

ДОСТИЖЕНИЯ СОВРЕМЕННОЙ ОНКОЛОГИИ В ЛЕЧЕНИИ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ ОПУХОЛЕЙ ГОЛОВЫ И ШЕИ

**Евгений Лхаматцыренович ЧОЙНЗОНОВ, Валерий Александрович НОВИКОВ,
Владимир Михайлович ПЕРЕЛЬМУТЕР, Лидия Николаевна БАЛАЦКАЯ,
Марат Рафкатович МУХАМЕДОВ, Елена Владимировна КЛИШО,
Владимир Анатольевич СЫРКАШЕВ, Максим Викторович АВДЕЕНКО**

*ФГБУ НИИ онкологии СО РАМН
634050, г. Томск, пер. Кооперативный, 5*

Статья посвящена разработанным в НИИ онкологии СО РАМН органосохраняющим и реконструктивно-пластическим оперативным вмешательствам с использованием биосовместимых имплантатов, с применением различных видов лучевой терапии и современных противоопухолевых препаратов, которые позволили улучшить основные показатели выживаемости с сохранением высокого уровня качества жизни больных. Применение имплантатов из никелида титана обеспечивает надежное восстановление удаленных структур, герметизацию полости черепа, уменьшает продолжительность оперативного вмешательства, сокращает сроки заживления ран и не оказывает отрицательного влияния на непосредственные и отдаленные результаты лечения онкологических больных. Исследование содержания тканевого ингибитора металлопротеиназы 2 в сыворотке крови больных плоскоклеточными карциномами полости рта и ротоглотки можно использовать в качестве маркера отвечаемости опухоли на планируемое химиолучевое лечение.

Ключевые слова: злокачественные опухоли головы и шеи, комбинированное лечение, реконструктивно-пластические операции, биосовместимые имплантаты.

В общей структуре онкологической заболеваемости злокачественные опухоли головы и шеи составляют от 15 до 20 %. Рассматривая опухолевую патологию как медицинскую и социальную проблему, необходимо отметить высокий процент запущенности (60–70 % больных поступает на лечение с III и IV стадиями опухолевого процесса) и, как следствие, низкие показатели общей и безрецидивной выживаемости [1, 2]. Эффективное оказание медицинской помощи в онкологии в настоящее время невозможно без использования высокотехнологичных методов. Это современный уровень диагностики, лечения и реабилитации пациентов с наиболее сложными, ранее считавшимися трудно излечимыми заболеваниями.

Цель исследования – разработка и клиническая апробация новых методов органосохраняющих и реконструктивно-пластических опе-

ративных вмешательств с использованием биосовместимых имплантатов, с применением различных видов лучевой терапии и современных противоопухолевых препаратов для повышения эффективности лечения и улучшения качества жизни больных опухолями головы и шеи.

ЗАДАЧИ ИССЛЕДОВАНИЯ

1. Усовершенствовать метод комбинированного лечения злокачественных новообразований слизистой оболочки полости рта и ротоглотки с применением реконструктивно-пластических оперативных вмешательств.

2. Разработать методы комбинированного лечения опухолей субкраниальной локализации, включающие электрохирургические крадиоорбитофациальные резекции с дистанционной нейтронной и интраоперационной лучевой терапией.

*Чойнзон Е.Л. – академик РАМН, директор
Новиков В.А. – д.м.н., ведущий научный сотрудник
Перельмутер В.М. – д.м.н., проф., зав. лабораторией патоморфологии
Балацкая Л.Н. – д.б.н., ведущий научный сотрудник
Мухамедов М.Р. – д.м.н., ведущий научный сотрудник
Клишо Е.В. – к.м.н., старший научный сотрудник
Сыркашев В.А. – ординатор
Авдеенко М.В. – к.м.н., научный сотрудник*

3. Совершенствовать существующие и разработать новые типы органосохраняющих и реконструктивно-пластических операций с применением компьютерных технологий, микрохирургической аутотрансплантации тканей и имплантатов из никелида титана.

4. Оптимизировать комбинированное лечение больных местно-распространенными злокачественными новообразованиями головы и шеи с применением лучевой терапии (дистанционная нейтронная и интраоперационная лучевая, дистанционная гамма-терапия в режиме нетрадиционного фракционирования дозы) и использования современных противоопухолевых препаратов.

5. Совершенствовать раннюю диагностику, комбинированную терапию, органосохраняющие аспекты хирургического лечения и реабилитацию больных раком гортани.

6. Разработать современные методические подходы к голосовой и речевой реабилитации больных после комбинированного лечения рака гортани, гортаноглотки, органов полости рта и ротоглотки, при парезах и параличах гортани после хирургического лечения рака щитовидной железы с применением биологической обратной связи на основе математического моделирования и компьютерных технологий.

7. Изучить качество жизни больных опухолями головы и шеи как критерий оценки эффективности высокотехнологичных методов лечения и реабилитации в рамках протокола Международного сотрудничества с Европейской организацией изучения и лечения рака.

Морфологический спектр злокачественных опухолей головы и шеи чрезвычайно многообразен и включает подавляющее большинство известных опухолевых процессов других локализаций. Обычное светооптическое исследование гистологических препаратов, окрашенных гематоксилином и эозином, позволяет установить гистотип опухоли в большинстве случаев (до 85–90 %). В остальных случаях необходимо определить дифференциальный ряд – этап, обязательный для использования иммуногистохимического исследования. Иммуногистохимический метод позволяет определить пролиферативную способность опухолевых клеток и в некоторых случаях – прогностические и предсказательные признаки [3, 4].

Лечение злокачественных опухолей орофарингеальной области – одна из сложнейших проблем в современной онкологии. Это обусловлено интенсивным ростом заболеваемости, большим удельным весом поздних стадий рака, неудовлетворительными показателями 5-летней

выживаемости. Ключевая роль отводится операциям функционально-щадящего, органосохраняющего или реконструктивно-пластического характера. Ряд исследований свидетельствуют о существенной роли химио- и химиолучевой терапии в лечении больных раком орофарингеальной области.

При раке орофарингеальной области II–III стадии нами проводится химиолучевое лечение: Дистанционная гамма-терапия в стандартном режиме до суммарной очаговой дозы 40 Гр на первичную опухоль и регионарные лимфоузлы в сочетании с двумя курсами химиотерапии по схеме: Митотакс – 175 мг/м² внутривенно капельно в 1-й день, Карбоплатин (расчет дозы на АУС 6) – внутривенно капельно в 1-й день, интервал между курсами 4 недели. При регрессии опухоли > 50 % лучевая терапия продолжается до радикальной дозы (60 Гр). Общая эффективность у больных, пролеченных по вышеуказанной схеме, составила 92 ± 5,4 % (полные регрессии – 36 ± 9,6 %, частичные регрессии – 56 ± 9,9 %), стабилизация процесса наблюдалась в 8 ± 5,4 % случаев.

При сопоставлении результатов исследования лекарственного патоморфоза со структурой объективных ответов опухоли на химиолучевое лечение было выявлено, что лекарственному патоморфозу IV степени соответствовала полная регрессия опухоли, при III и II степени патоморфоза выявлялась частичная регрессия опухоли, а при патоморфозе I степени в большинстве случаев отмечалась стабилизация опухолевого процесса.

Исследование динамики уровня тканевых ингибиторов металлопротеиназ ТИМП-1 и ТИМП-2 выявило тенденцию к снижению содержания ТИМП-2 на фоне регрессии опухоли в условиях проводимого химиолучевого лечения (88,24 и 75,75 нг/мл соответственно). Таким образом, исследование концентрации ТИМП-2 в сыворотке крови больных плоскоклеточными карциномами полости рта и ротоглотки можно использовать в качестве маркера ответственности опухоли на планируемое химиолучевое лечение.

При регрессии опухоли < 50 % вторым этапом проводилось хирургическое лечение с использованием органосохраняющих и функционально-щадящих операций. Преимуществами таких операций перед традиционными являются:

- сохранение функции нижней челюсти;
- отсутствие грубых косметических нарушений в области лица;
- сохранение остова нижней челюсти для фиксации мышц дна полости рта, как следствие

ем функционально-щадящего оперативного вмешательства и послеоперационной нейтронной терапией позволяет сохранить функцию лицевого нерва и не ухудшает основные показатели лечения.

Злокачественные новообразования полости носа и придаточных пазух занимают 12-е место в структуре общей онкологической заболеваемости. Основным методом лечения в настоящее время остается комбинированный, включающий лучевую терапию и оперативное вмешательство. Операции в субкраниальной области приводят к образованию обширных дефектов костных структур и мягких тканей. Это значительно сказывается на качестве жизни больных и диктует необходимость выполнения одновременных реконструктивно-восстановительных вмешательств.

В НИИ онкологии СО РАМН разработан и внедрен в практику реабилитационный комплекс, включающий индивидуальное эндопротезирование костных структур имплантатами из никелида титана и магнитно-лазерную терапию. Комплекс позволяет повысить эффективность реабилитации больных опухолевыми поражениями субкраниальной области, не оказывая отрицательного влияния на непосредственные и отдаленные результаты лечения онкологических больных. Метод позволяет добиться удовлетворительных косметических и функциональных результатов в $91,5 \pm 6,5$ % случаев, снизить количество осложнений с $51 \pm 9,6$ до $15 \pm 6,3$ %, повысить эффективность реабилитации и является безопасным для использования в онкологической практике. Разработанный комплекс реабилитационных мероприятий приводит к повышению качества жизни больных опухолями субкраниальной области. Показатель социального функционирования здоровья увеличился с $63,1 \pm 9,4$ в раннем послеоперационном периоде до $92 \pm 7,6$ баллов через 1 год после лечения. Произошло снижение уровня проблем с приемом пищи и речью с $27,5 \pm 6,5$ и $23,8 \pm 7,2$ балла до $9 \pm 4,6$ и 7 ± 3 балла соответственно.

Опухоли головы и шеи, врастающие в полость черепа, составляют около 1 % всех злокачественных новообразований. Большинство злокачественных новообразований этой локализации распространяется в интракраниальное пространство из полости носа, околоносовых пазух, носоглотки, глазницы, подвисочной и крылонебной ямок. Выполнено 28 операций с одномоментным восстановлением дефектов костей свода и/или основания черепа с использованием индивидуальных имплантатов из никелида титана.

Применение имплантатов из никелида титана позволяет обеспечить надежную герметизацию полости черепа, уменьшить продолжительность оперативного вмешательства, сокращает сроки заживления ран и не оказывает отрицательного влияния на непосредственные и отдаленные результаты лечения онкологических больных.

Рак гортани занимает лидирующую позицию в структуре злокачественных новообразований области головы и шеи, составляя от 65 до 70 %, и имеет неуклонную тенденцию к росту. Актуальны вопросы разработки и совершенствования способов органосохраняющего хирургического лечения рака гортани. В отделении опухолей головы и шеи НИИ онкологии СО РАМН за период с 1998 по 2010 г. имплантаты на основе никелида титана были использованы для хирургической реабилитации более чем у 160 больных раком гортани. Голосовая функция была сохранена полностью у 86,8 %, частично – у 13,2 % больных. Дыхательная функция восстановлена полностью в 89,1 % и частично в 10,9 % случаев.

Нами разработаны и внедрены в клиническую практику методики восстановления голосовой и речевой функций у больных после органосохраняющих операций гортани, полости рта и ротоглотки, полного удаления гортани. Получены разрешения на применение новых медицинских технологий ФС № 2008/057 от 25.03.08 и ФС № 2010/032 от 24.02.10.

Применение методики восстановления звуковой речи после органосохраняющих операций гортани позволяет восстановить голосообразующую функцию у 93 % больных, после органосохраняющих операций органов полости рта и ротового отдела глотки обеспечивает речевую реабилитацию у 80 % больных, использование биологической обратной связи при формировании пищеводной речи позволяет восстановить голосовую функцию в 92 % случаев у безгортанных больных [5].

Разработка методов лечения больных опухолями головы и шеи и оценка полученных результатов велась в тесном сотрудничестве со следующими научными подразделениями: Российский онкологический центр РАМН, Европейская организация исследований и лечения рака, группа изучения качества жизни (EORTC LQ, Бельгия), Томский государственный университет систем управления и радиоэлектроники, НИИ ядерной физики при Томском политехническом университете, НИИ интроскопии при Томском политехническом университете, НИИ медицинских материалов при Томском государственном университете, НИИ психичес-

кого здоровья СО РАМН, НИИ курортологии и физиотерапии МЗ РФ, онкологические диспансеры страны.

Научные разработки носят оригинальный характер и не имеют отечественных и зарубежных аналогов. Результаты проведенных исследований внедрены в клиническую практику специализированных отделений онкологических диспансеров Красноярска, Барнаула, Кемерово, Москвы, Омска, Липецка, Краснодара, Семипалатинска (Казахстан).

Патентоспособность научно-исследовательской работы доказана получением 15 патентов РФ.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Пачес А.И. Опухоли головы и шеи. М., 2000. 479 с.

Paches A.I. Head and neck tumors. M., 2000. 479 p.

2. Давыдов М.И., Аксель Е.М. Статистика злокачественных новообразований в России и странах СНГ в 2005 году // Вестн. Рос. онкол. науч. центра. 2007. 18. (Прил. 1 к № 2). 8–156.

Davydov M.I., Aksel E.M. Cancer incidence in Russia and CIS countries in 2005 // Vestn. Ros. onkol. nauch. tsentra. 2007. 18. (Supplement 1 to issue 2). 8–156.

3. In situ hybridization protocols / Eds. I.A. Darby, T.D. Hewitson. Totowa: Humana Press, 2006. 269 p.

4. *Dabbs D.J.* Diagnostic Immunohistochemistry: theranostic and genomic applications. 3rd ed. Elsevier, 2010. 941 p.

5. Чойнзон Е.Ц. Рак гортани. Современные аспекты лечения и реабилитации. Томск: НТЛ, 2006. 277 с.

Choynzonov E.L. Laryngeal cancer. Current aspects of treatment and rehabilitation. Tomsk: NTL, 2006. 277 p.

ADVANCES OF CURRENT ONCOLOGY IN THE TREATMENT OF MALIGNANT HEAD AND NECK TUMORS

Evgeny Lkhamatsyrenovich CHOYNZONOV, Valery Aleksandrovich NOVIKOV, Vladimir Mikhailovich PERELMUTER, Lidia Nikolaevna BALATSKAYA, Marat Rafkatovich MUKHAMEDOV, Elena Vladimirovna KLISHO, Vladimir Anatolyevich SYRKASHEV, Maksim Viktorovich AVDEENKO

*Institute of Oncology SB RAMS
634050, Tomsk, Kooperativnyi lane, 5*

The organ-preserving and reconstructive plastic surgeries elaborated at the Research Institute of Oncology SB RAMS (Tomsk, Russia) with the use of biocompatible implants, different types of radiation therapy and up-to-date anti-tumor agents have made possible to increase the survival rates with maintenance of the high level of cancer patients' life quality. The use of titanium-nickelide implants provides the reliable restoration of removed structures, cranial cavity hermetization, decrease in the surgery length, shortening of the wound healing period, and does not influence on immediate and long-term treatment results. Biochemical TIMP-2 marker in blood serum of patients with squamous cell cancers of oral cavity and oropharynx can be used as the marker of tumor response to chemotherapy.

Key words: head and neck cancer, combined modality treatment, reconstructive-plastic surgeries, biocompatible implants.

Choynzonov E.L. – professor, academician of RAMS, director

Novikov V.A. – doctor of medical science, leading researcher, e-mail: novikov@oncology.tomsk.ru

Perelmutter V.M. – doctor of medical science, professor, head of the laboratory for pathomorphology

Balatskaya L.N. – doctor of biological science, leading researcher

Mukhamedov M.R. – doctor of medical science, leading researcher

Klisho E.V. – candidate of medical science, leading researcher

Syrkashev V.A. – resident surgeon

Avdeenko M.V. – MD PhD, researcher