

**ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ПРОФЕССИОНАЛЬНОГО
ОБРАЗОВАНИЯ
«УРАЛЬСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ
УНИВЕРСИТЕТ» МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ**

На правах рукописи

Лазарев Андрей Юрьевич

**КЛИНИКО-ТОПОГРАФИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ
ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ ОПУХОЛЕЙ КРАНИООРБИТАЛЬНОЙ
ЛОКАЛИЗАЦИИ, РЕЗУЛЬТАТЫ КОМБИНИРОВАННОГО ЛЕЧЕНИЯ
И ОЦЕНКА КАЧЕСТВА ЖИЗНИ ПАЦИЕНТОВ**

14.01.11 – нервные болезни

Диссертация на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
доктор медицинских наук
Волкова Лариса Ивановна

Научный консультант:
доктор медицинских наук, профессор
Сакович Владимир Петрович

Екатеринбург - 2015

Оглавление

	Стр.
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ	4
ВВЕДЕНИЕ	5
Глава 1. КЛИНИКО-МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ ОПУХОЛЕЙ ОСНОВАНИЯ ЧЕРЕПА С ВТОРИЧНЫМ ПОРАЖЕНИЕМ ОРБИТЫ, ТАКТИКА ЛЕЧЕНИЯ И ОЦЕНКА РЕЗУЛЬТАТОВ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ).....	12
1.1. Клинические и морфологические особенности местного распространения злокачественных опухолей основания черепа и орбиты.....	12
1.2. Методы лечения распространённых злокачественных опухолей основания черепа и орбиты.....	23
1.3. Функциональные исходы и качество жизни, как факторы оценки отдалённого периода лечения больных со злокачественными опухолями основания черепа.....	37
Глава 2. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	43
2.1. Общая характеристика наблюдений.....	43
2.2. Методы обследования и лечения больных	48
2.3. Методики оценки клинических данных.....	52
2.4. Статистическая обработка полученных результатов.....	53
Глава 3. КЛИНИЧЕСКИЕ, ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ И МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ ОПУХОЛЕЙ КРАНИООРБИТАЛЬНОЙ ОБЛАСТИ	54
3.1. Клинические особенности злокачественных опухолей основания черепа с поражением орбиты.....	54

3.2. Диагностические аспекты злокачественных опухолей основания черепа с поражением орбиты.....	64
3.3. Клинико-морфологические особенности злокачественных опухолей основания черепа с поражением орбиты.....	67
Глава 4. ВЫБОР ТАКТИКИ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ СО ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫМИ ОПУХОЛЯМИ КРАНИООРБИТАЛЬНОГО РАСПРОСТРАНЕНИЯ.....	75
4.1. Общие подходы к формированию терапевтического плана для больных со злокачественными новообразованиями краниоорбитальной области.....	75
4.2. Предоперационное лечение (неoadьювантная терапия)...	77
4.3. Хирургическое лечение злокачественных опухолей краниоорбитальной области.....	78
4.4. Послеоперационная лучевая и химиотерапия злокачественных краниоорбитальных новообразований.....	94
Глава 5. РЕЗУЛЬТАТЫ КОМБИНИРОВАННОГО ЛЕЧЕНИЯ И ОЦЕНКА КАЧЕСТВА ЖИЗНИ БОЛЬНЫХ СО ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫМИ ОПУХОЛЯМИ КРАНИООРБИТАЛЬНОЙ ОБЛАСТИ.....	102
5.1. Анализ результатов оперативного лечения.....	102
5.2. Отдалённые результаты комбинированного лечения	114
5.3. Оценка качества жизни больных после лечения	120
ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	129
ВЫВОДЫ.....	142
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	144
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	146
ПРИЛОЖЕНИЯ.....	168

Список сокращений

ВГЩ	верхняя глазничная щель
ЗН	злокачественные новообразования
ВСА	внутренняя сонная артерия
ГБУЗ СО СООД	Государственное бюджетное учреждение здравоохранения свердловской области «Свердловский областной онкологический диспансер»
Гр	Грей
ЗОПН	злокачественная опухоль периферического нерва
КЖ	качество жизни
КТ	компьютерная томография
КС	кавернозный синус
КРО	краниоорбитальная область
КФР	краниофациальная резекция
ЛТ	лучевая терапия
МРТ	магнитно-резонансная томография
НГЩ	нижняя глазничная щель
НСА	наружная сонная артерия
ПЧЯ	передняя черепная ямка
СОД	суммарная очаговая доза
СЧЯ	средняя черепная ямка
ТМО	твердая мозговая оболочка
УЗИ	ультразвуковое исследование
ХЛТ	химиолучевая терапия
ЭНБ	эстеziонейробластома
AJCC	Американский Объединенный комитет по Раку
MRC-NPS	шкала оценки неврологического статуса Британского Медицинского совета
MOS SF-36	опросник качества жизни
TNM	классификация злокачественных опухолей

Введение

Актуальность темы

Злокачественные новообразования (ЗН) основания черепа являются редкой группой онкопатологии, представленной в 3 - 8% опухолями придаточных пазух носа, 0,5-1,0% местно распространённых процессов орбиты, 1-2% опухолей носоглотки и костей основания черепа, весьма разнообразных по морфологическим характеристикам с преобладанием эпителиальных зачатков. [12, 18, 35, 37, 41, 67, 162]. Несмотря на имеющиеся современные лечебно-диагностические условия, более чем у 40-50% больных первично выявляются распространённые опухоли III-IV стадии, в 35-47% случаев с вторичным поражением орбиты, а так же 11-20% случаев первичных ЗН орбиты, поражающих соседние компоненты основания черепа [9, 34, 46, 123].

Вовлечение компонентов орбиты и соседних анатомических зон внутреннего и наружного основания черепа позволяет объединить эту патологию в группу краниоорбитальных злокачественных опухолей (ЗН КРО). Местное распространение новообразований при этом способствует развитию клинической картины, главным образом обусловленной поражением сосудисто-невральных структур. В силу участия в лечении таких больных неврологов, отоларингологов, офтальмологов, клинические проявления часто рассматриваются с различных позиций и имеют описательный характер [7, 8, 21, 22, 48, 63, 106]. В доступной литературе не представлена комплексная клинико-инструментальная картина, характерная для ЗН КРО, нет оценки выраженности функционального дефицита, отсутствуют работы, отражающие влияние неврологических нарушений на выбор вариантов лечения и анализ функциональных исходов. Нет единого мнения относительно неврологических расстройств, хотя большинство авторов считают, что клиника ЗН данной локализации является проявлением осложнения течения местного опухолевого процесса [53, 68, 155, 159, 161].

Диагностика особенностей симптоматики, систематизация и определение выраженности функционального дефицита при ЗН КРО, является необходимым для полного представления особенностей распространённости процесса с целью оптимального выбора лечебных мероприятий. Эффективным методом лечения данных ЗН является комбинация хирургического, лучевого и химиотерапевтического воздействия. Такой подход обеспечивает высокую эффективность с показателем 5-летней выживаемости 45-56%, в отличие от 25-30% при использовании их в качестве самостоятельных методов лечения [17, 28, 32, 45, 47, 74, 82, 95, 147, 154]. Виды комбинированного лечения предложены в различных рекомендациях и алгоритмах [1, 24, 29, 30, 151]. Однако остаются обсуждаемыми вопросы их очерёдности, особенно хирургического вмешательства на первом этапе с последующим химиолучевым лечением. Кроме того, попадание в зону хирургического интереса структур основания черепа и орбиты, требует детального подхода к рассмотрению выполнения органосохраняющих операций при соблюдении принципа онкологической радикальности [31, 40, 64, 80, 111, 114, 117, 154]. С другой стороны, необходимо учитывать возможные зрительные, глазодвигательные нарушения у больных с радикальной резекцией и утратой костного каркаса глазницы. В целом, лечение ЗН основания черепа представляется сложным и многоплановым процессом с обязательным совместным участием хирурга и пациента [80, 88, 106, 111, 129].

Применение в качестве оценки эффективности того или иного метода лечения традиционных показателей выживаемости, безрецидивности, частоты осложнений формирует представление о правильности выбранной лечебной тактики с позиций онкологии. Краноорбитальная локализация ЗН требует изучения функциональных исходов и качества жизни, т.к. эти показатели отражают способность возвращения пациента к общественной жизни после комплексного лечения [15, 20, 61, 99, 101, 102, 137].

Таким образом, определение особенностей клинической симптоматики и неврологического дефицита при злокачественных опухолях краниоорбитальной области до и после проводимого лечения, выбор оптимальных методов лечения, в том числе и органосохраняющих, исходя из клинико-морфологических характеристик ЗН, оценка функциональных результатов и качества жизни пациентов на отдаленных этапах наблюдения, обуславливают актуальность исследования.

Цель работы

Определить клинико-топографические особенности злокачественных новообразований краниоорбитальной области для выбора оптимальной тактики лечения, анализа отдалённых результатов и качества жизни пациентов.

Задачи работы

1. Выявить специфические клинические симптомокомплексы и функциональные нарушения в зависимости от характера местного роста и гистологических характеристик злокачественных новообразований основания черепа с поражением орбиты.
2. Оптимизировать тактику комбинированного лечения у больных с центральной и передне-латеральной локализацией опухолей, обосновать применение на первом этапе хирургического компонента лечения с расширенными хирургическими резекциями и экзентерацией.
3. Сравнить непосредственные, отдалённые результаты и качество жизни больных с ЗН КРО в зависимости от вариантов комбинированного лечения.

Научная новизна

Представлен большой клинический материал эпидемиологически немногочисленной группы пациентов с местно распространёнными злокачественными опухолями краниоорбитальной локализации,

объединенных единым топографо-анатомическим принципом, позволяющим получить достоверные результаты.

На основании клинического обследования сформулированы основные неврологические симптомокомплексы для дифференциальной диагностики ЗН центральной и передне-латеральной краниоорбитальной области с учётом гистологических характеристик.

Обоснована целесообразность использования шкалы Medical Research Council Performance Status Score Neurological Performance Status (MRC-NPS) для клинической оценки выраженности неврологического дефицита у больных с ЗН основания черепа и орбиты.

Предложен дифференцированный подход к выбору очередности хирургического и химиолучевого компонентов комбинированного лечения на основании клинико-топографических, диагностических и морфологических характеристик опухоли.

Впервые выполнен сравнительный анализ онкологических результатов и качества жизни пациентов с ЗН основания черепа и орбиты, а также показано влияние неврологического дефицита и вариантов комбинированного лечения на отдалённые результаты лечения.

Практическая значимость

В зависимости от локализации процессов КРО, выделены специфические неврологические симптомокомплексы, имеющие значение для ранней диагностики ЗН. Сочетание симптомов поражения орбиты со зрительными, глазодвигательными расстройствами и синдрома неврального дефицита структур средней черепной ямки характерно для передне-латеральной локализации злокачественной опухоли. Для новообразований с центральным ростом типично субклиническое течение или симптомокомплекс основания передней черепной ямки.

Важными критериями для определения очередности компонентов комбинированного лечения являются: выраженность неврологических расстройств, характер гистологии и вариант местного распространения новообразования. Обоснована необходимость проведения первым этапом хирургического лечения в случаях центральной локализации рака или

саркомы, а при передне-латеральном росте преимущественно сарком. Необходимость экзентерации возникает при ЗН процессах КРО имеющих преимущественно передне-латеральный рост.

Проведение комбинированной терапии ЗН КРО, включающей радикальные резекции опухоли и экзентерацию позволяет достигнуть высоких показателей общей и безрецидивной выживаемости.

Для оценки результатов проведённого комбинированного лечения в отдаленном периоде, обоснована целесообразность применения опросника качества жизни MOS SF-36 и шкалы Карновского у пациентов с ЗН КРО.

Обоснована необходимость психотерапевтической коррекции эмоциональной сферы и ролевого функционирования в отдалённом периоде комбинированного лечения пациентов с ЗН КРО.

Основные положения диссертации, выносимые на защиту

1. Выявленные неврологические симптомокомплексы позволяют провести раннюю дифференциальную диагностику ЗН КРО по локализации первичного роста опухоли и характеру её местного распространения.

2. Клинико-топографический подход к тактике комбинированного лечения ЗН КРО определил выполнение хирургического компонента первым этапом у пациентов с центральной локализацией опухоли вне зависимости от гистологии и необходимости неoadъювантной терапии при большинстве новообразований передне-латеральной зоны.

3. Применение оптимальных моделей комбинированного лечения больных с ЗН КРО, с расширенными хирургическими резекциями не приводит к ухудшению функциональных и неврологических результатов.

4. Качество жизни в отдалённом периоде после комбинированного лечения имеет высокие показатели общего состояния здоровья с ограничением эмоционального и физического функционирования преимущественно у больных с передне-латеральной локализацией опухоли за счёт более выраженного неврологического дефицита.

Личный вклад автора

Дизайн исследования разработан и проведён автором самостоятельно на клиническом материале 78 пациентов. Большинство пациентов 78,2% (n=61) оперированы лично автором и 21,8% (n=17) больных с его непосредственным участием. Весь клинический материал получен, обобщен, проанализирован и статистически обработан диссертантом.

Внедрение результатов работы в практику

Результаты работы внедрены в клиническую практику Центра нейроонкологии Свердловской области на базе ГБУЗ СО СООД, используются в процессе преподавания на кафедре нервных болезней, нейрохирургии и медицинской генетики ГБОУ ВПО УГМУ Минздрава России, на курсах усовершенствования врачей неврологов, нейрохирургов, отоларингологов. Методы хирургического лечения внедрены в практическую деятельность нейрохирургических отделений на базе МАУ ГКБ № 40, ОКБ№1, г.Екатеринбурга.

Апробация работы

Материалы диссертации доложены и обсуждены на IV (Москва, 2006 г.) и V (Уфа, 2009г.) съездах нейрохирургов Российской Федерации, на Всероссийской научно-практической конференции «Поленовские чтения» (Санкт-Петербург, 2007 г.), на межвузовской научно-практической конференции молодых учёных и студентов УГМА (Екатеринбург, 2007 г.), на V Евро-Азиатской конференции по офтальмохирургии и XIX научно-практической конференции офтальмологов по вопросам хирургического и консервативного лечения органа зрения (Екатеринбург, 2009, 2011 гг.), на XIX Свердловской областной научно-практической конференции онкологов, посвященной 80-летию онкологической службы (Екатеринбург, 2010 г.), на окружной тематической конференции неврологов и нейрохирургов Шеферовские чтения, Нейроонкология (Екатеринбург, 2011 г.), представлена

в печатном материале и докладе II Нейрохирургического форума «Нейроонкология» (Екатеринбург, 2013 год)

Опубликованность результатов

По теме диссертации опубликовано 15 научных работ, в том числе 6 в журналах рекомендованных ВАК.

Объем и структура диссертации

Диссертация состоит из введения, обзора литературы и четырёх основных глав с изложением собственных результатов исследования, их обсуждения, выводов, практических рекомендаций, указателя литературы включающего 200 источников, из них 50 отечественных и 150 зарубежных. Работа изложена на 145 страницах машинописного текста, иллюстрирована 52 рисунками и 27 таблицами.

Глава 1. КЛИНИКО-МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ ОПУХОЛЕЙ ОСНОВАНИЯ ЧЕРЕПА С ВТОРИЧНЫМ ПОРАЖЕНИЕМ ОРБИТЫ, ТАКТИКА ЛЕЧЕНИЯ И ОЦЕНКА РЕЗУЛЬТАТОВ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

1.1 Клинические и морфологические особенности распространения злокачественных опухолей основания черепа и орбиты

Злокачественные новообразования (ЗН) краниоорбитальной области в большинстве случаев представлены распространёнными процессами орбиты, экстракраниальных структур головы и шеи или опухолями собственно компонентов основания черепа. Эпидемиологически данная группа опухолей относительно мала и составляет около 2-3% всей онкопатологии. По литературным данным, количество больных со ЗН основания черепа не превышает 30-40% всех нейроонкологических случаев без значимого прироста за предшествующее десятилетие. Однако на сегодняшний день, с учётом современных подходов к диагностике и лечению ЗН основания черепа, проведение комплексного клиническо-инструментального анализа, изучение непосредственных и отдаленных результатов лечения, качества жизни пациентов, остаются актуальными [12, 21, 34, 37, 67, 142, 165].

Являясь анатомической границей полости черепа, структур головы и шеи, основание черепа концептуально разделено на анатомические области в зависимости от внутрочерепного содержимого и подлежащих костных образований черепной коробки. Основным связующим звеном этих областей являются сосудисто-невральные образования, проходящие в множестве естественных костных отверстий. Важнейшим компонентом основания черепа является полость глазницы, содержащая функционально важный зрительный, глазодвигательный аппарат и сосудисто-невральные структуры [9, 27, 36]. С клинических позиций важным является изучение передних и

средних отделов основания черепа совместно, т.к. эти структуры рассматриваются как краниофациальная область, представляющая собой соединение висцеро - и нейрокраниума, оба этих отдела вступают в анатомо-физиологические взаимоотношения с орбитами, придаточными пазухами носа, невральными структурами внутричерепного содержимого. Кроме того, часто вовлечение в патологический процесс указанных зон происходит одновременно [31, 35, 37, 46, 47, 86, 115]. Особенности анатомии данной области вызывают мультидисциплинарный интерес неврологов, оториноларингологов, офтальмологов и нейрохирургов [9, 11, 19, 22, 48, 53, 62, 65, 85, 110].

В большинстве представленных работ по изучению клиники поражения основания черепа, отражается эволюционность взглядов, от описания отдельных симптомов до именных синдромов, чаще с точки зрения специализации авторов. Изучается клиническая картина отдельно взятых опухолей, преимущественно менингиом, реже злокачественных процессов основания черепа [9, 19, 24, 48]. Подчеркивается важность офтальмо-неврологической симптоматики и необходимость динамической оценки симптомов в процессе лечения и отдалённом периоде [24,48]. В связи с преимущественным ростом опухолей из области наружного основания черепа и орбиты, авторами подчёркивается необходимость детального изучения клиники с целью понимания степени вовлечения в процесс интракраниальных структур, и, в связи с этим, выбора терапевтической тактики. Современные подходы в онкологии основания черепа подразумевают комплексный подход к изучению клинической картины патологических процессов, как с позиций анатомии, морфологии и онкологии, так и неврологии, нейрохирургии [17, 28, 31, 43, 45, 46, 60, 116]. Формируется субспециализация нейроонкологии, рассматривающая опухолевые процессы с позиции неврологических осложнений [28, 31, 77, 86, 172]. Примерами нейроонкологического подхода являются работы H.S. Greenberg (1981), описавшего синдромы при метастазах основания черепа,

симбиоз патофизиологии злокачественных новообразований основания черепа и клиника представлены в монографии P.J. Donald (1998), а также в докторской диссертации А.М. Мудунова (2010) [31, 86, 110]. Значимость топографо-анатомических взаимоотношений отделов основания черепа, клинической картины и выявляющихся неоплазм подчёркивают A.Morita и L. N. Sekhar (1999), P.W. Gidley (2009) [100, 140] (табл. 1).

Таблица 1 - Клинико-топографическая характеристика опухолей основания черепа (с акцентом на передние и латеральные отделы основания черепа) *

Анатомическая область	Клинические симптомы	Новообразования
Переднее и центральное основание черепа (ольфакторные нервы, лобная доля)	Мнестические, обонятельные нарушения, внутричерепная гипертензия, синдром Фостер-Кеннеди. Нарушение носового дыхания, назальные выделения	Карциномы придаточных пазух и полости носа, опухоли ольфакторной ямки
Передне-латеральное основание черепа: орбита, верхняя глазничная щель (ВГЩ)	Нарушение зрения, экзофтальм, дефицит черепных нервов (ЧМН) II, III, IV, VI, V1, синдром Rochon-Duvegneaut, Foix	Фиброзная дисплазия, опухоли орбиты, назофарингеальный, плоскоклеточный рак, аденокарцинома, лимфома
Кавернозный синус, парацентральная область (вершина орбиты, височная доля, Гассеров узел)	Дефицит ЧМН III, IV, VI, V1-2 ветвей, синдром N. Jacob, U. Dorello. Расстройства сенсорной иннервации на лице, лицевые боли	Карцинома основной пазухи, инвазивная аденокарцинома, хордома, хондросаркома
Латеральные отделы (крыло основной кости, подвисочная ямка, СЧЯ)	Дефицит ЧМН IV, VI, V. Деформация орбитальной области, экзофтальм	Инвазивная аденокарцинома, хордома, хондросаркома

Примечание. *Сводные данные клинической симптоматики по данным литературы: Donald P.J. Surgery of the skull base / P.J. Donald. - Philadelphia: Lippincott-Raven Publishers, 1998., Gidley P.W. Head neck and neuro-otologic assessment

of patients with tumors of the skull base: clinical examination, auditory testing, vestibular testing and equilibrium / P.W. Gidley // *Comprehensive management of skull base tumors* / edited by Ehab Y. Hanna, F. De Monte. - Informa Healthcare USA, Inc., 2009. - P. 95-118., Morita A. Current concepts in the management of tumors of the skull base / A. Morita, L.N. Sekhar, D.C. Wright // *Cancer control*. 1998. Vol. 5, № 2. – P. 138-149.

Основной мишенью, формирующей неврологический дефицит при ЗН основания черепа, являются периферические отделы черепных нервов (ЧМН) верхних отделов ствола головного мозга, обеспечивающие сенсорную и моторную иннервацию черепно-лицевой области. Распространение ЗН основания черепа более чем в 90% случаев приводит к развитию вторичной нейропатии черепных нервов в зоне орбиты, экстра- и интракраниально в передней (ПЧЯ) и средней черепной ямках (СЧЯ) [53, 92, 141, 158]. Первично выявляемые признаки невралгического дефицита при ЗН основания черепа, могут характеризоваться изолированной дисфункцией одного или нескольких нервов [141]. Так в серии 218 больных с опухолями носоглотки, представленных Lederman, вовлечение в опухоль черепных нервов имели 26% пациентов, из которых у 23% отмечался множественный характер поражения [136]. Исследования Sanguineti G., позволили определить невралгический дефицит с преобладанием поражения шестой пары у 8% из 378 больных [168]. Степень невралгического нарушения, а вместе с ней и клинические проявления, во многом зависят от распространённости первичной опухоли и длительности заболевания. Опухоли, локализуясь в воздушных костных полостях, могут длительное время протекать клинически скрытно, имея в большинстве случаев только признаки дополнительного объема, приводя к нарушениям носового дыхания. В связи с этим, средняя продолжительность заболевания до манифестации неврологической симптоматики может быть различной, составляя по некоторым данным от 6 мес. до 3-5 лет, уменьшаясь при высокоагрессивных новообразованиях [12, 24, 46, 104, 140]. Распространение ЗН на основании черепа, поражение орбитального содержимого приводит к характерной симптоматике в виде

нарушения бинокулярного зрения, диплопии и болевому синдрому при поражении первой ветви тройничного нерва [19, 30, 42, 48, 62, 65]. Развитие признаков поражения вершины орбиты, кавернозного синуса с клиникой нейропатий третьей, четвёртой, пятой пар ЧМН имеет место у 10-15% больных с ЗН основания черепа, среди которых больше половины имеют опухоли носоглотки [65, 85, 92, 106, 112, 115, 178]. Сопутствующие сенсорные расстройства по второй и третьей ветвям тройничного нерва в виде хронического болевого синдрома или парестезий, диагностируются у 60% больных. Вовлечение твёрдой мозговой оболочки (ТМО) сфенопетрокливальной области приводит к развитию краниалгии, характерной для плоскоклеточного рака и аденокарцином носоглотки [28, 106, 121]. Таким образом, в литературе даны описания первичных проявлений ЗН основания черепа с разнообразным неврологическим дефицитом со стороны II, III, IV, VI, V черепных нервов.

Более раннее появление признаков поражения орбиты отмечено при опухолях с исходной локализацией в её структурах, особенно во внутреннем пространстве. Нейроофтальмологические симптомы при опухолях носоглотки появляются позднее, первично возникают расстройства чувствительной иннервации по тройничному нерву, но пациенты чаще первично обращаются именно с расстройствами зрения и моторики глаза [106, 123, 164]. Клиническая картина для процессов, распространяющихся в полости носа и решётчатом лабиринте, нередко манифестирует с неспецифической симптоматики.

Находясь в тесном анатомическом соседстве с основанием черепа, глазница в 30-60% случаев является мишенью при любом ЗН этой области [48, 112]. Развитие опухоли в полости носа и параназальных синусах способствует деструкции тонких орбитальных стенок. В то же время, имея инвазивный характер роста, опухолевая масса может проникать инфильтративно в орбиту с поражением её компонентов. Дальнейший рост ЗН происходит в соседние структуры основания черепа (переднюю

черепную, подвисочную, крылонёбную ямки). Основным патогенетическим механизмом в этих случаях является периневральная инвазия по ходу глазодвигательных, тройничного нерва, отчасти зрительного, без вовлечения сосудистой и лимфатической системы. Одновременно с этим, имеется высокая вероятность интракраниального проникновения опухоли, чаще эпителиального характера, подтверждённая исследованием А.М. Мудунова, определившим интракраниальный рост опухоли при плоскоклеточном раке в 27,8% случаев, при саркомах в 17,2% наблюдений [31, 121, 158, 162, 163, 183]. Выявляемость орбитального поражения при ЗН основания черепа, по данным различных авторов, представлена в таблице 2.

Таблица 2 - Вторичное поражение орбиты при ЗН основания черепа

Автор, год.	Серия больных с ЗН основания черепа	Больные с поражением орбиты	
		абс. кол-во	частота, %
Snehal Patel et al., 2003 [153]	1307	767	58,6
C.Suarez et al., 2004 [178]	100	50	50
Ian Ganly et al., 2005 [95]	334	220	65,8
Ziv Gil et al., 2007 [101]	146	78	53
А.М. Мудунов., 2010 [30]	182	79	43,4

С позиций многих авторов вторичное поражение орбиты зависит от гистологических вариантов и первичной зоны роста опухоли (придаточные пазухи, орбита, носоглотка, верхняя челюсть).

Большинство опухолей вторично проникающих в орбиту возникают в верхнечелюстной пазухе (60%), до 15% случаев являются производными носоглотки. Среди морфологических вариантов у 80% больных встречается плоскоклеточный рак и аденокарцинома [80,158,175]. Опухоли

верхнечелюстной пазухи проникают в орбиту через нижнюю орбитальную стенку посредством деструкции или, распространяясь в задние отделы и крылонёбное пространство, периневрально проникают через глазничные щели, оказываются в орбитальной полости. Наличие тонкой костной преграды между орбитой и решётчатым лабиринтом может длительное время сдерживать опухолевый рост. Деструкция последней приводит к появлению опухолевого процесса в орбите [31, 68, 86,]. Проникновение опухоли из области верхней челюсти первично происходит в нижние отделы орбиты, после чего опухоль может распространяться кзади на структуры нижней глазничной щели (НГЩ), канал зрительного нерва и крылонёбную ямку [104, 112, 121]. Симптоматика нарушения зрительных функций, диплопия, отёк параорбитальных тканей обнаруживались у 50% больных в серии наблюдений, представленной V.J. Lund, среди которых 65% были опухоли придаточных пазух [139]. Деструктивный характер продвижения опухоли в орбиту из придаточных пазух обнаруживается в 30 - 50% случаев и около 20% больных имеют инфильтрацию тканей глазницы [158].

Доля карцином носоглотки с поражением орбиты составляет 40-45%, для 10-29% больных это является прогностически неблагоприятным фактором [161]. Опухоли носоглотки, первично развиваясь в ямке Розенмюллера, растут латерально в стенку носоглотки. Распространяясь вверх, опухоль инфильтрирует глоточно-базиллярную фасцию, разрушает основную кость и проникает в полость кавернозного синуса (КС), а так же интракраниально через круглое и овальное отверстия основания СЧЯ [86, 104, 106]. Деструкция костей основания черепа в этих случаях обнаруживается более чем у 35% больных [162, 175]. На фоне разрушения костей основания черепа, вторичная невропатия черепных нервов и рост в полость черепа, обнаруживается в 27-30% наблюдений. Чаще всего в опухолевый процесс попадают верхняя группа черепных нервов, расположенных в полости КС, и обеспечивающих иннервацию структур глазницы и лица [178, 187]. Переднее направление роста обуславливает

наличие опухолевой массы в полости носа. Такой характер роста эпителиальных производных объясняется возможностью периневральной инвазии и проникновению процесса, главным образом, вдоль тройничного нерва с антероградным поражением глазодвигательных нервов в орбите или ретроградным ростом из первичной зоны на основание СЧЯ и кавернозный синус с последующим поражением орбитального содержимого. При этом у пациентов может возникать нейропатия всех глазодвигательных нервов одновременно или изолированно, клинически манифестируя диплопией или офтальмоплегией с сопутствующим нарушением остроты зрения при поражении вершины орбиты и зрительного нерва [12, 53, 92, 112, 162]. В крупном исследовании Godtfredsen и Lederman, среди 673 пациентов с первичными ЗН основания черепа, 240 (36%) больных имели манифестацию болезни в виде офтальмо-неврологических нарушений [106, 136]. Возникновение длительных головных болей по типу односторонней краниалгии объяснялось инфильтрацией твёрдой мозговой оболочки на основании черепа и совместно с ней ветвей тройничного нерва в сфенопетроклиивальной области.

Первичные эпителиальные ЗН орбиты представлены аденокарциномой и аденокистозным раком слёзной железы и составляют 1-2% всех ЗН слёзной железы [12, 63]. На фоне малой встречаемости неоплазм, более 45% из них имеют способность к распространению по основанию и в полость черепа. В проведённом исследовании J.Wright, при компьютерном томографическом (КТ) обследовании у 75% больных выявлялся эрозивный и в 39% деструктивный характер роста среди 38 случаев распространённых карцином слёзной железы [194].

Среди признаков новообразований орбиты выявляются симптомы нарушения зрительных функций с развитием застойных дисков зрительного нерва (13,1%), атрофии на глазном дне (43,8%) и нарушения рефракции (13,1%) [48]. Болевой синдром, обусловленный нейропатией первой и второй ветвей тройничного нерва при ЗН орбитальной локализации,

диагностируется у 40% больных. Кроме того, возможно развитие признаков поражения верхней глазничной щели (ВГЩ) и вершины орбиты, что может не проявляться клинической картиной классических именных синдромов поражения этих структур (Tolosa-Hunt, J.Rollet, A.Rochon-Duvignad, A.Foix, C. Bonne) [65, 80, 99, 115, 121, 123, 164].

Среди не эпителиальных опухолей рассматриваемой локализации встречается эстезионеробластома (ЭНБ). Развиваясь из ольфакторного эпителия, опухоль имеет способность к обширному росту на основании ПЧЯ. Проникновение в орбиту с клиническими признаками выявляется у 25-50% первично обследованных пациентов. Общими симптомами являются боли и отёк в параорбитальной области, глазодвигательные расстройства, нарушение остроты зрения при поражении канала и самого зрительного нерва в орбите. Общемозговые симптомы, как правило, характеризуются головной болью на фоне интракраниального роста. Симптоматика ЭНБ напрямую зависит от опухолевого распространения [63, 131, 162, 164]. Различные виды сарком составляют не более 1% всех ЗН с преобладанием хондросаркомы, хордомы. Распространяясь главным образом из области основной кости (20%) и решётчатого лабиринта (14%), за счёт деструктивного роста, опухоли вызывают неврологическую симптоматику. В большинстве сообщений указывается на расстройства моторики глаза в виде диплопии (51%), общемозговую симптоматику (30%) и нарушения слухового и вестибулярного анализаторов (21%) [95, 124, 127, 130]. Признаки нейропатии глазодвигательных нервов выявляются почти в 50% случаев хордом и хондросарком, при этом для последних характерно поражение нескольких черепных нервов на основании черепа, а хордома основания черепа, в ряде случаев может не иметь клинических признаков [162,164].

Из мезенхимальных производных злокачественная опухоль периферических нервов (ЗОПН) диагностируется в 5-10% наблюдений [63,124]. Важным фактором распространения её из близлежащей подвисочной ямки является способность, так же как и эпителиальных

карцином, распространяться перинеурально. Опухоль достаточно агрессивна и может приводить к выраженному неврологическому дефициту со стороны черепных нервов. Распространение ЗОПН в полость орбиты обычно вторично, нередко имеется рост опухоли в полость черепа с развитием общемозговых и очаговых симптомов. Подобным агрессивным поведением отличается рабдомиосаркома, возникающая в 2-5% случаях первично в орбите и составляющая до 10% всех сарком. При росте на основании черепа, опухоль способствует первично симптоматике дополнительного объёма, как и при первичном орбитальном росте, с развитием экзофтальма и дистопии глазного яблока. Одновременно развивается вторичная компрессионная нейропатия глазодвигательных и других черепных нервов [120, 122, 124].

Основным патофизиологическим механизмом поражения орбиты в случаях увеальной меланомы, является способность выходить за пределы склеры посредством эмиссарных эписклеральных каналов. Данный факт выявлен в 10-40% случаях операционного материала в исследованиях H.F. Shammam и R.Sambuelli [167, 174]. На большом клиническом материале из 2535 наблюдений H.C.Wilder и E.V.Paul в 0,6-3,7% случаях обнаружили инфильтрацию зрительного нерва и внутричерепной рост [192, 177]. Экстраокулярная меланома в 10-15% случаях клинически манифестирует экзофтальмом, видимым объёмным образованием в глазном яблоке [11,12, 123, 164, 179].

Местное распространение злокачественного процесса в краниоорбитальной области, несомненно, имеет общие и специфические клинические особенности и большинство публикаций посвящено описанию неврологической симптоматики в зависимости от зоны первичного роста.

Для уточнения характера роста ЗН возникает необходимость применения методов лучевой диагностики - КТ исследования в костном и тканевом режимах для оценки состояния костных барьеров, магнитно-резонансной томографии (МРТ) с контрастированием для определения степени инфильтрации [142].

Представленные в обзоре литературы варианты местного распространения основных групп ЗН отражают разнообразие опухолевого поражения основания черепа и орбиты, как по морфологии, так и по локализации процессов. Прослеживается достаточно чёткая связь клинических проявлений и характера опухолевых процессов. Так, эпителиальные процессы способны распространяться инфильтративно, а мезенхимальные производные чаще обуславливают масс-эффект, способствуя развитию вторичной нейропатии черепных нервов и собственно клинической картины болезни. Общим для многих работ является представление описательной характеристики клинической картины опухолевого процесса и указание на значительный процент случаев одномоментного поражения глазницы при ЗН соседних с ней локализаций. В этом плане обязательным является комплексная клиническая оценка характера поражения, наряду с визуализацией и первичной морфологической диагностикой. Особенно это касается новообразований с обширным местным распространением и одномоментным поражением орбиты, что в итоге позволяет правильно планировать терапевтический план действий при опухолях данной локализации.

По имеющимся данным литературы, клиническая картина краниоорбитальных опухолей носит описательный характер, не выделены основные синдромокомплексы, характерные для различных вариантов роста и локализаций ЗН основания черепа с одновременным поражением области глазницы. Очевидным является необходимость детального исследования неврологического статуса, особенно черепных нервов, зрительного аппарата, т.к. это способствует выявлению или исключению процесса на основании черепа и в орбите.

С учетом разнообразия процессов краниоорбитальной локализации, возникает необходимость унифицированного анатомо-топографического подхода с делением ЗН по исходной локализации, что необходимо для ранней клинической диагностики и своевременного решения вопроса о

выборе варианта лечения, а так же для определения прогноза ранних и отдаленных результатов терапии.

1.2 Методы лечения распространённых злокачественных опухолей основания черепа и орбиты

Анатомическая близость зрительного аппарата, мозговых структур усложняют лечение подобных пациентов вне зависимости от модальности. Современные успехи лечения ЗН основания черепа базируются на принципах комбинации различных методов. Ведущим, среди которых, является хирургический, учитывающий первичную природу опухолевого процесса [31, 35, 43, 46, 148]. Эволюционно сформировавшиеся подходы в хирургии ЗН основания черепа, в настоящее время определяют удаление опухоли в блоке тканей с оставлением не вовлечённых в опухоль краёв резекции. Эта методика была популяризирована в 60-е годы прошлого века, преодолев некоторый скептицизм в возможностях хирургического лечения распространённых ЗН основания черепа, на сегодняшний день демонстрирует хорошие результаты выживаемости пациентов и длительные сроки безрецидивности [97, 125, 126, 147, 156, 171]. Распределение вариантов блок-резекций основывается на топографии, анатомии наружного и внутреннего основания черепа [28, 36, 47, 77, 190]. В соответствии с этим, различают передние или центральные резекции и передне-боковые (краниоорбитальные). Исходя из клинических и нейровизуализационных данных, определяется и хирургический подход к опухолевой массе, главным требованием которого является достаточная визуализация опухолевых краёв, что способствует полноценному удалению ЗН основания черепа. Среди факторов, определяющих хирургический доступ к опухоли, важное значение имеет внутричерепное распространение. Необходимость расширенных доступов обуславливается так же выполнением последующей адекватной пластики дефекта после резекции в передних, передне-боковых отделах и минимизация тракционного воздействия на вещество головного мозга во

время самого вмешательства [2, 4, 17, 18, 20, 29, 34, 37, 47, 93, 94, 119, 150, 160, 171, 190]. Для опухолей орбиты с обширным поражением соседних костных и мягкотканых структур показаны расширенные краниоорбитальные подходы. Такие доступы позволяют радикально удалять опухолевый узел в блоке, интраоперационно проводить ревизию содержимого канала зрительного нерва, верхней глазничной щели (ВГЩ) и, при необходимости, осматривать внутричерепное содержимое в этой области [10, 12, 35, 48, 75, 123]. Обширное хирургическое вмешательство на основании черепа влечёт за собой возникновение тканевых дефектов с формированием сообщения внутреннего и наружного основания черепа, что может вызывать осложнения в 25-40% случаях [31, 43, 45, 98, 154]. В связи с этим, всегда требуется адекватное восполнение тканевых дефектов. Выбор пластического материала согласуется с размерами дефекта, при этом предпочтение отдаётся тканевым лоскутам с достаточно хорошим кровоснабжением, в виде перемещаемых местно, либо с созданием микрососудистых анастомозов [31, 45, 73, 133, 151, 161].

Противопоказания к хирургическому лечению не являются универсальными, включают: состояние пациента, наличие отдалённых метастазов, обширное поражение вещества головного мозга, двухсторонний рост в кавернозный синус, двухстороннее поражение зрительных нервов и хиазмы [86, 160, 172, 190]. Относительным противопоказанием является полное вовлечение сонной артерии в опухолевый процесс. Подобная ситуация обусловлена повышенным риском хирургии, что требует детального обследования больного и выявления компенсаторных возможностей кровотока при возможном выключении сонной артерии во время операции [31, 77, 86, 190].

Блочная резекция опухоли в большинстве случаев возможна при распространении опухоли из области параназальных синусов и собственно орбиты. Радикальность операции достигается удалением опухолевой массы в пределах краёв опухоли с частью близлежащей здоровой ткани.

Инфильтрация опухолевым процессом функционально важных структур основания черепа в части случаев может ограничивать радикальное удаление ЗН [170, 171, 172, 189]. В связи с этим, ряд авторов не исключают условно радикальное, паллиативное удаление новообразования с последующим применением нехирургических методов лечения, хотя данная тактика не всегда способствует увеличению продолжительности жизни пациентов. По некоторым данным, доля радикальных и паллиативных операций сопоставима [45, 130]. Применение малоинвазивных методик оперативного лечения (например, трансназальной эндоскопической хирургии) имеют некоторые ограничения и применяются чаще для опухолей малых стадий распространения, ограниченных полостью носа, без вовлечения орбиты и полости черепа, чаще этот метод рассматривается как дополнение к краниальному подходу, позволяющему избегать обширных лицевых доступов [49, 142, 175].

Функциональная значимость орбитальных компонентов требует особенного отношения к терапевтической тактике самого врача и, особенно пациента, при сохранности зрительных функций до операции. В связи с этим, всегда рассматривается вопрос о выполнении органосохраняющей операции с сохранением зрительного аппарата на стороне опухоли. Вовлечение содержимого глазницы в опухоль обусловлено гистологией, зоной распространения и агрессивностью первичной опухоли. Применение современных диагностических методов визуализации на дооперационном этапе способствует верификации объёма поражения орбиты и заочному планированию возможной экзентерации. Для опухолей, распространяющихся в орбиту, традиционно применялись обширные краниофациальные резекции с одномоментной экзентерацией. Термин «экзентерация» подразумевает полное удаление компонентов орбиты, включая веки [123,180]. С позиций онкологии подобный вид вмешательства включает ещё и удаление костных и мягких тканей параорбитальной области [35, 75]. Орбитальная экзентерация, или иногда обозначаемая как орбитэктомия, влечёт за собой тяжёлую

психологическую травму для пациента и вероятность выполнения её должна обсуждаться не только с пациентом, но и с его родственниками. Кроме функционального аспекта, удаление орбитального содержимого всегда рассматривается с позиций онкологии, выживаемости и возникновения местного рецидива процесса [66, 76, 97, 147]. Экзентерация при хирургии опухолей придаточных пазух, длительное время рассматривалась как превентивная процедура в плане развития местного рецидива опухоли. В сообщении Ketcham (1973) подобное вмешательство было выполнено у 30 из 54 пациентов с опухолями придаточных пазух, среди которых преобладал плоскоклеточный рак [125, 126]. Показания для экзентерации орбиты при резекции синоназальных ЗН варьируют и могут включать деструкцию и эрозию орбитальных стенок, инвазию периорбитальных тканей задних отделов и верхушки орбиты, а так же инфильтрацию инфраорбитального нерва. Так, McCary (1996) отстаивает необходимость сохранения орбитального содержимого даже при поражении опухолью периорбиты, хотя в его работе большее количество больных имели эстезионеробластому, не всегда имеющую локальный инвазивный характер роста [145]. Среди 54 пациентов с эпителиальными опухолями в работе Imola и Schramm (2002), экзентерация орбиты была выполнена у 12 больных. Основными показаниями при этом было распространение процесса на вершину орбиты, ретробульбарную клетчатку, мышечный аппарат, а также склеру и веки [180]. В работе А.М. Сдвижкова, также учитываются подобные показания к экзентерации, но всё дополняется наличием офтальмо-неврологических расстройств [43]. В связи с чем, стремление автора к органосохраняющей хирургии, с учётом выделенных критериев, способствовало выполнению экзентерации в составе комбинированного вмешательства только в 36,29% наблюдений из 135 больных, имевших поражение глазницы. Вопрос о проведении экзентерации в комплексе хирургического вмешательства способствовал развитию многочисленных исследований, в том числе по определению показаний, алгоритмов лечения, вне зависимости от

морфологии и локализации первичной опухоли [129]. Основным направлением стало определение степени локального распространения опухоли в глазнице и соседствующих с ней анатомических зонах. В исследованиях изучалась степень деструкции костных стенок, глубина инфильтрации периорбиты, периорбитальной фасции и клетчатки орбиты. Так в исследовании V.J. Lund, был предложен алгоритм решения вопроса о выполнении экзентерации, в соответствии с которым во время операции выполнялось гистологическое исследование, и при распространении опухоли за пределы периорбиты выполнялась экзентерация [140, 180]. R.L. Carrau с соавторами предложил ориентироваться на деструкцию только стенки орбиты при операциях по поводу плоскоклеточного рака придаточных пазух носа [68]. Значимыми работами в этом направлении явились морфологические исследования R.Tiwari, в которых детально было выявлено наличие ещё одного барьера в виде периорбитальной фасции, формирующей футляр для параорбитальной клетчатки, сдерживающей опухолевую инвазию при плоскоклеточном раке верхней челюсти. В этих же исследованиях у 15 оперированных больных был отмечен важный факт: из 6 радикально резецированных макропрепаратов, инфильтрация орбитального содержимого была только в одном случае, несмотря на данные КТ предоперационной диагностики [184, 185]. Учитывая местные возможности орбитальных тканей к сопротивлению опухолевой инвазии, данные нейровизуализации и морфологические исследования, G. Iannetti с соавторами опубликовали работу, в которой достаточно чётко определили степень распространения ЗН в орбите, основываясь на объёме поражения её структур. В соответствии с критериями, первая степень инвазии подразумевает только эрозию или деструкцию костных стенок орбиты; проникновение опухоли с инвазией периорбиты относится ко второй степени распространения; более тяжёлое поражение возникает при инфильтрации опухолью всех сосудисто-нервных и мышечных компонентов и относится к третьей степени поражения. Исходя из этих признаков, экзентерация в представленной группе

больных выполнялась только у пациентов с третьей степенью поражения орбиты [113]. Большинство исследований приходится на изучение плоскоклеточного рака, аденокарцином, меньше анализируются саркомы. Однако, при этих вариантах морфологии алгоритм выбора органосохраняющей операции аналогичный. Доля пациентов с экзентерациями в комбинированных вариантах оперативного лечения варьирует от 6-11% до 60%. Вероятнее этот факт связан с выбором исследуемых групп больных, которые имели высокоагрессивные опухоли, а не широким применением экзентерации, как вида оперативного лечения [31, 48, 66, 97, 153]. Среди морфологических характеристик опухолевой патологии, которая требует одномоментной экзентерации, по представленным данным литературы, на первом месте плоскоклеточный рак верхней челюсти, в порядке убывания далее следуют эпителиальные опухоли придаточных пазух, решётчатого лабиринта и реже экзентерация требуется при новообразованиях полости носа. Одномоментная резекция содержимого орбиты при саркомах, по данным R.L. Carrau, выполняется в трети случаев радикальных резекций [70].

Общим для многих работ является заключение о сложности и необходимости дооперационной диагностики степени поражения орбитального содержимого и принятии решения об экзентерации. Ведущая роль отводится интраоперационным данным микроскопии и морфологическим результатам срочного исследования материала. Все авторы придерживаются чёткого выделения степени поражения орбиты, основываясь на признаках перехода опухоли через периорбиту и фасциальный слой. На дооперационном этапе определяющими являются клинические, офтальмологические данные, на что обращает внимание в своей обзорной статье J. Waldron [190]. При этом автор указывает на необходимость гистологического исследования во время операции и при поражении периорбитальной фасции рекомендует выполнять экзентерацию,

а при поражении опухолью перiorбиты - возможно сохранение зрительного аппарата совместно с выполнением радикальной резекции.

Важным является исследование выживаемости пациентов при выполнении краниофациальных резекций с одновременной экзентерацией и оценка влияния подобных операций на рецидив опухоли. Данные литературы в этом аспекте не однозначны. Орбитальное поражение ассоциируется с худшим прогнозом выживаемости при эпителиальных опухолях параназальных синусов и верхнечелюстной пазухи. В обзоре 100 случаев больных с поражением пазух носа и решётчатого лабиринта, проведённый мультивариантный анализ позволил определить вовлечение мягких тканей глазницы в опухоль как независимый фактор, влияющий на выживаемость [181]. Однако, детальная оценка степени инвазии не выявила значимого влияния на выживаемость при ограничении опухолевого роста на уровне перiorбиты. В серии больных, исследованных Mc.Caffery, достаточно чётко были установлены факторы, влияющие на выживаемость больных, среди которых, кроме орбитальной инвазии, автор указывает гистологическую структуру опухоли с преобладанием эпителиальных процессов [147]. I. Ganly в работе, основанной на данных многих клиник, представлено 334 пациента, среди которых 68,5% имели поражение орбиты процессами придаточных пазух носа. Автор отмечает значимое влияние этого факта на выживаемость относительно специфики патологии, которая составила 41%, против 71% у больных без орбитального вовлечения. Во многих исследованиях факт распространения опухоли на область вершины орбиты и всю глазницу определяется как значимый в выживании больных [97].

Имеются данные об отсутствии влияния на общую и безрецидивную выживаемость больных, которым экзентерация не была выполнена, в сравнении с более радикальными вмешательствами по причине поражения опухолью перiorбиты [180]. В связи с этим, С. Suarez отмечает возможность сохранения зрительного аппарата при отсутствии инфильтрации перiorбиты различными видами рака, с выполнением одновременно радикальной

резекции основной опухоли, без ухудшения локального и общего онкологического контроля [181]. Достаточно критичный подход в этом вопросе прослеживается в работах R.L. Carrau [68, 69]. Автор, со ссылкой на результаты других исследователей, подчёркивает выполнение орбитальной резекции сарком, как фактора паллиативности в лечении, поскольку общая выживаемость пациентов с поражением орбиты не высока. В отличие от этого, результатом одного из исследований стало отсутствие значимых различий пятилетней выживаемости больных без экзентерации (30%) против пациентов кому была выполнена экзентерация (33%). На этом фоне рецидивы были выявлены только в 7,8% случаев [180].

Такой детальный подход скорее обусловлен трудностью определения во многих случаях факторов, влияющих на отрицательные исходы лечения ЗН основания черепа. Худшие показатели выживаемости и безрецидивности, по данным ряда авторов, выявлены у пациентов с органосохраняющими операциями вследствие агрессивности опухолей и возникновением отдалённых метастазов.

При наличии первичной злокачественной опухоли в орбите, ситуация меняется кардинальным образом. Распространение таких процессов в полость черепа и соседние зоны чаще имеет инфильтративный характер, при этом значимую долю среди морфологических вариантов составляет аденокарцинома или аденокистозный рак слёзной железы [63]. В этих случаях орбитальная экзентерация является необходимым методом лечения [12, 91, 143]. Среди вариантов чаще используется субтотальная и тотальная экзентерация, отличающаяся объёмом резецируемых тканей. Отношение к экзентерации при этом виде опухолей не однозначно. В некоторых источниках литературы имеются сообщения о проведении органосохраняющего лучевого и химиотерапевтического лечения, а также локальной брахитерапии [11, 12]. Однако эти варианты возможны только при ограниченном процессе внутри глазного яблока. Инфильтративные опухоли орбиты, процессы стремящиеся выйти за пределы костных стенок

должны оперироваться более радикально. Подобный радикальный подход к проблеме, способствует повышению выживаемости и безрецидивности [75, 89, 109, 144]. Так, в исследовании I. Rahman (2005) был проведён анализ выживаемости больных после расширенных экзентераций ЗН, поражающих орбиту. Сроки 5-летней выживаемости составили 57% со статистически незначимой разницей в группах больных с базально-клеточным раком и другими опухолями (увеальная меланома, аденокистозный рак, ЗОПН и саркомы) [162]. Подобные результаты были также отмечены в другом исследовании 1607 случаев орбитальных опухолей [179]. Результатом хирургического лечения которых была выживаемость 66% больных с учётом размера опухоли, распространения в орбите и за её пределами, как значимых факторов, влияющих на выживаемость больных. Выполнение радикальных резекций считается оправданным при меланоме с экстрасклеральным ростом, аденокарциноме слёзной железы, но, в то же время, в общем плане лечения, эти операции имеют паллиативную направленность [163]. Очевидным признаётся необходимость проведения комбинированной терапии для пациентов с ЗН орбиты, поскольку радикальная резекция минимизирует вероятность только локального рецидива опухоли [12, 109, 123]. Послеоперационная терапия в виде лучевой, химиотерапии способствует предотвращению реализации микрометастазов первичной опухоли. В связи с этим, наличие радикальной операции не должно рассматриваться в качестве единственного метода лечения.

Опухолевое поражение носоглотки представлено аденокарциномой и аденокистозным раком малых слюнных желёз. Производные мезенхимальной ткани распространяются в эту область из наружного основания СЧЯ. В большинстве случаев биологические свойства данных опухолей предрасполагают к хорошему ответу на химиолучевую терапию (ХЛТ) [26, 44, 136, 181, 183]. Хирургическое вмешательство в этой области в виде радикальных резекций достаточно трудно и требует знаний анатомии и хирургического навыка выполнения подобных вмешательств. Это положение

объясняется наличием в зоне вмешательства внутренней сонной артерии, крупных венозных коллекторов основания черепа и кавернозного синуса. В связи с этим, первой линией лечения в таких случаях (после морфологической верификации) избирается лучевая и химиотерапия. Такая тактика во многом оправдана, т.к. наблюдаемая при этом 5-летняя выживаемость варьирует в пределах 35-65%. Закономерно, что на фоне лучевой и химиотерапии доля выживших зависит от стадии опухолевого процесса и дозы применяемой лучевой энергии [16, 27, 168, 182]. При возникновении локального рецидива опухоли, выполняется хирургическое вмешательство. Как правило, пациенты к моменту хирургии имеют либо рецидив, либо персистирующую массу. В этом случае резекция относится к варианту паллиативного лечения (*salvage surgery*). Традиционно резекция выполняется посредством передне-бокового доступа после разъединения верхней челюсти, костей носа со стороны опухоли. Такой доступ позволяет достаточно широко манипулировать в области свода носоглотки, поскольку резекция опухоли должна быть по возможности радикальной. Подобный подход обеспечивает общую выживаемость в течение пяти лет на уровне 74% при наличии размера остаточной опухоли менее 2 см и негативных краёв резекции в удалённом материале [188,189].

В плане лечения опухолей основания черепа всегда проводятся дополнительные методы в виде неоадьювантной или адьювантной терапии. Среди основных вариантов нехирургического воздействия на опухолевый процесс представлены лучевая (ЛТ) и химиотерапия (ХТ). Использование этих методов направлено на локальный контроль опухоли после резекции, что обеспечивает лучевая терапия и предотвращение отдалённых метастазов при химиотерапевтическом лечении [1, 13, 27, 31, 41, 84, 111, 134, 160].

Применение ЛТ и ХТ на дооперационном этапе уменьшает локальный опухолевый объём, снижая риск имплантационной способности клеток и появления отдалённых метастазов [77, 176]. С таким подходом согласны не все авторы, чаще они отдают предпочтение первичной хирургической

резекции с последующим адъювантным лечением. Однако, применение на первом этапе лучевой терапии в ряде случаев имеет хорошие результаты, вплоть до значительной регрессии опухоли, а хирургический этап и химиотерапия остаются в резерве на случай рецидива опухоли или лечения персистирующей массы [112, 129, 160, 168]. Современные методики лучевой терапии в большинстве случаев исключают значимое лучевое воздействие на соседние с зоной облучения органы риска. К этой группе анатомических образований относится: мозговое вещество, хрусталик, зрительный нерв, хиазма, гипофиз. Среди подобных методик значимое место занимает трёхмерная конформная лучевая терапия, позволяющая на основе нейровизуализационных данных в трёхмерном пространстве проводить модуляцию и формировать мишени облучения с расчётом дозы [6, 78, 79, 129, 155]. Подобное лечение до операции проводится в дозе 40-50 Гр, что достаточно хорошо переносится здоровыми тканями, соседними с первичной зоной роста опухоли. В послеоперационном периоде методика позволяет увеличивать лучевую нагрузку на мишень по типу эскалации дозы до 70Гр, при сохранении лучевой токсичности в пределах допустимого и переносимого критическими органами [6, 13, 16, 175]. Интересное исследование было проведено А.М. Chen с соавторами [74], которые представили эволюционный подход к лучевой терапии ЗН параназальных синусов, сделав вывод о высокой локальной лучевой токсичности конвенционального облучения и необходимости в связи с этим применения более щадящей, но не менее эффективной 3D конформной ЛТ. При этом общая доза облучения опухолевого ложа после резекции составила 70 Гр, а осложнения со стороны зрительного аппарата отмечались только у трёх из 32 больных. В исследовании было представлено 127 пациентов с опухолями придаточных пазух носа, получавших лучевое лечение в виде конвенционального и 3D конформного облучения в сроки более пятидесяти лет. В результате не было выявлено значимого различия в эффективности локального контроля, но при этом местное отрицательное влияние 3D

облучения на орган зрения было почти вдвое меньше. Особенно актуален такой подход в случае планирования органосохраняющего лечения при опухолях, распространяющихся в глазницу. Исследователям удалось добиться 5-летней выживаемости 45% и в 58% случаях отсутствия локального рецидива опухоли в сроки наблюдения от 9 до 82 месяцев. Значимое влияние предоперационного облучения на сохранение орбитального содержимого было отмечено в работе McCarrу с соавторами [145]. В представленном исследовании из 74 случаев больных, 41 пациент имел значительное поражение орбитальной полости в виде эрозии костной стенки и опухолевой инфильтрации периорбиты. Применение предоперационной лучевой терапии позволило провести органосохраняющее лечение у 36 пациентов и только в пяти случаях была выполнена экзентерация. В результате авторы сделали вывод о необходимости предоперационной лучевой терапии в случаях с резекцией периорбиты с целью сохранения компонентов орбиты. Подобные результаты были получены в исследовании Х. Wu (1995), обнаружившим в полученном материале 62 препаратов из 65, после радикальных операций, ограничение степени инвазии плоскоклеточного рака верхней челюсти уровнем периорбиты, без прорастания в мягкие ткани глазницы после лучевой терапии [197]. По результатам работы G.F. Essig с соавторами, у 59 пациентов после проведения предоперационного химиолучевого лечения в 26 наблюдениях, самостоятельной лучевой терапии в 6 случаях, ни в одном из них не выполнялась экзентерация и глазное яблоко со всеми компонентами было сохранено [90]. Значимость лучевой терапии при нерадикальном удалении опухоли была так же отмечена во многих исследованиях [114, 118]. Применение комбинации лучевой и химиотерапии в различных вариантах (ХЛТ) имеет ещё более значимые результаты локального контроля и выживаемости больных. Исследование Y.Sato (1970) свидетельствует о значимой эффективности предоперационной лучевой терапии в комбинации с химиотерапевтическим воздействием, что

способствовало в итоге сохранению выживаемости на уровне 67% [169]. Применение предоперационной химиотерапии цисплатином, с последующей резекцией синоназального рака и продолжением химиолучевой терапии, позволили добиться общей выживаемости 72,2%, что было сообщено в работе М.М. Lee [134]. Однако, отмеченные хорошие результаты 5-летней выживаемости и безрецидивности в 68% и 66% соответственно, зависят от распространения процесса в самой орбите [180]. При вовлечении в опухоль верхушки глазницы и субтотальное удаление с последующим химиолучевым лечением, имеет тенденцию к снижению выживаемости по сравнению с радикальными операциями [115, 118, 161, 176, 190]. Несмотря на высокие дозы лучевой нагрузки, конформное 3D облучение не приводит к высокому уровню локальной лучевой токсичности на орган зрения, что было отмечено в работе В.С. Норре. Общая и безрецидивная пятилетняя выживаемость с учётом подобных методов лечения, по данным автора, составляет до 65-70% [111]. Значимое влияние на возникновение рецидива и продолжительность жизни так же отмечено у пациентов с выраженной клинической картиной и инфильтративным ростом в орбите [118]. Тактически предоперационная терапия, в основном, используется для различных видов рака. Относительно сарком, более предпочтительно на старте лечения выполнять оперативное вмешательство в виду низкой чувствительности их к лучевой и химиотерапии [68, 77, 103, 124].

Резюмируя литературные данные по методам лечения ЗН основания черепа, определённо можно говорить о широких терапевтических возможностях в лечении ЗН основания черепа. Нельзя не согласиться с мнением А.М. Мудунова об отсутствии и, в тоже время, не возможности существования единой тактики лечения при данном виде нейроонкологической патологии [31]. В настоящее время применение современных методов лечения основывается не только на природе ЗН, но и на оценке общего состояния онкологического больного, степени выраженности функциональных расстройств [77,160]. Кроме того, это имеет

значение для выполнения возможных органосохраняющих методов хирургического лечения. Наиболее эффективно этот подход применяется в лечении больных с внутримозговыми опухолями полушарий головного мозга, где всегда учитывается степень неврологического дефицита, определяющая выбор методов лечения и прогноз [6, 55, 58, 61, 133]. Так, для менингиом основания черепа, с целью определения тактики хирургического вмешательства, лучевой терапии, радиохирургии была разработана определённая балльная градация, основанная на неврологической симптоматике [139]. Отсутствие оценочных шкал для пациентов со злокачественными новообразованиями основания черепа обуславливает актуальность их разработки и применения в клинической практике.

Учитывая накопленный опыт, необходимо сконцентрировать внимание на первичной диагностике процессов, изучении их биологической активности. Именно эти параметры чаще всего определяют тактику лечения. Кроме того, важно учитывать способность опухолей отвечать на применяемые методы виды нехирургического воздействия. Хирургическая тактика должна быть направлена на удаление максимального объёма опухоли с резекцией в блоке тканей. Нерадикальная хирургия должна сопровождаться химиолучевой терапией [84, 108, 118]. Необходимость органосохраняющей хирургии при одновременном поражении орбиты очевидна [76, 158, 180]. Такому подходу способствует использование современных методов ЛТ и ХТ, применение которых на дооперационном этапе позволяет отграничивать опухоль от тканей зрительного аппарата.

Все рекомендуемые терапевтические опции в онкологии и нейрохирургии ЗН основания черепа ориентируются больше на характеристике самой опухоли, при этом нет достаточно чётких алгоритмов их применения в зависимости от клинического, функционального статуса пациента. Именно это обстоятельство диктует необходимость разработки алгоритмов и их клинической апробации с оценкой ближайших и отдаленных результатов.

1.3 Функциональные исходы и качество жизни, как факторы оценки отдалённого периода лечения больных со злокачественными опухолями основания черепа

Традиционно, критериями эффективности лечения в клинических исследованиях являются физикальные данные и лабораторные показатели. Несмотря на то, что стандартные медико-биологические параметры являются основными критериями, они не отражают самочувствия больного и его состояния в повседневной жизни. Оценка качества жизни (КЖ) представляет собой простой и надёжный метод изучения состояния здоровья человека, основанный на субъективном восприятии и дающий интегрально-цифровую характеристику его физического, психологического и социального функционирования [23,33]. Разработка и применение в течение длительного времени мультимодального подхода в лечении опухолей основания черепа способствовали улучшению результатов выживаемости и безрецидивности. Однако, на современном этапе онкологии и нейроонкологии, эти показатели не могут являться конечной точкой исследования. По мнению многих авторов, в нейроонкологии необходимо изучение дальнейшего состояния пациентов после проведённой терапии [33, 96, 102, 137, 173, 188]. В этом плане изучение ранних и отдаленных результатов терапии у пациентов с опухолевой патологией основания черепа и частыми кранио-орбито-фациальными деформациями являются особенно актуальными. Применение различных методов лечения, часто достаточно агрессивных, наличие у пациентов неврологических осложнений, высокий риск развития видимых дефектов после лечения, обуславливают повышенный интерес к исследованию КЖ у данной категории больных. Z. Gil в своей работе [102], посвящённой перспективам наблюдения больных после оперативного лечения по поводу опухолей основания черепа и исследованию качества жизни, отмечает несколько положений, указывающих на целесообразность проведения подобных исследований, среди которых отмечены возрастные аспекты изучаемой группы больных, на невысокие сроки продолжительности

жизни, а также значительную морфологическую вариабельность опухолевой патологии. Важно отметить немногочисленность работ, посвящённых этой тематике. Из-за малой численности групп, исследуемые больные со злокачественными и доброкачественными опухолями группируются без учёта морфологии и локализации, что не позволяет получить достоверных заключений.

Определение КЖ у пациентов с ЗН основания черепа особенно актуально для прогнозирования возможных исходов, сравнения различных видов лечения и влияния их на состояние пациента. Очевидным является выполнение подобных исследований, как до лечения, так и после проведённых терапевтических мероприятий. Традиционно, в исследования КЖ включаются несколько параметров, оказывающих влияние на КЖ. Основой изучения КЖ являются различные опросники, исследующие общее состояние больного и затрагивающие некоторые специфические патологические состояния относительно онкологии основания черепа [5, 33, 195]. Среди таких параметров, как правило, используется оценка общего состояния больного после лечения, возраст больных, наличие или отсутствие сопутствующего заболевания. К специфическим параметрам относят варианты лечения, виды хирургических вмешательств, наличие или отсутствие осложнений лечения. Так, анализ КЖ, проведённый более чем у 40 пациентов с процессами основания черепа [101, 105], позволил определить улучшение общего качества жизни у 38% опрошенных, отсутствие изменения после лечения в 36% случаях и ухудшение качества жизни у 26% больных. Физическая сфера КЖ была лучше у пациентов моложе 60 лет. Больные с доброкачественными опухолями имели лучшие результаты КЖ в сфере социального, эмоционального функционирования, физического состояния, в отличие от больных со ЗН основания черепа [101]. Проведённые исследования Z. Gil с соавторами больных после хирургического лечения опухолей передних отделов основания черепа, так же позволили выявить положительную динамику и стабильное улучшение КЖ в сроки более 6-24

месяцев, по сравнению с ранним периодом наблюдения в 3-6 месяцев. Хорошие результаты при этом отмечались в сфере общественного, эмоционального функционирования. В целом, авторы определили положительное влияние хирургического лечения на различные сферы жизнедеятельности пациентов [101, 105].

Применение «агрессивных» хирургических методов у части больных ухудшило эмоциональный статус общественной жизни. Оценка функционального статуса может так же давать некоторое представление о КЖ больного после хирургии основания черепа. Однако не всегда выявленный уровень общего состояния больного может отражать влияние специфических симптомов на КЖ [193]. В исследованиях медицинского противоракового центра, M.D. Anderson, F. DeMonte, приводят данные по пациентам после оперативного лечения опухолей ПЧЯ [84]. В соответствии с полученными данными, был отмечен высокий уровень активности по шкале Карновского и опроснику функциональной независимости, а при использовании специфического модуля опросника КЖ для больных с патологией головы и шеи, показатели КЖ оказались хуже у 31% пациентов. Данный факт отражает необходимость изучения и оценки специфических симптомов, в том числе и неврологических, с позиций влияния их на КЖ. Именно такой подход обеспечивает полимодальность и формирование понятия КЖ, ассоциированного с заболеванием и здоровьем (health-related quality of life - HRQOL). Специфических опросников при патологии основания черепа пока неразработано. Единственным, показавшим во многих исследованиях валидность и специфичность, является опросник Anterior Skull Base Questionnaire (ASBQ), разработанный Z. Gil с соавторами в 2003 году для пациентов, оперированных по поводу опухолей основания черепа [101]. Достаточно близкие к этому опроснику специфичные инструменты оценки КЖ для больных с опухолями головы и шеи. Всё это требует дальнейшего изучения и формирования общей картины КЖ больных с ЗН

краниоорбитальной области в зависимости от различных модальностей терапии.

Кроме изучения общего состояния пациентов (пол, возраст, особенности преморбидного фона) и эффективности терапевтической тактики, важнейшим фактом оценки КЖ признаётся временной фактор адаптации пациента после лечения, важен и аспект динамики возникших у пациента послеоперационных и посттерапевтических изменений. Эти вопросы имеют значительный прогностический аспект, исходя из которого, возможно решать направленность лечения, очерёдность тех или иных его видов. Оценка динамики состояния больных в плане социальной адаптации способствует психологической подготовке пациента к лечению и будущему состоянию, поскольку в более чем в 45% случаях хирургия ЗН основания черепа имеет оргауноносящую направленность.

Помимо онкологических результатов, другим важным моментом, применительно к пациентам с поражением орбиты на фоне ЗН основания черепа, является функциональная состоятельность зрительного аппарата после оперативного лечения и адьювантной лучевой терапии. Среди пациентов с опухолями придаточных пазух 86-90% пациентов после операции имеют сохранные функции [57]. Но, в тоже время, приблизительно в 40% случаях возникает неправильное положение глазного яблока, диплопия, нарушение слёзоотделения. Результаты функционального состояния орбитального аппарата после хирургических резекций костных компонентов орбиты были представлены в сообщении Schramm с соавторами (2002) [180]. В работе было отмечено большее количество пациентов (54%) с сохранными функциями после операций и только 9% больных имели нарушения функций компонентов глазницы. Среди расстройств выявлялись мальпозиция глазного яблока на фоне недостаточно адекватной жёсткой реконструкции орбитальных стенок, в 9% случаев возникали осложнения лучевой терапии в виде катаракты, сухого кератита, выворота нижнего века. В подобном исследовании Mc Cary (1996) 45% пациентов с сохранным

глазным яблоком страдали различными нарушениями, среди которых преобладали кератит и расстройства глазодвигательной функции [145, 180]. Данные G.F. Essig свидетельствуют о хороших результатах с сохранением функциональности зрительного аппарата у 89% из 59 пациентов с карциномами придаточных пазух после краниофациального вмешательства. При этом автор отмечает значимость послеоперационной ЛТ, вследствие которой локальные изменения виде кератита, катаракты и нарушения полей зрения возникли в более чем 50% случаях. В результате подчеркивается значимость хирургического вмешательства в возникновении анатомических изменений, которые могут быть впоследствии скорректированы, воздействие же лучевого лечения приводит к более «разрушительным» для зрительного аппарата последствиям [90].

Таким образом, лечение злокачественных опухолей основания черепа на современном этапе с применением различных методов хирургической резекции и комбинированной химиолучевой терапии имеет главное положительное влияние на выживаемость пациентов. Однако, эти процедуры могут нести значительный риск ухудшения как общего состояния больного, так самого новообразования. Во многих работах злокачественные опухоли чаще распределяются по морфологической структуре, и всё многообразие терапевтических методов определяется именно этим показателем без должной оценки неврологического статуса на старте лечения. Однако наличие грубых неврологических нарушений имеет важное значение в выборе хирургической тактики, особенно при ЗН основания черепа с одновременным поражением орбиты, поскольку хирургические подходы осуществляются по методике радикальной блок-резекции опухоли. Большинство работ посвящено онкологическим результатам без оценки функциональных исходов хирургического и комбинированного лечения пациентов со злокачественными опухолями основания черепа.

В связи с этим, возникает необходимость оценки функционального состояния больного и его КЖ в отдалённом периоде различных вариантов

лечения, как факторов, позволяющих определять восстановление ежедневного функционирования больного и возможность возврата к повседневной жизни [173]. Необходимо сделать акцент, что представленные в отечественной и зарубежной литературе данные не имеют достаточно полных исследований КЖ и функциональных исходов у пациентов с местнораспространёнными ЗН краниоорбитальной области. Единичные работы, посвящённые данной тематике, в основном отражают показатели КЖ у пациентов с доброкачественными новообразованиями центральной зоны основания черепа в смешанных морфологических группах [81,82,96,102,105].

В результате требуется проведение исследований, направленных не только на усовершенствование методов лечения, но и на оценку функциональных исходов после их применения. Таким образом, изучение особенностей клинической симптоматики и неврологического дефицита при злокачественных опухолях краниоорбитальной области до и после проводимого лечения, выбор оптимальных методов лечения, в том числе и органосохраняющих, исходя из клинико-морфологических характеристик ЗН, оценка функциональных результатов и качества жизни пациентов на отдаленных этапах наблюдения, обуславливают актуальность исследования.

Глава 2

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Общая характеристика наблюдений

Работа выполнена на кафедре нервных болезней, нейрохирургии и медгенетики ГБОУ ВПО «Уральского государственного медицинского университета» Минздрава России, на клинической базе «Свердловский областной онкологический диспансер» ГБУЗ СО СООД (главный врач – к.м.н. В.Б. Шаманский), в период с 2005 по 2013 годы, включая катамнез наблюдения с 2010 года с целью определения трехлетней выживаемости пациентов.

Дизайн исследования утверждён на заседании локального этического комитета ГБУЗ СО СООД протокол № 07 от 26.07.2005.

За пятилетний период (2005-2010 г.г) в отделениях нейрохирургии №1 и №2, отделении опухолевой патологии головы и шеи, радиологическом отделении №1 ГБУЗ СО СООД пролечено 135 пациентов с ЗН основания черепа. Предметом исследования были собственные клинические наблюдения, данные историй болезни и амбулаторных карт пациентов, данные методов исследования, протоколы операций, заключения патоморфологического исследования. Критерием включения в исследование являлось наличие первичной злокачественной опухоли основания черепа с поражением орбиты. Критерии исключения: доброкачественный процесс, подтверждённое вторичное поражение (метастазы других опухолей), отсутствие одновременного поражения орбиты и ЗН основания черепа.

Таким образом, в группу исследования из 135 случаев, были отобраны 78 больных, из которых 64,1% мужчин и 35,9% женщин в возрасте от 18 до 77 лет, средний возраст - $46 \pm 14,7$ года, медиана – 48 лет. Большинство пациентов были в возрасте старше 50 лет – 54,2%.

Соответственно возрастным характеристикам, 61,5% (n=48) больных на момент постановки диагноза относились к группе трудоспособного

населения, 12 (15,38%) больных имели инвалидность по другим заболеваниям.

С целью выполнения задач исследования и учитывая топографо-анатомические границы опухолей и классификации основания черепа, варианты хирургических доступов, патофизиологию опухолевого процесса (Jackson I.T., 1982, Черкаев В.А., 1995, Donald P.J., 1998, Morita A., Sekhar L.N., 1999, Тяняшин С.В., 2005, Мудунов А.М., 2010), пациенты были разделены на две группы исследования (рис. 1).

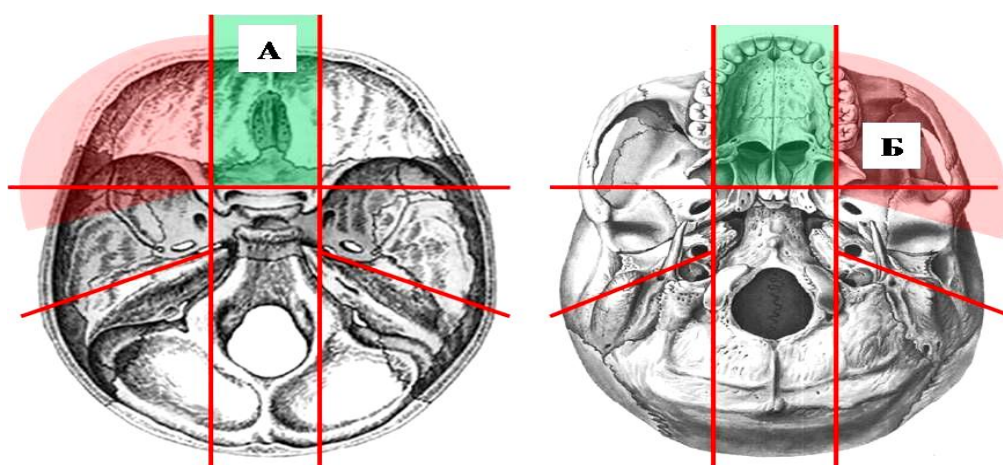


Рисунок 1 - Схема расположения опухоли со стороны внутреннего и наружного основания черепа

А - при центральной (группа I) и Б - передне-латеральной (группа II) локализациях.

В первую группу (группа I) были включены 36 (46,2%) больных с центральным ростом опухоли и одновременным поражением орбиты, из которых 23 (63,8%) пациента были мужчины и 13 (36,2%) женщин, средний возраст больных составил $41,6 \pm 15$ лет. Направление роста опухоли латерально от сонной артерии, но в пределах переднего основания черепа, было выявлено у 27 (64,9%) мужчин и 15 (35,7%) женщин со средним возрастом $49,8 \pm 14,4$ года, что позволило объединить их в группу передне-латеральной локализации (группа II), составившей 53,8% (n=42) пациентов, обе группы были репрезентативны по полу и возрасту (табл.3).

Таблица 3 - Распределение больных по возрасту и полу

Возраст и пол	Группа исследования (n=78) n,(%)	Группа I (n=36) n,(%)	Группа II (n=42) n,(%)	Значимость различий, p
До 30 лет	9(11,5)	5(14)	4(9,6)	0,426
30-50 лет	29(37,2)	13(36)	16(38)	0,539
Старше 50 лет	40(51,3)	18(50)	22(52,4)	0,531
Мужчины	50(64,1)	23(63,8%)	27(64,9%)	0,565
Женщины	28(35,9)	13(36,2%)	15(35,7%)	0,576

В группе I исходная локализация была представлена опухолями решётчатого лабиринта и полости носа в 26 (72,2%) и 7 (19,4%) наблюдениях соответственно. Рост опухоли из основной пазухи в орбиту был в трёх случаях (8,3%). В 28,5%(n=12) случаях группы II, рост ЗН был собственно из орбиты, задних отделов верхней челюсти - в 35,7%(n=15) наблюдениях. Опухоли свода носоглотки, крыла основной кости и орбиты имели 7(18,1%) и 8(6,8%) больных соответственно. Данные характера распространения и первичной зоны опухоли представлены в таблице 4.

Таблица 4 - Топографо-анатомическая характеристика опухолей

Первичный рост опухоли	Количество пациентов	% пациентов
Решётчатый лабиринт, полость носа	34	43,6
Носоглотка и основная кость	18	23,1
Верхняя челюсть	15	19,1
Орбита	11	14,1

Представленное распределение больных является в некоторой степени условным, поскольку у ряда пациентов с местно распространённым опухолевым процессом отмечалось поражение нескольких отделов переднего

и латерального основания черепа. В таких случаях включение пациента в группу было основано на преимущественной локализации опухоли.

Распределение гистологических вариантов проведено в соответствии с международной гистологической классификацией ВОЗ опухолей головы и шеи [157]. Большинство пациентов имели эпителиальные опухоли - 58,9% (плоскоклеточный рак, аденокарцинома, аденокистозный рак, рак нейроэндокринного типа). Среди неэпителиальных процессов – 32(41%), выявлены мягкотканые саркомы, эстезионейробластома, остеогенные и хондронидные опухоли. Другие варианты ЗН составили: пигментная увеальная меланома с экстраокулярным ростом в орбите, лимфома и плазмоцитома (рис. 2).

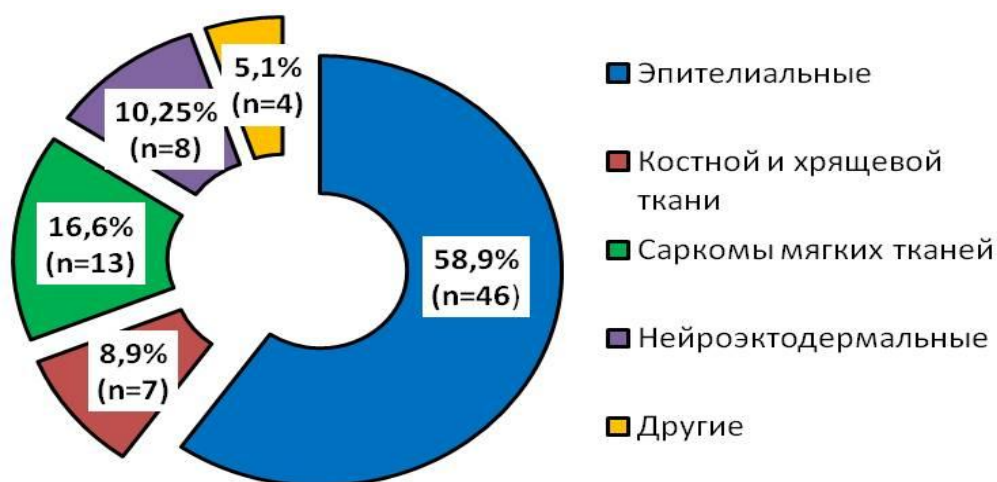


Рисунок 2- Гистологическая структура опухолей в группах исследования

Все пациенты были сгруппированы с учётом международной классификации TNM (2010 год) опухолей полости и придаточных пазух носа, носоглотки, орбиты по признаку опухоли T. Мякотканые саркомы, костные опухоли, меланома, стадированы по TNM ВОЗ и AJCC Staging System, 7th ed., 2010, а ЭНБ по классификации Dulguerov P., Calcaterra T., 1992. [54, 122, 157]

В группе эпителиальных опухолей, различные виды рака стадии T3 имели 7(15,21%) пациентов, стадия T4 диагностирована в 39(84,78%) наблюдениях. Пациенты с саркомами, так же имели в большинстве случаев местнораспространённые опухоли высоких стадий (табл. 5).

Таблица 5 – Распределение эпителиальных опухолей и сарком по стадии Т

Стадия Т (TNM), Гистология	Группа I (n,%)	Группа II (n,%)	Значимость различий, р
Эпителиальные (n=46)	17(53,8%)	29(68,1%)	0,231
T3	3(17,65)	4(13,8)	0,597
T4	8(47,05)	15(51,7)	0,538
T4a	3(17,65)	5(17,25)	0,633
T4b	3(17,65)	5(17,25)	0,633
Саркомы и остеогенные опухоли (n=20)	9(45)	11(55)	1,00
T2a	4(44,4)	-	0,098
T2b	5(55,6)	8(72,7)	0,497
T3	-	3(27,3)	0,253

Больные с эстеziонейробластомой (ЭНБ) (n=8), имели стадию Т4 и только в одном случае стадию Т3.

Мезенхимальные опухоли, распространяющиеся из глазницы, составили три случая, среди которых все больные имели Т3 стадию (15%) (табл. 6). У пациентов с меланомами (n=2) стадия распространения процесса соответствовала символу Т4, плазмоцитомы и лимфома не стадировались в связи с отсутствием на сегодняшний момент классификации этих опухолей по системе TNM. Группы пациентов имели местно распространённые опухоли в КРО без значимого различия и были сравнимы между собой.

Кроме морфологических характеристик, определялась дифференцировка опухоли (G) по универсальной классификации, как показатель агрессивности роста (табл.6). Среди всех гистологических вариантов опухолей, высокодифференцированные (G2) имелись у 28,2% (n=22) пациентов, низкодифференцированные опухоли (G3-4) составили 71,79% (n=56) случаев.

Таблица 6 – Гистологическая дифференцировка опухолей

Степень дифференцировки (G)*	Группа I (n,%)	Группа II (n,%)	Значимость различий, p
G2 (n=22)	10(45,5)	12(54,5)	0,213
G3-4 (n=56)	26(46,4)	30(53,6)	0,261

Примечание.* по TNM ВОЗ 2010 год

2.2. Методы обследования и лечения больных

Клиническое обследование включало, несколько этапов и было проведено автором по общепринятым методикам с оценкой жалоб, общего состояния, локального и неврологического статусов. В каждом случае формировался индивидуальный диагностический план.

Общий план обследования больных включал:

1. Выявление объективных симптомов опухолевого процесса в краниоорбитальной области с привлечением смежных специалистов: ЛОР-онколога, офтальмолога, онколога;
2. Неврологический осмотр с оценкой специфических жалоб и симптомов;
3. Проведение методов лучевой диагностики для определения локализации, местного распространения ЗН на основании черепа и в орбите;
4. Проведение первичной морфологической диагностики процесса.

На первом этапе проводился детальный первичный осмотр с оценкой жалоб, анамнеза заболевания с уточнением динамики развития симптомов, оценкой локального и неврологического статусов. Учитывая возможное поражение структур орбиты, особенное внимание уделялось выраженности глазодвигательных и зрительных нарушений. При объективном осмотре определялась сторонность, выраженность экзофтальма и анатомической деформации краниоорбитальной области.

На основании КТ и МРТ данных, проводимых на компьютерном томографе Siemens Somatom Sensation Open и магнитно – резонансном томографе Siemens Somatom Symphony с напряжённостью магнитного поля 1,5 Тл, уточнялась зона распространения опухоли. В качестве скрининга использовалась КТ в костном, мягкотканном режимах и с применением контрастных препаратов – Магневист, Ультравист. При МРТ исследовании также применялось контрастирование для уточнения границ новообразования, инфильтрации орбитального содержимого, объёма поражения ТМО и интракраниального компонента.

При процессах видимой локализации, автором выполнялась тонкоигольная биопсия с целью первичной цитологической верификации. Определение морфологии опухоли было проведено у 38(48,7%) больных, т.к. данная методика у ряда пациентов имела противопоказания из-за высокого риска кровотечений. В большинстве случаев первичная природа опухоли была установлена с применением открытой биопсии – 42 (68,8%), трансназальной у 16 (26,2%) или трансорбитальной методик – 3 (4,9%). Полученный материал готовился в парафиновых блоках и гистопрепаратах, исследовался с использованием стандартных гистологических методик (окраски гематоксилин-эозином и по Ван Гизону), светооптической микроскопии в условиях патогистологической лаборатории ГБУЗ СО СООД. При необходимости применялось иммуногистохимическое исследование.

Среди дополнительных методов обследования проводилось УЗИ лимфоузлов шеи, органов брюшной полости, КТ и рентгеновское исследование органов грудной клетки.

Повторно лучевые методы обследования применялись в случаях осложнённого раннего послеоперационного периода у 30,9% (n=17) больных. В первый год наблюдения, интервал обследования составил 1-3 месяца, на втором и последующих годах через 3-6 месяцев. Предпочтение отдавалось МРТ с контрастированием, дополнительно выполнялись другие методы

обследования для выявления или контроля локальных, отдалённых метастазов.

Для определения источников кровоснабжения опухоли, расположения и вовлечения в процесс ВСА, возможности эмболизации афферентов опухоли у 14(16,8%) больных проведена церебральная ангиография.

На втором этапе исследования проводилась оценка полученных результатов первичной диагностики и решение вопроса о методах и видах лечения.

Терапевтические опции для пациентов с распространёнными ЗН основания черепа включали: хирургическое удаление, варианты ХЛТ, самостоятельной ЛТ, ХТ до и (или) после операции. План лечения составлялся с учётом морфологии, топографо-анатомического характера распространения опухоли и общего статуса больного.

Лучевая терапия проводилась в отделении радиологии №1 (зав. отделением к.м.н. Д.Л. Бенцион), на линейных ускорителях SL75-5, SLI PLUS, SLI PRECISE DIGITAL, а так же ускорителе Electa Synergy S, оснащённом 4-мм многолепестковым коллиматором, системой КТ в широком пучке для визуального контроля в радиотерапевтическом отделении №1 СООД. У ряда больных ЛТ включала 3D конформное и IMRT-облучение после КТ топометрии с экранированием зон риска у пациентов с сохранённым орбитальным компонентом. Данные об объеме клинической мишени обрабатывались врачом-топометристом на компьютерном томографе со сканированием заданного объема с шагом срезов не более 10 мм., обрисовыванием очага-мишени, центра облучения и границ поля облучения. Полученная информация передавалась по сети на планирующую систему. Подбор дозного распределения, величина дозы, подводимой к объему мишени соответствовал терапевтическому интервалу доз, ограниченному с одной стороны толерантностью нормальных тканей, а с другой стороны, достаточностью для иррадикации опухоли. Планирование облучения происходило с использованием 3D планирующей программы

«Хіо», где учитывалось трехмерное пространственное распределение дозы. Подбиралось число полей, их ориентация, размеры, вклады процентных доз и оценивался выбор формирующих устройств (решетчатая диафрагма, многолепестковый коллиматор – MLC). При получении удовлетворительных характеристик распределения доз, план распечатывался или передавался по компьютерной сети на линейный ускоритель электронов (ЛУЭ).

Первичная ЛТ проводилась по классическому режиму фракционирования в разовой дозе 2Гр, 5 сеансов в неделю до СОД 60-64Гр с длительностью курса 45 дней. В случаях с предоперационной ЛТ, остаточная доза облучения составляла 30-35 Гр до СОД 62-64 Гр, включая область шейных лимфоузлов (40 Гр) у больных с подтверждёнными очагами.

Химиотерапия проводилась в отделении химиотерапии (зав. отделением Булавина И.С.) в виде монорежимов и в составе ЛТ, как радиомодификация. Среди препаратов назначался Цисплатин 100 мг/м² с дополнительной инфузионной нагрузкой (1 раз в три недели на 1, 22, и 43 день), 5-Фторурацил 750 - 1000 мг в/в. Кроме того, назначались различные схемы полихимиотерапии: Циклофосфамид, Винкрестин, Карбоплатин, Этапозид, Доксифлуридин в соответствующих дозах, в количестве 6-7 курсов. Комбинированное ХЛТ назначалось с препаратами цисплатин, 5-фторурацил.

С учётом проводимых терапевтических мероприятий, большинство больных – 65,38% (n=51) составили группу комбинированного лечения. Консервативное лечение получили 19(24,35%) .

На третьем этапе исследования проводилась оценка непосредственных и отдалённых результатов лечения с применением различных инструментов оценки функционального состояния.

2.3. Методики оценки клинических данных

В проведённом исследовании был применён ряд клинических шкал:

1. Общее состояние больных оценивалось по шкале Карновского (приложение 1).
2. На этапе клинического осмотра для объективизации уровня функционального дефицита, применена шкала неврологического статуса Британского медицинского исследовательского совета (Medical Research Council Performance Status Score Neurological Performance Status MRC-NPS, 1990) с целью специфической оценки статуса нейроонкологического больного [55, 56]. В шкале отражена оценка общемозговых, очаговых неврологических симптомов в соответствии с которой высокий балл имеют больные с более выраженными неврологическими расстройствами (приложение 2).
3. Оценка состояния больных после лечения включала анализ неврологического дефицита, проведение анкетирования для определения функциональных исходов и КЖ больного. Данные КЖ были изучены у 48 пациентов (61,53%). Для исследуемой группы пациентов со злокачественными опухолями КРО в настоящее время нет специфических опросников качества жизни. В связи с этим, использовалась русскоязычная версия опросника MOS SF-36 (MOS 36 –Item Shot-Form Health Survey – MOS SF-36) из 36 вопросов. Опросник был создан в 1998 году Межнародным центром исследования КЖ (МЦИКЖ, г. Санкт Петербург) (приложение 3) и включает 11 пунктов с подпунктами, общее количество вопросов 36, они отражают общую самооценку здоровья респондентов. По итогам субшкал формируются результирующие в виде показателей физического и психологического компонента здоровья, а также проводится оценка отдельных субшкал опросника. Результаты представляются в баллах (от 0 до 100), формируя оценку степени функциональных изменений жизнедеятельности и общественной жизни пациентов.

2.4. Статистическая обработка полученных результатов

Статистический анализ проведён в табличном редакторе Microsoft Excel (пакет Microsoft Office XP) и таблицах программы Statistica 6.0. Обработка клинического материала проводилась при помощи пакета программ Statistica 6.0, Statsoft Russia, в операционной среде Microsoft Windows XP Home Edition. Для анализа использованы параметрические и непараметрические методы статистики.

Данные по количественным признакам представлены в виде среднего и стандартного отклонения ($M \pm m$), медиан значений (Me) квартилей (25 и 75 процентиля) и 95% доверительного интервала. Для сравнения признаков в двух группах использованы критерии Манна-Уитни, Фишера, медианный критерий. Сравнение относительных частот признаков в группе или в двух группах выполнено оценкой доверительного интервала. Для определения взаимосвязи признаков в исследуемых группах использован критерий Спирмена.

Оценка выживаемости проводилась методом Каплан-Майера, сроки выживаемости определялись от момента начала лечения. Уровень статистической значимости различий показателей и коэффициентов в группах исследования принимался при $p \leq 0,05$ или $p \leq 0,001$.

Глава 3

КЛИНИЧЕСКИЕ, ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ И МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ ОПУХОЛЕЙ КРАНИООРБИТАЛЬНОЙ ОБЛАСТИ

3.1. Клинические особенности злокачественных опухолей основания черепа с поражением орбиты

Изучение клинических особенностей первичных ЗН основания черепа с одновременным поражением орбиты было проведено в двух группах исследования по локализации процесса (центральной - группа I и передне-латеральной локализации – группа II).

Среди симптомов объёмного образования исследуемых анатомических областей, выявляемых при внешнем осмотре пациентов, общим признаком было обнаружение части опухоли в орбитальной или лобно-орбитальной области, приводящей к видимой деформации данной зоны. У больных отмечались выделения из полости носа различного характера на фоне опухолевой обтурации, либо эпизодические кровотечения и(или) затруднение носового дыхания в результате наличия экзофитной части опухоли в полости носа. В одном случае в результате роста опухоли на основании ПЧЯ возникла ликворея.

Деформация в лобно-орбитальной области и изменение положения глазного яблока было более характерно для пациентов II группы включающей пациентов с опухолями орбиты и основной кости (табл.7). Напротив, признаки объёма в полости носа, придаточных пазухах и различные местные проявления (выделения из носа, ликворея) отмечались чаще в I группе. В ряде наблюдений имеющиеся визуальные изменения были достаточно характерны (рис.3).

Таблица 7 - Симптомы ЗН краниоорбитальной области, выявленные при внешнем осмотре

Симптомы	Группа I (n=36)		Группа II (n=42)		Значимость различий, p
	абс. кол-во	%	абс. кол-во	%	
Локальная деформация	-	-	12	28,6	0,013
Дистопия глазного яблока	6	16,6	17	40,4	0,068
Затруднение носового дыхания	28	77,7	4	9,5	0,0023
Выделения из полости носа	12	36,3	5	11,9	0,054
Экзофитная опухоль в полости носа	15	45,4	5	11,9	0,018
Воспалительный процесс пазух носа	18	54,5	8	19,04	0,034



Рисунок 3 - Внешний вид пациентов в исследуемой группе

А, Б - внешний вид пациентов группы I (определяется деформация в области внутреннего угла глаза, экзофтальм снаружи со стороны опухоли). В, Г - внешний вид пациентов группы II (экзофтальм, воспалительные изменения склеры, деформация височной области стороны опухоли параорбитальный отёк, птоз, парез отводящего нерва со стороны процесса).

Среди жалоб у больных отмечены головные боли в лобно-орбитальной области, половине головы, соответствующей стороне опухоли (n=22), сочетающиеся с нарушением обоняния (n=10). В 11(20,37%) случаях, пациенты отмечали нарушение остроты зрения, ограничение подвижности глазного яблока (n=15) в сочетании с выраженными лицевыми болями в зонах иннервации тройничного нерва или половине лица (n=17) (рис.4).

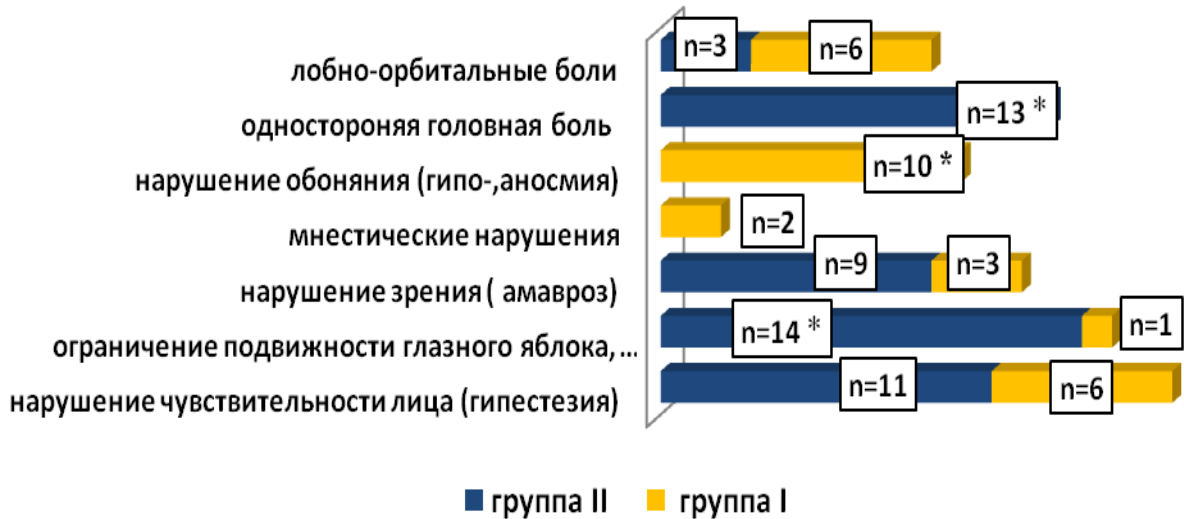


Рисунок 4 - Субъективные симптомы в группах исследования

Примечание. Значимость различий при сравнении *- $p < 0,05$

Специфическая симптоматика была выявлена у 69,2%(n=54) пациентов, чаще в группе II- 34(64,8%) случая и у 20(36,4%) больных группы I.

При исследовании неврологического статуса общемозговые симптомы больных группы I проявлялись двухсторонними лобно-орбитальными болями с явлениями гиперестезии (n=6). Трое из них отмечали болезненность в области внутреннего угла глаза, орбите и переносице, что было расценено как проявление невралгии носоресничного нерва (синдром С. Charlin).

В отличие от I группы, у пациентов с опухолями орбиты, носоглотки, верхней челюсти, общемозговые симптомы характеризовались односторонними головными болями в лобно-височной области, соответственно стороне процесса в 13(38,2%) случаях, реже в лобно-орбитальной области - 3(8,8%) больных.

Очаговая симптоматика у пациентов I группы была представлена в основном обонятельными расстройствами в 14 (70%) случаях, 10 из которых предъявляли характерные жалобы. У 2 (10%) пациентов наличие опухоли в передних отделах основания мозга обусловило развитие мнестических нарушений.

Очаговые симптомы во II группе характеризовались зрительными расстройствами с ограничением подвижности глазного яблока ($n=14$), у 26,4% ($n=13$) было нарушение бинокулярного зрения, что являлось результатом поражения компонентов орбиты. Кроме того, латеральная локализация опухоли в 11 случаях, обусловила чувствительные расстройства на лице вследствие поражения Гассерова узла и ветвей тройничного нерва, в отличие от 6 случаев в группе I. Восемь из этих больных (23%) имели выраженные боли в половине лица, а у 3 (8,8%) имелась гипестезия по отдельным зонам иннервации тройничного нерва.

Включение в план обследования нейроофтальмологического осмотра позволило определить специфическую симптоматику поражения компонентов орбиты в 21 (38,9%) наблюдении группы исследования. Симптомы поражения орбиты в группе больных с центральной локализацией опухоли были выявлены только в трёх случаях (15%) и характеризовались назоорбитальными болями и нарушением остроты зрения ($n=2$). У одного больного симптоматика укладывалась в синдром вершины орбиты (J.Rollet) с дефицитом глазодвигательных нервов и амаврозом. Офтальмоскопически в этих случаях определялась атрофия диска зрительного нерва и нарушение гемодинамики на глазном дне. Клинически экзофтальма, затруднения репозиции глазного яблока у больных не было. У одной пациентки центральным ростом ЗН в орбиту имелся грубый дефицит только отводящего нерва, соответствующий синдрому канала Дорелло.

Симптомы поражения глазницы во II группе имели 26,4% ($n=13$) больных, включая нарушение зрения - от снижения остроты ($n=2$) до амавроза ($n=11$). Осевой экзофтальм с затруднённой репозицией, амаврозом

и офтальмоплегией определён у 7 (58,3%) больных. Смещение глазного яблока в сторону от опухоли, ограничение подвижности глаза имели 5 (41,6%) пациентов, амавроз при этом имелся только у одного больного. На основании данных обследования, выявлялась специфичность офтальмо-неврологических нарушений, возникших на фоне опухолевого процесса у пациентов группы II (52,9%). В данной группе больных офтальмологическая симптоматика была выраженной с проявлениями амавроза или снижением зрения, нарушением подвижности глазного яблока ($n=18$, $p=0,046$). Кроме того, у всех пациентов преобладали сочетанные нарушения ($n=15$), изолированный дефицит орбитальных компонентов выявлен только у шести обследованных (28,5%). Офтальмо-неврологическая симптоматика групп наблюдения отражена в таблице 8.

Таблица 8 - Офтальмо-неврологические нарушения в группах исследования

Симптомы	Группа I, (n=20)		Группа II, (n=34)		Всего (n=54)
	абс. кол-во	%	абс. кол-во	%	
амавроз + офтальмоплегия	1	5	10*	29,4	11
снижение остроты зрения + дефицит ЧМН III,IV,VI	2	10	2	5,8	4
изолированный дефицит ЧМН III,VI	-	-	6*	17,6	6
Всего	3	15	18*	52,9	21

Примечание. Значимость различий при сравнении абсолютных показателей* - $p < 0,05$

Неврологическое обследование позволило выявить преобладание симптомов поражения первой пары ЧМН (70%) в виде нарушения обоняния в группе I, глазодвигательных расстройств (50%) и дисфункции тройничного нерва (47,05%) преимущественно среди пациентов группы II. Центральное расположение ЗН основания черепа редко приводило к дефициту моторики

глазного яблока (5%) и развитию болевого синдрома, связанного с вовлечением в опухолевый процесс тройничного нерва (30%) (табл. 9).

Таблица 9 - Неврологические симптомы ЗН краниоорбитального распространения

Анатомические структуры	Симптомы	Группа I (n=20)		Группа II (n=34)		Значимость различий, p
		абс. кол-во	%	абс. кол-во	%	
Обонятельные нервы	гипо-, аносмия	14	70	-	-	0,0001
Зрительный нерв	нарушение остроты зрения, амавроз	3	15	10	29,4	0,27
ЧМН III,IV,VI (в орбите, ВГЦ, НГЦ и КС)	ограничение подвижности глазного яблока	1	5	18	53	0,008
Тройничный нерв (узел и ветви V 1,2,3)	лобно-орбитальная, лобно-височная боль, дизэстезии в лице	6	30	16	47,05	0,29
Кора лобной доли	мнестические дисфункции	2	10	-	-	0,015

Отсутствие неврологического дефицита чаще наблюдалось у пациентов группы I-16(44,4%) и реже, в 8(19%) случаях, у больных с передне-латеральным расположением опухоли. Среди этих наблюдений у пациентов с центральной локализацией имелись только нарушения носового дыхания, а в случаях больных с латеральным ростом опухоли выявлялись местные проявления дополнительного объёма краниоорбитальной области.

Принимая во внимание, факт местной инвазии ЗН в структуры основания черепа и следуя принципам классической неврологии и анатомии

основания черепа, мы сочли возможным сформулировать основные специфические симптомокомплексы для пациентов с ЗН краниоорбитальной области:

1. Симптомокомплекс поражения структур основания передней черепной ямки, характеризующийся обонятельными нарушениями, мнестическими расстройствами и лобно-орбитальными болями, а также местными проявлениями в виде наличия опухоли в полости носа и выделениями различного характера из носовых ходов.
2. Симптомокомплекс поражения орбиты включал зрительные нарушения, глазодвигательные расстройства по одному или нескольким нервам, чувствительные нарушения по первой и(или) второй ветвям тройничного нерва, расположенным в полости орбиты и периорбитальной зоне. Местные признаки опухолевого процесса включали преимущественно дистопию глазного яблока.
3. Поражение основания средней черепной ямки включало чувствительные расстройства по ветвям тройничного нерва, нарушения функций глазодвигательных нервов и отсутствие нарушений остроты зрения. Этот набор симптомов отражал вовлечение в опухоль сфенокавернозной области и Гассерова узла. У некоторых больных отмечалась деформация лобно-орбитальной области.

Из 36 пациентов с центральной локализацией по совокупности симптомов в 44% (n=16) преобладала клиника поражения основания ПЧЯ, у трёх (8,5%) больных симптоматика отражала наличие объёмного процесса в орбите и у одной больной имелись признаки вовлечения опухолью структур основания СЧЯ (рис.9).

В 42 случаях передне-латерального роста новообразования симптомы вовлечения невральных структур формировали у 18 (51,4%) пациентов синдром поражения орбиты и 16 (38%) наблюдений было представлено клиникой синдрома основания СЧЯ (рис. 5).

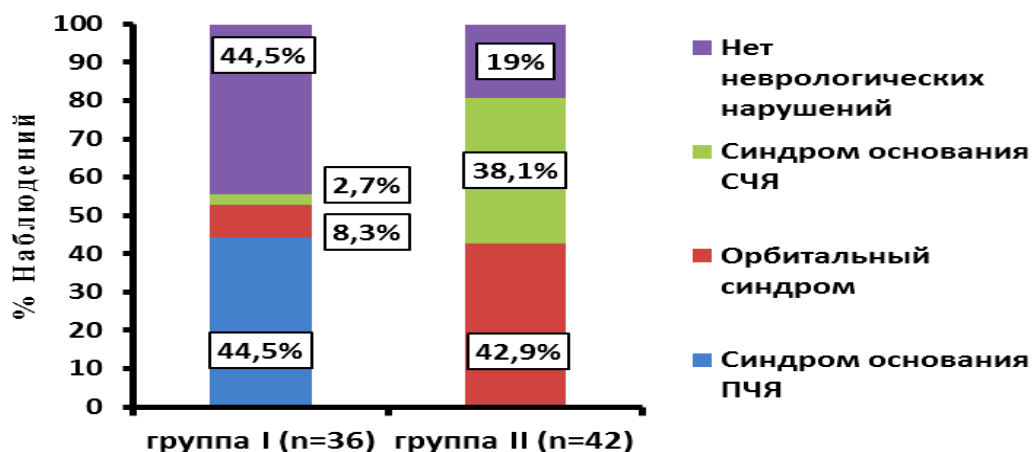


Рисунок 5 - Частота неврологических синдромов относительно локализации опухолевого процесса.

Таблица 10 - Вероятность развития специфических симптомов в зависимости от локализации опухоли в группе исследования

Симпото- комплекс	Группа I n=36		Группа II n=42		ОШ	95% ДИ ОШ	Значимость различий, р
	абс. кол- во	%	абс. кол- во	%			
Основания ПЧЯ	16	44,5	–	–	–	–	0,0001
Орбитальный	3	8,3	18	42,9	0,15	0,5; - 2,12	0,046
Основания СЧЯ	1	2,7	16	38,1	0,051	0,9; - 3,29	0,015
Нет неврологических нарушений	16	44,5	8	19	0,29	0,58; 1,56	0,056

Полученные клинические данные (таблица 10) оказались достаточно показательными и отражали специфичность неврологических расстройств соответственно локализации опухолей. Для подтверждения обнаруженной специфичности нами был проведён анализ вероятности развития неврологических нарушений относительно рассматриваемых групп пациентов с использованием статистики отношения шансов (ОШ).

Клиническая картина поражения основания передней черепной ямки была характерна только для пациентов с процессами центральной локализации. У этой же группы больных в большинстве случаев отмечалось отсутствие неврологической симптоматики (44,5%, n=16). При этом симптомы расстройств невральных структур орбиты и основания СЧЯ выявлены только у 5% больных с данной локализацией опухоли. В противоположность этому, неврологические нарушения оказались более специфичны для пациентов с передне-латеральным ростом ЗН - 47,2%, случаев с отсутствием клинических симптомов среди них оказалось вдвое меньше (19%, n=8), при этом преобладающее значение имели орбитальный (42,9%) и синдром основания СЧЯ (38,1%).

Для объективизации функционального дефицита была применена балльная шкала неврологического статуса, предложенная Британским медицинским исследовательским советом (Medical Research Council Performance Status Score Neurological Performance Status MRC-NPS, 1990) [53, 54]. В соответствии с которой, высокий балл имеют больные с более выраженными неврологическими расстройствами (приложение 1).

Пациенты обеих групп, не имевшие неврологических нарушений, были определены в группу NPS-0 (n=24).

Неврологические расстройства MRC-NPS 1 при центральной локализации опухоли (n=4) соответствовали гипоосмии, приступам лобно-орбитальных болей при синдроме ПЧЯ. Дефицит MRC-NPS 2 у 14 (70%) больных группы I соответствовал той же симптоматике, но с более выраженной и постоянной головной болью, нарушающей повседневную деятельность больного. В двух случаях был амавроз и в одном - грубые глазодвигательные расстройства при росте опухоли из центра основания в кавернозный синус и орбиту. Значительный неврологический дефицит с мнестическими, обонятельными расстройствами, лобно-орбитальными болями определил двух пациентов (10%) в категорию NPS-3.

В случаях поражения передне-латеральной зоны у больных с NPS 1 были боли в орбите, лице, верхней челюсти (n=5). Нарушение остроты зрения и подвижности глазного яблока (орбитальный синдром) и синдром основания СЧЯ, были включены в группу с NPS 2 (n=16). Выраженный дефицит с амаврозом при орбитальной опухоли, болями по ветвям тройничного нерва, односторонними головными болями в случаях опухолей носоглотки (38,2%, n=13) составили группу NPS 3.

Исходя из полученных данных, количество больных с низким уровнем неврологического дефицита (NPS 0-1) было несколько больше в группе I (55,5%, n=20) за счёт незначительного неврологического дефицита со стороны обонятельного и глазодвигательных нервов. Напротив, во II группе было больше пациентов (85,3%, n=29, p=0,012) с выраженными неврологическими нарушениями, вследствие расстройств моторики глаза и сенсорными нарушениями в виде болевого синдрома по ветвям тройничного нерва (NPS 2-3) (рис. 6).

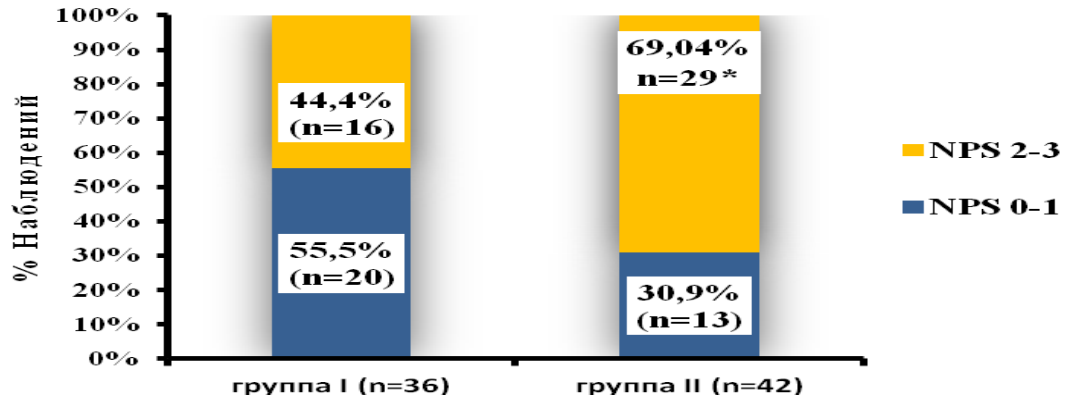


Рисунок 6 - Распределение пациентов по степени функциональных нарушений в зависимости от локализации опухоли

Примечание. Значимость различий при сравнении *- p < 0,05

Обнаружение у пациентов при первичном осмотре выделенных клинических синдромокомплексов, позволят заподозрить преимущественную локализацию первичного очага опухоли краниоорбитальной локализации и своевременно назначить необходимый объем диагностических мероприятий.

3.2. Диагностические аспекты злокачественных опухолей основания черепа с поражением орбиты

Клинический осмотр пациента позволяет предположить топикую ЗН основания черепа, но не может служить основанием для постановки диагноза. В связи с этим, необходимо рассматривать клинические проявления в комбинации с инструментальными методами диагностики и определением морфологии опухоли. Диагностика ЗН на основании черепа и в орбите с применением методов КТ и МРТ позволила определять как область местного распространения, так и интракраниальный рост, а также планировать объём хирургического лечения. С целью уточнения костных границ, объёма костной деструкции в области основания черепа и орбиты, применялись костные режимы компьютерной томографии с обнаружением разрушения решётчатой кости, стенок фронтальной пазухи и глазниц при центральном росте процесса (рис. 7 А и Б). В случаях латерального распространения, определялось разрушение наружной стенки клиновидной пазухи, инфильтрация крыловидных отростков, костных стенок ВГЩ, НГЩ и орбиты (рис. 7 В и Г).

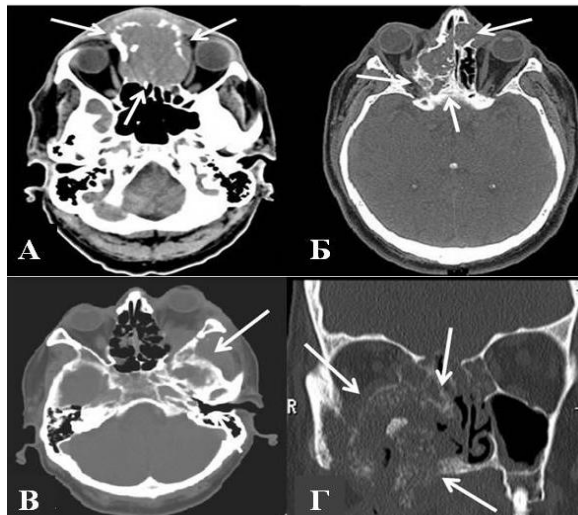


Рисунок 7 - Примеры КТ томограмм опухолей КРО локализации.

А - мягкотканый режим, Б - костный режим томографии. Определяется деструкция решётчатого лабиринта и стенок орбит (указано стрелками). В и Г - томограммы в костном режиме, стрелками указана опухолевая инфильтрация крыла основной кости и поражение костей верхнечелюстной пазухи и орбиты (указано стрелками).

Данная методика в основном применялась у пациентов с распространением ЗН из придаточных пазух и основания черепа. Опухоли орбиты при КТ исследовании визуализировались менее чётко, в связи с этим чаще использовалась магнитно-резонансная томография (МРТ). МРТ исследование обладает большей специфичностью в определении распространения опухолей, вовлечения в процесс твердой мозговой оболочки, головного мозга, области кавернозного синуса, уточнения границ опухолевой инфильтрации. МРТ предпочтительнее и для оценки признаков поражения тканей орбиты, периневрального распространения опухолей (рис.8).

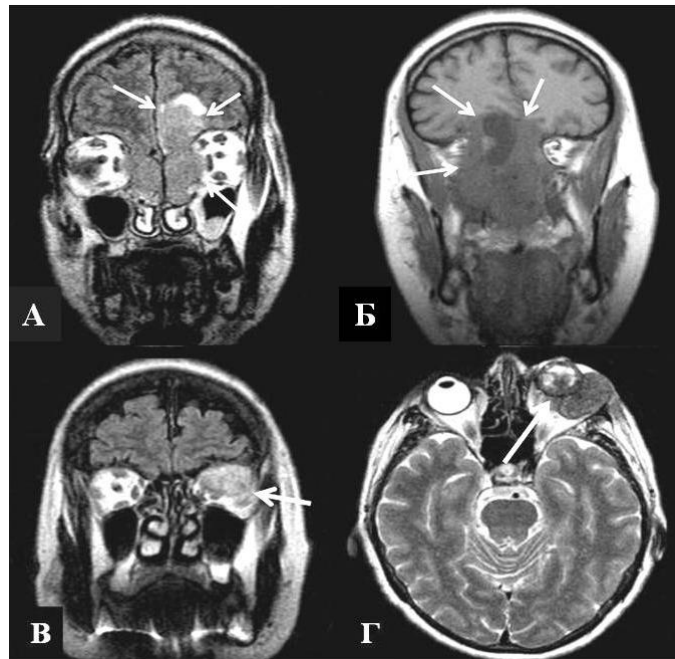


Рисунок 8 - Примеры МРТ томограмм опухолей центральной зоны.

А и Б – опухоли пациентов группы I (сагиттальная проекция). Стрелками указано распространение опухоли в полость черепа на основание ПЧЯ.
В и Г - распространённые новообразования пациентов группы II с компрессией и инфильтрацией компонентов орбиты (указано стрелками).

Для дифференциальной диагностики новообразований основания черепа и орбиты методом МРТ, неоспоримым преимуществом обладает методика контрастного усиления (КУ). Комбинирование различных режимов позволяет выполнять магнитно-резонансную ангиографию для визуализации

магистральных сосудов, что неопределимо в диагностике поражения различных сегментов внутренней сонной артерии, её ветвей и мозговых синусов. Достаточно значимым проведение контрастирования является в определении интракраниального роста, поражения мозговой оболочки и периневральной инвазии ЗН на основании черепа, а так же наличия и объёма инфильтрации компонентов орбиты (рис. 9).

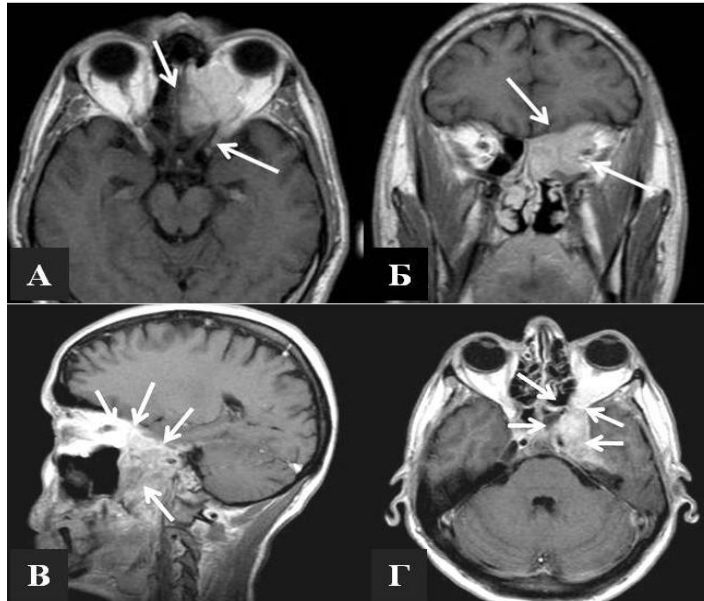


Рисунок 9 – Примеры МРТ томограммы с контрастированием .

А - аксиальная проекция, Б - коронарная проекция МР томограммы опухоли центральной зоны с инвазией орбиты (указано стрелками).

В - сагиттальная проекция, Г - аксиальная проекция. Стрелками указано направление инвазии на основании СЧЯ и в орбите.

Для диагностических целей было проведено 52(66,6%) КТ и 70(89,7%) МРТ исследований. В большинстве случаев - 59(75,64%) применялось МРТ с контрастным усилением, у 57,7%(n=30) проведено КТ исследование в костном режиме.

В результате был выявлен инфильтративный рост в полость черепа или параменингеально у 33 (42,3) больных с преобладанием в группе I с центральной локализацией ЗН (n=20). В 30 (38,4%) случаях отмечен деструктивный рост опухоли. В результате обследований у большинства больных - 48 (61,53%) диагностировано сочетание местной деструкции и инфильтрации мягких тканей в области основания черепа и собственно

компонентов глазницы с большим количеством больных в группе передне-латерального роста ЗН (n=31) (рис.10).

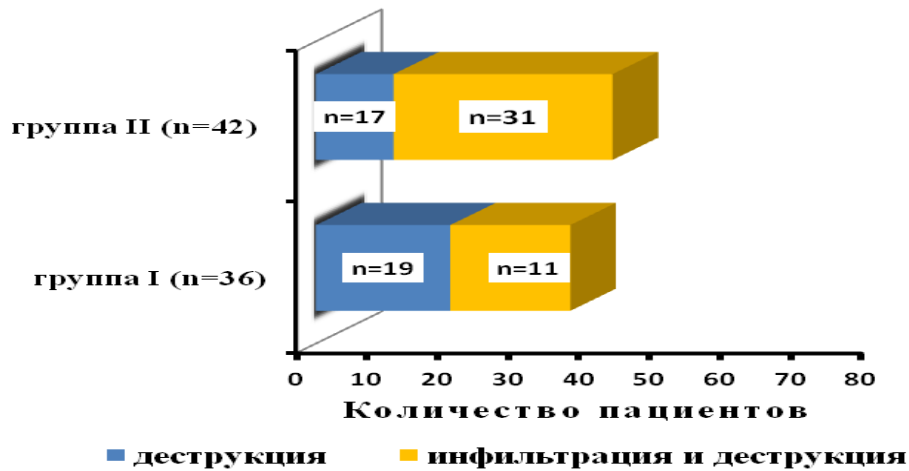


Рисунок 10 - Характеристики местного распространения опухолей.

3.3. Клинико-морфологические особенности

злокачественных опухолей основания черепа с поражением орбиты

По результатам морфологического обследования групп исследования, варианты опухолей оказались достаточно разнообразными с преобладанием производных эпителия (58,9%). Несмотря на незначительное преобладание во II группе эпителиальных опухолей -68,1%, в отличие от 53,8% пациентов группы I, в количественном отношении варианты ЗН значительно не отличались. Исключение ставили нейроэктодермальные опухоли (n=8) и мелкоклеточный рак (n=2), специфичные по своему зачатку для больных включённых в группу I и аденокистозный рак, характерный для группы II (табл. 11).

Выявленная очаговая симптоматика пациентов I группы (n=20) в виде симптомов поражения основания ПЧЯ и орбиты в 9(45%) случаях была обусловлена плоскоклеточным, мелкоклеточным раком и аденокарциномой клеток решётчатого лабиринта. У одного пациента верифицирована распространённая эстезионейробластома (ЭНБ). При этом данными КТ подтверждена костная деструкция решётчатой кости и стенок фронтальной

пазухи. В этих же случаях МР томографией у 7 больных диагностирован интракраниальный рост и у 30%, опухоль распространялась параменингеально на основании ПЧЯ. У 2(10%) пациентов наличие опухоли в полости черепа обусловило локальный отёк лобно-орбитальной коры и мнестические нарушения, в одном случае это была ЭНБ и в другом - обширная фибросаркома. Офтальмологические симптомы (n=3) были выявлены у больных с аденокарциномой, имевшей инфильтративное распространение в области решётчатой кости, канала зрительного нерва и ЭНБ в одном случае. У пациентки с плазмоцитомой клиновидной пазухи и центральным ростом в орбиту, имелся грубый дефицит отводящего нерва, соответствующий синдрому канала Дорелло. В этом случае опухоль распространялась в орбиту с одновременной деструкцией внутренней стенки кавернозного синуса (КС).

Таблица 11 – Гистологические варианты опухолей по локализации

Морфология ЗН	Группа I (n=36)		Группа II (n=42)		Значимость различий, p
	абс. кол-во	%	абс. кол-во	%	
Эпителиальные	17	53,8	29	68,1	0,231
- плоскоклеточный рак	12	70,5	17	26,6	
- аденокарцинома	3	17,6	8	60	
- аденокистозный рак	-	-	4	13,3	
- мелкоклеточный рак	2	11,7	-	-	
ЗН костной и хрящевой ткани	4	8,5	3	13,8	0,431
Саркомы	5	10,6	8	16,6	0,418
Нейроэктодермальные	8	22,2	-	-	0,0032
Другие	2	5,5	2	4,7	0,643

Во II группе клинические проявления со стороны компонентов орбиты были вызваны с затруднённой репозицией, амаврозом и офтальмоплегией. Они были определены у больных с саркомой орбиты (n=3),

распространённой увеальной меланомой (n=2) и аденокистозным раком слёзной железы (n=2). Смещение глазного яблока в сторону от опухоли, ограничение подвижности глаза имели трое больных с аденокистозным раком, одного с мягкотканой саркомой и одного с местно распространённым плоскоклеточным раком верхнего века. Амавроз при этом имелся только у пациента с плоскоклеточным раком. У двух больных орбитальные симптомы возникли на фоне плоскоклеточного рака верхней челюсти, в другом наблюдении - у больного с хондросаркомой крыла основной кости.

Симптомокомплекс основания СЧЯ, при латеральном росте ЗН, был выявлен у пациентов с аденокарциномой (n=8) и плоскоклеточным раком (n=3). При этом МРТ данные с контрастированием позволили определить опухолевое поражение области Гассерова узла, ветвей тройничного нерва. Восемь пациентов (23%), имели выраженные боли в половине лица, у 3(8,8%) имелась гипестезия по отдельным зонам. При этом определялась опухолевая инфильтрация через ВГЩ и НГЩ в заднем сегменте орбиты. Болевой синдром так же имелся в 7(13%) случаях сарком и в 5,5%(n=3) наблюдений остеогенных опухолей.

Среди 16(44,4%) случаев с минимальными неврологическими нарушениями пациентов группы I и 8(19%) группы II плоскоклеточный рак передних отделов решётчатого лабиринта и полости носа без деструкции костей основания ПЧЯ выявлен у 7(37,5%) больных - в одном случае аденокарцинома с минимальной инвазией ПЧЯ. В двух случаях хондросаркомы и в двух - хордомы решётчатой кости и полости носа диагностированы только нарушения носового дыхания на фоне опухолевой обтурации и деструкции стенок решётчатой кости, орбит по данным КТ и МРТ исследования. В случаях саркомы клиновидной пазухи у одного больного, злокачественной гистиоцитомы решётчатого лабиринта, а так же одного случая лимфомы решётчато-орбитального угла, отсутствовала специфическая клиника. Неврологических нарушений так же не было у пациента с ЭНБ, несмотря на рост опухоли в решётчатом лабиринте, полости

носа и частично орбите. Преимущественное расположение в семи случаях плоскоклеточного рака и в одном - фибросаркомы верхней челюсти, привело только к неспецифическим проявлениям на фоне деструктивного характера роста опухоли по результатам КТ и МРТ исследования.

У 46 больных с эпителиальными ЗН клиника невралгических расстройств выявлена в 57,4% случаях (n=31), а на фоне неэпителиальных процессов у 42,6%(n=23) (рис. 11).

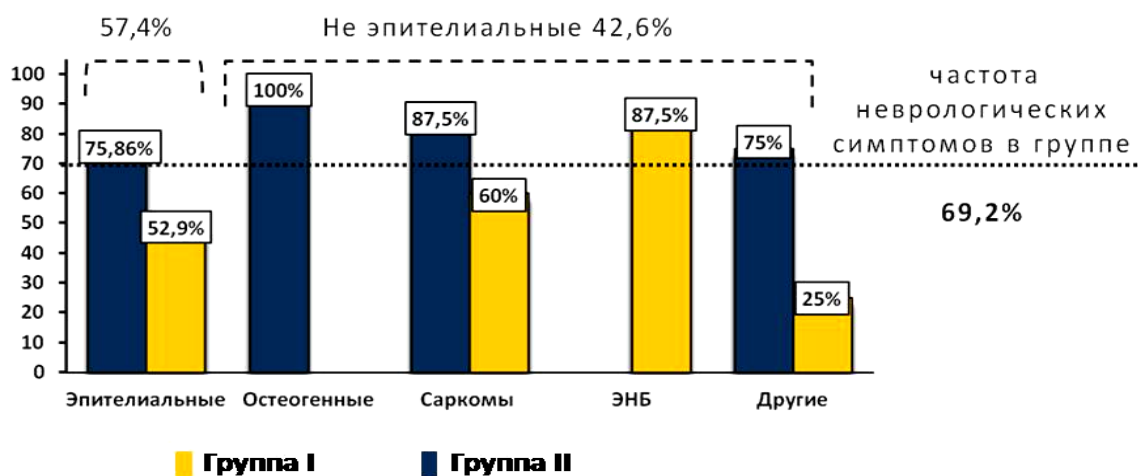


Рис.11. Частота неврологических симптомов в зависимости от вариантов опухолей в группах наблюдения

Таблица 12 - Распределение пациентов с неврологической симптоматикой в зависимости от морфологии и локализации опухоли

Морфология ЗН	Группа I (n=20)		Группа II (n=34)		Значимость различий, р
	абс. КОЛ-ВО	%	абс. КОЛ-ВО	%	
Эпителиальные (n=31)	9	29,04	22	70,96	0,049
Неэпителиальные (n=23)	11	47,8	12	52,2	0,654

Анализ неврологической симптоматики в соответствии с локализацией и морфологией опухолей показал, что эпителиальные производные обусловили возникновение специфической клиники среди 20 пациентов группы I в 9(29,04%) случаях, в группе II у большинства - 22(70,96%) из 29

пациентов, что определило высокую статистическую значимость различий ($p=0,049$).

Неэпителиальные ЗН сопровождались неврологическими нарушениями в равной степени у пациентов обеих групп 11(47,8%) и 12(52,2%) случаев соответственно без значимых статистических различий ($p=0,654$), что отражено в таблице 12.

В зависимости от морфологии опухолей в группе наблюдения, нарушения MRC-NPS 0-1 имели 23(50%) больных с эпителиальными ЗН и 10(32,25%) с различными видами сарком. В 50% ($n=23$) наблюдений различных видов рака, неврологический дефицит соответствовал NPS 2-3, подобные нарушения имели 22(67,74%) случая опухолей костной, хрящевой ткани и сарком (табл.13).

Таблица 13 - Клинико-морфологическая характеристика групп исследования

Морфология ЗН	MRC-NPS	Группа I (n=36)		Группа II (n=42)		Значимость различий, p
		абс. кол-во	%	абс. кол-во	%	
Эпителиальные (n=46)	0-1	8	22,2	8	19,1	0,302
	2-3	9	25,0	21	50,0	0,027
Неэпителиальные (n=32)	0-1	12	33,3	5	11,8	0,048
	2-3	7	19,5	8	19,1	0,367

При анализе взаимосвязи морфологии ЗН и неврологических расстройств (табл. 13), количество случаев с умеренно выраженными невральными нарушениями (NPS 0-1) в группах исследования было меньше и составило 33 случая. Возникший у этих пациентов дефицит был в равной степени обусловлен различными видами рака и саркомами в центральной зоне основания черепа и орбите ($n=12$). Напротив, отмечено преобладания случаев ($n=45$) с выраженными неврологическими расстройствами (NPS 2-3), чаще среди пациентов II группы $n=29$, 64,4%. При этом неврологические нарушения преимущественно возникали у пациентов, имевших

плоскоклеточный рак и аденокарциному. Среди случаев неэпителиальных ЗН, частота неврологических нарушений в группах исследования была практически одинаковой.

Анализируя взаимосвязь между развитием неврологических нарушений у 54 пациентов групп исследования и характеристиками опухоли (морфология, степень злокачественности, характер роста и распространение за пределы ТМО в полость черепа), была выявлена корреляционная зависимость возникновения неврологических симптомов от комбинированного и интракраниального характера местного распространения ЗН в краниоорбитальной области (табл. 14).

Таблица 14 - Зависимость характеристик опухолей и неврологических нарушений

Показатели	Коэффициент корреляции, R	Значимость различий, p
Неврологические нарушения и гистология	0,024	0,830
Неврологические нарушения и степень злокачественности	-0,024	0,830
Неврологические нарушения и местная опухолевая деструкция	-0,026	0,775
Неврологические нарушения и комбинированный характер роста опухоли	0,302	0,0089
Неврологические нарушения и интракраниальное распространение	0,316	0,0044

Высокий уровень корреляции в этих случаях, отражает агрессивный характер эпителиальных ЗН (n=31), особенно при передне-латеральной локализации (n=22, 70,96%). Наличие в зоне опухоли сосудисто-невральных структур обусловило в 76% (n=16) случаях комбинированный рост опухоли (инфильтрация и деструкция), при этом приблизительно в трети наблюдений (27,2%) имелось распространение в полость черепа. Неэпителиальные опухоли в этой группе имели комбинированное распространение у 12(35,3%) больных, у семи (58,3%) из которых ЗН проникали в полость черепа, путём

местной деструкции, что отмечено при остеогенных и хондроидных опухолях.

В группе с центральным ростом, различные виды рака (n=9) и не эпителиальные ЗН (n=11) имели преимущественно комбинированный характер роста (85%, n=17). Тонкие кости решётчатого лабиринта, полости носа и орбиты не были препятствием для опухолевой массы и во всех 20(100%) наблюдениях имелось поражение ТМО и распространение в полость черепа.

Резюмируя полученные результаты клинико-морфологического сопоставления групп исследования, необходимо отметить следующее:

1. Имеются характерные визуальные признаки ЗН краниоорбитальной области в виде локальной деформации, сочетающейся с дистопией глазного яблока преимущественно для наблюдений с латеральной локализацией опухоли (28,6%, $p=0,013$ и 40,4%, $p=0,068$ соответственно). Обнаружение дополнительного объёма в структурах наружного основания черепа (45,4%, $p=0,018$) и соответствующих проявлений нарушения носового дыхания (77,7%, $p=0,0023$) в сочетании с воспалительными процессами придаточных пазух (54,5%, $p=0,034$), являются признаками, указывающими на новообразование центральной зоны.
2. В 69,2% (n=54) наблюдений ЗН в краниоорбитальной области сопровождаются неврологическими нарушениями. Частота встречаемости неврологического дефицита выявлена в группе с передне-латеральной локализацией опухоли - 64,8% (n=34), в отличие от ЗН с центральным ростом - 36,4% (n=20).
3. Неврологический дефицит позволил выделить специфичные для ЗН КРО клинические симптомокомплексы. Для группы с центральным ростом ЗН была характерна клиника поражения структур основания ПЧЯ (44,5%, $p=0,0001$), при передне-латеральном росте ЗН симптоматика сочетала признаки орбитального синдрома (42,9%,

$p=0,046$) с грубым нарушением зрительных ($n=10$, 29,4%) и глазодвигательных функций ($n=8$, 23,5%) и дефицит невральные компоненты СЧЯ (38,1%, $p=0,015$) с сенсорными расстройствами со стороны тройничного нерва. Важным фактом было выявление пациентов без неврологических нарушений ($n=24$), преимущественно в I группе (44,5%, $p=0,056$).

4. По морфологической характеристике первичных ЗН основания черепа и орбиты преобладали случаи различных видов рака (58,97%) с большинством наблюдений во II группе ($p=0,0049$). Не эпителиальные опухоли были представлены в обеих группах исследования и составили 41,03% всех наблюдений.
5. Более значимый уровень дефицита (NPS 2-3) по шкале оценки выраженности неврологических нарушений выявлен у больных 69,04% ($n=29$) с латеральным ростом ЗН, который был обусловлен сочетанием симптомов грубых расстройств зрительных функций и поражения тройничного нерва на фоне местно распространённых различных видов рака ($p=0,027$). В случаях центральной локализации ЗН у большинства пациентов – 54,9% ($n=20$) неврологическая симптоматика имела менее выраженные проявления (NPS 0-1) и чаще была обусловлена неэпителиальными опухолями ($p=0,048$).
6. Сопоставление клинко-морфологических и диагностических данных позволило отметить преобладание комбинированного характера местного распространения (деструкция и инфильтрация костных, сосудисто-невральных структур основания черепа и орбиты) опухолей в краниоорбитальной зоне (73,07% $n=57$). Выявлена высокая степень корреляции ($r=0,302$) неврологических нарушений с агрессивным местным распространением эпителиальных опухолей в группе II ($n=22$, 70,96%, $p=0,049$) и поражением внутричерепного содержимого, независимо от первичной природы ЗН процесса, для пациентов с центральным ростом ЗН 20(100%).

Глава 4

ВЫБОР ТАКТИКИ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ СО ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫМИ ОПУХОЛЯМИ КРАНИООРБИТАЛЬНОГО РАСПРОСТРАНЕНИЯ

4.1. Общие подходы к формированию терапевтического плана для больных с ЗН краниоорбитальной области

На современном этапе в лечении больных с распространёнными ЗН основания черепа принят комбинированный подход при условии первичной морфологической верификации процесса. Наличие современных опций включает как хирургическое удаление опухоли, так и различные варианты химиолучевого воздействия, самостоятельной ЛТ и ХТ в до и после операционном периоде.

Формирование плана лечения для каждого больного группы исследования осуществлялось индивидуально, с участием смежных специалистов (онколог, радиолог, офтальмолог, ЛОР-онколог), учитывалось общее состояние пациента по шкале Карновского в связи с достаточной агрессивностью применяемых методик, принимался во внимание неврологический статус больного, как отражение местной распространённости ЗН. Важным моментом является визуальное определение распространённости опухоли в пределах анатомической зоны, данные лучевых методов диагностики, а так же морфологические результаты, первичной биопсии процесса.

Общий план терапии был поэтапным с проведением предоперационного лечения. На этапе хирургического лечения, который был запланирован в большинстве случаев, решался вопрос о радикальном удалении содержимого глазницы (экзентерация). Основными предрасполагающими моментами к этому были: грубое нарушение зрительных и глазодвигательных функций, обширное распространение опухоли в орбите по данным лучевых методов

обследования (деструкция и, (или) инфильтрация) и низкодифференцированный характер опухоли.

По предполагаемому набору терапевтических опций, пациенты формировались в группы: А – оперативное лечение с последующим проведением лучевой или химиотерапии, n=30(38,5%), В – первым этапом проведение химиолучевого лечения с последующей резекцией опухоли, n = 25(32%) и группа С - 23(29,5%) больных, которым планировалось проведение только оперативного лечения в объёме биопсии или паллиативного хирургического вмешательства с основной ЛТ или ХЛТ (табл. 15).

Таблица 15 - Распределение пациентов соответственно плану лечения

Группа вида лечения	Группа I n=36		Группа II n=42		Значимость различий, p
	абс. кол-во.	%	абс. кол-во.	%	
Группа А (Оп.*+ЛТ, ХТ) (n=30)	19	52,8	11	26,2	0,082
Группа В (ЛТ, ХТ + Оп.) (n=25)	8	22,2	17	40,5	0,013
Группа С (ЛТ, ХТ, ХЛТ) (n=23)	9	25	14	33,3	0,053

Примечание. Оп*.- оперативное лечение

В представленной таблице видно, что большее количество пациентов (n=30) были включены в группу А, в которой возможно было проведение первым этапом хирургического лечения, эту группу преимущественно составили пациенты с центральной локализацией (52,8%). В группе латерального роста опухолей подобных пациентов было вдвое меньше (26,2%). В группу В было включено больше пациентов с латеральным ростом ЗН (40,5%), случаев с центральной локализацией было 22,2%. Более распространённые новообразования носоглотки, орбиты и основания средней черепной ямки, 25% случаев группы I и 33,3% группы II были включены в группу С, без оперативного лечения.

Дальнейшее лечение в группе исследования, было продолжено с соблюдением временных интервалов после каждого этапа и проведением контрольных клинических и визуализационных обследований.

4.2. Предоперационное лечение (неoadьювантная терапия)

Предоперационная терапия проведена у 25 (32,05%) из 78 пациентов (рисунок 12), среди которых 8 (22,2%) из группы I и 17(40,4%) больных группы II. Как видно из представленной таблицы 16 большинство пациентов (n=18) имели местно распространённый рак и аденокарциному верхней челюсти.

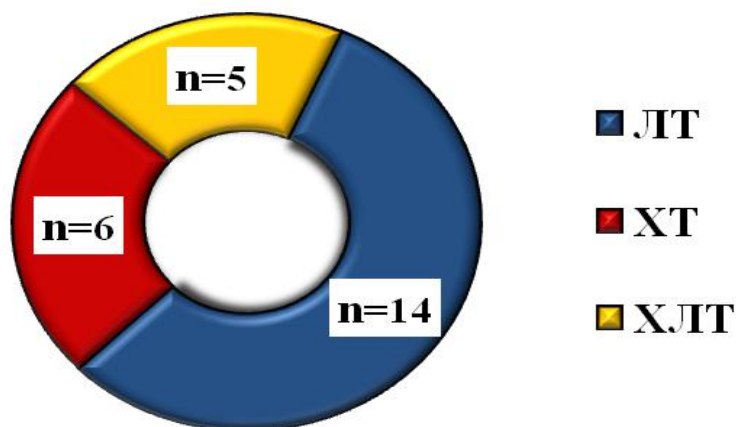


Рисунок 12 – Предоперационная терапия в группе исследования

Таблица 16 - Варианты предоперационного лечения в соответствии с локализацией и морфологией опухоли в абсолютных значениях

Зона роста опухоли и гистология	ЛТ (n=14)	ХТ (n=6)	ХЛТ (n=5)
Зона роста опухоли			
Решётчатый лабиринт, полость носа (n=8)	2	3	3
Орбита (n=1)	-	1	-
Верхняя челюсть (n=14)	11	1	2
Основание СЧЯ (n=2)	1	1	-
Гистология опухоли			
Плоскоклеточный рак, аденокарцинома (n=18)	12	1	5
ЭНБ (n=3)	1	2	-
Мякотканые саркомы (n=4)	1	3	-

В большинстве наблюдений 56% (n=14), предоперационное лечение включало лучевую терапию. Методом выбора для данной категории больных была 3-D конформная ЛТ, позволяющая в трёхмерном объёме планировать и осуществлять облучение с максимальным воздействием на опухоль и минимизацией лучевого воздействия на органы мишени (вещество головного мозга, орбита, хиазма).

На рисунке 13 представлен вариант планирования облучения пациентки с плоскоклеточным раком решётчатого лабиринта и орбиты.

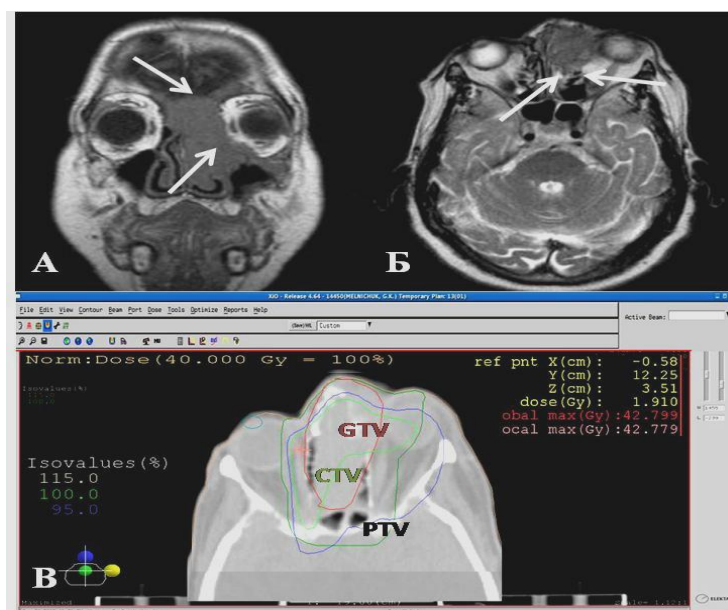


Рисунок 13 - Пример плана облучения и распределение дозы

А и Б - МР томограммы пациентки (плоскоклеточный рак решетчатого лабиринта, указан стрелками) в коронарной и аксиальной проекции. В - поперечный скан основания черепа и контуров мишеней (планирующая система XiO).

На дооперационном этапе химиотерапевтические препараты (ХТ) были использованы в лечении 11 (44%) больных, в 5 случаях (20%) в комбинации с ЛТ. В целом использование ХТ соответствовало морфологии опухолей, выявленной на этапе диагностики.

4.3. Хирургическое лечение ЗН краниоорбитальной области

Основным методом лечения в комплексе лечебных мероприятий пациентов с ЗН краниоорбитальной локализации являлось хирургическое

вмешательство с радикальным удалением опухоли. В ряде случаев применялась методика инвазивной хемодеструкции Гассерова узла и условно радикальные операции с удалением большей части опухоли.

Оперативное лечение было проведено всем пациентам в группах наблюдения (n=78), включая открытые биопсии и частичное удаление. Радикальные операции были выполнены у 55 (70,5%) больных и включали различные варианты краниоорбитальных и краниофациальных резекций (рис. 14).

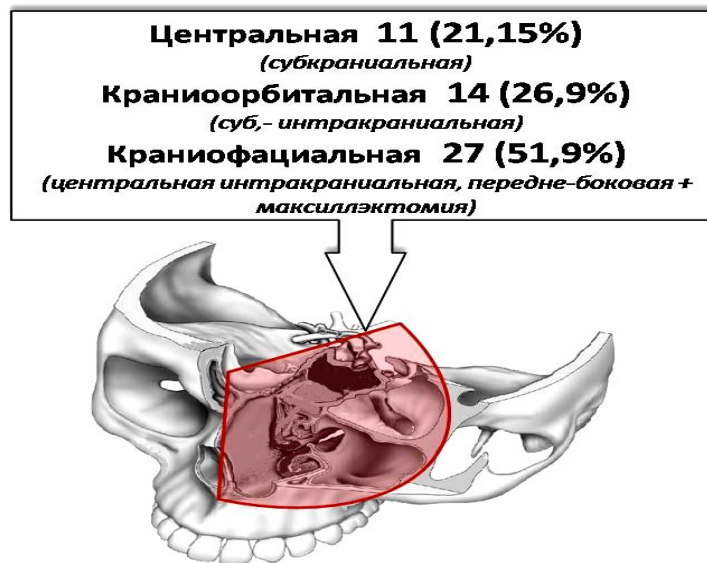


Рисунок 14 - Варианты резекций опухоли в группе наблюдения

Среди всех оперированных пациентов – 27 (75%) были в группе I и 28 (66,6%) II группы исследования. Передние доступы (ринотомии с трепанацией передней стенки верхней челюсти) применялись в 28 (35,9%) случаях, что составило приблизительно равные доли в группах. Проникновение ЗН за границы основания ПЧЯ или верхней стенки орбиты потребовало расширения трепанации с раскрытием орбиты и решётчатого лабиринта у пациентов группы I – 23 (63,8%), а среди больных группы II в 11 (26,19) случаях. При ЗН с вовлечением структур СЧЯ, применялся орбитозигматический (ОРБЗ) доступ, преимущественно в группе II (n=10, 23,8%). Интракраниальный рост потребовал в 4 (5,12%) наблюдениях краниофациального подхода. Подобный вариант так же чаще использован у

больных второй группы (7,14%). Основные подходы и частота использования в группах наблюдения представлены в таблице 17.

Таблица 17 - Виды хирургических доступов в группах наблюдения

Вид доступа	Группа I n=36		Группа II n=42		p
	абс. кол-во.	%	абс. кол-во.	%	
Трансфациальный (экстракарниальный, рино-максиллотомия) n=29	11	30,5	18	42,85	0,514
Фронторбитальный (транскраниальный) n=34	23	63,8	11	26,19	0,041
Краниофациальный (трасфациальный+ транскраниальный) n=4	1	2,7	3	7,14	0,623
Орбитозигоматический (ОРБЗ) n=11	1	2,7	10	23,8	0,022

Подход к опухолевой массе и выделение её осуществлялось из различных доступов с учётом распространения в полость черепа. Опухоли полости носа и орбиты (рис. 15) без проникновения в полость черепа и инфильтрации содержимого орбиты удалялись субкраниальным-трансфациальным доступом через боковую ринотомию (рис. 16 А).

Достижение процесса осуществлялось формированием костно-пластического лоскута назоорбитальной области с применением высокоскоростного бора. Опухолевая масса выделялась электрохирургическим методом с захватом в блок тканей до 1 см от границы опухоли, при инфильтрации опухолью периорбиты, последняя так же включалась в блок тканей вместе с медиальной стенкой орбиты (рис 16).

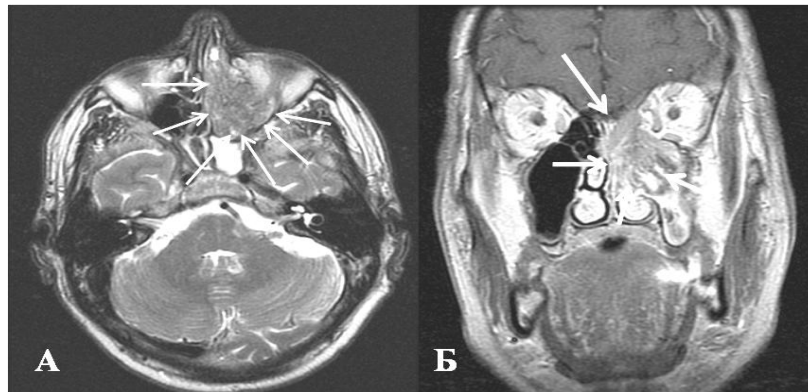


Рисунок 15 – Пример томограммы пациента с плоскоклеточным раком полости носа и орбиты

А - МР-томограммы с контрастированием, аксиальная проекция.
Б - коронарная проекция с контрастированием, то же пациент.

После удаления костный лоскут укладывался на место и фиксировался титановыми минипластинами. Рана послойно ушивалась, полость носа тампонировалась турундой с антисептиком до 3-4 суток (рис.17). В этих случаях с учётом небольшого объёма резекции орбитальной стенки (только медиальная часть) пластика последней не выполнялась.

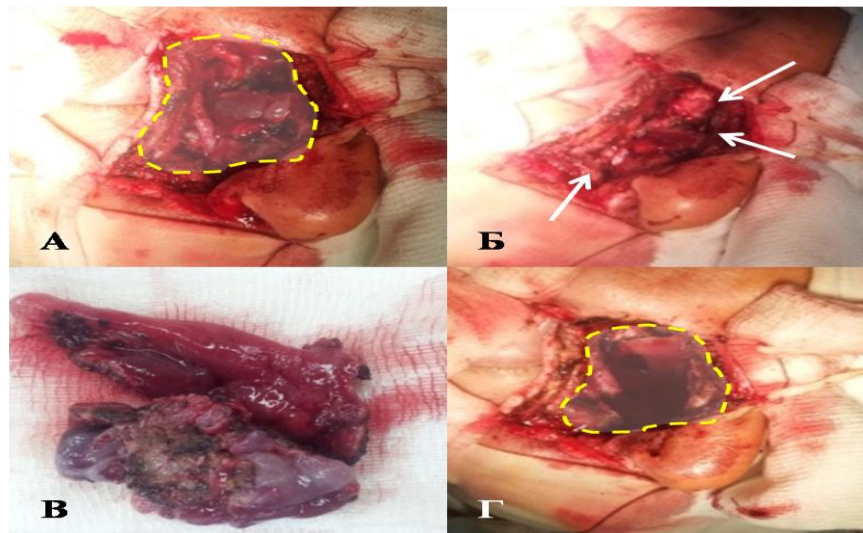


Рис. 16. Интраоперационный вид доступа через боковую ринотомию
А - границы резекции опухоли, Б - выделение опухолевого блока с сохранением носослезного канала, В - макропрепарат опухоли, Г - полость после резекции.

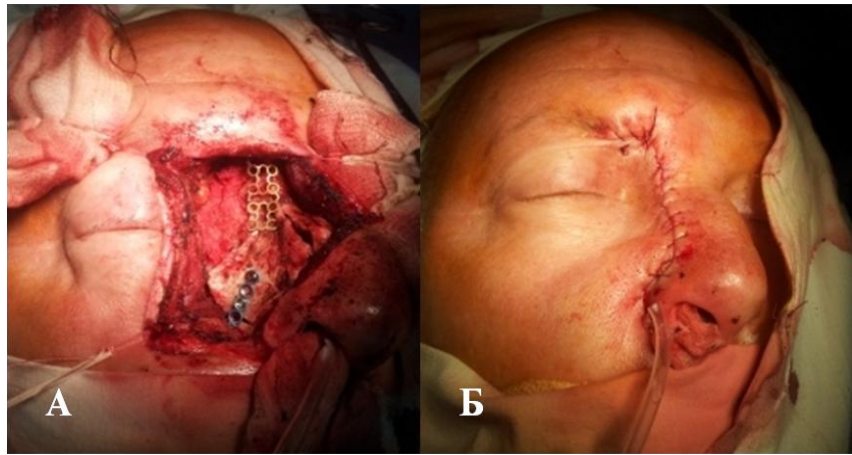


Рисунок 17 - Интраоперационный вид закрытия раны

А - костный лоскут фиксирован на место, Б - внешний вид больного после закрытия раны.

Процессы, распространяющиеся в полость носа, клетки решётчатого лабиринта, проникающие в орбиты с двух сторон и имеющие интракраниальную инвазию удалялись методом передней центральной резекции транскраниально (рис.18), чаще в I группе пациентов (63,8%, n=23), и в 26,19% - во II группе больных.

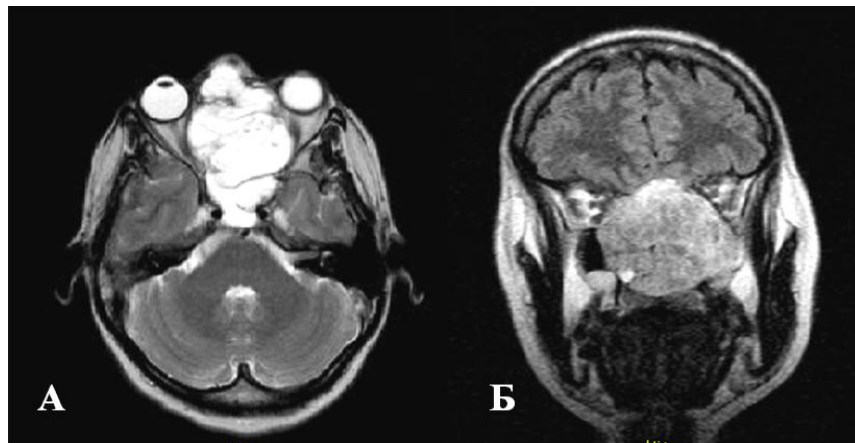


Рисунок 18 - Пример томограммы пациентки с хондросаркомой решётчатой кости, орбит и полости черепа

А - аксильная проекция без контрастирования, Б - коронарная проекция без контрастирования

Основными видами доступов при этом являлись субкраниальный (одно- или двух лоскутный) с одномоментной орбитотомией (рис.19 А, Б, В). В

случаях передней резекции и экзентерации применялся расширенный фронтоорбитальный подход.

Комбинированный субкраниальный и ринотомический доступ (краниофациальный) использован для выделения нижних границ блока тканей в полости носа и верхней челюсти и был выполнен у 3 пациентов с передне-латеральным ростом и у 1 больного с центральным ростом ЗН.

Значимым моментом для операций было формирование широкого подхода на основание ПЧЯ, посредством одно- или двух компонентного лоскута с включением трепанированных крыш и наружных стенок орбит.

Такая методика позволяла избегать тракционных воздействий на содержимое орбит при удалении процесса из верхнечелюстных пазух.

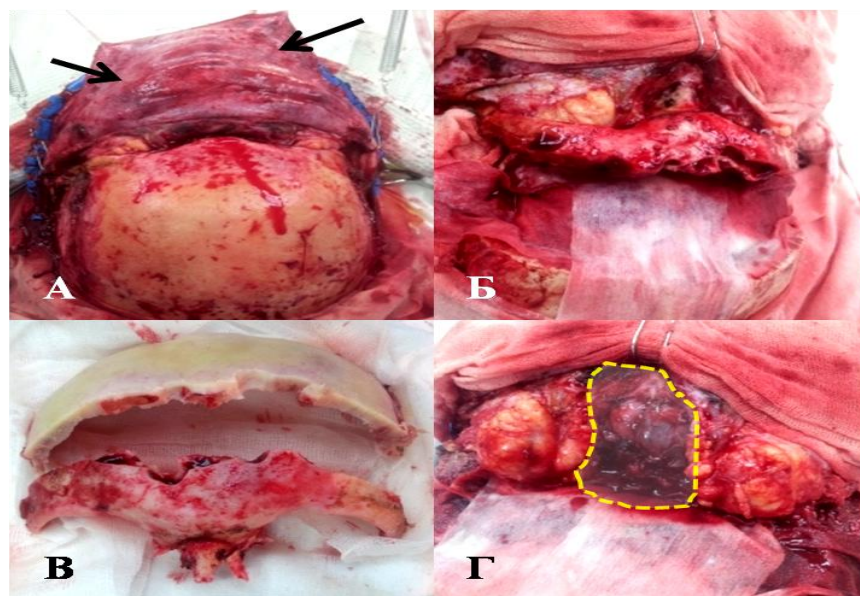


Рисунок 19 - Интраоперационный вид, пациентка с хондросаркомой решётчатой кости (центральная резекция)

А - подготовка доступа, (стрелками указан надкостнично-апоневротический лоскут для закрытия полости черепа и наружного основания ПЧЯ), Б - формирование лобно-орбитального костного лоскута, В - костный, двухкомпонентный лобно-орбитальный лоскут, Г - вид операционной раны, намечены границы опухоли

Опухолевая масса удалялась методом резекции блоком (при эпителиальных опухолях и случаях ЭНБ), либо изнутри с последующим удалением оставшейся массы, при процессах хондроидного ряда поскольку

эти ЗН имеют капсулу и содержимое низкой плотности, что позволяет достаточно абластично удалять их фрагментированием (рис.18 Г). Поражённая ТМО основания ПЧЯ, ольфакторные нервы включались в опухолевый блок. Костные участки опухоли резецировались бором, при разрушении внутренних стенок орбит, последние так же резецировались (рис.20).

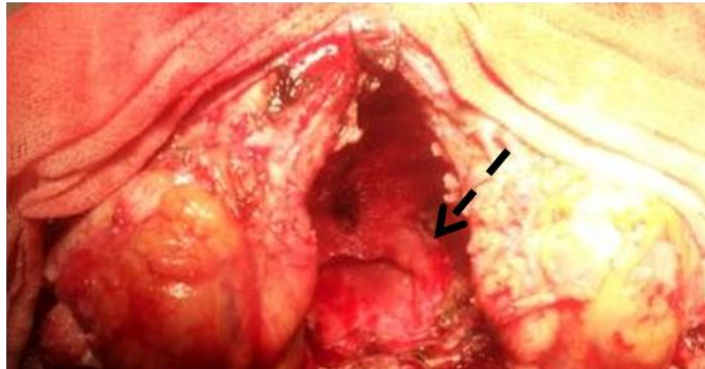


Рисунок 20 - Вид операционной раны со стороны полости черепа

После удаления опухоли видна полость носоглотки, твёрдое нёбо (стрелка чёрного цвета) и задние отделы клиновидной площадки, решётчатый лабиринт, ситовидная пластинка, ольфакторные нервы и внутренние стенки орбит резецированы вместе с опухолью в блоке.

В одном случае фибросаркомы для выделения блока опухоли потребовался краниофациальный подход, что позволило полноценно удалить процесс (рис. 21 и 22).

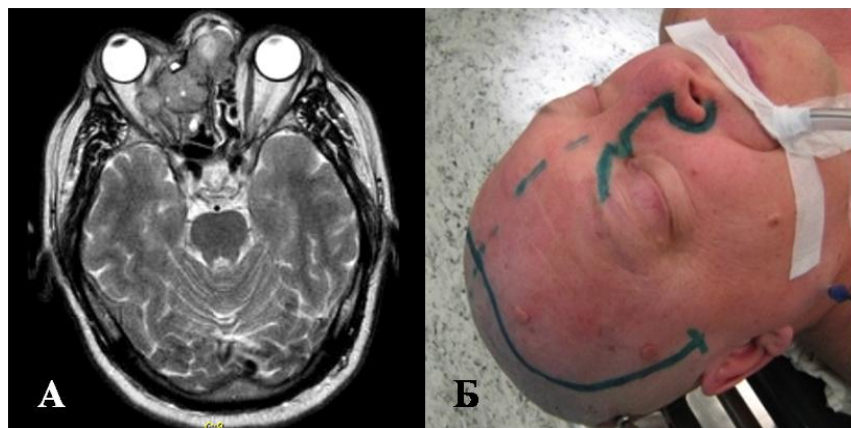


Рисунок 21 - Комбинированный краниофациальный доступ

А - МР томограмма больного с фибросаркомой, Б - интраоперационный вид, тот же пациент, схема краниофациального доступа.

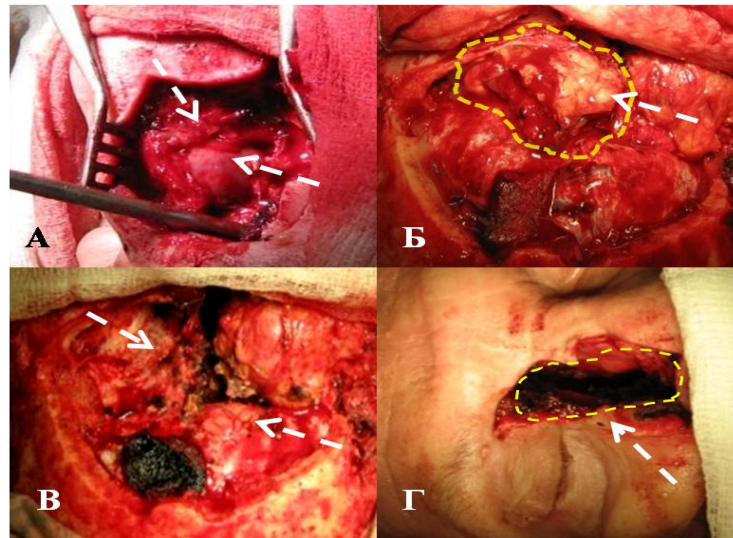


Рисунок 22 – Интраоперационный вид краниофациального доступа

А – ринотомия, стрелками обозначена опухоль в полости носа, Б - вид операционной раны со стороны лобной краниотомии, опухолевая масса указана стрелкой, обозначена зона резекции, В - ложе удалённой опухоли со стороны полости черепа, поражённая ТМО основания лобной доли, ольфакторные нервы, резецированы, Г - вид операционной раны после удаления экстракраниальной части опухоли в полости носа.

Применение орбито-зигматического (ОРБЗ) и расширенного фронтоорбитального доступов для передне-боковой резекции, позволяло формировать хирургический коридор к структурам орбиты и основания СЧЯ. ОРБЗ применялся при опухолях носоглотки и основной кости (рис. 23). Опухолевая масса удалялась резекцией с медиальной границей по стенке кавернозного синуса, в этой зоне опухоль резецировалась фрагментированием. ТМО основания средней черепной ямки включалась в удаляемый блок. В двух случаях хондросаркомы и рабдомиосаркомы были резецированы вторая и третья ветви тройничного нерва.

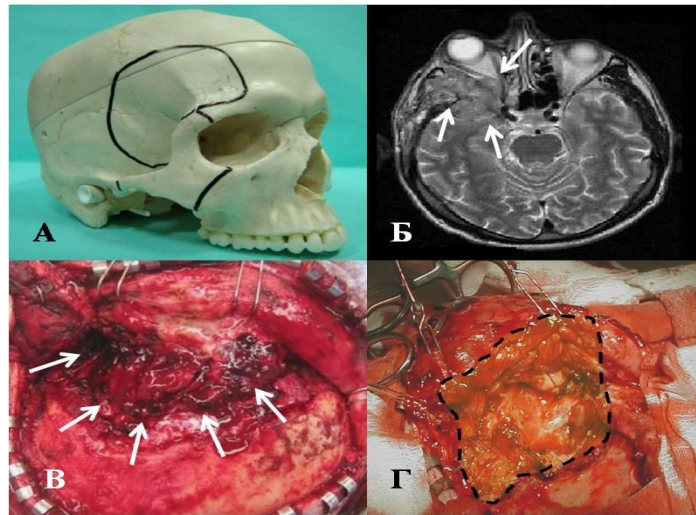


Рисунок 23 - Краниоорбитальная резекция опухоли СЧЯ

А - схематическое изображение орбито-зигматического доступа, Б - МРТ визуализация пациента с хондросаркомой клиновидной кости, В - интраоперационный вид того же больного (стрелками указана опухоль), Г - операционная рана, схематически обозначена граница резекции опухоли и ТМО.

Удаление опухолей с ростом из орбиты выполнялось из расширенного фронто-орбитального доступа с блочной резекцией ЗН по типу орбитэктомии (рис. 24). У трёх больных с инфильтративным аденокистозным раком интраоперационно была выявлена костная инвазия и в блоке резецированы кости лобно-орбитальной области.

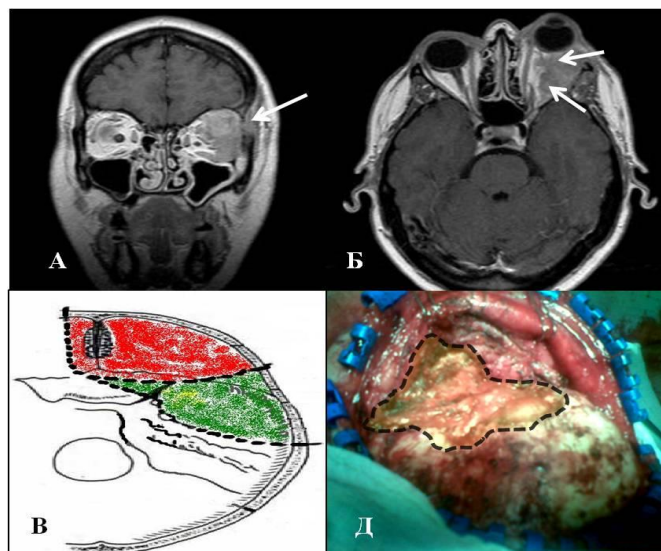


Рисунок 24 - Краниоорбитальная резекция опухоли орбиты

А - МРТ визуализация с контрастным усилением аденокистозного рака орбиты (коронарная проекция), Б - аксиальная проекция, В - схема передне-боковой резекции, Г - интраоперационный вид расширенного

фронторбитального доступа, схематически показана граница выполненной резекции, включая костный компонент.

Опухоли верхней челюсти и орбиты, удалялись передне-боковой, экстракраниальной резекцией. Подход осуществлялся краниофациальным доступом, обеспечивающим визуализацию орбиты, наружных отделов основания СЧЯ и полости носа (рис.25).

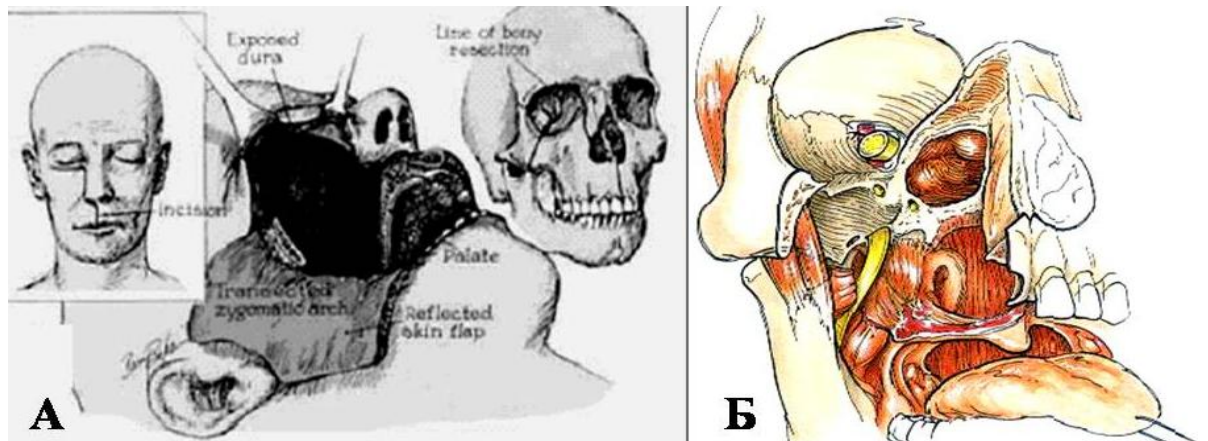


Рисунок 25 - Схематическое изображение краниофациальной резекции передним доступом

А - по Ketcham A.S.,1972 г, Б - объём резецируемых тканей при удалении опухоли, Donald P.J.,1998 г.

Резекция ЗН осуществлялась электрохирургически, в задних отделах (область крылонёбной ямки, канал зрительного нерва, ВГЩ и НГЩ) применялась микрохирургическая техника с резекцией крыловидных отростков высокоскоростным бором. В трёх случаях выполнена экзентерация и резекция прилежащей ТМО. Для этого лицевой доступ дополнялся лобно-орбитальной трепанацией и перемещением апоневротического лоскута для укрытия дефекта ТМО.

Модифицированный трансфациальный подход с одномоментной максиллотомией выполнялся для удаления опухолей верхней челюсти и одномоментной экзентерации. При инфильтративном росте опухоли решётчатого лабиринта в орбиту требовалась экзентерация в блоке удаляемых тканей (рис. 26).

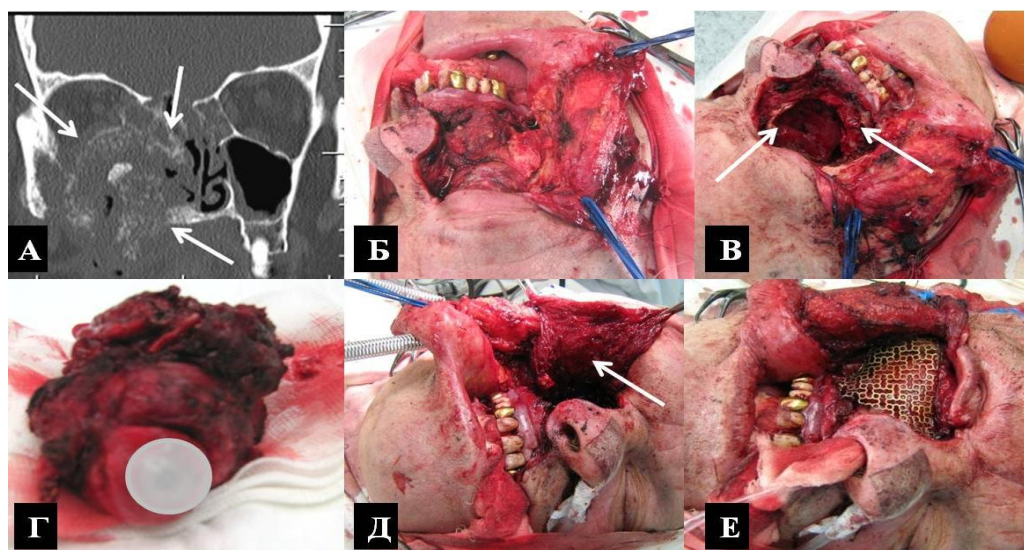


Рисунок 26 - Комбинированный трансфациальный доступ

А - КТ томограмма пациента с плоскоклеточным раком верхней челюсти и орбиты в коронарной проекции, Б и В – этапы резекции ЗН (стрелкой указан дефект после удаления опухоли), Г- макропрепарат опухолевого блока, Д и Е – этапы закрытия дефекта после удаления опухоли

Важным аспектом хирургического лечения опухолей КРО является решение вопроса одномоментной экзентерации [30,41,80,143]. У большинства больных - 38(69,1%) опухоль была удалена без экзентерации, а удаление содержимого орбиты в блоке резецируемых тканей потребовалось в трети случаев - 17(30,9%) (табл. 18)

Таблица 18 – Сравнительная характеристика критериев экзентерации орбиты

Характеристики	Резекция + экзентерация		Резекция без экзентерации	
	абс. кол-во	%	абс. кол-во	%
Морфология				
Эпителиальные	11	64,7	21	55,3
Неэпителиальные	6	35,3	17	44,7
Диагностические критерии				
Деструкция костных стенок орбиты	-	-	15	39,5
Деструкция костных стенок и инфильтрация периорбиты	4	23,5	23	60,5

Тотальная инфильтрация орбитальных компонентов	13	76,5	-	-
Локализация ЗН				
Опухоли решётчатого лабиринта и полости носа	3	17,6	24	63,1
Опухоли орбиты	11	64,7	-	-
Опухоли верхней челюсти	3	17,6	11	28,9
Опухоли основной кости	-		3	7,8
Всего	17	30,9	38	69,09

Среди пациентов с экзентерацией в группе опухолей центральной зоны было трое больных (17,6%), имевших плоскоклеточный рак и аденокарциному решётчатого лабиринта с одновременным инфильтративным ростом в области решётчато-орбитального угла. Больных с ЗН передне-латеральной области и радикальным удалением орбитального комплекса было значительно больше ($p=0,034$) – 14(82,35%) случаев. В эту группу вошли все пациенты с процессами орбиты ($n=11$) и три случая опухолей верхней челюсти. Основным показанием к удалению содержимого глазницы было разрушение костных структур с одномоментной инфильтрацией её компонентов (100%), характерных преимущественно для различных видов рака 8(72,7%), реже при не эпителиальных опухолях в 35,3% ($n=6$) наблюдений. Отсутствие инфильтрации тканей орбиты позволяло выделить опухолевый процесс и отказаться от экзентерации у 38 пациентов имевших в равных долях производные эпителия (55,3%) и другие опухоли (44,7%).

В нашей работе учитывались данные МРТ с контрастированием, КТ в костном режиме (степень распространения ЗН в глазнице), клиническая симптоматика зрительных нарушений, морфология и интраоперационный характер местного роста ЗН.

При инфильтративном росте опухоли решётчатого лабиринта в орбиту передняя резекция и экзентерация выполнялись через расширенный

фронтальноорбитальный подход. Удаление опухоли с одновременной эксцентризацией требовало микрохирургической резекции в области передних отделов кавернозного синуса, канала зрительного нерва и ВГЩ с частичным фрагментированием (рис. 27).

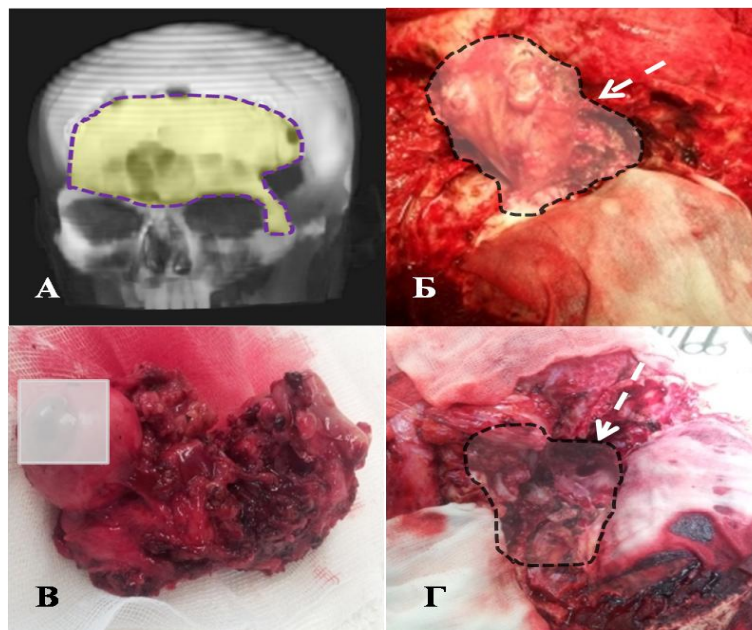


Рисунок 27 - Передняя резекция инфильтративной аденокарциномы с эксцентризацией орбиты.

А - КТ томограмма 3D модели костного лоскута, Б - выделен блок тканей опухоли и орбиты, В - макропрепарат удалённой опухоли и содержимого орбиты, Г- дефект краниоорбитальной области после удаления опухоли (раскрыта полость орбиты, решётчатого лабиринта, резецирована ТМО канала зрительного нерва и ВГЩ)

Применение обширных комбинированных операций в области основания черепа потребовало восстановления тканевых дефектов, включая дефекты резецированной ТМО и восстановления костного каркаса в краниоорбитальной области. Отсутствие адекватной реконструкции основания черепа после подобных вмешательств приводит к развитию ликворреи, поступлению воздуха в полость черепа, интракраниального инфицирования, что может значительно ухудшить или полностью нивелировать результаты операции.

Необходимость реконструктивного этапа операции так же обусловлена восстановлением пространственных соотношений костного скелета

основания черепа и прилежащих мягких тканей, что в свою очередь, позволяет добиться анатомического и функционального восстановления структур, удаляемых в зоне операции. Обязательным условием было одномоментное пластическое закрытие дефекта основания передней черепной ямки и орбиты. В качестве материала для закрытия дефекта между полостью носа и основанием ПЧЯ использовался лоскут апоневроза с фиксацией к основанию, готовый на этапе подхода. Орбитальная полость после резекции восполнялась перемещённой височной мышцей, которая позволяла закрывать дефект ТМО в области канала зрительного нерва и восполняла потерю тканей экзентерированной орбиты (рис. 28). С целью восстановления дефектов после обширной резекции верхней челюсти и орбиты, активно применялись различные варианты тканевых лоскутов, перемещённых местно и свободных с формированием микрососудистых анастомозов (рис.29) Утраченный во время операции костный каркас восстанавливался моделированными титановыми имплантатами (рис.30)

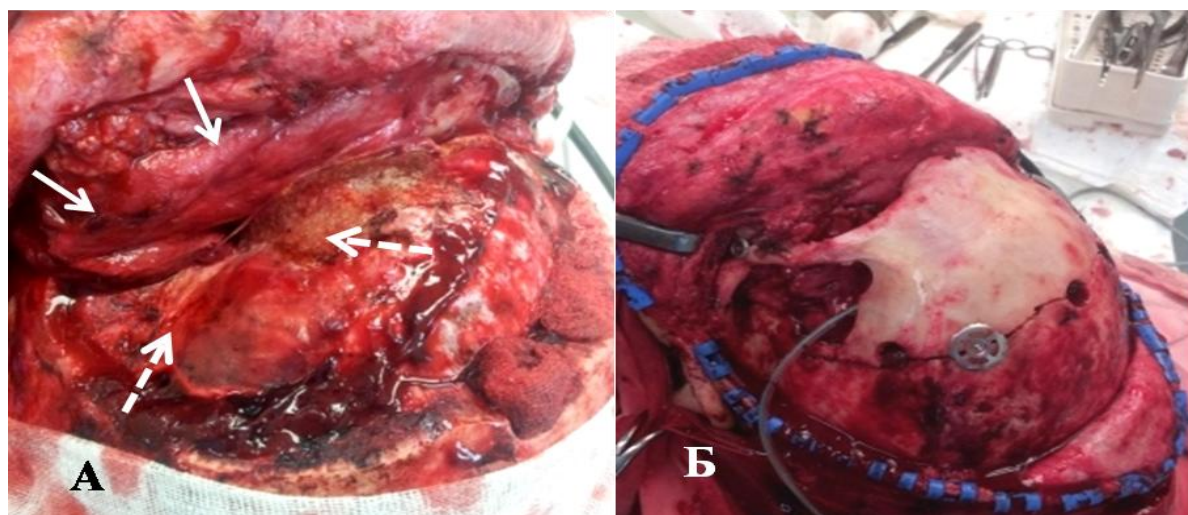


Рисунок 28 - Внешний вид операционной раны на этапе реконструкции

А - закрытие дефекта орбиты и основания черепа перемещённой височной мышцей (указана сплошной стрелкой), ТМО восстановлена лоскутом апоневроза (пунктирные стрелки), Б - костный лоскут уложен на место и фиксирован, эпидурально установлены дренажи

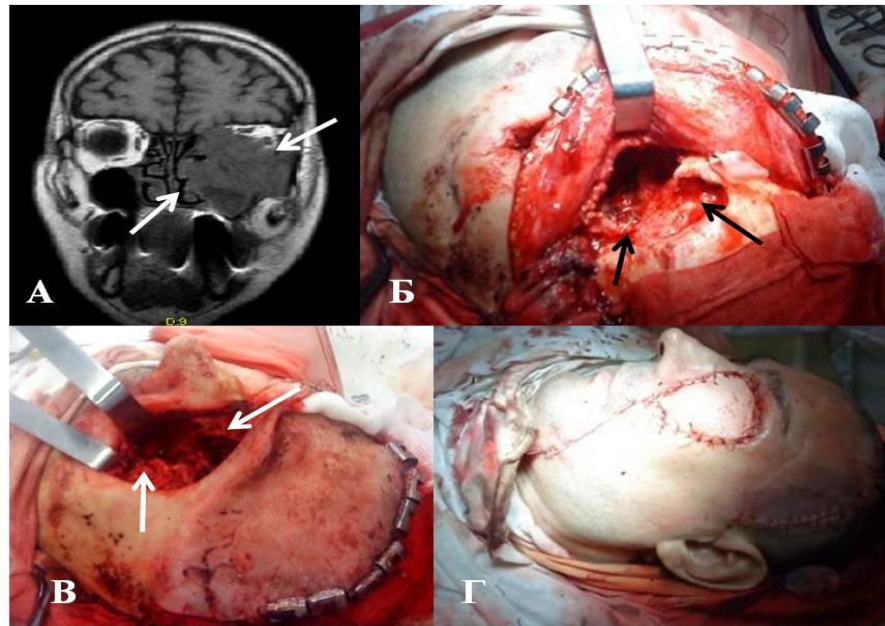


Рисунок 29 - Краниофациальный доступ с резекцией верхней челюсти и орбиты (пациент 52 года, плоскоклеточный рак верхней челюсти с поражением орбиты).

А - МРТ визуализация опухоли, коронарная проекция. Б и В - интраоперационный вид со стороны доступа из полости черепа и лицевой доступ с экцентрированной орбитой, Г-пластика дефекта зоны полнослойным лоскутом прямой мышцы живота.

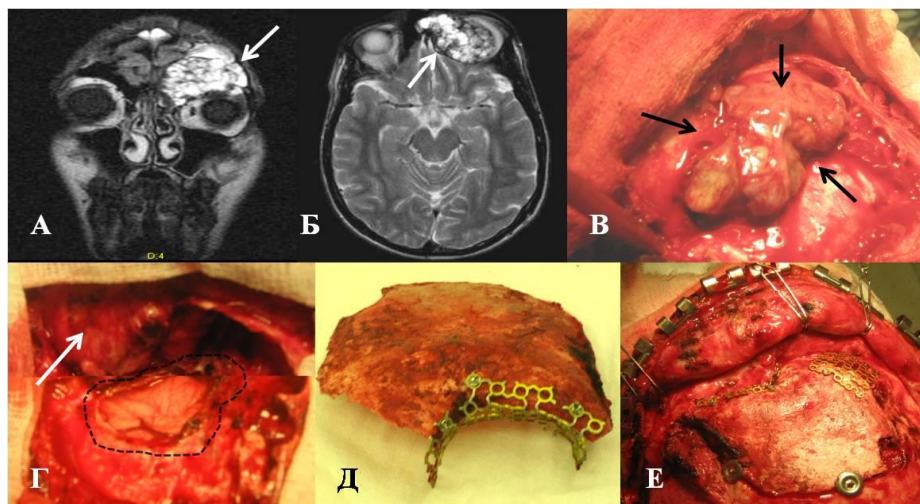


Рисунок 30 - Резекция фронтоорбитальной хондросаркомы

А и Б - МРТ визуализация опухоли в коронарной и аксиальной проекциях, В - интраоперационный вид после трепанации в фронтоорбитальной области (стрелкой указана масса опухоли с плотным прилеганием к наружному листку ТМО), Г- вид операционной раны после резекции опухоли вместе с фрагментом ТМО, стрелкой указана орбита, Д - костный лоскут с восстановленной верхней стенкой орбиты со стороны резекции, Е- операционная рана после восстановления костного лоскута на место.

Среди местных тканей у большинства больных группы I (n=20, 74,04%), использован надкостнично-апоневротический лоскут, во второй группе только в двух наблюдениях, перемещённая височная мышца отдельно или в со свободным жировым лоскутом, применялась у 50% (n=14) больных группы II. В некоторых случаях дефект ТМО восстанавливался свободным жировым лоскутом с передней брюшной стенки (n=2). Более обширные краниофациальные дефекты закрывались полнослойным лоскутом прямой мышцы живота с микрососудистым анастомозом (TRAM – лоскут) – 3 наблюдения. Основные варианты методов реконструкции в группе исследования представлены в таблице 19.

Таблица 19 - Типы пластического материала при замещении дефектов после блок-резекций в краниоорбитальной области

Материал реконструкции	Группа I, n=27		Группа II, n=28		p
	абс. кол-во.	%	абс. кол-во.	%	
Надкостнично-апоневротический лоскут	20	74,04	2	7,14	0,0001
Височная мышца	-	-	14	50	0,0001
Комбинированные местные лоскуты	7	25,9	9	32,1	0,745
TRAM – лоскут	-	-	3	10,7	0,0001

Таким образом, для закрытия дефекта чаще применялись височная мышца и надкостнично-апоневротический лоскут. Решающим фактором являлся объём резекции. Височная мышца чаще была использована у больных группы II, для укрытия ограниченного дефекта при экзентерации орбиты. Надкостнично-апоневротический лоскут со значительной площадью использования был применён в качестве барьерного материала между полостью черепа и образованиями пазух носа в группе I в случаях резекции клеток решётчатого лабиринта. Более обширные дефекты в трёх

наблюдениях пациентов второй группы восстанавливались васкуляризированными лоскутами.

4.4. Послеоперационная лучевая и химиотерапия

ЗН краниоорбитальной области

Проведение ЛТ является эффективной методикой адъювантного лечения при ЗН основания черепа, особенно различных видов рака высокой степени злокачественности, что увеличивает выживаемость больных [13,30,39,76,109]. Химиотерапия обычно используется адъювантно после операции или лучевой терапии, а также при неоперабельных и рецидивных опухолях. Химиотерапия может увеличивать выживаемость больных при некоторых видах опухолей и длительность безрецидивного периода у больных с саркомами, плоскоклеточным раком, эстезионейробластомой. Комбинация лучевой энергии и химиопрепаратов так же имеет высокий уровень эффективности, доказанной в различных исследованиях [31,132,146].

Наше исследование не преследовало цель изучить эффективность различных методов адъювантной терапии, и данные методы лечения представлены в виде общего анализа применения в группах исследования (рис.31)

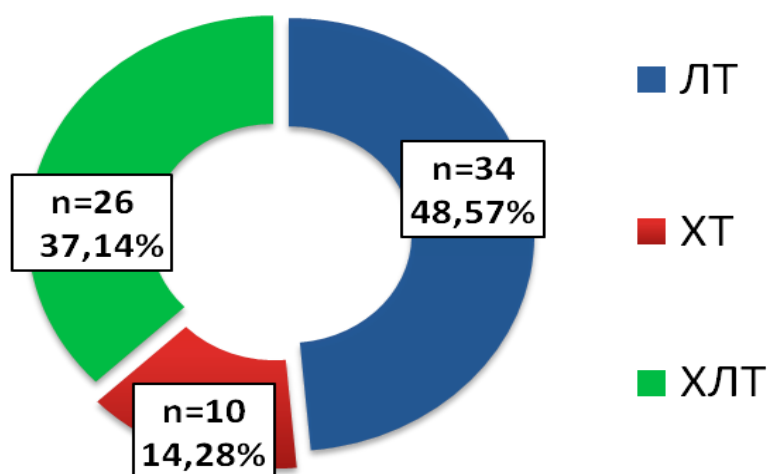


Рисунок 31 - Виды адъювантной терапии в группе исследования

Адьювантное лечение получали 70 (89,74%) больных. У 34 (48,57%) больных ЛТ включала 3D планирующее и IMRT облучение (рис. 32) после КТ топометрии с экранированием зон риска у пациентов с сохранённым орбитальным компонентом (рис. 33).

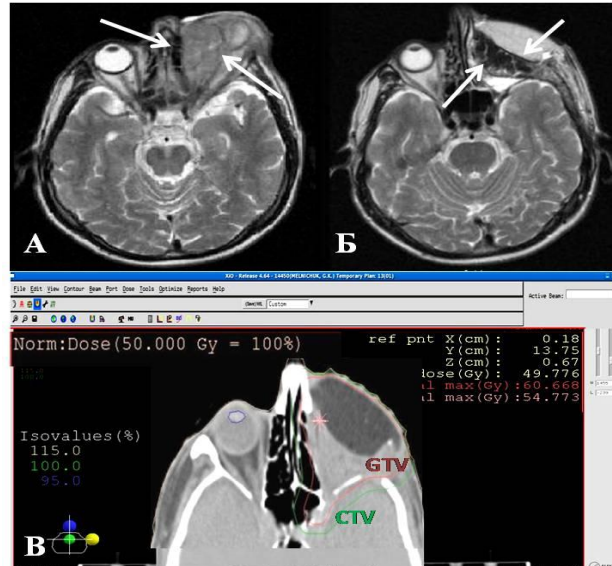


Рисунок 32 - Топометрическая разметка и расчёт дозы облучения у пациента с плоскоклеточным раком верхней челюсти и радикальной резекцией.

А - МР томограмма в аксиальной проекции до удаления опухоли (стрелкой указана опухоль), Б - МР томограмма в аксиальной проекции после операции (стрелкой указан TRAM – лоскут), В - поперечный скан КТ основания черепа и контуров мишеней того же больного (планирующая система XiO).

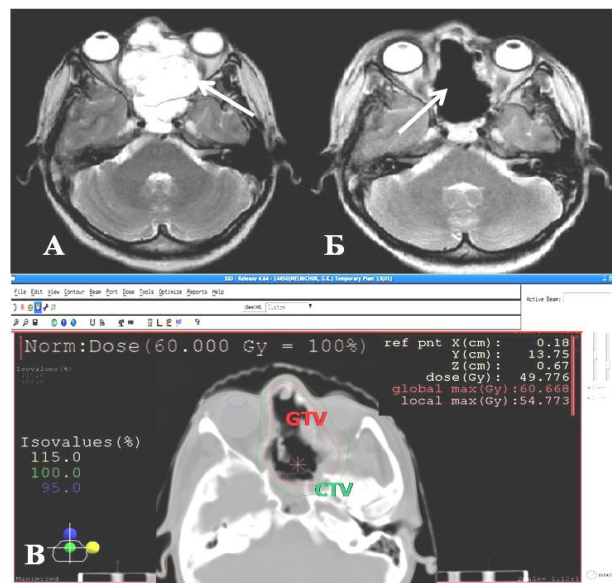


Рисунок 33 - Топометрическая разметка и расчёт дозы послеоперационного облучения у пациентки с хондросаркомой и радикальной резекцией

А - МР томограммы в аксиальной проекции до удаления опухоли (стрелкой указана опухоль), Б - МР томограммы в аксиальной проекции после операции (стрелкой указана зона удалённой опухоли), В - поперечный скан КТ основания черепа и контуров мишеней (планирующая система XiO).

У 26(37,14%) лучевая терапия проводилась совместно с химиотерапией. Самостоятельная химиотерапия в послеоперационном периоде использована у 14,28% (n=10) больных.

В целом адьювантная терапия проведена у пациентов группы А и В с низкодифференцированными опухолями, у которых во время оперативного вмешательства и по данным методов лучевой диагностики до операции не достаточно чётко верифицировались опухолевые края.

Для случаев вошедших в группу В по плану лечения, ЛТ проводилась подобной методикой с соответствующей длительностью лечения, СОД составляла до 70 Гр (рис. 34)

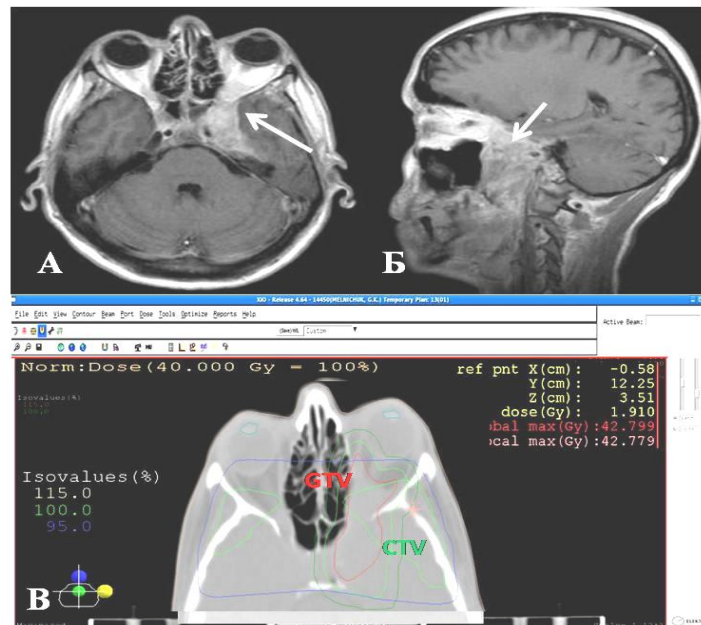


Рисунок 34 - Топометрическая разметка и расчёт дозы облучения у пациента с плоскоклеточным раком носоглотки.

А - МР томограммы в аксиальной проекции (стрелкой указана опухоль), Б - МР томограммы в сагитальной проекции (стрелкой указана опухоль), В - поперечный скан КТ основания черепа и контуров мишеней (планирующая система XiO).

В лечении пациентов группы В использовались различные схемы полихимиотерапии в зависимости от гистологии опухоли. При наличии эпителиальных - назначалась ХТ включающая 5-фторурацил и производные платины. В лечении сарком применялись схемы: ACOP, SACOP, CNOP.

В рамках настоящего исследования перед нами стояла задача поиска оптимальной тактики лечения у пациентов с ЗН краниоорбитальной области. В связи, с чем была предложена медико-технологическая модель терапевтических мероприятий, с учётом анатомо-топографического принципа локализации опухолей, на основе существующих в настоящее время рекомендательных протоколов [1,26,31] и представленная на рисунках 35 и 36. Основной целью при этом являлось определение поэтапности применения хирургического и химиолучевого компонентов лечения. При проведении корреляционного анализа (таблица 20), отмечена зависимость выраженности неврологических нарушений у больных с местно распространёнными эпителиальными процессами и невозможностью проведения хирургического лечения преимущественно для пациентов группы II. В связи с этим в 25(32%) случаях на первом этапе применялось химиолучевое лечение, а в 23(29,5%) наблюдениях этот вид лечения был основным.

Таблица 20 - Зависимость группы лечения и клинико-диагностических критериев

Критерии	Коэффициент корреляции, R	Значимость различий, p
Группа лечения и локализация ЗН	-0,152	0,179
Группа лечения и статус по Карновскому	0,176	0,120
Группа лечения и уровень MRS-NPS	-0,282	0,011
Группа лечения и гистология	-0,453	0,0027
Группа лечения и характер местного роста	0,453	0,0027

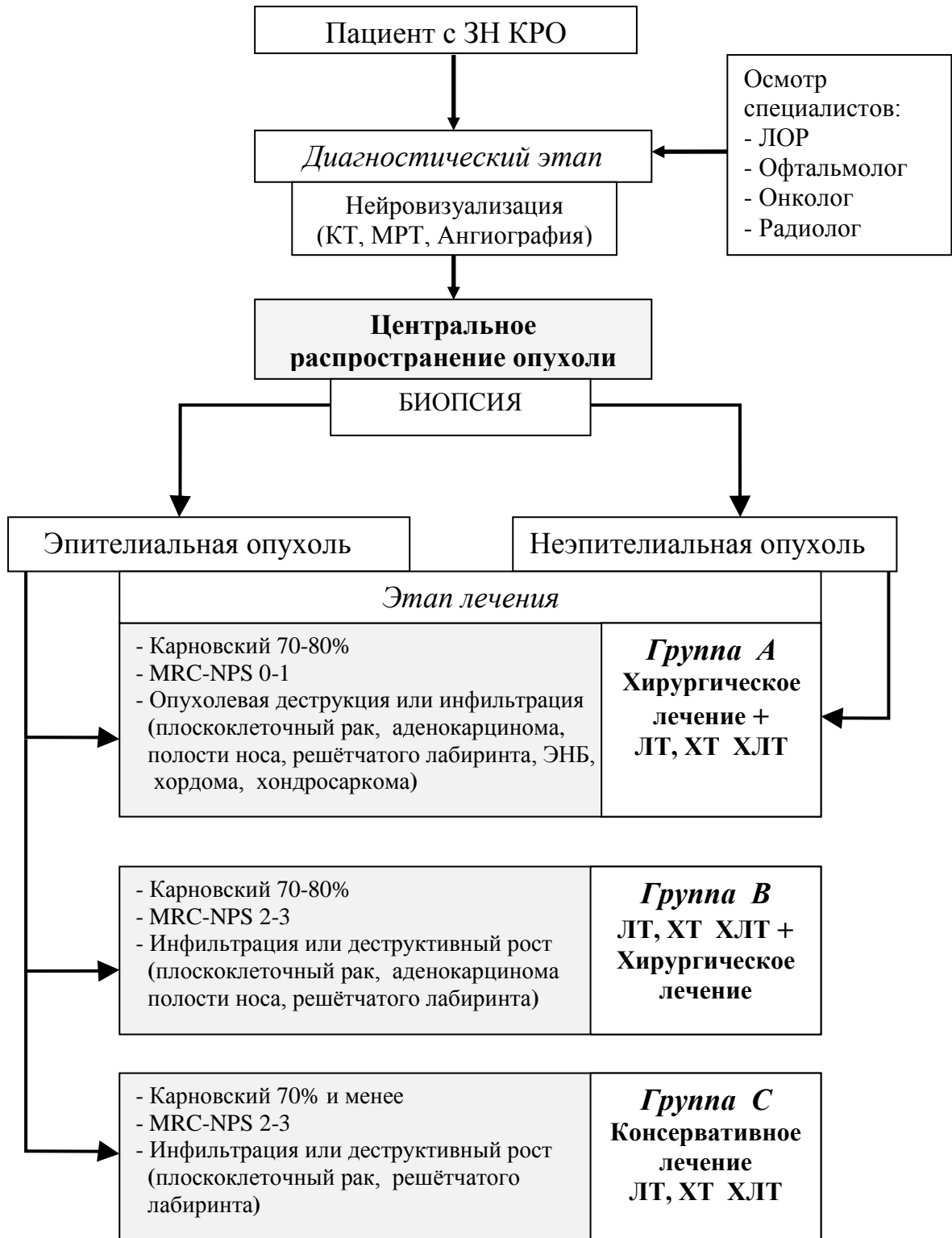


Рисунок 35 – Модель лечения пациентов с первичными ЗН центрального распространения в краниоорбитальной области

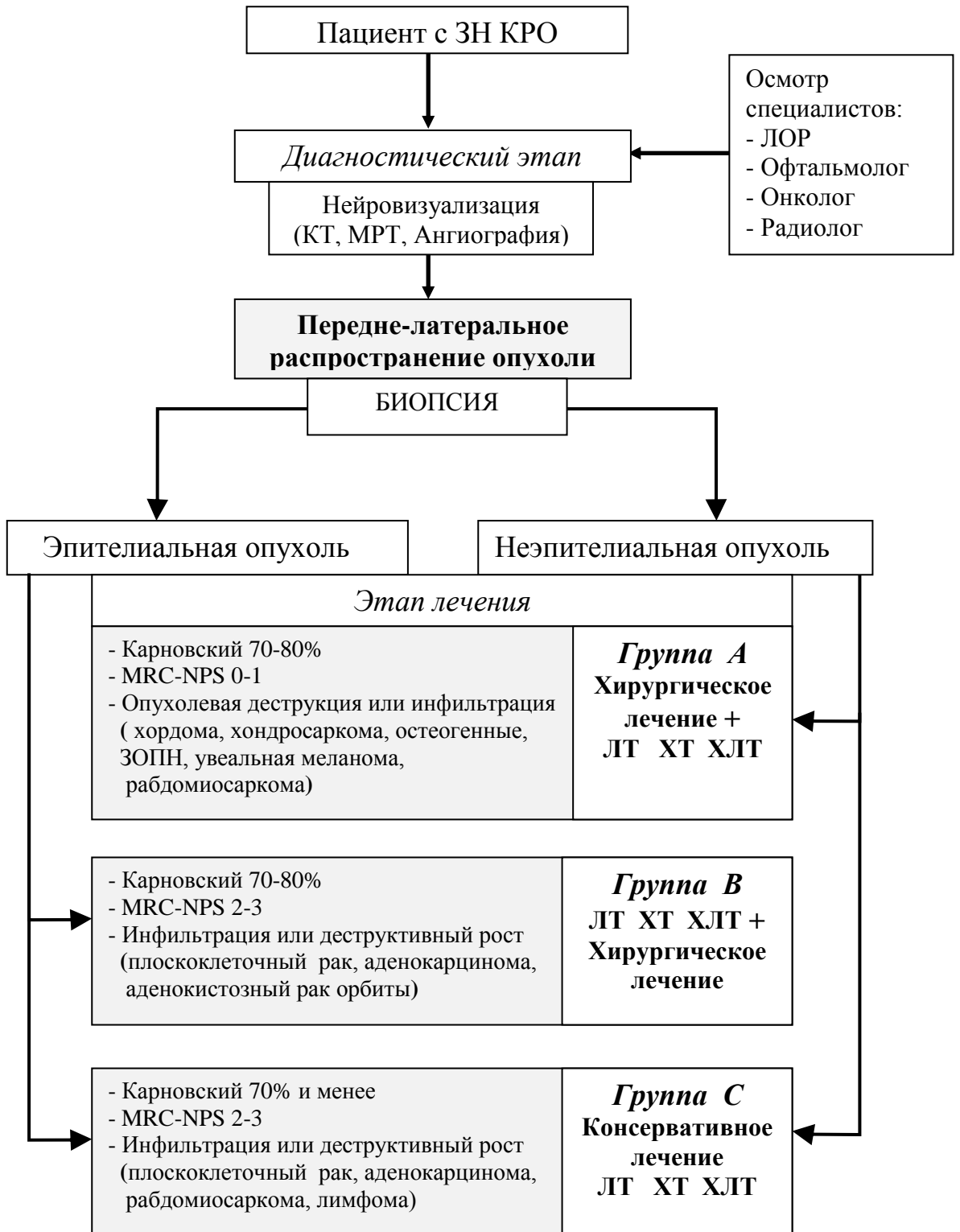


Рисунок 36 – Модель лечения пациентов с первичными ЗН передне-латерального распространения в краниоорбитальной области

Обобщая всё вышеизложенное можно сделать следующие выводы по тактике лечения больных с ЗН краниоорбитальной области:

1. Большинству пациентов - 30(38,5%) на первом этапе лечения была показана и проведена хирургическая резекция (группа А), в почти равном количестве из групп исследования. У 25(32%) больных сначала потребовалось проведение неоадьювантного химиолучевого компонента лечения (группа В), среди которых было больше больных (n=14) с местно распространённым раком верхней челюсти и треть больных с ЗН носоглотки и орбиты (группа II). В 23(29,5%) наблюдениях целесообразным оказалось проведение только консервативной химиолучевой терапии (группа С).
2. Проведённые у 70,5% больных радикальные резекции (27 случаев I группы и 28 пациентов II группы), выполнялись с хирургическими доступами соответственно локализации ЗН. При этом в большинстве случаев использованы расширенные краниофациальные (51,9%) и краниоорбитальные (26,9%) резекции
3. Экзентерация в комплексе радикального хирургического лечения выполнена в 30,9% (n=17) случаях, преимущественно у пациентов с эпителиальными опухолями орбиты (n=11), верхней челюсти (n=3) и решётчатого лабиринта (n=3), что определялось клинико-диагностическими признаками. Для 38 больных, в группах исследования, компоненты орбиты вовлечённые в опухолевый процесс были сохранены.
4. Для восстановления послеоперационных дефектов центральной области применялись местные ткани (надкостнично-апоневротический лоскут 74,04%). Более обширные дефекты после резекции орбиты, верхней челюсти потребовали большего по объёму пластического материала, в качестве которого использовались: перемещённая височная мышца - 50% случаев, комбинированный лоскут у 25% пациентов и TRAM – лоскут в 10,7% наблюдений.

5. В качестве нехирургического воздействия, в соответствии с планом лечения и морфологией ЗН, применены современные методики конформной лучевой терапии в сочетании с ХТ (76,9%). Самостоятельная химиотерапия использовалась только в 14,28% наблюдений, в основном у пациентов группы С.
6. При проведении корреляционного анализа выбора оптимальной терапевтической тактики отмечена зависимость выраженности неврологических нарушений у больных с преимущественно местно распространёнными эпителиальными процессами и невозможностью проведения хирургического компонента лечения. В связи с этим в 25(32%) случаях этих больных на первом этапе применялось химиолучевое лечение, а в 23(29,5%) наблюдениях этот вид лечения был основным.

Глава 5

РЕЗУЛЬТАТЫ КОМБИНИРОВАННОГО ЛЕЧЕНИЯ И ОЦЕНКА КАЧЕСТВА ЖИЗНИ БОЛЬНЫХ СО ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫМИ ОПУХОЛЯМИ КРАНИООРБИТАЛЬНОЙ ОБЛАСТИ

Анализ непосредственных результатов комбинированного лечения основывался на клинических данных пациентов, результатах нейровизуализации (КТ, МРТ) в раннем послеоперационном периоде (10-12 суток) и первые 30-35 дней после операции. Для оценки послеоперационных результатов изучены осложнения, радикальность удаления опухоли, проведено сопоставление клинических данных общего и неврологического осмотра.

5.1. Анализ результатов оперативного лечения

Общее состояние больных в послеоперационном периоде оценивалось по шкале Карновского. У большинства пациентов группы исследования - 52,56%(n=41), активность составила более 80%. При оценке данных в динамике, в I группе доля наблюдений с улучшением была несколько выше – 27,7%(n=10), а в группе II 19,04%(n=8), $p=0,448$. Несмотря на более значимые неврологические нарушения, обусловленные опухолевым процессом, до операции у больных II группы (рис 37).

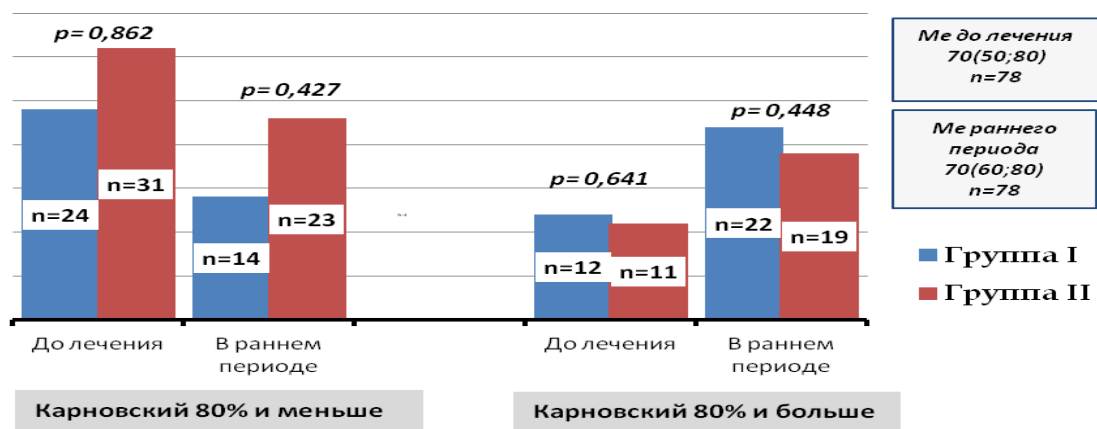


Рисунок 37 - Активность пациентов по шкале Карновского до и после оперативного лечения

Критерием радикальности вмешательства являлось, отсутствие опухолевой массы в зоне проведённого оперативного вмешательства, определяемое по данным МРТ или КТ (рис.38). При визуализации оценивалось и состояние перемещённого лоскута, наличие воспалительных изменений в зоне операции (рис.38).

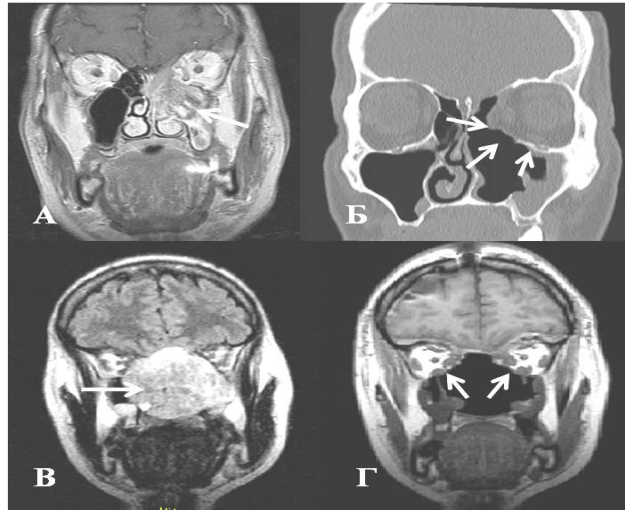


Рисунок 38 - Контрольные томограммы пациентов после хирургического лечения.

А - МРТ визуализация в коронарной проекции плоскоклеточного рака (указан стрелкой) до операции, Б - КТ визуализация в костном режиме после операции, стрелками указана область резекции орбитальных стенок, В - МРТ данные, хондросаркома (указана стрелкой) полости носа и решётчатой кости до операции, Г- МРТ данные после удаления опухоли

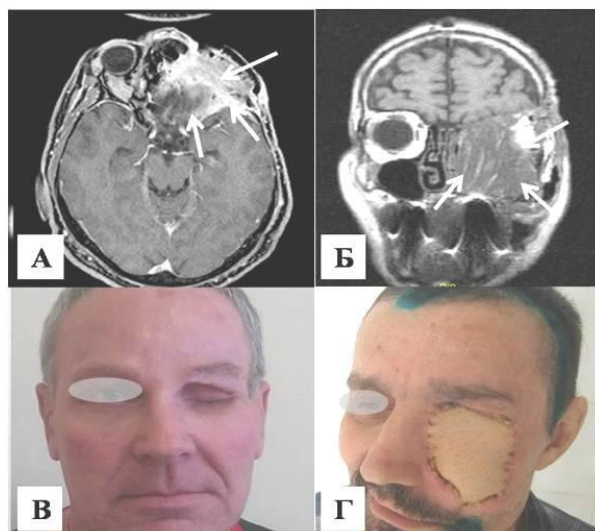


Рисунок 39 - МРТ визуализация контрольных снимков и внешний вид пациентов после радикальной резекции

А – МР томограмма после резекции аденокарциномы решётчатого лабиринта (стрелкой указана местно перемещённая височная мышца замещающая дефект орбиты, основания черепа, решётчатого лабиринта), Б – МР томограмма после резекции плоскоклеточного рака верхней челюсти и орбиты (стрелка указывает на TRAM – лоскут восполняющий полость резекции), В и Г – внешний вид пациентов

С учётом интраоперационных данных, контроля нейровизуализации, радикальность операций была подтверждена в 55(70,5%) случаях, которые на этапе обследования планировались в группы А и В по плану комбинированного лечения.

В I группе - резекции (n=27), с одновременной экзентерацией (n=3), были выполнены в 12(44,4%) случаях эпителиальных опухолей (плоскоклеточный рак-10, аденокарцинома-2) полости носа (n=6) и решётчатого лабиринта (n=6). Радикальная резекция опухоли из производных других тканей проведена у 15(55,5%) больных. Распространение в полость черепа или параменингеальный рост при этом имелся у 19(70,3%) пациентов. Расширенная операция в этой группе выполнялась несмотря на наличие неврологического дефицита (MRC-NPS 2-3, 29,6% больных) в виде синдрома ПЧЯ и орбитального синдрома у трёх больных. Более половины наблюдений (n=19) в периоде после операции, имели неврологические расстройства на уровне MRC-NPS 0-1.

Во II группе, радикальность операций по данным нейровизуализации, подтверждена у аналогичного числа больных - 28(66,7%) наблюдений. Данную группу составили 20(71,4%) пациентов с различными видами рака и 8(28,6%) наблюдений других опухолей (меланома, остеогенная опухоль, ангиосаркома). Рост опухоли за пределы ТМО диагностирован в 10,7% (n=3) случаях. С учётом радикальности лечения, в группе было выполнено 14 экзентераций: у трёх больных с плоскоклеточным раком верхней челюсти и в 11 случаях орбитального аденокистозного рака, сарком и меланомы. Клиническая симптоматика у больных укладывалась в синдром поражения орбиты со зрительными нарушениями (n=11) и основания СЧЯ (n=3). Среди

оперированных пациентов MRC-NPS 0-1 имели 13(46,4%) больных, а уровень дефицита MRC-NPS 2-3 был в 53,6% (n=15) случаев. Среди пациентов с опухолями орбиты (n=12) амвроза не было только у двух больных с аденокарциномой слёзной железы.

Нерадикальные операции (частичное удаление) в I группе были у 9(25%) больных. В эту группу (группа С по плану лечения) вошли случаи с различными видами рака, распространяющимися обширно на основании ПЧЯ и в полости черепа (n=5), саркомами (n=2), плазмоцитомой с ростом в обе орбиты, КС и за пределы ТМО. Неврологический дефицит у 8 (50%) больных укладывался в MRC-NPS 2-3 с синдромом ПЧЯ. Экстракраниальная локализация опухоли имелась в 3(33,3%) наблюдениях. В случае плазмоцитомы имелся симптомокомплекс основания СЧЯ. У одной пациентки без неврологического дефицита, с лимфомой, биопсия была этапом лечебных мероприятий.

Латеральная инвазия опухоли обусловила нерадикальную операцию у 14(31%) пациентов II группы. Среди эпителиальных процессов диагностированы семь случаев плоскоклеточного рака и в одном случае инфильтративный рак слёзной железы. Из сарком, у двух больных частично удалена злокачественная опухоль периферического нерва (ЗОПН), рабдомиосаркома и хордома основания СЧЯ по одному наблюдению. Среди нерадикальных операций, биопсией оперативное вмешательство ограничилось при аденокарциноме носоглотки (n=2), плоскоклеточном раке (n=2) инфильтрирующих основание СЧЯ и одном случае фибросаркомы верхней челюсти. Экстракраниальный и интракраниальный-параменингеальный рост опухолей имели по семь пациентов. Неврологический дефицит, во всех случаях был клинически значимым MRC-NPS 2-3 (n=14) с проявлениями синдрома СЧЯ и у одной больной был орбитальный симптомокомплекс. Нерадикальность операций была обусловлена обширностью инфильтрации и преследовала, в большей степени, получение материала для гистологического исследования.

В таблице 21 представлены данные объема проведенного оперативного лечения в группах исследования.

Таблица 21 - Объем операции в группах исследования

Объем операции	Группа I n=36		Группа II n=42		Значимость различий, p
	абс. кол-во	%	абс. кол-во	%	
Радикальная резекция	27	75	28	66,6	0,463
Условно радикальная резекция	9	25	14	31	0,362

С учётом отсутствия значимых различий в выполнении радикальных операций в группах, нами была проведена оценка факторов, оказывающих влияние на выполняемый объем операции. Среди показателей оценены: предоперационная терапия, морфологический вариант ЗН, общее состояние по шкале Карновского, уровень неврологических нарушений. С этой целью применена непараметрическая статистика теста Манна-Уитни для независимых групп.

Таблица 22 - Оценка факторов радикальности оперативного лечения

Показатель	Значение U-теста Манна-Уитни	Значимость различий, p
Предоперационная терапия (ЛТ, ХТ, ХЛТ)	170,0	0,020
Гистология	302,0	0,863
Характер местного роста ЗН	400,5	0,031
Активность по Карновскому	133,5	0,638
Уровень нарушений MRC-NPS	141,5	0,010

Из представленной таблицы 22 видно, что наибольшее влияние на радикальность операции имели показатели предоперационной терапии, позволяющей расширить объем вмешательства для 25(32,05%) пациентов и

выраженность неврологического дефицита, как отражение обширности местного распространения опухоли, так же оказавшего влияние на объём операции. Так среди больных с не радикальным удалением опухоли большинство пациентов имели уровень нарушений MRC-NPS 2-3 (n=22), особенно в группе II (n=14) с обширной инфильтрацией структур КРО основания черепа.

Адьювантное лечение не проводилось у восьми больных, среди которых двое больных отказались от лечения, летальный исход наступил в трёх случаях и у одного пациента в группе I опухоль была резецирована радикально с переводом его под динамическое наблюдение. В двух случаях миосаркомы орбиты, и обширной фибросаркомы решётчатой кости адьювантное лечение также не проводилось в связи с тяжёлым состоянием больных. Таким образом, послеоперационная терапия проведена в 70(89,74%) наблюдениях и восемь больных были только оперированы.

Операции в краниоорбитальной области приводят к нарушению анатомической границы между наружным и внутренним основанием черепа. Возникающие в связи с этим проблемы раннего послеоперационного периода неминуемо увеличивают сроки лечения, задерживают и затрудняют начало адьювантной противоопухолевой терапии, которая во многом определяет отдалённый результат лечения и качество жизни больного.

В нашем исследовании частота осложнений (табл.23) в раннем (до 10-12 суток) периоде после расширенных резекций (n=55) составила 27,2% (n=18) случаев, развившихся в среднем на $5,7 \pm 2,17$ день. Среди местных осложнений в группе I в двух случаях (7,4%) отмечено гнойно-воспалительные изменения в области надкостнично-апоневротического лоскута и развитие остеомиелита лоскута лобной кости с последующей повторной операцией и удалением последнего. Во II группе, в 2(7,14%) наблюдениях, на 8-9 сутки возникли гнойно-воспалительные изменения перемещённого лоскута височной мышцы. Во всех случаях были предприняты специфические мероприятия по санации, дренированию

гнойного очага. Местно применялись антисептические препараты, системно проводилась антибактериальная терапия в соответствии с посевами из ран на микрофлору.

У одного больного с нагноением апоневротического лоскута и угрозой формирования абсцесса (по данным КТ контроля) потребовалась отсроченная ревизионная хирургия с удалением костного и частичной резекцией апоневротического лоскута и дренированием раны.

Неврологические осложнения характеризовались транзиторной назальной ликворреей в трёх случаях (11,1%) среди пациентов I группы, с развитием гнойного менингита в двух наблюдениях, в одном случае данное осложнение явилось причиной летального исхода. В этих случаях активная терапевтическая тактика включала наружное люмбальное дренирование с эвакуацией 150-200 мл. ликвора в сутки с обязательным лабораторным и бактериологическим исследованием, специфическая антибактериальная и инфузионная терапия. В группе больных с латеральным ростом опухолей ликворея в ране имела только у одной пациентки. В этом случае больной было проведено вентрикуло-перитонеальное шунтирование системой низкого давления. Эпидуральное скопление воздуха, по данным КТ, диагностировано у двух (7,4%) больных I группы. Клинически у пациентов имелись нарушения сознания до уровня спутанности, сонливости с умеренными мнестическими расстройствами. В этих случаях пункционным методом было налажено наружное дренирование воздуха из эпидурального пространства в течение 3-5 дней с положительной клинико-рентгенологической динамикой.

Кроме локальных осложнений, в группах исследования было отмечено развитие тяжёлых системных осложнений. На фоне возникшей острой сердечно сосудистой недостаточности (ОССН), в группе больных с передне-латеральной локализацией опухоли погиб один пациент и ещё один летальный исход наступил в результате декомпенсации сахарного диабета с развитием тяжёлой почечной недостаточности (ОПН). В целом частота

послеоперационных осложнений в группе исследования была примерно одинакова – 9 (33,3%) и 6 (21,4%) соответственно в I и II группах исследования при летальности 5,45% (n=3).

Таблица 23 - Частота послеоперационных осложнений в группах

Осложнение	Группа I n=27		Группа II n=28	
	абс. кол-во	%	абс. кол-во	%
Местные (n=4)				
Нагноение лоскута	-	-	2	7,14
Остеомиелит костного лоскута	2	7,4	-	-
Неврологические (n=9)				
Ликворрея	3	11,1	1	3,5
Менингит	2	7,4	-	-
Пневмоцефалия	2	7,4	-	-
Системные (n=2)				
ОСН, ОПН	-	-	2	7,14
Летальность	1	3,7	2	7,14
Итого	9	33,3	6	21,4

Проведение расширенных резекций ЗН основания черепа в соседних с глазницей анатомических зонах подразумевает удаление и костных стенок орбит, которые могут быть непосредственно включены в опухоль или являться границей опухолевого процесса. В связи с этим, были проанализированы офтальмологические исходы, связанных с непосредственным хирургическим воздействием на анатомические компоненты у 38 пациентов исключая случаи экзентерации (n=17). В эту группу были включены различные варианты нарушения положения глазного яблока, расстройства циркуляции слёзной жидкости, вновь возникающие нарушения подвижности глаза и остроты зрения.

Применение трансфациального доступа к опухоли в последующем привело к стриктуре слёзного канала, нарушению циркуляции слёзной жидкости у двух пациентов (7,4%) в I группе. В этих случаях проведено бужирование канала и в одном случае - эндоскопическое стентирование с положительным эффектом. При опухолях передней локализации в большинстве случаев - 24 (88,9%), содержимое орбиты было сохранено. При трансфациальном доступе (n=11) в составе опухолевого блока резецировалась внутренняя стенка орбиты (63,6%, n=7) и у трети больных дополнительно удалялась нижняя орбитальная стенка (36,3%, n=4). В 15(65,2%) из 23 случаев субкраниального подхода к опухолям центральной зоны, резецированная верхняя стенка орбиты была восстановлена титановым имплантом, у 6(26%) одномоментно удалены обе медиальные стенки орбит. В 8(34,7%) наблюдениях крыша орбиты была сохранена путём моноблочной, костно-пластической трепанации при подходе к опухолевой массе. Резекция наружной орбитальной стенки в случаях сохранения орбиты не восстанавливалась, при удалении опухоли верхней челюсти совместно с нижней орбитальной стенкой, наружная удалена у 5(33,3%) больных. При этом утрата нижней орбитальной стенки была восстановлена только в трёх случаях, когда удалялась ещё и медиальная стенка орбиты. В раннем послеоперационном периоде односторонний энофтальм был выявлен у 3(5,45%) больных с опухолями решётчатого лабиринта, расстройства бинокулярного зрения в виде диплопии возникли всего у 4(7,27%) пациентов с резекцией опухоли верхней челюсти. Клиническая картина сохранялась в течение двух недель после операции с постепенным регрессом, что было вероятно связано с уплотнением рубцовых тканей в области операции. В случаях удаления верхней орбитальной стенки пульсирующий экзофтальм отмечался в 5(9,09%) наблюдениях, регресс симптоматики отмечен в сроки 3-4 недели после операции. Таким образом, ни в одном из наблюдений корректирующих офтальмологических операций не потребовалось.

Суммируя все возникшие осложнения раннего послеоперационного периода (n=25), нами был проведён анализ вероятности их возникновения в зависимости от локализации ЗН основания черепа. В результате не было выявлено статистически значимых различий в частоте возникновения осложнений в группах исследования. Кроме того, выполнение расширенных резекций имело одинаковый риск развития осложнений в обеих группах исследования (табл.24), что свидетельствует о значительной тяжести оперативных вмешательств в краниоорбитальной зоне вне зависимости от локализации и характера новообразования.

Таблица 24 - Риск развития осложнений в группах исследования

Осложнения	Группа I n=27		Группа II n=28		ОР	95% ДИ ОР	Значимость различий, р
	абс. кол- во	%	абс. кол- во	%			
Наличие осложнений	9	33,3	6	21,4	0,89	2,1;2,3	0,863
Отсутствие осложнений	18	66,7	22	78,6			

Кроме вновь возникших глазодвигательных расстройств, у пациентов после радикальных операций развивался и неврологический дефицит. Среди больных группы I в двух случаях отмечен амавроз, расстройство обоняния - 19(70,37%) случаев. Тотальное удаление содержимого орбиты, резекция верхней челюсти, обусловили односторонний амавроз в 1/2 наблюдений (n=14) группы II. У больных с экзентерацией, в том числе, с расширенной орбитэктомией в трёх наблюдениях, дополнительно возникли расстройства сенсорной иннервации по V₁ тройничного нерва (соответственно зоне операции). В одном случае резекции саркомы основной кости наружная диплопия у больного регрессировала. Нарушение чувствительности по V₂ тройничного нерва имели 25(45,4%) пациентов: в 15 случаях после резекции опухолей верхней челюсти, у пяти пациентов с процессами носоглотки

гипестезия была результатом деструкции Гассерова узла и ещё пять больных имели указанные нарушения до операции. Неврологический дефицит отсутствовал только в семи случаях опухолей полости носа.

Выполнение терапевтического плана лечения позволило начать последующую адьювантную терапию различными методами у 30 пациентов в раннем послеоперационном периоде на 12-15 сутки после оперативного лечения. Осложнения, потребовавшие проведения специфического лечения и реабилитации, в 25 (35,7%) случаях, отсрочили начало адьювантной терапии до 20-25 суток после операции.

Подводя итоги анализа непосредственных результатов лечения можно сделать основные выводы:

1. В большинстве случаев - 70,5% были проведены радикальные операции вне зависимости от локализации новообразования (группа I – 27(75%), группа II – 28(66,6%)), что подтверждало адекватность и эффективность выбранной лечебной тактики ведения пациентов. Объём хирургического компонента лечения значимо зависел от выраженности неврологического дефицита ($p=0,010$), отражающего обширность местного роста ЗН в КРО ($p=0,031$) и проведённого курса предоперационной терапии ($p=0,020$).
2. Нерадикальные вмешательства, выполненные у пациентов II группы с уровнем неврологических нарушений по MRC-NPS 2-3 (100%, $n=14$), объясняются обширным распространением ЗН на основании черепа и орбите с поражением функционально важных структур.
3. Гистология новообразований не значения для выбора объёма операции ($p=0,863$). Расширенные резекции были выполнены в большинстве наблюдений как эпителиальных опухолей (32 случая из 46), с некоторым преобладанием среди больных II группы (71,4%, $n=20$), так и неэпителиальных процессов (23 случая из 32) в группе I и группе II – 8(28,6%) больных. Нерадикальное удаление ЗН было в случаях различных видов рака - 14(30,4%): у 5(55,5%) пациентов I группы и

9(64,2%) – II группы. Нерадикальное удаление сарком было в равном количестве наблюдений (группа I-4(44.4%), группа II-5(35,7%)).

4. Удаление костных границ орбиты у 58,1%(n=32) больных привело к развитию офтальмологических нарушений только в 12(37,5%) случаях с регрессом симптоматики в период от 2 до 4 недель после операции.
5. Несмотря на значительный объём оперативного вмешательства, осложнения были отмечены только в трети случаев (27,2%) с одинаковым уровнем вероятности для обеих групп исследования (OR=0,89, 95% 2,1;2,3, p=0,863). Летальность имела низкий уровень - 5,45%. У большинства больных - 75,6%(n=59), активность по шкале Карновского в послеоперационном периоде, составила более 70%. Для пациентов II группы (25%) в связи с обширными анатомическими дефектами, требовавшими использования большего объема тканей для восстановления, имели место локальные осложнения. У 35% больных имелись неврологические осложнения, преимущественно при ЗН центральной зоны (n=5), в виде ликворреи и менингита. Системные осложнения, обусловленные тяжестью операции и обострением сопутствующей патологии, обнаружены только у 10% больных.

В заключении следует отметить, что выполнение расширенных резекций на основании черепа требует детального планирования с выполнением всех этапов диагностики и подготовки к операции. Ранняя профилактика и своевременное лечение осложнений позволяет избежать системных нарушений, которые могут иметь значительный риск для жизни пациентов. Вероятность возникновения неврологического и офтальмологического дефицита в хирургии злокачественных краниоорбитальных опухолей высока, что требует обязательного обсуждения исходов с пациентом и его родственниками в целях психологической подготовки к операции.

5.2. Отдалённые результаты комбинированного лечения

Среди основных факторов, снижающих выживаемость пациентов с ЗН основания черепа, многими авторами признаются агрессивность опухоли, интракраниальное распространение, поражение компонентов орбиты и нерадикальные операции [31, 45, 84, 103]. Не меньшее влияние на выживаемость пациентов с ЗН основания черепа оказывает выбор адьювантной терапии, поскольку дальнейшее лечение обеспечивает локальный контроль и снижает вероятность метастазирования.

С учётом выбывания больных, оценка отдалённых результатов проведена у 70 пациентов, среди которых первую группу составили 34 случая и 36 пациентов во второй группе (рис.40).

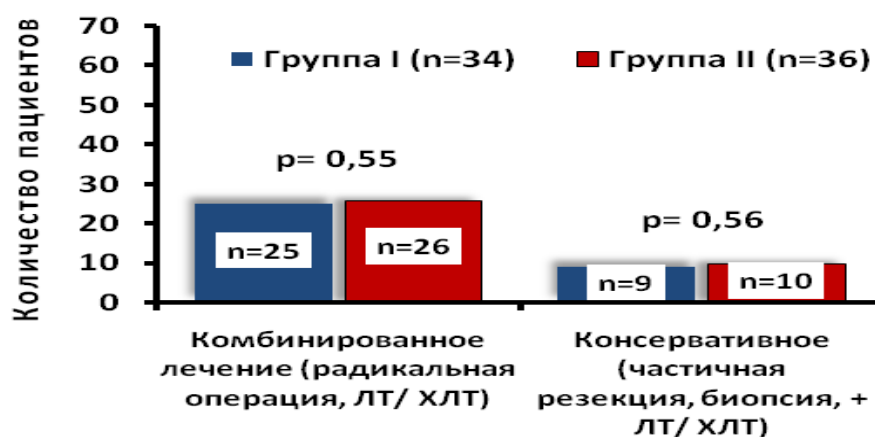


Рисунок 40 - Варианты лечения в группах исследования

Анализ отдалённого периода основывался на показателях неврологических исходов, активности больных по шкале Карновского, оценке онкологических результатов по срокам выживаемости и возникновения прогрессии опухоли. Выживаемость пациентов рассматривалась в зависимости от видов лечения и операций с учётом экзентераций. Сроки катамнеза составили в медиане 22 мес. (от 3 до 62 мес.). Учитывая медиану сроков наблюдения, выживаемость и безрецидивный период определялись в сроки 3 года от момента постановки морфологического диагноза, что в большинстве случаев совпадало с началом лечения. Оценка неврологических исходов проведена с учётом шкалы MRC-

NPS в зависимости от выраженности неврологических нарушений MRC-NPS 0-1 и 2-3.

Оценка состояния пациентов по шкале Карновского в периоде после лечения позволила выявить некоторое улучшение показателей, медиана активности составила 80%(60;90). Низкие значения активности (менее 80%) имели 32(45,7%) пациентов, что было меньше по сравнению с периодом до лечения (n=56), хотя статистическая значимость при этом не была достигнута (p=0,105). Количество больных с высокими значениями активности (более 80%) увеличилось и составило 38(54,2%) случая, по сравнению с показателями до лечения (n=22). Показатели активности 80% и более имели 21(63,6%) больных с процессами центральной локализации, а доля пациентов с новообразованиями орбиты, носоглотки и верхней челюсти составила 47,2% (n=17) (p=0,549). Активность менее 80% была в 13(38,2%) случаях группы I и у 52,7% (n=19) пациентов II группы (p=0,523). Данные оказались достаточно позитивными, хотя статистическая значимость различий между группами не была выявлена. Худшие показатели (50 и 60%) имели 3 больных с консервативным лечением рака, сарком решётчатого лабиринта на фоне прогрессии, а так же в трёх случаях с серьёзными осложнениями после операции. Во второй группе такие же показатели были выявлены в пяти случаях, на фоне прогрессии плоскоклеточного рака верхней челюсти и консервативного лечения аденокарцином носоглотки (рис.41).

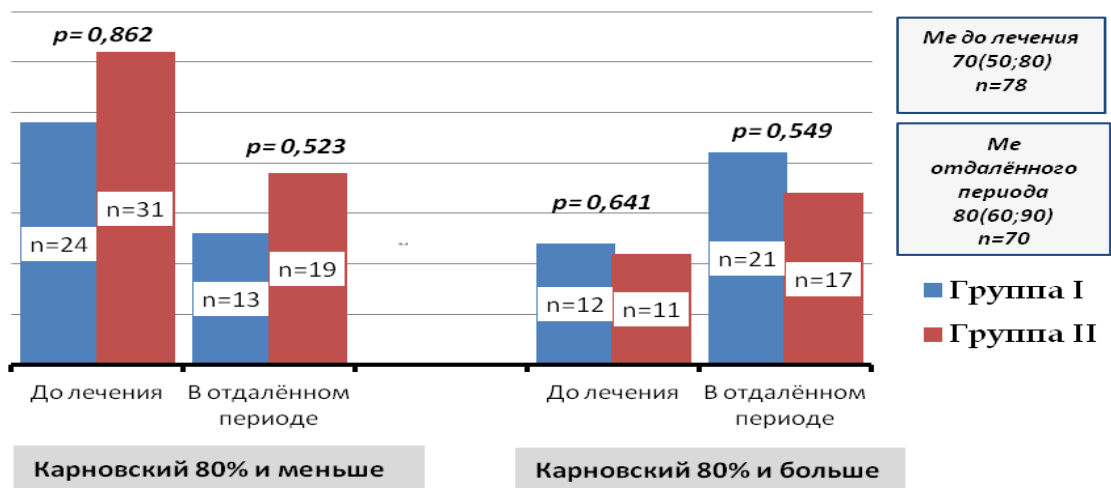


Рисунок 41 - Активность по шкале Карновского в отдалённые сроки

Неврологический статус пациентов значительно не изменился в отдалённом периоде наблюдения за исключением трёх случаев прогрессии опухолей в сроки 14-18 мес. В этих наблюдениях состояние ухудшилось за счёт возникновения краниалгии и болевого синдрома по тройничному нерву на фоне продолженного роста аденокарциномы носоглотки с присоединением общемозговой симптоматики и речевых расстройств. В остальных случаях прогрессии опухолей неврологических расстройств не было, и опухоли диагностировались по данным лучевых методов диагностики (рис. 42). При этом изменение неврологического статуса в группах исследования в динамике не имели, статистической значимости.

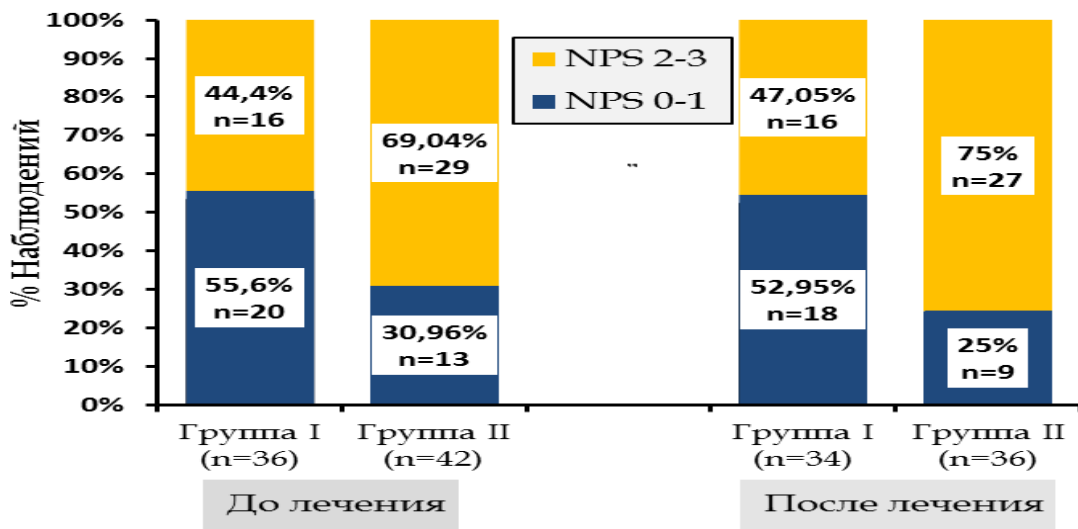


Рисунок 42 - Динамика неврологических нарушений в группе наблюдения

Общая трёхлетняя выживаемость больных в группе наблюдения, вне зависимости от видов лечения, составила 59,3% (медиана 22 мес.), актуарная выживаемость без учёта госпитальной летальности составила 54,1% (медиана 22,5 мес.). Трёхлетняя безрецидивная выживаемость больных с ЗН краниоорбитальной области была 40,5% (медиана 18,6 мес.) (рис. 43). Статистически значимых различий в сроках выживаемости выявлено не было ($p=0,62$).

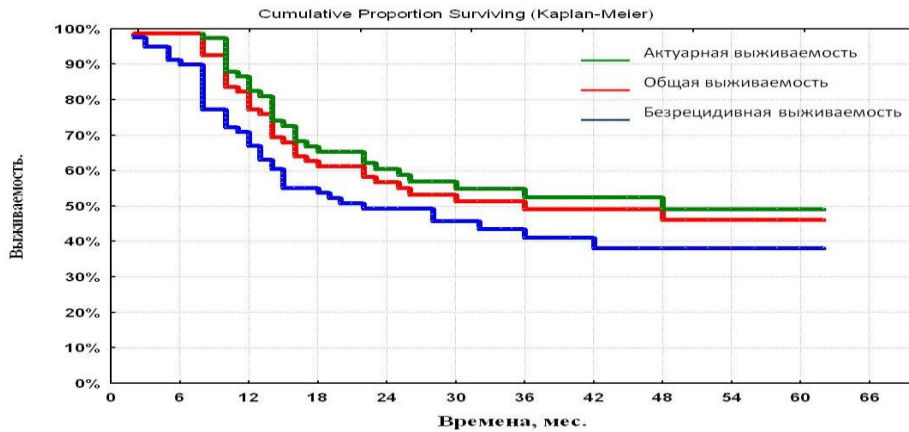


Рисунок 43 - Выживаемость в группе исследования

Прогрессия опухолей, включая местные рецидивы, регионарное и отдалённое метастазирование, выявлена у 26(37,14%) больных (рис.44). При этом рецидивы в группе I с комбинированным лечением опухолей составили 7 случаев в виде отдалённого метастазирования. Консервативно пролеченные больные в этой группе имели местные рецидивы в 5 наблюдениях. Среди больных с рецидивами, преобладали пациенты с плоскоклеточным раком и аденокарциномой (n=9), неэпителиальные опухоли были в 3 случаях.

В группе II после комбинированной терапии прогрессия зафиксирована в 5 случаях с развитием отдалённых и регионарных метастазов (Mтс). У трёх пациентов с консервативным лечением удалось добиться локального контроля опухоли, но в отдалённом периоде у них развились отдалённые Mтс. Шесть пациентов, имевших локальный рост опухоли, получали консервативное лечение.

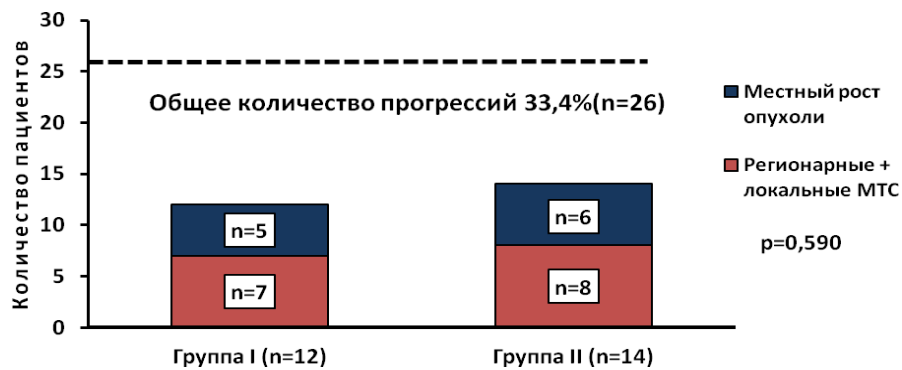


Рисунок 44 - Прогрессирование опухолей в группе после лечения (абс. значения)

Рассматривая возникновение прогрессии опухолей в зависимости от морфологии при всех вариантах лечения, отмечено несколько большее количество случаев среди различных видов рака (n=17), неэпителиальные опухоли имели прогрессию в 9 из 20 наблюдений (табл.25).

Таблица 25 - Рецидивы опухолей по морфологии (абс. значения)

Гистология	Комбинированное лечение		Консервативное лечение		Всего
	Группа I (n=27)	Группа II (n=28)	Группа I (n=9)	Группа II (n=14)	
Эпителиальные (n=43)	4	5	1	7	17
Саркомы (n=9)	1	-	1	2	4
ЭНБ (n=7)	2	-	2	-	4
Другие (n=4)	-	-	1	-	1
Всего	7	5	5	9	26

У пациентов с экзентерацией локальные рецидивы развились у трети больных - 35,29% из 17, среди них: по одному случаю ЭНБ, аденокарциномы решётчатого лабиринта и меланомы орбиты. У этих больных рост опухоли выявлен на контрольных КТ и МРТ с преимущественным распространением в области канала зрительного нерва и с интракраниальным ростом в передние отделы кавернозного синуса (КС). Рецидив плоскоклеточного рака верхней челюсти у двух больных был в области крылонёбной ямки, повторный рост фибросаркомы верхней челюсти обнаружен в одном случае, который распространялся с края резекции на противоположный альвеолярный отросток. Отдалённое и регионарное метастазирование возникло у трёх (17,64%) больных с плоскоклеточным раком. Сроки прогрессии опухоли при выполнении экзентерации в медиане составили 13 мес. (5-36 мес.). Безрецидивная выживаемость больных с экзентерацией в трёхлетний срок составила 42,8%, а общая выживаемость определена в 57%.

В группе исследования 72,85 % больных получали комбинированное лечение, консервативное лечение в 27,15% случаев. В связи с этим, были рассмотрены показатели общей и безрецидивной выживаемости в зависимости от варианта лечения. Общая выживаемость больных в группах консервативного и комбинированного лечения различалась ($p=0,044$, log rank test 1,85 и F- критерий Кокса 32,44), что составило 32,17% (95% ДИ 0,18-0,42) и 59,2% (95% ДИ 0,43-0,59) соответственно (рис.45.)

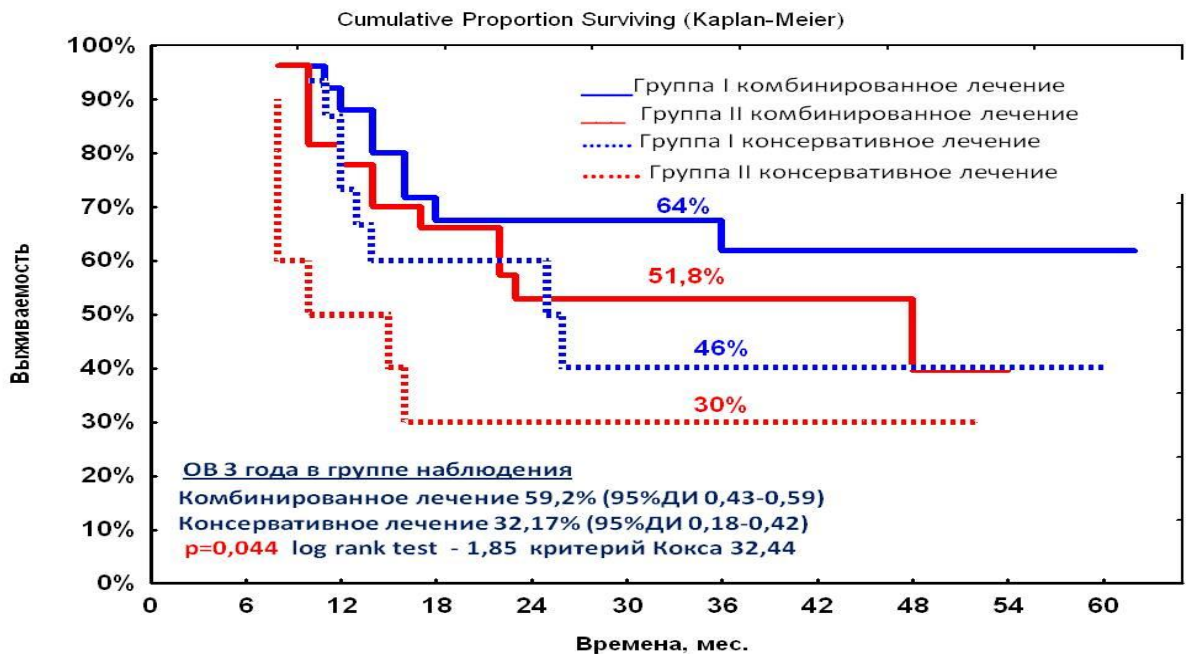


Рисунок 45 - Общая 3-летняя выживаемость в группах пациентов с консервативным вариантом лечения и комбинированным лечением

Оценка безрецидивной выживаемости больных проведена с учётом прогрессирования опухолевого процесса, включая локальный рост, регионарное и отдалённое метастазирование опухоли. Безрецидивная выживаемость в течение трёх лет оставила соответственно в группе комбинированного лечения 48,4% (95% ДИ 0,39-0,57), а для пациентов с консервативным вариантом терапии - 32,9% (95% ДИ 0,20-0,43) (рис. 48). Полученные данные выживаемости в группах различались ($p=0,03$), при оценке log rank test равен 1,83, F- критерий Кокса 36,52.

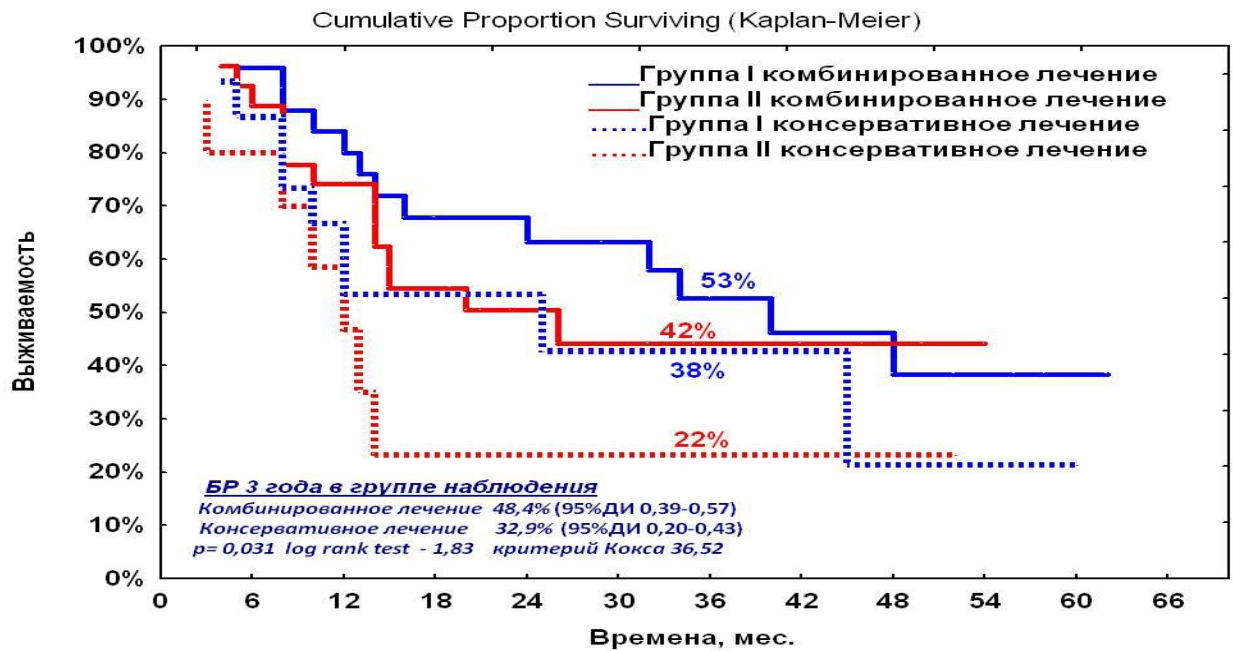


Рисунок 48 - Безрецидивная выживаемость в группах пациентов с консервативным вариантом лечения и комбинированной противоопухолевой терапией

5.3. Оценка качества жизни больных после лечения

Качество жизни является важным, самостоятельным показателем состояния здоровья больных. Являясь субъективным показателем, КЖ отражает удовлетворение личных потребностей в жизни и степень комфортности пациента как внутри себя, так и в рамках общества.

Для оценки качества жизни было опрошено 48 респондентов на этапе наблюдения после различных видов лечения. В качестве инструмента применялась русскоязычная версия опросника MOS SF-36.

Ответы на вопросы были получены от всех респондентов. Опрос проведён у 29(60,4%) больных с ЗН центральной зоны и 19(39,6%) с опухолями передне-латеральной локализации. Среди морфологических вариантов у 43,7%(n=21) имелись эпителиальные процессы, в 27(56,2%) случаях лечение проводилось по поводу зачатков не эпителиальных тканей. Уровень неврологического дефицита MRC-NPS 0-1 определялся в 28(53,8%) случаях, MRC-NPS 2-3 у 20(41,6%) опрошенных.

Общее состояние здоровья было оценено как отличное и хорошее в 50,2% случаев. Посредственное состояние здоровья отметили 47,9% больных. На отличное состояние здоровья указали только пять пациентов (10,4%) с опухолями центральной зоны. В данной группе остальные пациенты своё состояние здоровья оценивали в равной степени как хорошее - 38% (n=11), либо посредственное – 44,82% (n=13). На субъективную оценку хорошего состояния здоровья указали 9(47,3%) из 19 больных с ЗН передне-латеральной области, а у 10(52,63%) больных – состояние здоровья было посредственное. Результаты субъективной оценки состояния здоровья в соответствии с опросником MOS SF-36, представлены на рисунке 49.

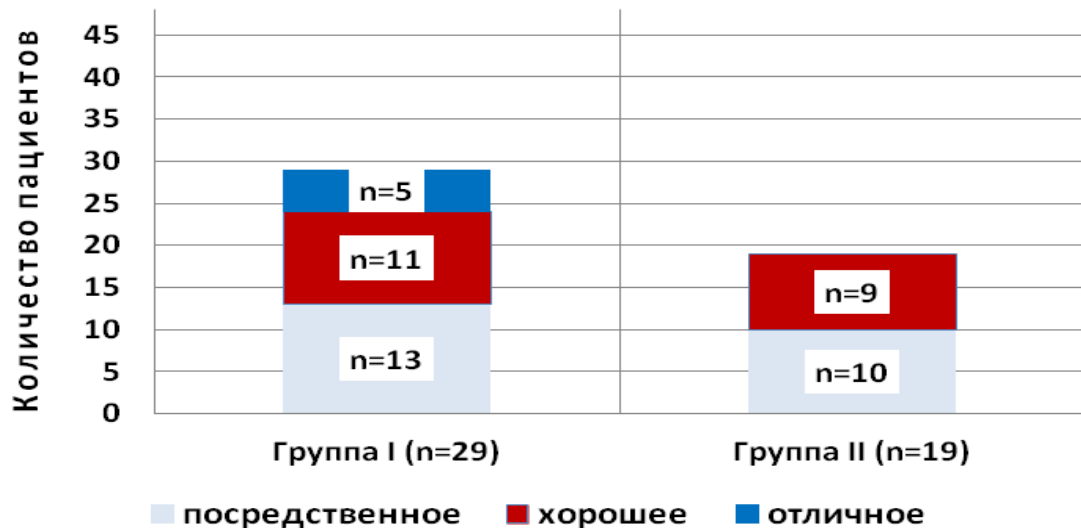


Рисунок 49 - Общее состояние здоровья больных в группе наблюдения (n=48) по данным опросника MOS SF-36.

Оценивая физический компонент здоровья, можно отметить достаточно высокое значение показателей физического функционирования (ФФ) (Me 70,6), общего здоровья (ОЗ) (Me 57), и удовлетворительный уровень субъективно оцениваемой физической боли (ФБ) (Me 59,5). Рассматривая психологический компонент здоровья, большее внимание уделялось уровню психического здоровья (ПЗ), которое в исследуемой группе находилось на достаточно хорошем уровне (Me 60). Показатели жизненной активности ЖА и социального функционирования (СФ) так же находятся в хороших

значениях Ме 54 и 68,8 соответственно, с учётом максимально возможных значений 100 баллов (рис. 50 А и Б).

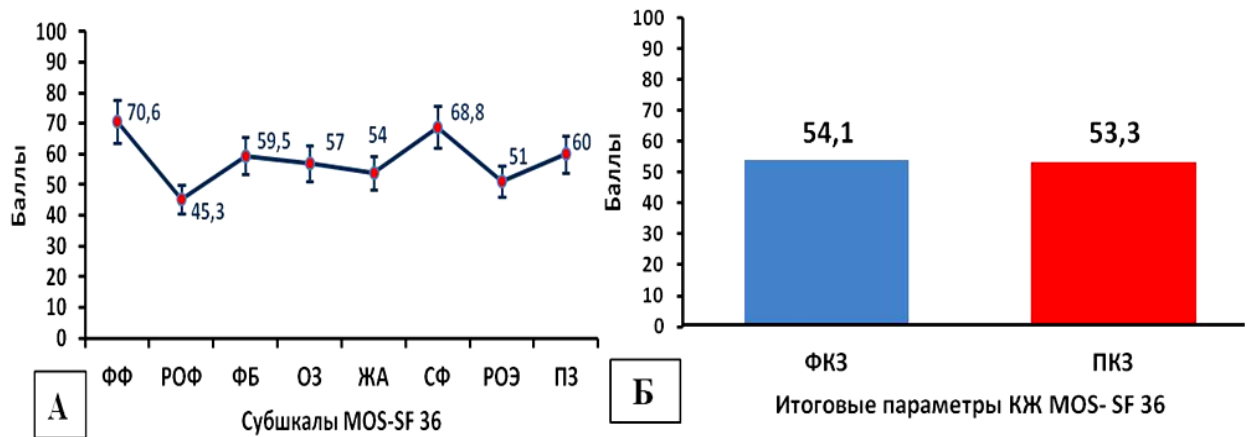


Рисунок 50 – Показатели опросника КЖ

А – медианы значений субшкал опросника КЖ, Б - итоговые значения компонентов здоровья среди респондентов (n=48)

Кроме показателей КЖ, была проведена оценка результатов опросника MOS SF-36 в группах пациентов соответственно зоне распространения опухоли (таб.26.)

Таблица 26 - Сравнительный анализ показателей субшкал опросника КЖ в группах по локализации новообразований

Показатель КЖ	Группа I (n=29) Ме (25;75)	Группа II (n=19) Ме (25;75)	Значимость различий, p
ФФ	75 (55;90)	60 (50;85)	0,382
РФ	50 (0;100)	25 (0;75)	0,057
ФБ	37 (25;41)	41(41;73)	0,169
ОЗ	63,5 (45;77)	52 (30;65)	0,146
ЖА	57,5 (40;70)	50 (35;50)	0,195
СФ	80 (50;87,5)	62 (50;75)	0,323
РОЭ	100 (33;100)	0 (0;33)	0,0052
ПЗ	60 (52;76)	60 (28;64)	0,270
ФКЗ	61,4 (45;71)	47,3 (37;65)	0,169
ПКЗ	68,5 (49;80)	47,6 (35;51)	0,0176

Показатели физического компонента здоровья (ФКЗ) и уровня психического благополучия (ПКЗ) были несколько выше в группе I (n=29), составляя в медиане 61,4 и 68,5 баллов соответственно, чем у больных с опухолями передне-латеральной зоны (медианы ФКЗ - 47,6 и ПКЗ-47,3). Следует отметить достаточно высокий показатель ФФ в группах исследования - 75 и 60 баллов соответственно. Максимальный показатель ролевого функционирования (РОФ) (100 баллов) был у респондентов группы I, в отличие от нулевого значения в группе II. Медиана показателя ФБ была минимальной для пациентов группы I - 37 баллов и несколько выше в группе II - 41 балл.

Субъективно определяемое ОЗ имело более высокое значение 63,5 балла в I группе пациентов (группа II – 52 балла). Высокий уровень показателя ПКЗ обеспечивался собственно уровнем ПЗ в 64 балла в обеих группах больных, а также максимальным значением ролевого функционирования связанного с эмоциями (Me 100) и социального функционирования (Me 80) у пациентов первой группы. Жизненная активность в этой группе также имела высокие показатели 57,5. Уровень ФКЗ превысил 60 баллов, а ПКЗ был зафиксирован на уровне 68,5 балла. Пациенты с новообразованиями орбиты, носоглотки, основной кости (n=19) имели все показатели в пределах 60 баллов, категория РОЭ при этом была нулевой. Подобные показатели объясняются одномоментным поражением опухолью нескольких анатомических объёмов одновременно и большей обширностью оперативного вмешательства у пациентов второй группы. Медианы значений ФКЗ и ПКЗ зафиксировались в значениях 47,6 и 47,3 соответственно (рис.51 А и Б).

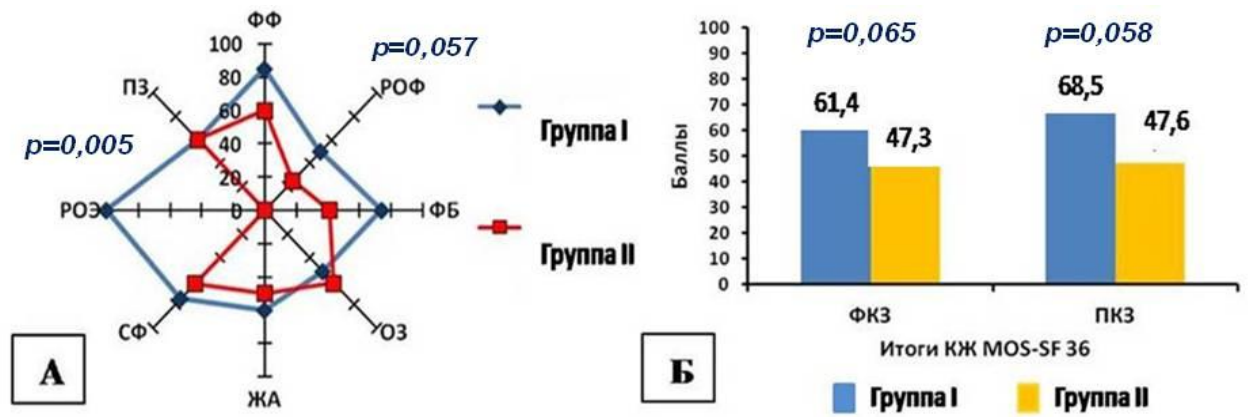


Рисунок 51 – Показатели КЖ в группах исследования по локализации
 А - профиль КЖ, Б - итоговые показатели компонентов здоровья

Комбинированные резекции опухолей краниоорбитальной области потребовали в 17(30,9%) случаях одномоментной экзентерации. В связи с этим были рассмотрены показатели КЖ для больных с радикальным удалением содержимого орбиты, анкетирование было проведено у 11(22,9%) человек. Компонент физического здоровья в этой группе оказался низким (Me 48,3 балла), при этом значение РОФ было нулевым, но физическое функционирование определилось на уровне 85 баллов. Были выявлены средние показатели уровня ОЗ и ЖА, составившее в медиане 57,5 баллов. Несмотря на возникающий косметический дефицит, оценка ПКЗ позволила определить высокий показатель ролевого участия в общественной жизни (100 баллов) и социального функционирования (75 баллов), показатель ПЗ так же был на высоком уровне – Me 64 балла.

С целью выбора оптимального терапевтического воздействия для пациентов с ЗН основания черепа, была проведена оценка показателей КЖ в группах с различными вариантами лечения. Большинство опрошенных 64,5% (n=31) получали комбинированное лечение, консервативное лечение было проведено у 17(35,4%) пациентов. В оценке показателей ФКЗ и ПКЗ значимых различий не было выявлено. При рассмотрении отдельных субшкал опросника, ролевое функционирование, связанное со здоровьем и эмоциональным компонентом в обществе, оказалось ниже у пациентов с

консервативным лечением (медиана РОФ составила 37,5 баллов, РОЭ – 33,3 балла). В сравнении с пациентами группы комбинированного лечения, где величина этих же показателей составила 50 и 66,7 баллов соответственно ($p=0,048$). По остальным субшкалам значения были выше 60 баллов в обеих группах (рис. 52 А и Б).

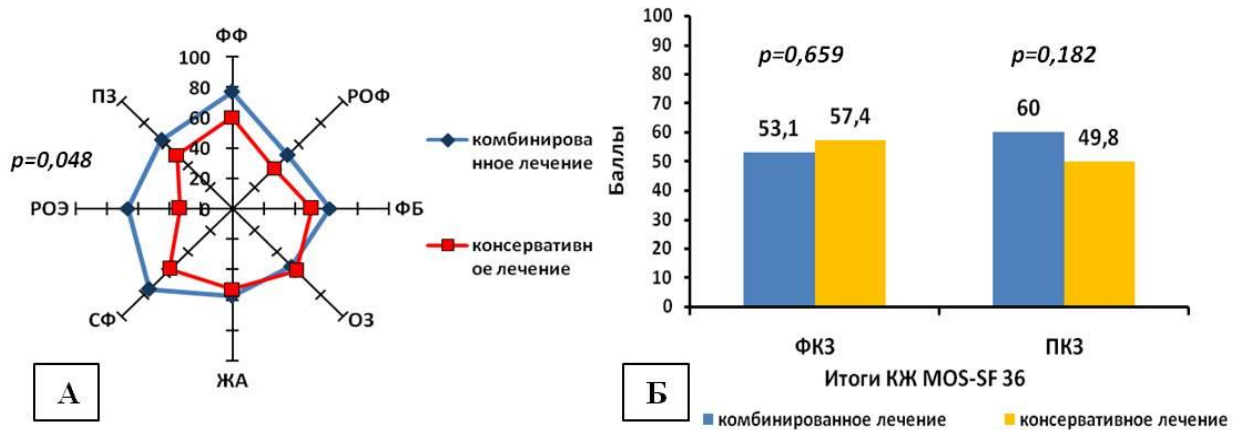


Рисунок 52 - Показатели КЖ в группах исследования по вариантам лечения
А - профиль КЖ, Б - итоговые показатели компонентов здоровья

Применение различных методов хирургического и комбинированного лечения в нейроонкологии в большинстве случаев происходит с ориентировкой на стояние пациента, его демографические характеристики и функциональный статус. Комбинированные резекции опухолей неизбежно приводят к неврологическому дефициту у многих пациентов. Учитывая общий хороший уровень КЖ, была проведена оценка влияния неврологических расстройств, возникших после операции у 20(41,6%) из 48 опрошенных на общее КЖ и отдельные показатели (табл.27). Для оценки использован метод непараметрической статистики с определением U-теста Манна-Уитни.

Таблица 27 - Влияние неврологических нарушений на КЖ

Показатель КЖ	Значение U-теста Манна-Уитни	Значимость различий, p
ФФ	104,0	0,41
РОФ	62,0	0,014
ФБ	82,0	0,09
ОЗ	99,5	0,31
ЖА	119,0	0,8
СФ	106,0	0,46
РОЭ	93,5	0,2
ПЗ	113,5	0,6
ФКЗ	73,0	0,04
ПКЗ	92,50	0,2

Отмечено значимое влияние неврологического статуса на ролевое функционирование, связанное с физическим статусом и в связи с этим снижение ФКЗ. Показатели наглядно демонстрируют, что возникающий в результате расширенных, комбинированных операций неврологический дефицит приводит к недостаточному выполнению социальных функций, связанных с физическими возможностями пациента.

Резюмируя полученные данные по отдалённым результатам лечения, необходимо отметить некоторые значимые факты проведённого исследования:

1. Применение достаточно агрессивных методов комбинированного лечения не ухудшило состояние больных. Показатель активности 80% и более по Карновскому имели 54,28% (Ме в группе - 70(60;80)). Более низкий уровень адаптации был отмечен у пациентов с консервативным лечением рака, сарком решётчатого лабиринта и на фоне прогрессии, а так же в трёх случаях с серьёзными осложнениями после операции

- (44%). Оценка активности пациентов в динамике не выявила значимых отличий в отдалённом периоде от периода до начала лечения (Ме по Карновскому в группе – 70) и в ранние сроки наблюдения (Ме в группе 70(60;80)).
2. Неврологический статус пациентов в отдалённые сроки не изменился. Дефицит с уровнем MRC-NPS 0-1 имели 36 пациентов в равном количестве среди групп исследования (I группа n=18 и II группа n=18), в периоде до лечения больных было 33 человека. Более грубые неврологические нарушения, за счёт дефицита черепных нервов (MRC-NPS 2-3), были у 33 больных с большинством в группе передне-латеральной локализации опухолей (I группа n=12 и II группа n=30), в начале лечения количество больных составляло 45 случаев, так же с большинством в группе II (n=29).
 3. Анализ отдаленных результатов показал хорошие показатели общей и актуарной 3-летней выживаемости (50,4% и 54,1% соответственно) без достоверной разницы в группах исследования, что отражало эффективность выбранной тактики комбинированного лечения.
 4. Общая выживаемость больных в группах консервативного и комбинированного лечения различалась ($p=0,044$), что составило 32,17% (95% ДИ 0,18-0,42) и 59,2% (95% ДИ 0,43-0,59) соответственно. Безрецидивная выживаемость в течение трёх лет в группе комбинированного лечения была выше - 48,4% (95% ДИ 0,39-0,57), а для пациентов с консервативным лечением - 32,9% (95% ДИ 0,20-0,43), ($p=0,03$). Основным механизмом прогрессии опухолей (n=26) стало развитие отдалённых и регионарных метастазов (57,6%, n=15) в равном количестве для различных видов рака, сарком и других опухолей (56% и 44% соответственно).
 5. Показатели физического и психологического компонентов здоровья у всех опрошенных больных не превышали 60 баллов (54,1 для ФКЗ и 53,3 балла для ПКЗ), что определялось низкими значениями

физического статуса в выполнении повседневных социальных функций (РОФ – медиана 45,3) и низким уровнем эмоционального состояния оказывающего влияние на выполнение этой деятельности (РОЭ – медиана 51).

6. Ролевое эмоциональное функционирование у пациентов с центральной локализацией ЗН и, следовательно, психологический компонент здоровья оказались значительно выше ($p=0,0052$ и $p=0,0176$ соответственно), чем у пациентов с опухолями передне-латеральной зоны, что было связано с исходно грубым неврологическим дефицитом в этой группе, более обширным оперативным вмешательством и большим количеством пациентов с оргауноносящими операциями (экзентерация).
7. Применение комбинированных методов лечения в целом способствовало улучшению показателей КЖ. При этом среди пациентов с радикальным лечением и экзентерацией выявлены хорошие показатели КЖ во всех сферах общественной деятельности, за исключением ролевого функционирования.
8. Общая картина КЖ у больных с ЗН краниоорбитальной области была достаточно хорошей, несмотря на невысокие числовые значения. К общим тенденциям следует отнести недостаточность ролевого участия ограниченная физическим недостатком и эмоциональной дисфункцией больных связанной со спецификой патологии. В связи с этим, пациенты нуждаются в обязательном изучении КЖ, с целью проведения индивидуально ориентированной психологической реабилитации, что позволит улучшить КЖ больных с краниоорбитальными ЗН.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Злокачественные новообразования (ЗН) краниоорбитальной области в представлены распространёнными процессами орбиты, экстракраниальных структур головы и шеи или опухолями собственно компонентов основания черепа. Эпидемиологически данная группа опухолей относительно мала и составляет около 2-3% всей онкопатологии и более чем у 40-50% первичных больных имеет III-IV стадии распространения. По литературным данным, количество больных со ЗН основания черепа не превышает 30-40% всех нейроонкологических случаев без значимого прироста за предшествующее десятилетие.

Местное распространение новообразований при этом способствует развитию клинической картины, обусловленной поражением сосудисто-невральных структур. Клинические проявления часто рассматриваются с различных позиций и имеют описательный характер. В доступной литературе не представлена комплексная клинико-инструментальная картина, характерная для ЗН КРО, нет оценки выраженности функционального дефицита, отсутствуют работы, отражающие влияние неврологических нарушений на выбор вариантов лечения и анализ функциональных исходов.

Данный факт определил актуальность настоящего исследования изучения клинико-топографических особенностей ЗН КРО, систематизации и определения выраженности функционального дефицита, с целью оптимального выбора лечебных мероприятий.

Эффективным методом лечения данных ЗН является комбинация хирургического, лучевого и химиотерапевтического воздействия обеспечивающая высокую эффективность 5-летней выживаемости до 45-56% (Черкаев В.А. 2005, Чиссов В. И. 2009, Мудунов А.М. 2010, Shah J.P. 1997, Morita A. 1998, Donald P.J. 1998, Patel S. 2003, De Monte F. 2004, Ganly I. 2005, Isobe K. 2005, Coppa N.D. 2009). Варианты комбинированного лечения предложены в различных рекомендациях и алгоритмах часто в качестве

отдельных опций. Однако остаются обсуждаемыми вопросы очерёдности применения хирургического и химиолучевого компонента лечения, и критерии определяющие выбор той или иной тактики. Попадание в зону хирургического интереса структур основания черепа и орбиты, требует рассмотрения органосохраняющих операций при соблюдении принципа онкологической радикальности (Мудунов А.М. 2010, Andersen P.E. 1996, Donald P.J. 1998, Goldberg R.F. 2003, James K. L. 2003, Cantu G. 2010, Albu S. 2011, Singh N. 2013)

Пациенты с краниоорбитальной локализацией ЗН, как значимой анатомической зоной в нейроонкологии, требуют изучения функциональных исходов и качества жизни после лечения, т.к. эти показатели отражают способность возвращения пациента к общественной жизни после комплексного лечения (Гуляев Д. А. 2011, Vamproe J. 1998, Gil Z. 2003, Abergel A. 2010, Shah J.P. 2010, Levine N.B. 2010). В связи с этим, требуется проведение исследования, направленного не только на усовершенствование методов и схем лечения, но и на оценку функциональных исходов после их применения.

Исследование было основано на изучении 135 клинических случаев с опухолями краниоорбитальной зоны, с высокой частотой поражения орбиты злокачественными вариантами 58,7% (n=78). Этот факт явился критерием включения пациентов в группу исследования. Отмечено преобладание в группе исследования пациентов мужского пола (64,1%), средний возраст $46 \pm 14,7$ года, медиана – 48 лет. Большинство 48 (61,5%) больных были трудоспособны, 12 (15,38%) - имели инвалидность по другим заболеваниям. Все пациенты имели распространённые опухоли с низкой степенью дифференцировки (75,6%), представленные всеми тканевыми зачатками анатомических образований основания черепа в зоне КРО. С целью разработки унифицированных подходов к лечению данной группы пациентов, был принят анатомо-топографический принцип деления групп исследования по преимущественной локализации ЗН краниоорбитальной

области. Гистологически преобладали эпителиальные опухоли (58,9%), с лидирующим положением плоскоклеточного рака в обеих группах (70,5 и 60 % соответственно), что соответствовало гистологической структуре новообразований данной области в приведённых ранее исследованиях (Черехаев В.А. 2005, Чиссов В. И. 2009, Мудунов А.М. 2010, Shah J.P. 1997, Jakson K 1998, Ganly I. 2005, Mine S.S. 2011). В группе эпителиальных опухолей, различные виды рака стадии Т3 имели 7(15,21%) пациентов, стадия Т4 диагностирована в 39(84,78%) наблюдениях. Пациенты с саркомами, так же имели в большинстве случаев местно распространённые опухоли высоких стадий из которых стадия опухоли Т4 диагностирована в 32(69,6%) наблюдениях, а стадию Т3 имели 14(30,43%) пациентов. Больные с эстезионеробластомой (ЭНБ) (n=8), имели стадию Т4 и только в одном случае стадию Т3. Мезенхимальные опухоли, распространяющиеся из глазницы, составили три случая, среди которых все больные имели Т3 стадию (15%). У пациентов с меланомами (n=2) стадия распространения процесса соответствовала символу Т4, плазмоцитомы и лимфомы не стадировались в связи с отсутствием на сегодняшний момент классификации этих опухолей по системе TNM.

Клиническое обследование состояло из нескольких этапов, было по общепринятым методикам с оценкой жалоб, общего состояния, неврологического статуса, результатов инструментальных методов диагностики:

1. Выявление объективных симптомов опухолевого процесса с привлечением специалиста ЛОР-онколога.
2. Осмотр нейроофтальмолога с определением клинических признаков поражения орбиты.
3. Проведение методов лучевой диагностики, в том числе и контрастные методики для уточнения локализации, местного распространения ЗН на основании черепа и орбите.
4. Проведение первичной гистологической диагностики процесса

Клиническая картина в исследуемой группе была разнообразной, отражала локализацию и распространение первичного процесса. Так для пациентов с опухолями центральной зоны основания черепа характерным явилось преобладание неспецифической симптоматики в виде признаков дополнительного объёма в костных полостных образованиях (45,4%), вызывающего нарушение внешнего дыхания (77,7%) и приводящее к воспалительным изменениям в пазухах носа. При латеральном росте опухоли преобладали признаки объёма в глазнице, деформация орбитальной области и дистопия глазного яблока в отличие от центральной локализации - только у 16,6% больных ($p=0,043$).

С клинических позиций важным является выявление симптоматики со стороны передних и средних отделов основания черепа, часто вовлекающихся в патологический процесс одновременно (Благовещенская Н.С. 1997, Пачес А.И. 2000, Мудунов А.М. 2010, Donald P.J. 1998, Jakson К 1998). Основной мишенью, формирующей неврологический дефицит при ЗН основания черепа и краниоорбитальной области, являются периферические отделы черепных нервов обеспечивающих сенсорную и моторную иннервацию черепно-лицевой области, что приводит к развитию вторичной нейропатии в зоне орбиты, экстра- и интракраниально в передней (ПЧЯ) и средней черепной ямках (СЧЯ), в более чем в 90% случаев (Кадашева А.Б. 2004, Шуголь О.М. 2006, Aiken R.D. 2006, Bone I. 2005, Dobrin I. 2008, Flemmons M.S. 2011, Peters K.B. 2008). Степень невральное нарушение, а вместе с ней и клинические проявления, во многом зависят от распространённости первичной опухоли и длительности заболевания.

Неврологические симптомы были выявлены у большинства больных - 69,2% наблюдений. Частота встречаемости неврологического дефицита была выше в группе II - 64,8% в связи с более обширным распространением опухолей и поражением большего количества невральных компонентов основания черепа в этой зоне, в отличие от больных с центральным ростом ЗН - 36,4%. Неврологическое обследование позволило выделить

специфичные для ЗН КРО клинические симптомокомплексы с высокой статистической вероятностью их возникновения. Для группы с центральным ростом ЗН были характерны симптомы поражения структур основания ПЧЯ (44,4%), при передне-латеральном росте ЗН - сочетание признаков орбитального синдрома (42,8%) с грубым нарушением зрительных (29,4%), глазодвигательных функций (23,5%) и дефицитом невральных компонентов основания СЧЯ (38%) с сенсорными расстройствами со стороны тройничного нерва. Важным фактом было выявление пациентов без неврологических нарушений, преимущественно в I группе (44,4%), во II группе таких пациентов было в два раза меньше – 19% наблюдений.

В современной нейроонкологии представляет использование унифицированных шкал неврологического статуса пациента, для оценки состояния, выбора тактики лечения и прогнозирования исходов применяемой терапии (Белова А.Н. 2004, Бенцион Д.Л. 2011, De Monte F.2009, Latif Abdullah Z.B. 2998, Saberi H. 2006).

Для объективизации уровня функционального дефицита и планирования терапевтической тактики комбинированного лечения, нами применена шкала неврологического статуса Британского медицинского исследовательского совета (Medical Research Council Performance Status Score Neurological Performance Status MRC-NPS, 1990) с целью специфической оценки статуса нейроонкологического больного. Исходя из полученных данных, оценка уровня неврологических нарушений по шкале MRC-NPS, позволила выявить преобладание больных с низким уровнем (NPS 0-1) неврологических нарушений в группе I - 55,5%, за счёт незначительных проявлений со стороны обонятельного и глазодвигательных нервов. Напротив, во II группе было больше пациентов (85,3%) с выраженными неврологическими признаками, вследствие нарушения моторики глаза и сенсорными расстройствами в виде невралгии или (и) невropатии по ветвям тройничного нерва (NPS 2-3). Полученные данные согласовывались и с гистологическими характеристиками новообразований. По морфологической характеристике

первичных ЗН КРО преобладали различные виды рака (58,97%), обусловившие неврологическую симптоматику в группе исследования в целом и более выраженные нарушения (NPS 2-3) у большинства больных во II группе (70,96%). В I группе, у половины пациентов – 54,9% меньшая выраженность симптомов (NPS 0-1) была обусловлена неэпителиальными ЗН. Сопоставление клинко-морфологических и диагностических данных позволило отметить преобладание комбинированного характера местного распространения (деструкция и инфильтрация костных, сосудисто-невральных структур основания черепа и орбиты) опухолей в краниоорбитальной зоне (73,07%). При этом определена высокая степень корреляции ($r=0,302$) неврологических нарушений с агрессивным местным распространением эпителиальных опухолей в группе II (70,96%) и поражением внутричерепного содержимого, независимо от первичной природы ЗН процесса, для пациентов с центральным ростом ЗН - 20(100%).

Формирование оптимальной тактики лечения больных проводилось поэтапно с учётом клинко-топографических, гистологических характеристик опухоли и выраженности неврологических нарушений. По предполагаемому набору терапевтических опций, были сформированы 3 группы комбинированного лечения: А – оперативное лечение с последующим проведением лучевой или химиотерапии, В – первым этапом проведение химиолучевого лечения с последующей резекцией опухоли и группа С – консервативное лечение с биопсией или паллиативное хирургическое вмешательство с основной ЛТ или ХЛТ. Выбранные нами варианты терапевтического воздействия формировались в медико-технологические модели лечения пациентов с учётом топографии опухолевого поражения. Этап диагностики для пациентов обеих групп был одинаковым и заканчивался верификацией первичной природы ЗН, далее группа лечения определялась общим состоянием, выраженностью неврологического дефицита и гистологией. Именно эти показатели имели большее значение в выборе плана терапии.

У 38,5% пациентов на первом этапе лечения была проведена хирургическая резекция (группа А), в почти равном количестве из групп исследования. Неoadьювантное ХЛТ (группа В), проводилось чаще (40,47) при местно распространённом раке верхней челюсти, носоглотки и орбиты, поскольку обширный характер местного роста и возникающий в связи с этим неврологический грубый дефицит не позволяли провести хирургическую резекцию первым этапом.. В 23 (29,5%) наблюдениях целесообразным оказалось проведение только консервативной химиолучевой терапии (группа С). В эту категорию включались пациенты с обширным местным распространением эпителиальной опухоли и грубыми неврологическими и функциональными нарушениями.

Наличие современных методов хирургии основания черепа, анестезиологического обеспечения и возможностей выхаживания пациентов после операции позволяют выполнять достаточно сложные расширенно-комбинированные вмешательства (Коновалов А.Н. 2004, Мудунов А.М. 2010, De Monte F.2009, Gil Z 2007, Morita A 1998). Несмотря, на достаточно обширное распространение ЗН, радикальные операции выполнены у 70,5% пациентов. Доля пациентов с центральной зоной поражения, среди радикально оперированных, составила 49,09% случаев, при распространении в передне-латеральной области опухоли радикально удалены у 50,9% больных. Морфология процессов не оказала значительного влияния на радикальность резекции и различные виды рака и сарком были оперированы в равных долях.

Вид хирургического доступа определялся локализацией и распространением опухоли. Передние доступы (ринотомии с трепанацией передней стенки верхней челюсти) применялись в 35,9% случаях, что составило приблизительно равные доли в группах. Проникновение ЗН за границы основания ПЧЯ или верхней стенки орбиты потребовало расширенной трепанации с раскрытием орбиты и решётчатого лабиринта преимущественно у пациентов группы I – 63,8% и в 26,19% случаев второй

группы. При ЗН с вовлечением структур СЧЯ, применялся ОРБЗ доступ, чаще в группе II - 23,8%. Интракраниальный рост потребовал наблюдениях краниофациального у больных во второй группе (7,14%). В целом операции в передне-латеральной зоне требовали более обширных хирургических подходов для полноты резекции опухоли в блоке тканей, что согласуется с литературными данными (Гуляев Д.А. 2011, Зайцев А.М. 2004, Решетов И.В. 2004, Чиссов В.И. 2009, Albu S. 2011, Cantu G. 2010, De Monte F. 2009, Henschel S.J. 2010).

Виды хирургического лечения предложены в различных статьях и монографиях. Попадание в зону хирургического интереса важных структур основания черепа и орбиты, требует детального подхода к выполнению органосохраняющих операций при онкологической радикальности, что так же обсуждается в литературе (Сдвижков А.М. 1997, Мудунов А.М. 2010, Cantu G. 2010, De Monte F. 2001, Goldberg R.A. 2003, Jackson I.T. 1982, James K. L. 2003, Shinder R. 2011, Tiwari R.M. 2010). При решении вопроса о проведении одномоментной экзентерации кроме данных МРТ с контрастированием, КТ в костном режиме для определения степени распространения ЗН в глазнице, а также клиническая симптоматика и данные гистологии. При этом основным показанием к удалению содержимого глазницы было разрушение костных структур с одномоментной инфильтрацией её компонентов, характерных преимущественно для различных видов рака, реже не эпителиальных опухолей. В итоге удаление содержимого орбиты в блоке резецируемых тканей потребовалось в 30,9% случаях. Среди пациентов с экзентерацией в группе опухолей центральной зоны было трое больных (17,64%) с плоскоклеточным раком и аденокарциномой решётчатого лабиринта с одновременным инфильтративным ростом в области решётчато-орбитального угла. Больных с ЗН передне-латеральной области и радикальным удалением орбитального комплекса было значимо больше (50%). В эту группу вошли все пациенты с процессами орбиты и три случая опухолей верхней челюсти. Отсутствие

инфильтрации тканей орбиты позволяло выделить опухолевый процесс от видимо здоровых соседних тканей и отказаться от экзентерации у 69,09% пациентов, имевших в равных долях производные эпителия (55,3%) и другие опухоли (44,7%).

Не радикальные операции в рассматриваемой группе выполнены у 23 пациентов. Основным направлением было удаление большого объема опухоли для проведения последующего адьювантного лечения, в трёх наблюдениях аденокарциномы носоглотки выполнялась ризотомия ветвей тройничного нерва, у пяти больных невралгия купирована хемодеструкцией. Только у одной пациентки с лимфомой, операция через ринотомический доступ носила диагностический характер. Основной причиной для выполнения нерадикального вмешательства был выраженный неврологический дефицит, отражавший распространение опухоли преимущественно из центральных отделов основания черепа в обеих группах наблюдения. Среди морфологических вариантов большее количество наблюдений с не радикальными операциями имели эпителиальные опухоли (60,8%), представленные процессами носоглотки с центральным ростом и вовлечением структур КС и ВСА.

Применение обширных комбинированных операций в области основания черепа требует восстановления тканевых дефектов, для воссоздания пространственных соотношений костного скелета основания черепа и прилежащих мягких тканей с целью анатомического и функционального восстановления структур, удаляемых в зоне операции (Мудунов А.М. 2010, Cang D.W. 2001, Fliss D.M. 2007, Leadrach K. 2007, Morita A. 1999, Pusic A.L.2007).

Для восстановления послеоперационных дефектов центральной области применялись местные ткани (надкостнично-апоневротический лоскут 74,04%). Более обширные дефекты после резекции орбиты, верхней челюсти потребовали большего по объёму пластического материала, в качестве которого использовались: перемещённая височная мышца -50%

случаев, комбинированный лоскут у 25% пациентов и TRAM – лоскут в 10,7% наблюдений, что соответствует литературным данным (Мудунов А.М. 2010, Pusic A.L.2007).

В качестве нехирургического воздействия, в соответствии с разработанными моделями лечения и гистологией ЗН, применены современные методики комформной лучевой терапии в сочетании с ХТ (76,9%). Самостоятельная химиотерапия использовалась только в 14,28% наблюдений.

Операции в краниоорбитальной области связаны с нарушением анатомической границы между наружным, внутренним основанием черепа и орбитой. Всё это относит подобные вмешательства к ряду тяжёлых, сопряжённых с возникновением осложнений, частота которых составляет до 20-65% с летальностью до 7% (Мудунов А.М. 2010, Таяшин С.В. 2005, Ganly I. 2005). В связи со значительным объёмом оперативного вмешательства, осложнения выявлены в трети случаях (27,2%), летальность составила 5,45%. Наиболее часто развивались местные осложнения (55%) характерные для пациентов II группы (25%) в связи с обширными тканевыми дефектами, требовавшими большего объема тканей для восстановления. У 35% больных имелись неврологические осложнения, преимущественно при ЗН центральной зоны (71,1%, n=5), в виде ликвореи с менингитом. Системные осложнения, обусловленные тяжестью операции и обострением сопутствующей патологии, обнаружены только у 10% больных. При этом вероятность развития различных осложнений или их отсутствие, оказалась одинаковой для групп исследования и не превышала 50% наблюдений (OR=0,89, 95% 2,1;2,3, p=0,863).

Следует отметить, что выполнение расширенных резекций на основании черепа требует детального планирования для профилактики и лечения осложнений послеоперационного периода, целесообразности раннего применения мероприятий, направленных на купирование осложнений сопряжённых с риском для жизни.

В 52,56% наблюдений, после оперативного лечения, активность составила более 80%. При оценке данных в динамике, в I группе доля наблюдений с улучшением была выше – 27,7%, чем в группе II 19,04%, в связи со значимыми неврологическими нарушениями до операции у больных II группы.

Анализируя отдалённые результаты выявлены хорошие показатели общей и актуарной 3-летней выживаемости, которые составили 50,4% и 54,1% соответственно в группах исследования. Характерным явилось отсутствие различий в 3-летней выживаемости среди пациентов обеих групп, что отражало эффективность выбранной тактики лечения.

Кроме общей выживаемости, для нейроонкологических больных значимым показателем является безрецидивный период и доля больных, проживающих определённые сроки без прогрессии опухоли. Общая 3-летняя безрецидивная выживаемость составила 40,5%. Основным механизмом прогрессии в 26 случаях стало развитие отдалённых и регионарных метастазов (57,6%). Доля пациентов с радикальным лечением, при этом, составила 36,6%, при консервативном варианте лечения рецидивы развивались у 78,2%. В количественном отношении различные виды рака, сарком и других опухолей прогрессировали почти в равных долях - 56% и 44% соответственно. Для случаев эпителиальных опухолей прогрессия чаще реализовалась в виде отдалённого метастазирования, а не эпителиальные опухоли прогрессировали в виде местного роста, особенно при не радикальных операциях. В связи с этим, общая трёхлетняя и безрецидивная выживаемость отличались в группах лечения, что составило 48,4% и 32,9% соответственно.

Впервые в данной группе нейроонкологических больных нами проведено исследование КЖ, как одного из важных показателей в нейроонкологии (Гуляев Д. А. 2011, Vampoe J. 1998, Gil Z. 2003, Fukuda K. 2000, Abergel A. 2010, Veilleux N. 2010). Общие показатели физического и психологического компонентов здоровья значимо не отличались. Однако, в числовом

выражении они не превышали более 60 баллов и составили 54,1 для ФКЗ и 53,3 балла для ПКЗ. Аналогичная тенденция отмечена и при оценке показателей субшкал. При этом минимальные значения имелись по категориям РОФ и РОЭ, что составило в медиане 45,3 и 51 балл соответственно. Рассматривая КЖ в группах по локализации, отметились значимые различия в итоговых показателях. Особенно отличались категории ролевого общественного участия, связанного с эмоциями и физическим состоянием для пациентов с передне-латеральной локализацией опухолей, что связано с более выраженным неврологическим дефицитом с симптомами боли и нарушением функции органа зрения.

При исследовании КЖ в зависимости от выбранной тактики лечения, было выявлено отсутствие влияния консервативной терапии на КЖ как в целом, так и по основным категориям. Показатель ФКЗ для случаев с консервативным лечением оказался выше, чем при радикальной операции, а показатель ПКЗ у больных с комбинированной терапией и радикальными операциями наоборот превышал значение ПКЗ консервативно пролеченных больных. Подобная картина, вероятно, объясняется психологическим пониманием некой «свободы» от опухолевого процесса при радикальном лечении и тем самым - улучшение психологического состояния больного. В то же время, радикальные операции в некоторой степени уменьшали физическую активность пациентов.

Экзентерация, как компонент радикального лечения, значимо не ухудшила общие показатели КЖ у 11 опрошенных больных с органоуносящими операциями, однако для этих пациентов так же выявлялись низкие значения ролевого общественного участия, связанного с физическим состоянием. Наличие неврологического дефицита у пациентов значимо снижало функциональные возможности участия в общественной жизни, что отразилось главным образом на показателе ФКЗ у 20 пациентов из 48 опрошенных.

Общая картина КЖ в рассматриваемой группе больных была достаточно хорошей, несмотря на невысокие уровни, к общим тенденциям следует отнести недостаточность ролевого участия, ограниченного физическим недостатком и эмоциональной дисфункцией, обусловленной спецификой патологии. В связи с этим, возникает необходимость проведения психологической реабилитации всех пациентов со ЗН краниоорбитальной локализации, как до, так и после проведенного лечения, вне зависимости от характера проводимой терапии, что позволит улучшить КЖ больных.

ВЫВОДЫ

1. Злокачественные опухоли краниоорбитальной области центральной локализации клинически характеризуются неспецифическими признаками дополнительного объёма в воздухоносных полостях наружного основания черепа в сочетании с парциальным поражением невральных структур основания передней черепной ямки, или отсутствием неврологических нарушений при неэпителиальных опухолях. В случаях с передне-латеральной локализацией опухолей, чаще представленных различными формами рака, неврологическая симптоматика была более выражена и представлена синдромом поражения орбиты в 42,9% случаев, симптомокомплексом основания средней черепной ямки в 38,1% с визуально определяемой деформацией краниоорбитальной области.

2. При центральном росте опухоли с минимальным неврологическим дефицитом выполнение хирургического компонента комбинированного лечения возможно на первом этапе вне зависимости от гистологии ЗН. Для пациентов с процессами передне-латерального распространения, преимущественно эпителиального зачатка, и грубым неврологическим дефицитом первым этапом требуется проведение неoadьювантной терапии с последующей резекцией опухоли.

3. Разработанные модели комбинированного лечения ЗН краниоорбитальной области доказывают возможность выполнения радикальных резекций у большинства больных с одномоментной экзентерацией только в трети случаев при наличии томографических и клинических признаков тотального поражения структур глазницы.

4. Доказательством эффективности выбранной тактики комбинированного лечения с ведущим хирургическим компонентом у больных с ЗН КРО является низкий уровень осложнений – 27,2%, общей летальности – 5,45% и высокие показатели 3-летней общей и безрецидивной выживаемости пациентов с центральной локализацией (64% и 53%) и с передне-

латеральным ростом ЗН (51,8% и 42% соответственно). При этом доля рецидивов снизилась вдвое в отличие от консервативного варианта терапии.

5. Дифференцированный подход к тактике комбинированного лечения пациентов с центральной и передне-латеральной локализациях ЗН КРО позволил сохранить хороший уровень показателей качества жизни. Для пациентов с консервативным лечением и органоуносящими операциями выявлено снижение компонентов эмоциональной сферы КЖ, ролевого физического участия в общественной жизни, что требует проведения индивидуальной психологической реабилитации.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. На этапе клинического обследования больных с подозрением на ЗН КРО выявление сочетания признаков объёмного процесса в воздухоносных полостях основания черепа без неврологических нарушений или симптомов поражения структур основания ПЧЯ следует рассматривать новообразования центральной зоны, для опухолей передне-латеральной области важно обнаружение симптомов поражения компонентов основания СЧЯ с визуально определяемым объёмным процессом в виде внешней деформации области КРО.
2. Формирование дальнейшего плана лечения должно учитывать клинико-топографическую характеристику опухоли, а также возможно использование шкалы неврологического дефицита Medical Research Council Performance Status Score Neurological Performance Status MRC-NPS и оценки общего состояния - шкалы Карновского. Для определения характера местного роста новообразований обязательным является применение методов нейровизуализации: КТ в костном и мягкотканом режимах и МРТ с контрастированием.
3. Согласно предложенным моделям лечения больных с ЗН КРО, первым этапом хирургическое лечение выполняется вне зависимости от гистологии опухоли с уровнем неврологических нарушений MRC-NPS 0-1 при локализации ЗН в центральной зоне и в случаях передне-латерального роста ЗН только при наличии неэпителиального процесса. В остальных случаях должны быть рассмотрены варианты предоперационного химиолучевого лечения или консервативной терапии, что более значимо для пациентов с опухолями передне-латеральной зоны, имеющих обширное местное распространение ЗН и значительный неврологический дефицит
4. Экзентерация в составе расширенной хирургической резекции должна выполняться на основании данных нейровизуализации (деструкция и инфильтрация орбитальных стенок и собственно компонентов глазницы),

гистологии – преимущественно случаи эпителиальных опухолей, а также, с учетом проведения оргауносящей операции, согласовываться с пациентом и (или) его родственниками.

5. В отдаленном периоде лечения пациентов ЗН краниоорбитальной области необходимо использовать оценку КЖ и особое внимание уделять нарушениям в эмоциональной сфере пациентов, ухудшению их ролевого функционирования в обществе и своевременно оказывать пациентам индивидуально ориентированную психологическую и психотерапевтическую помощь.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Алгоритмы диагностики и лечения злокачественных новообразований. Методические указания / Составители: В.В. Старинский, А.В. Бутенко, Л.М. Александрова, А.С.Лутковский, Е.С. Былкова. Под редакц. В.И. Чиссова. Изд. 2-е, переработанное и дополненное. – М.: ФГУ «МНИОИ им П.А. Герцена Минздравсоцразвития России», 2010. - 543
2. Атлас оперативной оториноларингологии. / Под ред. В. С. Погосова - М.: Медицина, 1983, 416 с.
3. Бекашев А.Х. Низкие субфронтальные доступы к основанию черепа: авторефер. дисс. ... канд. мед. наук: 14.00.28, 14.00.19 / Бекашев Али Хасьянович; НИИ им. Н.Н. Бурденко РАМН. - Москва, 2003. - 26 с.
4. Белова А.Н. Шкалы, тесты и опросники в неврологии и нейрохирургии: руководство для врачей / А.Н. Белова. - М., 2004. - 456 с.
5. Бенцион Д.Л. Совершенствование методов адъювантной терапии пациентов с мультиформной глиобластомой: Автореф. дис. ... канд. мед. наук.: 14.01.12 / Бенцион Дмитрий Львович; Башкирский государственный медицинский университет. – Уфа, 2011. – 25 с.
6. Благовещенская Н.С. Краниосинузальные опухоли / Н.С. Благовещенская, В.К. Егорова // Вопросы нейрохирургии . - 1997. - №3. - С. 14-17.
7. Бровкина А.Ф. Виды хирургических вмешательств при заболеваниях глазницы / А.Ф. Бровкина // Руководство по глазной хирургии / под редакц. М.Л. Краснова, В.С. Беляева. - М.: Медицина, 1988. - С. 524 - 538.
8. Бровкина А.Ф. Болезни орбиты / А.Ф. Бровкина. – М.: Медицина, 1993 . - 240 с.
9. Бровкина А.Ф. Офтальмоонкология: руководство для врачей / А.Ф. Бровкина. - М.: Медицина, 2002 - 424 с.
10. Вдовина С.Н. Комбинированное лечение злокачественных

новообразований полости носа и околоносовых пазух: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.00.19, 14.00.14 / Вдовина Светлана Николаевна; ГУ Медицинский радиологический центр РАМН. - Обнинск, 2006.-16с.

11. Гаспарян Т.Г. Опухоли основания черепа хондроидного ряда (обзор литературы). / Т.Г. Гаспарян, В.А. Черкаев, А.Х. Бекашев. // Опухоли головы и шеи. – 2012. № 3. – С. 43-55.
12. Гитун Т.В. Диагностический справочник невропатолога / Т.В. Гитун. - М.: АСТ, 2009.- 511 с.
13. Голубев В.М. Неврологические синдромы: руководство для врачей / В.Л.Голубев, А.М. Вейн. - 4-е изд. - М.: МЕДпресс, 2012.- 736 с.
14. Гулидов В.Г. Результаты комбинированного лечения злокачественных новообразований полости носа и околоносовых пазух в зависимости от способа фракционирования предоперационной лучевой терапии / В.Г. Гулидов, И.А. Андреев, В.А. Панкратов [и др.] // Вопросы онкологии . - 2006.- N 2.- С.196-199.
15. Гуляев Д. А. Оперативные доступы к структурам черепа и головного мозга (вариант классификации) / Е. Н. Кондаков, Д. В. Свистов, Д. А. Гуляев и соавт. // Рос. нейрохир. журн. им. проф. А.Л.Поленова. - 2011.- Т. III, №1. - С. 25-30.
16. Гуляев Д. А. Хирургия опухолей основания задней черепной ямки: авторефер. дисс. ... д-ра мед. наук : 14.01.18 / гуляев Дмитрий Александрович; ФГБУ Российский научно-исследовательский нейрохирургический институт им. проф. А.Л.Поленова. – С. Петербург,2011.- 40 с.
17. Дуус П. Топический диагноз в неврологии. Анатомия. Физиология. Клиника. / П. Дуус; пер. с англ. под. ред. Л. Лихтермана. - М.: ИПЦ "ВАЗАР-ФЕРРО", 1997. - 400 с.
18. Зайцев А.М. Краниофациальные блок-резекции при злокачественных опухолях основания черепа. Техника, ближайшие и отдалённые

результаты: авторефер. дисс. ... канд. мед. наук: 14.00.28; 14.00.14 / Зайцев Антон Михайлович; НИИ им. Н.Н. Бурденко РАМН. - Москва, 2004. - 28 с.

19. Злокачественные новообразования в России в 2010 году (заболеваемость и смертность). / Под ред. В.И. Чиссова, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. - М.: ФГБУ «МНИОИ им. П.А. Герцена» Минздравсоцразвития России. - 2012.- 260 с.
20. Золотарева М.М. Офтальмологические симптомы при ЛОР-болезнях и полости рта / М.М. Золотарева. - Беларусь, 1969. - 85 с.
21. Ионова Т.И., Новик А.А., Сухонос Ю.А. Качество жизни онкологических больных / Т.И. Ионова, А.А. Новик, Ю.А. Сухонос // Вопросы онкологии. – 1998. Т. 44, N 6.- С. 41–49.
22. Кадашева А.Б. Неврологическая симптоматика у больных с опухолями краниофациального распространения в до - и послеоперационном периодах: автореф. дисс. ... канд. мед. наук: 14.00.28; 14.00.13 / Кадашева Анна Борисовна; НИИ им. Н.Н. Бурденко РАМН. - Москва, 2005. - 24 с.
23. Кадашева А.Б. Клинические проявления опухолей основания черепа / А.Н. Коновалов, В.А Черкаев, А.В. Козлов, А.Г. Винокуров с соавт.;// Хирургия опухолей основания черепа / Под редакцией А.Н. Коновалова.- Москва, 2004.- С.151-183
24. Классификация злокачественных опухолей TNM. 6-е издание. / Пер. и ред. Н.Н. Блинов. - СПб., Эскулап, 2003. - 243 с.
25. Клинические протоколы диагностики и лечения больных при злокачественных новообразованиях (проект). Ассоциация онкологов России.//http://www.oncology.ru/specialist/journal_oncology/archive/0512/001/- 10.09.2013
26. К методике дополнительного облучения больных раком носоглотки (60Гр + 30 Гр) / Б.М. Алиев, Т.П. Чуприк-Малиновская, М.И. Нечушкин [и др.] // Вестник ОНЦ РАМН. - 1995. N 2.- С. 18-21.

27. Коновалов А.Н. Хирургия опухолей основания черепа / А.Н. Коновалов, В.А. Черкаев, А.В. Козлов, А.Г. Винокуров с соавт.; под редакцией А.Н. Коновалова. М., 2004. –371 с.
28. Краниофациальная резекция с пластикой дефектов основания черепа и лицевого скелета / Г.А. Габибов, К. Сельер, М. Хабал [и др.] // Вопр.. нейрохирургии. -1991. - 4. - С. 33-36.
29. Матякин Е.Г., Мудунов А.М., Матякин Г.Г. Краниофациальные резекции в лечении опухолей, поражающих основание черепа / Е.Г. Матякин, А.М. Мудунов, Г.Г. Матякин // Клинический вестник «Кремлевская медицина». Онкология 3/2005.- С.37-38.
30. Минимальные клинические рекомендации европейского общества медицинской онкологии (ESMO). Клинические рекомендации ESMO по диагностике, лечению и наблюдению при плоскоклеточном раке головы и шеи. / Перевод с английского: Н. Н. Петенко. – Москва., Издательская группа РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН, Москва, 2010.- С.279-282.
31. Минимальные клинические рекомендации европейского общества медицинской онкологии (ESMO). Практические рекомендации ESMO по лекарственному лечению больных раком головы и шеи. / Издательская группа РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН, Москва, 2012.- С.29-36.
32. Мудунов А.М. Опухоли основания черепа. Клиника, диагностика, лечение: дис. ... д-ра мед. наук : 14.01.12 / Мудунов Али Мурадович; ГУ РОНЦ им. Н.Н.Блохина РАМН.- Москва, 2010. – 459 с.
33. Мудунов А.М. Эффективность химиолучевой терапии и результаты лечения пациентов с эстезионейробластомой / А.М. Мудунов // Клиницист. 2010. - №1. – С. 30-32.
34. Новик А.А., Ионова Т.И. Руководство по исследованию качества жизни в медицине /А.А. Новик, Т.И. Ионова. - СПб.: Нева; ОЛМА-ПРЕСС

Звёздный мир, 2002.- 320 с.

35. Ольшанский В. О. Лечение распространенных злокачественных опухолей носа, околоносовых пазух и верхней челюсти / В.О. Ольшанский, И.В.Решетов с соавт. // Российский онкологический журнал. 1998. -№ 3. - С. 63-67.
36. Пачес А.И. Опухоли головы и шеи: 4е изд. /А.И. Пачес.- М.: Медицина, 2000.- 474 с.
37. Пуцилло М.В. Атлас «Нейрохирургическая анатомия», Т.1 / М.В. Пуцилло, А.Г.Винокуров, А.И. Белов / под редакц. А.Н.Коновалова. - М.: Антидор, 2002. - 193 с.
38. Погосов В.С., Антонив В.Ф. Новообразования носа и околоносовых пазух. // Руководство по оториноларингологии. Под ред. И.Б. Солдатова - М.: Медицина, 1994.
40. Практические рекомендации по лечению злокачественных опухолей Общества онкологов-химиотерапевтов RUSSCO. Версия 2012. // http://www.rosoncoweb.ru/library/treatment/RUSSCO/2012/russco_advices_05.pdf.-10.09.2012
41. Реброва О.Ю. Статистический анализ медицинских данных: Применение пакета прикладных программ STATISTICA. / О.Ю. Реброва - М.: МедиаСфера, 2006. - 312 с.
41. Решетов И.В. Краниофациальные блок-ректэксии злокачественных опухолей основания черепа / И.В. Решетов, В.А. Черехаев, А.И. Белов // Вопросы нейрохирургии.- 2004. – С.10-14.
42. Руководство по онкологии / Под ред. В.А.Хайленко – М.: МЕДпресс-информ, 2001.- 644 с.
43. Самойлов В.И. Синдромологическая диагностика заболеваний нервной системы: руководство для врачей: в 2 т. Т.1 / В.И. Самойлов – СПб.: Специальная литература, 1998. - 304 с.
44. Сдвижков А.М. Хирургические аспекты лечения распространенных

- злокачественных опухолей носа, околоносовых пазух и верхней челюсти: автореф. дисс. доктора мед. наук: 14.00.14/ Сдвижков Александр Михайлович; Москва. 1997.- 32 с.
45. Современная диагностика рака носоглотки / Н.В. Белоусова, Б.К. Поддубный Г.В. Унгиадзе [и др.] // Современная онкология. - 2000. Т.2, N 3. - С. 3-11
46. Тяняшин С.В. Хирургические аспекты лечения злокачественных опухолей, поражающих основание черепа: автореф. дисс. доктора мед. наук: 14.00.28, 14.00.14/ Тяняшин Сергей Владимирович; НИИ им. Н.Н. Бурденко РАМН. - Москва, 2005. - 48 с.
47. Черкаев В.А. Хирургия опухолей основания черепа, распространяющихся в глазницу и околоносовые пазухи: автореф. дисс. доктора мед. наук: 14.00.28 / Черкаев Василий Алексеевич; НИИ им. Н.Н. Бурденко РАМН. - Москва, 1995. - 30 с.
48. Чиссов В. И. Методические аспекты блок-резекции у больных краниофациальными злокачественными опухолями / В.И Чиссов, И. В Решетов, В.А. Черкаев, А.М.Зайцев, А.И. Белов // Онкохирургия. 2009. – Т. 1, №1. – С. 19-25.
49. Шуголь О.М. Новообразования краниоорбитофациальной области (нейроофтальмологическая симптоматика, хирургическое лечение): автореф. дисс. ... канд. мед. наук: 14.00.08; 14.00.28 / Шуголь Ольга Михайловна ; ГОУ ДПО Уральская Государственная медицинская академия дополнительного образования. – Челябинск, 2006.- 21 с.
50. Штаммбергер Х. Эндоскопическая диагностика и хирургия при заболеваниях придаточных пазух носа и передней части основания черепа / Х. Штаммбергер. – Грац, Австрия, 2005.- 79 с.
51. Abergel A. Comparison of Quality of Life After Transnasal endoscopic vs open skull base tumor resection / A. Abergel, O. Cavel, N. Margalit, D. M. Fliss, Z. Gil // Arch Otolaryngol. Head Neck Surg. 2012. – Vol. 138, № 2. - P. 142-147

52. Abergel A. A prospective evaluation of short-term health-related quality of life in patients undergoing anterior skull base surgery / A. Abergel, D.M. Fliss, N. Margalit, Z. Gil // *Skull Base*. 2010. - Vol. 20, № 1. - P. 27-33.
53. Adler J.R. Visual field preservation after multisession CyberKnife radiosurgery for perioptic lesions / J.R. Adler, I.C. Gibbs, P. Puataweepong, S.D.Chang // *Neurosurg*. 2006. – 59. P. 244-254.
54. Aiken R.D. Neurologic complications of head and neck cancers / R.D. Aiken // *Semin Oncol*. 2006. - Vol. 33, Issue 3. – P. 348–351.
55. AJCC. Manual for staging of cancer. - 7th ed. - Springer-Verlag, New York, 2010. – 648 p.
56. Akman F. Validation of the Medical Research Council and a newly developed prognostic index in patients with malignant glioma: how useful are prognostic indices in routine clinical practice? / F. Akman, R.A Cooper, M. Sen, Y.Tanriver, S. Kently, // *J. of Neuro-Oncology*. 2002. – Vol. 59. – P. 39–47.
57. Albu S. Craniofacial resection for malignant tumors of the paranasal sinuses / S. Albu, I. St. Florian, I. Szabo, G. Baciut, M. Baciut, I. Mitre // *Chirurgia*. 2011. - Vol. 106, № 2. - P. 219-225.
58. Andersen P.E. Management of the orbit during anterior fossa craniofacial resection / P.E. Andersen, D.H. Kraus, E. Arbit, J.P. Shah // *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 1996. - Vol. 122, № 12. - P. 1305-1307.
59. A report of the Medical Research Council Brain Tumour Working Party: Prognostic factors for high-grade malignant glioma: development of a prognostic index / *J. Neuro-Oncol*. 1990. - Vol. 9. - P. 47–55.
60. Barnes L. The biology and pathology of skull base tumors / L. Barnes, S.B. Kapadia // *J. Neurooncology*. 1994.- Vol. 20.- P. 213-240.
61. Barnes L. Surgical pathology of the head and neck / L. Barnes, M. Brandwein, P.M. Som. - 2-nd ed. - New York: Marcel Dekker Inc., 2001.
62. Bampoe J. Quality of life in patients with brain tumor: what's relevant in our quest for therapeutic efficacy/ J. Bampoe, P. Ritvo, M. Bernstein //

Neurosurg Focus. 1998. – Vol. 4, № 6. – P. 1-16.

63. Beal M.F. Multiple cranial nerve palsies: a diagnostic challenge / M.F. Beal // *Neurol. Engl. J Med.* 1990. – Vol. 322. – P.461–463
64. Bhupendra C. K. Patel Malignant tumors of the orbit / Bhupendra C. K. Patel // *Clinical ophthalmic oncology* / editors. Arun D. Singh, - Elsevier, 2007. - P. 571-580.
65. Blanco A.I. Carcinoma of paranasal sinuses: Long-term outcomes with radiotherapy / A.I. Blanco, K.A. Chao, G. Ozyigit , et al./ *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2004. Vol.59. - P.51-58.
67. Bone I. Syndromes of the orbital fissure, cavernosus sinus, cerebello-pontine angle and skull base / I. Bone, D.M. Hadley // *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2005. - Vol. 76, - suppl III. - P. 29-38.
68. Cantu G. Surgery for malignant maxillary tumors involving the middle cranial fossa / G. Cantu, C.L. Solero, S. Ricco, S. Colombo, M. Pompilio, I.K. Aboh, P. Formillo, // *Skull Base.* 2010. - Vol. 20. - P. 55 -60.
69. Caplan L.S. Preventable risk factors for nasal cancer / L.S. Caplan, I. Hall, R.S. Levine, K. Zhu // *Annals Epidemiology.* 2000. – Vol. 10. - P.186 -191.
70. Carrau R .L. Myers E.N. Neoplasms of the nose and paranasal sinuses / R.L. Carrau, E.N. Myers // *Head and Neck Surgery: Otolaryngology.* 2nd ed. / Bailey B.J., editors. - Philadelphia: Lippincott-Raven, 1998.- P. 1445-1469.
71. Carrau R .L. Role of skull base surgery for local control of sarcomas of the nasal cavity and paranasal sinuses / R. L. Carrau, J. Segas , D. W. Nuss C. H. Snyderman, J. T. Johnson // *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 1994. Vol. 251. - P. 350-356
72. Carroll C.G. Multiple cranial neuropathies / C.G. Carroll, W.W. Campbell // *Semin Neurol.* 2009.- Vol.29, № 1.- P.53–65.
73. Campbell W.W. Brainstem and multiple cranial nerve syndromes / W.W. Campbell // *The Neurologic Examination.* 6th ed. / Dejong's , editors. - Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins, 2005.- P. 277–296.
74. Cella D. Advances in quality of life measurements in oncology patients / D.

- Cella, C.H. Chang, J.S. Lai, K.Webster // *Semin Oncol.* 2002. - Vol. 29, № 3.- Suppl. 8. – P. 60-68.
75. Chang D.W. Reconstructive management of cranial base defects after tumor ablation / D.W. Chang, H.N. Langstein, A. Gupta, F. De Monte, Do KA, X. Wang , G. Robb // *Plast Reconstr Surg.* 2001.- Vol.107, № 6.- P. 1346–1355.
76. Chen A.M. Carcinomas of the paranasal sinuses and nasal cavity treated with radiotherapy at a single institution over five decades: are we making improvement? / A.M. Chen, M.E. Daly, M.K. Bucci // *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2007. - Vol.69, № 1. P. 141-147.
77. Chessman A. Craniofacial resection for orbital tumours / A. Chessman, R.E. Quiney, J.E. Wright // *Annals of the Royal College of Surgeons of England.* 1989. Vol. 71. - P. 333-337.
78. Chu Yang Patterns and incidence of sinonasal malignancy with orbital invasion / Chu Yang, Liu Hong-Gang, Yu Zhen-Kun // *Chin Med J.* 2012. – Vol. 125, - № 9. - P. 1638 - 1642.
79. Comprehensive management of skull base tumors / edited by Ehab Y. Hanna, Franco De Monte. - Informa Healthcare USA, Inc., 2009. - 631 p.
80. Combs S.E. Intensity modulated radiotherapy (IMRT) in patients with carcinomas of the paranasal sinuses: clinical benefit for complex shaped target volumes / S.E. Combs, S. Konkell, D. Schulz-Ertner, M.W. Munter, J. Debus, P.E. Huber, C. Thilman // *Radiation oncology.* 2006. Vol 1, № 23. - P. 1-8.
81. Coppa N.D. Treatment of malignant tumors of the skull base with multi-session radiosurgery / N.D. Coppa, Daniel M.S. Raper, B.T. Collins, Ying Zhang, K.W. Harter, G. J. Gagnon, W.C. Jean // *Journal of Hematology & Oncology* 2009. - P. 1-11.
82. Conley J.J. Sinus tumors invading the orbit / J.J. Conley// *Trans Am Acad Ophthalmol Otolaryngol.* 1966. - Vol. 70, № 4. - P. 726-736.

83. Cusimano M.D. Quality of life assessment in patients with lesions of the cranial base / M.D. Cusimano // Skull Base Surgery. 1999. - Vol. 9, № 4.- P. 259-264.
84. De Monte F. Ophthalmological outcome following orbital resection in anterior and anterolateral skull base surgery / F. De Monte, P. Tabrizi, S.A. Culpepper, Dima Abi-Said, Charles N.N. Soparkar, J.R. Patrinely // Neurosurg Focus. 2001.- Vol.10, № 5. - P.1- 6.
85. De Monte F. Functional outcomes in skull base surgery. What is acceptable? / F. De Monte // Clin Neurosurg. 2001.- Vol. 48. – P. 340–350.
86. De Monte F. Evolving role of skull base surgery for patients with low and high grade malignancies / F. De Monte // Journal of Neurooncology. 2004.- Vol. 69. - P. 191-198.
87. Dobrin I. Semiology of neurosurgical skull base – notes / I. Dobrin¹, Gr. Zapuhlîh, N. Dobrin, I. Poeata, N. Ianovici, A. Chiriac // Romanian Neurosurgery. 2008. Vol. XV, № 2. - [http : www.roneurosurgery.eu/atdoc/5IrinaDobrinSemiology.pdf](http://www.roneurosurgery.eu/atdoc/5IrinaDobrinSemiology.pdf). - 10.10.2013
88. Donald P.J. Surgery of the skull base / P.J. Donald. - Philadelphia: Lippincott-Raven Publishers, 1998.
89. Ducic Y. Extending the traditional resection limits of squamous cell carcinoma of the anterior skull base / Y. Ducic, P. Sabatini // Otolaryngol Head Neck 2007. Vol. 137. – P. 899-905.
90. Dulguerov P. Nasal and paranasal sinus carcinoma: Are we making progress? / P. Dulguerov, M.S. Jacobsent, A.S. Allal, W. Lehmann, T. Calcaterra // Cancer . 2001. - Vol . 92. - P. -3012-3029.
91. Erin M. Lin Sinonasal undifferentiated carcinoma: A 13-year experience at a single institution / Erin M. Lin, A. Sparano, A. Spalding, A. Eisbruch, F. P. Worden, J. H. Stephen, E. Sullivan, B. G. Thompson, L. J. Marentette // Skull Base. 2010. - Vol. 20. - P. 61-67.
92. Essing G. F. Sparing the eye in craniofacial surgery for superior nasal vault malignant neoplasms / G.F. Essing, S.A. Newman, P.A. Levine // Arch

- Facial Plast Surg. 2007. - Vol. 9, № 6. - P. 406-411.
93. Esmaeli B. Surgical management of locally advanced adenoid cystic carcinoma of the lacrimal gland / B. Esmaeli, D. Golio, M. Kies, F. De Monte // *Ophthal Plast Reconstr Surg.* 2006/ Vol. 22. – P. 366-370.
 94. Flemmons M.S. Cranial Nerve III, IV, and VI Palsies in the Cancer Patient / M.S. Flemmons, J. S. Schiffman // *Ophthalmic oncology* / editor B. Esmaeli.- Springer Science + business Media, LLC, 2011. – P. 355- 362.
 95. Feiz-Erfan I. Proposed classification for the transbasal approach and its modifications / I. Feiz-Erfan, R.F Spetzler, E.M. Horn, R.W. Porter, S.P. Beals, S.C. Lettieri, E.F. Joganic, F. De Monte // *Skull base.* 2008.- Vol. 18.- P. 29-48.
 96. Fliss D.M. Combined subcranial approach for excision of complex skull base tumors / D.M. Fliss, A. Abergel, O. Cavel, N. Margalit, Z. Gil // *Arch otolaryngol. Head neck surg.* 2007. - Vol. 133, № 9.- P. 888-896.
 97. Forsyth P.A. Intracranial chordomas: a clinicopathological and prognostic study of 51 cases / P.A. Forsyth, T.L. Cascino, E.G. Shaw, B.W. Scheithauer, J.R. O’Fallon, J.C. Dozier, D.G. Piepgras // *J Neurosurg.* 1993. – Vol. 78, №5. - P.741-747.
 98. Fukuda K. Evaluation of outcome and QOL in patients with craniofacial resection for malignant tumors involving the anterior skull base. K. Fukuda, N. Saeki, S. Mine , M. Oga, A. Yamaura, J. Yuza, H.Nagata, T. Numata, Y. Konno // *Neurol Res.* 2000. Vol.22, № 6. – P. 545-50.
 99. Ganly I. Craniofacial resection for malignant paranasal sinus tumors: report of an International Collaborative Study / I. Ganly, S.G. Patel, B.Singh, D.H. Kraus, P.G.Bringer, G.Cantu, A. Cheesman, G. De Sa, P. Donald, D.M. Fliss, P.Gullane, I. Janecka, S.E. Kamata, L.P. Kowalski, P.A. Levine, Medina Dos Santos L.R., S. Pradhan, V.Schramm, C. Snyderman, Wei WI, J.P.Shah // *Head Neck.* 2005. - Vol. 27. - P. 575-584.
 100. Ganly, I. Complications of craniofacial resection for malignant tumors of the skull base: report of an International Collaborative Study / I. Ganly, S.G.

- Patel, B. Singh, et al. //Head Neck. -2005. - №27. - P. 445-151.
101. Geoffrey E. R. Trigeminal sensory loss in orbital disease / E. R. Geoffrey, J. E. Wright // British Journal of Ophthalmology. 1994. Vol. 78. - P. 427- 429.
102. Gidley P.W. Head neck and neuro-otologic assessment of patients with tumors of the skull base: clinical examination, auditory testing, vestibular testing and equilibrium / P.W. Gidley // Comprehensive management of skull base tumors / edited by Ehab Y. Hanna, F. De Monte. - Informa Healthcare USA, Inc., 2009. - P. 95-118.
103. Gil Z. Development of a cancer-specific anterior skull base quality-of-life questionnaire / Z. Gil, A. Abergel, S. Spektor, E. Shabtai, A. Khafif, D.M. Fliss // J Neurosurg. 2004. - Vol.100. - P. 813-819.
104. Gil Z. Quality of Life in patients with skull base tumors: current status and future challenges / Z. Gil, D.M. Fliss // Skull base. 2010. - Vol.20. - P.11-18.
105. Gil Z. Analysis of prognostic factors in 146 patients with anterior skull base sarcoma: An international collaborative study / Z. Gil, S.G. Patel, G. Cantu, D.M. Fliss , L.P. Kowalski, D.H Kraus, C. Snyderman, J.P. Shah // Cancer/ 2007. -Vol. 110. - P. 1033- 1040.
106. Gil Z. Patterns and incidence of neural invasion in patients with cancers of the paranasal sinuses / Z. Gil, D.L. Carlson, A. Gupta, N. Lee, B. Hoppe, J. P. Shah, D.H. Kraus // Arch Otolaryngol Head Neck Surg. 2009. - Vol. 135, № 2. - P. 173 -179
107. Gil Z. Quality of life following surgery for anterior skull base tumors / Z. Gil, A. Abergel, S. Spektor // Arch Otolaryngol Head Neck Surg. 2003. - Vol.129. - P. 1303-1309
108. Godtfredsen E. Ophtalmo-neurological symptoms in connection with malignant nasopharyngeal tumors / E. Godtfredsen // Br J Ophthalmol. 1947. -Vol. 31. - P. 78-100.
109. Goldberg R.A. Orbital exenteration: results of individualized approach / A. Goldberg, J.W. Kim, N. Shorr / Ophthalmic Plast Reconstr Surg. 2003. Vol.19. - P.229-236.

110. Hentschel S.J. Malignant tumors of the anterolateral skull base / S.J. Hentschel, Y.Vora, D.Suki, E.Y.Hanna, F. De Monte // *Neurosurgery*. 2010 Vol.66, № 1. – P.102-112.
111. Henderson J. W. Past, present, and future surgical management of malignant epithelial neoplasms of the lacrimal gland / J.W. Henderson // *British Journal of Ophthalmology*. 1986. Vol.70. - P. 727-731.
112. Greenberg H.S. Metastasis to the base of the skull: clinical findings in 43 patients / H.S. Greenberg, F. Deck, B. Vikram // *Neurology*. - 1981. - № 31. - P. 530-537.
113. Hoope B.S. Treatment of nasal cavity and paranasal sinus cancer with modern radiotherapy techniques in the postoperative setting - the MSKCC experience / B.S. Hoppe, L.D. Stegman, M.J. Zelefsky, K.E. Rosenzweig, S.L. Wolden, S.G. Patel, J.P. Shah, D.H. Kraus, N.Y. Lee // *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2007. Vol. 67, № 3. – P. 691-702.
114. Hsu W-M. Nasopharyngeal carcinoma with orbital extension / W-M Hsu, A-G Wang // *Eye*. 2004. Vol. 18. – P. 833-838.
115. Iannetti G. Ethmoido-orbital tumors: our experience / G. Iannetti, V. Valentini, C. Rinna, E. Ventucci, T.M. Marianetti // *J Craniofac Surg* 2005. Vol. 16. – P.1085–1091.
116. Isobe K. Preoperative chemotherapy and radiation therapy for squamous cell carcinoma of the maxillary sinus / K. Isobe, T. Uno, T. Hanazawa, H. Kawakami, S. Yamamoto, H. Suzuki, Y. Iida, N. Ueno, Y. Okamoto and H. Ito // *Jpn J Clin Oncol*. 2005. Vol.35, № 11. - P.633-638.
117. Jackson K. Pathophysiology of skull base malignancies: Surgery of the skull base /K. Jackson, P.J. Donald, R. Candour-Edward, compiler P.J. Donald - Philadelphia: Lippincott-Raven, 1998. -P. 51-72.
118. Jackson I.T. A systematic approach to tumors of the base of the skull / I.T. Jackson, Hide TAH // *J Maxillofac Surg* 1982. Vol.10. - P. 92-98
119. Jackson I.T. Results and prognosis following surgery for malignant tumors of the skull base / I.T. Jackson, M.H. Bailey, W.R. Marsh, P. Juhasz // *Head*

- Neck. 1991. Vol. 13. – P. 89-96.
120. Jansen Edwin P.M. Does the combination of radiotherapy and debulking surgery favor survival in paranasal sinus carcinoma? / Edwin P.M. Jansen, R.B. Keus, Frans J.M. Hilgers, Rick L.M. Haas, I. Bing Tan, H. Bartelin // Intern Journal of Radiation Oncology. 2000. Vol. 48, issue 1. – P. 27-35.
 121. James K. L. Zones of approach for craniofacial resection minimizing facial incisions for resection of anterior cranial base and paranasal sinus tumors / K. L. James , D. Decker, S. D. Schaefer, A.L. Moscatello, R.R. Orlandi, M. H. Weiss, W. T. Couldwell // Neurosurgery. 2003. Vol. 53, №5. – P. 1126-1137.
 122. Jones I.S. Patient examination and introduction to orbital disease / I.S. Jones, F.A. Jakobeic, B.T.Nolan // Duane's Clinical Ophthalmology Series, vol. 2. / eds. T.D. Duane, E.A. Jaeger. - Philadelphia: JB Lippincott, 2000.
 123. Johnston M. Perineural invasion and spread in head and neck cancer/ M. Johnston, Yu. Eugene, J. Kim // Expert Rev Anticancer Ther. 2012. Vol.12, № 3. -P. 359-371
 124. Kadish S. Olfactory neuroblastoma: a clinical analysis of 17 cases /S. Kadish, M. Goodman, C.C. Wang // Cancer 1976. Vol. 37. P.1571-1576.
 125. Karcioğlu Z. A. Orbital tumors: diagnosis and treatment / Z. A. Karcioğlu. - Springer Science + Business Media, Inc., 2005. – 440 p.
 126. Kesari S. Neurologic complications of sarcoma / S. Kesari, L.J. Kunschner // Cancer neurology in clinical practice / editors by D. Schiff, S. Kesari, P.Y. Wen. - Humana Press, 2008. - P. 495 – 506.
 127. Ketcham A.S. A combined intracranial facial approach to the paranasal sinuses /, R.H. Wilkins J.M. Van Buren, R.R. Smith // Am J Surg. 1963. Vol.104. - P. 940-945
 128. Ketcham A.S. The ethmoid sinuses: a re-evaluation of surgical resection / A.S. Ketcham, P.B. Chretien, J.M. Van Buren, et al. //Am J Surg. 1973. Vol.126. - P. 469-476
 129. Korten A.G. Intracranial chondrosarcoma: review of the literature and report of 15 cases / A.G. Korten, H.J. Berg, G.H. Spincemaille // J Neurol

- Neurosurg Psychiatry. 1998. Vol.65, №1. - P. 88 - 92.
130. Koornneeff L. New insight in the human orbital connective tissue: result of a new anatomical approach / L. Koornneeff // Archives of Ophthalmology. 1977. Vol. 95, №7. - 1269-1273.
131. Krajewski R. Combined treatment for tumours of the base of the skull / R. Krajewski, A.Kawecki, A.Kukwa // Rep Pract Oncol Radiother. 2005. Vol. 10, № 2. – P. 1-3.
132. Lanzino G. Skull base chordomas: overview of disease, management options, and outcome / G. Lanzino, M.B. Lopes, E.R. Laws Jr., A.S. Dumont // Neurosurg Focus. 2001. Vol. 10, № 3. - P. 1- 9.
133. Laforest C. Orbital invasion by esthesioneuroblastoma / C. Laforest, D. Silva, J. Crompton // Oph Plast Reconstr Surg. 2005. - Vol. 21. - P. 435-440.
134. Latif Abdullah Z .B. Application of the MRC brain tumor prognostic index to patients with malignant glioma not managed in randomised control trial / Abdullah Z .B. Latif, D. Signorini, A. Gregor, R. Grant, J. W. Ironside, I. R Whittle // J Neurol Neurosurg Psychiatry. 1998. Vol.64. - P. 747–750
135. Leadrach K. Reconstruction of skull base and fronto-orbital defects following tumor resection / K. Leadrach, A. Lukes, J. Raveh // Skull base 2007. Vol 17. - P. 59-72.
136. Lee M.M. Multimodality therapy in advanced paranasal sinus carcinoma: Superior long-term results / M.M. Lee, E.E. Vokes, A. Rosen, et al. // Cancer J Sci Am. 1999. Vol.5. – P.219–223.
137. Lee J.I. Skull Base Invasion of Adenoid cystic carcinoma of the lacrimal gland : A case report / Jae I Lee, Young Zoon Kim, Eun Hee Lee, Kyu Hong Kim // J Korean Neurosurg Soc. 2008. Vol. 44. - P. 273-276.
138. Lederman M. Cancer of the nasopharynx: Its natural history and treatment / M. Lederman. - Springfield, Illinois: Charles C Thomas, 1961.
139. Levine N. B. Functional outcome in the neurosurgical patient and its impact on quality of life / N. B. Levine, F. De Monte // Skull base. 2010. Vol. 20. - P.19-22.

140. Levine Z.T. Proposed grading system to predict the extent of resection and outcomes for cranial base meningiomas / Z.T. Levine, R.I. Buchanan, L.N. Sekhar, C.L. Rosen, D.C. Wright // *Neurosurgery*. 1999. Vol. 45. - P. 221-230
141. Lund V.J. Malignant tumors of the nasal cavity and paranasal sinuses / V.J. Lund // *ORL*. 1983. Vol. 45. - P. 1-12
142. Lund V.J. Malignancy of the nose and sinuses: epidemiological and etiological considerations / V.J. Lund // *Rhinology* 1991. Vol. 29.- P. 57- 68.
143. Lund V.J. Tumors of the upper jaw and anterior skull base / V.J. Lund // *Principles and Practice of Head and Neck Surgery and Oncology*. Second edition / edit. P. Q. Montgomery. – Informa, 2009. - P. 316-331.
144. Maroldi R. Malignant Neoplasms / R. Maroldi, D.Lombardi, D. Farina, P. Nicolai and I. Moraschi // *Imaging in Treatment Planning for Sinonasal Diseases* / eds. R. Maroldi, P. Nicolai . - Springer-Verlag Berlin Heidelberg, 2005. – P.159-211.
145. Maroon J.C. Surgical approaches to the orbit: indications and techniques / J.C. Maroon, J.S. Kennerdell // *J Neurosurg* 1984. Vol. 60. - P.1226–1235.
146. Marsh J.L. Lacrimal gland adenoid cystic carcinoma: intracranial and extracranial en bloc resection. / J.L. Marsh // *Plast Reconstr Surg*. 1981. Vol. 68. - P.577-585.
147. Mc Cary W.S. Preservation of the eye in the treatment of sinonasal malignant neoplasms with orbital involvement /W.S. Mc Cary, P.A. Levine, R.W. Cantrell // *Arch Otol Head Neck Surg*. 1996. Vol.122, №6. - P. 657-659.
148. McCaffrey T.M. Factors affecting survival of patients with tumors of the anterior skull base / T.M. McCaffrey, K.D. Olsen, J.M. Yohanan, J.E. Lewis, M.J. Ebersold, D.G. Piepgras // *Laryngoscope*. 1994. Vol.104. - P. 940-945.
149. Mine S.S. Craniofacial Resection for Sinonasal Malignant Tumors: Statistical Analysis of Surgical Outcome over 17 Years at a Single Institution / S.S. Mine, N. Saeki1, K. Horiguchi, T. Hanazawa, Y.Okamoto // *Skull Base*.

2011. Vol. 21, № 4. – P. 243-248
150. Morita A. Current concepts in the management of tumors of the skull base / A. Morita, L.N. Sekhar, D.C. Wright // *Cancer control*. 1998. Vol. 5, № 2. – P. 138-149.
151. Morita A. Risk of injury to cranial nerves after gamma knife radiosurgery for skull base meningiomas: experience in 88 patients / A. Morita, R.J. Coffey, R.L. Foote, D. Schiff, D. Gorman // *J Neurosurg*. 1999. Vol. 90, № 1. – P. 42-49.
152. Morita A., Sekhar L.N. Principles and applications of skull base surgical approaches / A. Morita, L.N. Sekhar // *Principles of neurosurgery*, 2- ed. / eds. R.G. Grossman, C.M. Lofgren. – Lippincott-Raven Publishers, Philadelphia, 1999. – P. 785-819.
153. Singh N. Imaging and resectability issues of sinonasal tumors / N. Singh, A. Eskander, Shao-Hui Huang, H.Curtin, E.Bartlett, A.Vescan, D. Kraus, B.O'Sullivan, F. Gentili, P. Gullane, Eugene Yu // *Expert Review Anticancer Therapy*. 2013. Vol.13, № 3. – P. 287-312.
154. National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology Head and neck cancers. Version 2.2011.
155. Newman J. Microvascular reconstruction of cranial base defects / B. W. O'Malley, Jr., A. Chalian, M.T. Brown // *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 2006. Vol.132. – P. 381-384.
156. Originato T.C. Management of malignant tumors of the anterior and anterolateral skull base / T.C. Originato, G.J. Petruzzelli, D. Vandervender, B. Emami // *Neurosurg Focus*. 2002. Vol. 12, № 5. – P. 8-14.
157. Originato T.C. Combined anterior and anterolateral approaches to the cranial base: complication analysis, avoidance, and management / T.C. Originato, G.J. Petruzzelli, J.P. Leonetti, D. Vandevender // *Neurosurgery*. 2006. Vol. 58, № 4, Suppl. 2. - P. 327-336.
158. Padovani L. Three-dimensional conformal radiotherapy for paranasal sinus carcinoma: Clinical results for 25 patients / L. Padovani, P. Pommier,

- S.ébastien Clippe, I. Martel-Lafay, C. Malet, M. Poupart, P. Zrounba, P. Ceruse, S. Desmes, C. Carrie, X. Montbarbon, Ch. Ginestet // *International Journal of Radiation Oncology*. 2003. Vol. 56, Issue 1. – P. 169-176.
159. Patel S. Craniofacial surgery for malignant skull base tumors. Report of an international collaborative study. / S.Patel, B. Singh, A. Pollury, P.G. Bridger, G. Cantu, A.D. Cheesman, G.M. deSa, P.Donald, D.M. Fliss, P. Gullane, Ivo Janecka et al. // *Cancer*. 2003. Vol. 98. – P. 1179-1187.
160. Pathology and genetics of head and neck tumours / World Health Organization Classification of Tumours // eds. L. Barnes, John W. Eveson P. Reichart, D. Sidransky. – Lyon, IARC Press, 2005. – 435.p
161. Peters K.B., Schiff D. Neurologic complications of head and neck cancer / K.B. Peters, D. Schiff // *Cancer neurology in clinical practice* / editors by D. Schiff, S. Kesari, P.Y. Wen. - Humana Press, 2008. - P. 507- 521.
162. Pewitt D.R. Ocular sequelae of maxillary sinus carcinoma /D.R. Pewitt, H. Catherine, O.D. Egusa // *Clinical & Refractive Optometry*. 2006. Vol. 17, № 6. – P. 230-235.
163. Pieper R.D. Operative management of skull base malignances: choosing the appropriate approach / R.D. Pieper, M. La Rouere, I.T. Jackson // *Neurosurg Focus*. 2002. Vol. 12, № 5. – P. 1-8.
164. Pusic A.L. Microvascular reconstruction of the skull base: A Clinical Approach to Surgical Defect Classification and Flap Selection / Andrea L. Pusic, Constance M. Chen, Snehal Patel, Peter G. Cordeiro, Jatin P. Shah // *Skull Base*. 2007. - № 17. - P. 5-16.
165. Raghunatah A., Schiffman J.S. Skull base tumors / A. Raghunatah, J.S. Schiffman // *Ophthalmic oncology* / edit. B. Esmael.- Springer Science + business Media, LLC, 2011. – P. 363- 381.
166. Rahman I. Mortality following exenteration for malignant tumours of the orbit / I. Rahman, A. Maino, A. E. Cook, B. Leatherbarrow // *Br J Ophthalmol*. 2005. Vol.89. – P.1445–1448.
167. Rootman J., Katz S.E. Secondary tumors of the orbit / J. Rootman, S.E. Katz

- // Diseases of the orbit: A multidisciplinary approach, second edition. /editor. J. Rootman. - Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins, 2003. – P.304–311.
168. Rousch G.C. Epidemiology of cancer of the nose and paranasal sinuses. Current concepts / G.C. Rousch // Head Neck Surg. 1979. Vol. 2.- P.3-11.
169. Saberi H. Levine-Sekhar grading system for prediction of the extent of resection of cranial base meningiomas revisited: study of 124 cases /H. Saberi, A. Tayebi, M .Abdolreza S. Rezai // Neurosurgical Review. 2006. Vol. 29, № 2. - P. 138-144
170. Sambuelli R. Small choroidal melanoma with massive extraocular extension: invasion through posterior scleral emissary channels /R. Sambuelli, J.D. Luna, V.E. Reviglio // Int Ophthalmol. 2001. – Vol.24. – P. 213–218.
171. Sanguineti G. Carcinoma of the nasopharynx treated by radiotherapy alone: determinants of local and regional control / G. Sanguineti, F. Geara, A. Garden // Int J Radiat Oncol Biol Phys. 1997. Vol. 37. - P. 985-996.
172. Sato Y. Combined surgery, radiotherapy, and regional chemotherapy in carcinoma of the paranasal sinuses / Y. Sato, M. Morita, H. Takahashi, et al.// Cancer. 1970. Vol. 25. – P.571–579.
173. Schwimmer C. Skull base tumor volume and surgical margins : a pilot study / C. Schwimmer, J. Weissman, A.M. Simon, Ivo. P. Janecka // Skull base surg. 1995. Vol. 5, № 2. - P. 93-96.
174. Shah J.P. Craniofacial resection for malignant tumors involving the anterior skull base / J.P. Shah, D. H. Kraus, M. H. Bilsky, P.H. Gutin, L.H. Harrison, E.W. Strong // Arch Otolaryngol Head Neck Surg. 1997.Vol.123. - P. 1312-1317
175. Shah J.P. Malignant tumors of the skull base / J.P. Shah, M.H. Bilsky, S. G. Patel // Neurosurg Focus. 2002. Vol. 13, № 4. - P. 1-12.
176. Shah J.P. Quality of Life after skull base surgery: the patient's predicament / J.P. Shah // Skull base. 2010. Vol. 20, №1. – P. 3-4.
177. Shamma H.F. Orbital extension of choroidal and ciliary body melanomas /

- H.F. Shamma , F.C. Blodi // Arch Ophthalmol 1977. Vol. 95. -2002-2005.
178. Sham J.S. Cranial nerve involvement and base of skull erosion in nasopharyngeal carcinoma / J.S. Sham, Y.K. Choy, L. Leong // Cancer. 1990. Vol. 68. - P. 422-426.
179. Sheahan P. Squamous cell carcinoma of the nasal cavity and paranasal sinuses / P. Sheahan, S.G. Patel, J.P. Shah // Comprehensive management of skull base tumors / edited by Ehab Y. Hanna, F. De Monte. - Informa Healthcare USA, Inc., 2009. - P. 429-444.
180. Shields C.L. Intracranial extension of choroidal melanoma via the optic nerve / C.L. Shields, J.A. Shields, D.L.Yarian / Br J Ophthalmol. 1987. Vol.71. -P. 172-176.
181. Shinder R. Secondary orbital tumors extending from ocular or periorbital structures / R. Shinder, B. Esmael // Ophthalmic oncology / editor B. Esmael.- Springer Science + business Media, LLC, 2011. – P. 79-87.
182. Starr H.J. Extracerebral extension and orbital recurrence of malignant melanomas of the choroid and ciliary body / H.J. Starr, L.A. Zimmermann // Int Ophthalmol Clin.1962. Vol.2. – P.369-85.
183. Suarez C. Management of the orbit in malignant sinonasal tumors / C. Suarez. A. Ferlito, V.J. Lund, C. T. Silver, J.J. Fagan, J.P. Rodrigo, J.L. Liorente, G. Cantu, M. Politi, W.I. Wei, A. Rinaldo // Head Neck. 2008. Vol. 30, № 2. -242-250.
184. Suarez C. Prognostic factors in sinonasal tumors involving the anterior skull base / C. Suarez, J.L. Liorente, Fernandez de Leon R, E. Maseda // Head Neck. 2004. Vol. 26. - P. 136-144.
185. Tao XU Primary nasopharyngeal adenocarcinoma: A review / Tao XU, Zhi-Ming LI, Mo-Fa GU, Wei-hong WEI, Guo-yi ZHANG, Qiu-Liang WU, Yong SU, Wei-Han HU / Asia-Pacific Journal of Clinical Oncology. 2012. Vol.8. - P. 123-131.
186. Teo P. Prognostic factors in nasopharyngeal carcinoma investigated by computer tomography / P. Teo, W. Shiu, S. Leung // Radiother Oncol. 1992.

Vol. 23. – P.79–93.

187. Terasaki M. High-grade adenoid cystic carcinoma originating lacrimal gland / M. Terasaki, T. Tokutomi, H. Maruiwa, Y. Sugita, H. Harada, M. Shigemori // Brain Tumor Pathol. 2000. Vol.17. - P. 159-163.
188. Tiwari R. M. Studies of the anatomy and pathology of the orbit in carcinoma of the maxillary sinus and their impact on preservation of the eye in maxillectomy / R.M. Tiwari, van der Wal J, van der Waal I, G. Snow // Head Neck. 1998. Vol. 20. – P. 193–196.
189. Tiwari R. M. Periorbital fascia, its significance in total maxillectomy / R.M. Tiwari // Indian J Surg Oncol. 2010. Vol. 1, № 2. - P. 163-165.
190. Turgut M. Importance of cranial nerve involvement in nasopharyngeal carcinoma: a clinical study comprising 124 cases with special reference to clinical presentation and prognosis / M. Turgut, O. Erturk, S. Saygi // neurosurg Rev. 1998. Vol. 21, № 4. – P. 243-248.
191. Veilleux N. Quality of life in neurooncology-age matters / N. Veilleux, P. Goffaux, M. Boudrias, D. Mathieu, K. Daigle, D. Fortin // J Neurosurg. 2010. Vol.113. – P.325–332.
192. Vishteh A.G. Resection of adenoid cystic carcinomas of the skull base: Experience of five patients / A.G. Vishteh, T.D. Nadkarni, R.F. Spetzler // Barrow Quarterly. 2000. Vol. 16, №1. [http : www.thebarrow.org/Education_And_Resources/Barrow_Quarterly/205079](http://www.thebarrow.org/Education_And_Resources/Barrow_Quarterly/205079). - 10.09.2013
193. Waldron J. Paranasal sinus cancer: Caveats and controversies / J. Waldron // World J. Surg. 2003. Vol. 27. - P. 849-855.
194. Wei W.I. Tumors of the Nasopharynx / W.I. Wei, C. M. Nutting, C. P. Cottrill // Principles and practice of head and neck surgery and oncology. Second edition. / eds. P. Q. Montgomery, Peter H Rhys Evans, P. J. Gullane. - Informa Healthcare, UK Ltd, 2009. - P. 343-367.
195. Wei W.I. New approach to the nasopharynx: the maxillary swing approach / W.I. Wei, K.H. Lam, J.S. Sham // Head Neck. 1999. Vol. 13. - P.200-207.

196. Wilson K.F. Orbitocranial approach for treatment of adenoid cystic carcinoma of the lacrimal gland / K. F. Wilson, R. D. Ward, M.E Spector, L. J. Marentette // *Annals of Otolaryngology & Laryngology*. 2011. Vol. 120, № 6. – P. 397-400.
197. Wilder H.C. Malignant melanoma of the choroid and ciliary body: a study of 2535 cases / H.C. Wilder // *Mil Surg*. 1951. Vol.109.- P.370-378.
198. Witgert M.E. Instruments for estimation of health-related quality of life in patients with skull base neoplasms / M.E. Witgert, T. Veramonti, E. Hanna // *Skull Base*. 2010. Vol. 20. - P.5 -10
199. Wright J. E. Primary malignant neoplasms of the lacrimal gland / John E Wright, G. E. Rose, A. Garner // *British Journal of Ophthalmology*. 1992. Vol.76. - P. 401-407.
200. Wu X. Management of the orbital contents in radical surgery for squamous cell carcinoma of the maxillary sinus / Wu X, Tang P, Qi Y// *Chin Med J (Engl)*. 1995. Vol. 108, № 2. - P.123-125.

ПРИЛОЖЕНИЯ

Приложение 1 - Шкала оценки неврологического статуса (Medical Research Council Performance Status Score Neurological Performance Status MRC-NPS)

Балл	Признаки
0	Неврологического дефицита нет
1	Некоторый неврологический дефицит, но сохранена способность к выполнению полезной работы
2	Неврологический дефицит, приводящий к умеренному функциональному ослаблению (умеренные нарушения речи, умеренный парез, зрительные или глазодвигательные нарушения)
3	Неврологический дефицит, приводящий к выраженным функциональным нарушениям: выраженные нарушения речи, парез, зрительные или глазодвигательные нарушения
4	Грубые функциональные нарушения, неспособность к осознанным реакциям.

Приложение 2 - Категории опросника качества жизни MOS SF-36 (MOS 36-Item Short-Form Health Survey - MOS SF -36)

Физическое функционирование, отражает степень физической активности, возможность выполнять нагрузки различного уровня.	ФФ
Ролевое функционирование, определяется влиянием физического статуса на способность выполнять социальные функции (работа, быденная деятельность)	РОФ
Физическая боль, показатель отражающий интенсивность возможного болевого синдрома его воздействие на повседневную деятельность, включая работу по дому и вне дома	ФБ
Общее состояние здоровья, оценка больным своего состояния здоровья в настоящий момент и перспектив лечения.	ОЗ
Жизненная активность, подразумевает ощущение себя полным сил и энергии или, напротив обессиленным.	ЖА
Социальное функционирование, определяется степенью, в которой физическое или эмоциональное состояние ограничивает социальную активность.	СФ
Ролевое функционирование, предполагает оценку степени, в которой эмоциональное состояние мешает выполнению работы или другой повседневной деятельности (включая большие затраты времени, уменьшение объёма работы, снижение её качества)	РОЭ
Психологическое здоровье, характеризует настроение, наличие депрессии, тревоги, общий показатель положительных эмоций.	ПЗ