskaya e'pidemiologiya pervichnyh opuholej golovnoho mozga v Stavropol'skom krae [Clinical Epidemiology of primary brain tumors in the Stavropol region]. *Collection Polenovskie read*, pp. 206–207.
8. Prohorov A., Makarov A. (2006) Opuholi central'noj nervnoj sistemy [Tumors of the central nervous system]. *Klinicheskaya nevrologiya s osnovami mediko-social'noj e'kspertizy*, pp. 277–291.
9. Shan'ko Yu. (2011) Local chemotherapy drug Cisplacel supratentorial gliomas. *Conference of Neurosurgeons of Ukraine (Sudak, Crimea, 14–16 September, 2011)*.
10. Chowdhary S.A., Ryken T., Newton H.B. (2015) Survival outcomes and safety of carmustine wafers in the treatment of high-grade gliomas: a meta-analysis. *J Neurooncol*, vol. 122, no 2, pp. 367–82.
11. Jemel A., Siegel R., Ward E. (2007) Cancer Statistics. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, vol. 57, no 2, pp. 43–66.
12. Wrensch M., Minn Y., Chew T. (2002). Epidemiology of primary brain tumors: current concepts and review of the literature. *Neurooncology*, vol. 4, pp. 278–279.

Поступила в редакцию / Recieved 07.12.2015
Контакты / Contacts: belarus27@tut.by, fedulov@tut.by

