

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

АВТОРЕФЕРАТ
диссертации на соискание учёной степени
кандидата медицинских наук

Екатеринбург - 2016

Работа выполнена в Государственном бюджетном образовательном учреждении высшего профессионального образования «Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Научный руководитель:

доктор медицинских наук

Волкова Лариса Ивановна

Научный консультант:

доктор медицинских наук, профессор

Сакович Владимир Петрович

Официальные оппоненты:

Шулешова Наталья Викторовна, доктор медицинских наук, профессор, ГБОУ ВПО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, профессор кафедры неврологии и нейрохирургии с клиникой.

Гуляев Дмитрий Александрович, доктор медицинских наук, заведующий отделением опухолей головного и спинного мозга №2 научно-исследовательского отдела «нейрохирургия» «Российского научно-исследовательского нейрохирургического института им. проф. А.Л. Поленова» - филиал ФГБУ «СЗФМИЦ им. В.А. Алмазова» МЗ Российской Федерации

Ведущая организация Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Казанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита состоится « ___ » _____ 2016 г. в «__» часов на заседании Совета по защите диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, на соискание ученой степени доктора наук Д 208.102.03, созданного на базе ГБОУ ВПО УГМУ Минздрава России по адресу: 620028, Екатеринбург, ул. Репина, д.3.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке имени В.Н. Климова ГБОУ ВПО УГМУ Минздрава России по адресу 620028, Екатеринбург, ул. Ключевская, д. 17, а с авторефератом на сайте ВАК Министерства образования и науки РФ: www.vak2.ed.gov.ru и на сайте университета: www.usma.ru

Автореферат разослан « ___ » _____ 2016 г.

Учёный секретарь совета
по защите докторских диссертаций
доктор медицинских наук, профессор



В.В. Базарный

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы. Злокачественные опухоли краниоорбитальной области (ЗН КРО) представлены местно распространёнными процессами основания черепа III-IV стадии с вторичным поражением орбиты в 35-47% случаях. Неврологическая симптоматика, осложняющая течение местного опухолевого процесса, рассматривается с позиций разных специальностей и часто имеет описательный характер без определения степени функционального дефицита (Пачес А.И. 2000; Бровкина А.Ф. 2002; Кадашева А.Б. 2004; Мудунов А.М. 2010; Чиссов В.И. 2012; Гаспарян Т.Г. 2012; Caplan L.S. 2000; Rootman J., Katz S.E. 2003; Karcioğlu Z. A. 2005; Bone I. 2005; C. K. Patel 2007; Schiff D. 2008; Dobrin I. 2008).

Комбинация хирургического и химиолучевого компонентов лечения ЗН основания черепа, демонстрирует высокую эффективность с показателем 5-летней выживаемости 45-56%, в отличие от 25-30% при использовании их в качестве самостоятельных методов (Черекаев В.А. 2005; Гуляев Д. А. 2008; 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). При наличии рекомендательных протоколов комбинированного лечения остаются нерешёнными вопросы очередности применения различных вариантов лечения, выполнения органосохраняющих операций при поражении орбиты, отсутствуют клинично-неврологические критерии для выбора тактики лечения (Сдвижков А.М. 1997; Мудунов А.М. 2010; Jackson I.T. 1982; De Monte F. 2001; James K. L. 2003; Cantu G. 2010, Singh N. 2013).

Оценка эффективности лечения опухолей основания черепа и ЗН краниоорбитальной зоны по срокам выживаемости, безрецидивности, частоте осложнений оставляет мало изученным медико-социальный аспект данной проблемы: функциональные исходы и качество жизни (Ионова Т.И., Новик А.А., Сухонос Ю.А. 1998; Гуляев Д. А. 2011 Vamproe J. 1998; Gil Z. 2003; Fukuda K. 2000; Abergel A. 2010).

Таким образом, выявление 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-топографических и 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 неврологические 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 локализациями 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, объединённых единым топографо-анатомическим принципом, позволяющим получить достоверные результаты.

На основании клинического обследования сформулированы основные неврологические симптомокомплексы для дифференциальной диагностики центральной и передне-латеральной локализаций ЗН 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,

реже - при передне-латеральном росте 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.

Требуется психотерапевтическая коррекция эмоциональной сферы и ролевого функционирования пациентов с ЗН КРО в отдалённом периоде комбинированного лечения.

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 неoadьювантной терапии при большинстве новообразований передне-латеральной зоны.
3. Применение оптимальных моделей комбинированного лечения с расширенными хирургическими резекциями больных с ЗН КРО 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.

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 - 2012. Нейроонкология» (Екатеринбург, 2012 г.), на II Российском нейрохирургическом форуме «Нейроонкология» (Екатеринбург, 2013).

Внедрение результатов работы в клиническую практику. Результаты работы внедрены в клиническую практику Центра нейроонкологии Свердловской области на базе ГБУЗ СО «Свердловский областной онкологический диспансер», используются в процессе преподавания на кафедре нервных болезней, нейрохирургии и медицинской генетики ГБОУ ВПО УГМУ Минздрава России, курсах усовершенствования врачей неврологов и нейрохирургов. Методы лечения внедрены в практическую деятельность нейрохирургических отделений МАУ ГКБ № 40 г. Екатеринбурга и ГБУЗ СО «Свердловская областная клиническая больница №1».

Публикации. По теме диссертации опубликовано 15 научных работ в журналах, сборниках, трудах съездов, конференций, в том числе 6 статей в журналах, рекомендованных ВАК РФ.

Структура и объём диссертации. Диссертация состоит из введения, обзора литературы, четырёх глав собственных результатов исследования, 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.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Общая характеристика собственных наблюдений

За пятилетний период (2005-2010 г.г) в отделениях нейрохирургии №1 и №2, опухолевой патологии головы и шеи, радиологическом отделении №1 ГБУЗ СО СООД получали лечение 135 пациентов с ЗН основания черепа. Анализ результатов лечения и качества жизни основывался на катамнестическом наблюдении больных до 2013 года. С учётом критериев включения (наличие первичной злокачественной опухоли основания черепа с поражением орбиты) и исключения (доброкачественный или вторичный процесс, отсутствие поражения орбиты), группу исследования составили 78 больных, большинство - 64,1% мужчины и 35,9% женщин в возрасте 18 - 77 лет (медиана – 48 лет), старше 50 лет – 51,3%, 48 (61,5%) из них были трудоспособны и 12 (15,38%) больных имели инвалидность по другим заболеваниям (табл.1). В соответствии с задачами исследования было выделено две группы больных по топографо-анатомическому принципу: группа I – 36 (46,2%) с центральным ростом (ЗН решётчатого лабиринта, полости носа и основной пазухи). Группа II -53,8% (n=42) с передне-латеральным ростом (ЗН орбиты, верхней челюсти, свода носоглотки и крыла основной кости, в пределах переднего основания черепа) (табл. 2).

Таблица 1 – Общая характеристика группы исследования

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(64,3)	0,565
Женщины	28(35,9)	13(36,2)	15(35,7)	0,576

Таблица 2 – Первичная локализация опухоли

Первичный рост опухоли	Количество пациентов	% пациентов
Решётчатый лабиринт, полость носа	34	43,6
Носоглотка и основная кость	18	23,1
Верхняя челюсть	15	19,2
Орбита	11	14,1

По классификации ВОЗ 2010 г. (раздел опухоли головы и шеи) в 58,9% наблюдениях были эпителиальные процессы (плоскоклеточный рак, аденокарцинома, аденокистозный рак, рак нейроэндокринного типа). Мякотканые саркомы и остеогенные опухоли составили 25,6%, другие варианты опухолей (эстеziонейробластома, хондронидные опухоли, пигментная увеальная меланома, лимфома и плазмоцитомы) наблюдались у 15,5% пациентов.

Опухоли стадировались по TNM ВОЗ и AJCC Staging System, 7th ed., 2010, по символу T, эстеziонейробластома (ЭНБ) по классификации DulgueroV P., Calcaterra T., 1992. По местному распространению и степени дифференцировки опухоли, группы были сопоставимы (табл. 3 и табл. 4).

Таблица 3 – Распределение эпителиальных опухолей и сарком по стадии Т

Стадия Т (TNM), Гистология	Группа I (n,%)	Группа II (n,%)	Значимость различий, р
Эпителиальные (n=46 – 58,9%)	17(36,95%)	29(63,04%)	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 (n=20 – 25,6%)	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

Таблица 4 – Гистологическая дифференцировка опухолей

Степень дифференцировки (G по TNM ВОЗ 2010)	Группа I (n,%)	Группа II (n,%)	Значимость различий, р
G2 (n=22)	10(45,5)	12(54,5)	0,213
G3-4 (n=56)	26(46,4)	30(53,6)	0,261

Больные с эстезионейробластомой (ЭНБ) (n=8), имели стадию Т4 и только в одном случае стадию Т3. Мезенхимальные опухоли глазницы стадии Т3, составили три случая. У пациентов с меланомами (n=2) стадия процесса соответствовала символу Т4, плазмоцитома и лимфома не стадировались в связи с отсутствием на сегодняшний момент классификации этих опухолей по системе TNM.

Методы обследования и лечения больных. Клиническое обследование было этапным, проводилось по общепринятым методикам с оценкой жалоб, общего состояния, внешнего осмотра, неврологического статуса, осмотра офтальмолога, отоларинголога, онколога.

На основании КТ и МРТ данных, в том числе и методик с контрастным усилением, уточнялась зона распространения и границы новообразования, инфильтрация орбитального содержимого, поражение твёрдой мозговой оболочки (ТМО) и интракраниальный компонент.

Гистология опухоли устанавливалась открытой биопсией. Материал исследовался в патогистологической лаборатории ГБУЗ СО СООД, при необходимости с иммуногистохимическим исследованием.

Терапевтические опции комбинированного лечения включали: хирургический компонент с различными видами резекций опухоли (70,5%), химиолучевое лечение (ХЛТ) с классическим вариантом фракционирования, 3D конформным, IMRT облучением и химиотерапией соответственно гистологии опухолей, до и (или) после операции.

Методики оценки клинических данных. Общее стояние больных оценивалось по шкале Карновского. Объективизация уровня функционального дефицита проведена по шкале неврологического статуса Британского медицинского исследовательского совета (Medical Research Council Performance Status Score Neurological Performance Status MRC-NPS, 1990). Контроль состояния больных после лечения включал оценку неврологического статуса, анкетирование для определения КЖ больною русскоязычной версией опросника MOS SF-36 (MOS 36 –Item Shot-Form Health Survey – MOS SF-36).

Качество жизни изучено у 48 респондентов (группа I - 29(60,4%) , группа II - 19(39,6%)) методом опроса на этапе наблюдения после лечения. У 43,8% (n=21) опрошенных имелись эпителиальные процессы, в 27(56,2%) случаях – неэпителиальные ЗН. Неврологический дефицит MRC-NPS 0-1 имели 28(58,3%) случаев и MRC-NPS 2-3 у 20(41,7%) пациентов.

Статистическая обработка клинического материала, проводилась пакетом программ Statistica 6.0, Statsoft Russia. Применялись непараметрические методы: критерии Манна-Уитни, Фишера, медианный критерий. При сравнении относительных частот признаков использовалась оценка доверительного интервала (ДИ) и взаимосвязь признаков - критерий Спирмена. Оценка

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

Результаты исследования и их обсуждение. При первичном осмотре пациентов в группах исследования выявлены визуальные признаки ЗН КРО в виде локальной деформации, сочетающейся с дистопией глазного яблока преимущественно при латеральной локализации опухоли (28,6%, $p=0,013$ и 40,4%, $p=0,068$ соответственно). Обнаружение дополнительного объёма в структурах наружного основания черепа (45,4%, $p=0,018$), нарушение носового дыхания (77,7%, $p=0,0023$) в сочетании с воспалительными процессами придаточных пазух (54,5%, $p=0,034$) были характерны для новообразований центральной зоны. Неврологические симптомы были выявлены у большинства больных - 69,2% ($n=54$) наблюдений. Частота встречаемости неврологического дефицита была выше в группе II - 62,96% ($n=34$), в отличие от больных с центральным ростом ЗН - 37,03% ($n=20$).

При оценке неврологического статуса выделены специфичные для ЗН КРО клинические симптомокомплексы с высокой статистической вероятностью их возникновения (рис. 1, табл. 5). Для группы с центральным ростом ЗН были характерны симптомы поражения структур основания ПЧЯ (44,5%, $p=0,0001$), при передне-латеральном росте ЗН - сочетание признаков орбитального синдрома (42,9%, $p=0,046$) с грубым нарушением зрительных ($n=10$, 29,4%) и глазодвигательных функций ($n=8$, 23,5%), дефицитом невральных компонентов 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 (44,4%), во II группе таких пациентов было в два раза меньше – 8 (19%) наблюдений ($p=0,056$).

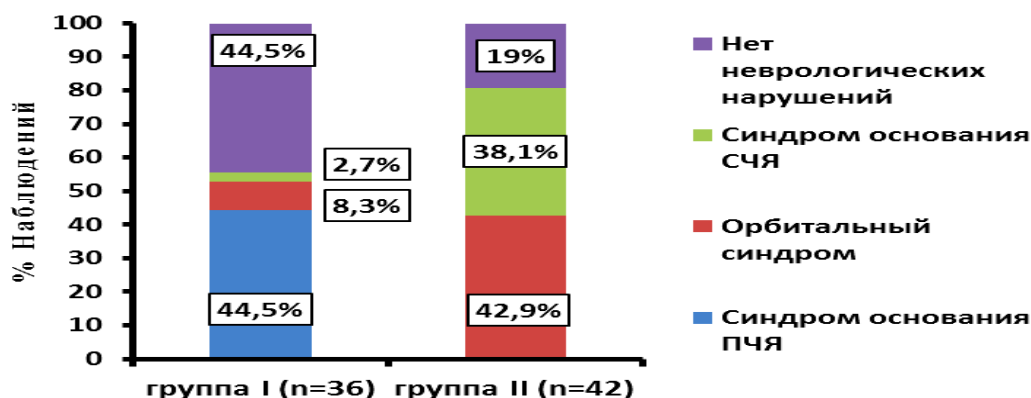


Рисунок 1 – Частота неврологических синдромов относительно локализации опухолевого процесса.

Таблица 5 – Вероятность развития специфических симптомов в зависимости от локализации опухоли в группе исследования

Симптомом-комплекс	Группа I n=36		Группа II n=42		ОШ	95% ДИ ОШ	Значимость различий, р
	абс.	%	абс.	%			
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

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%, n=20), за счёт незначительных проявлений со стороны обонятельного и глазодвигательных нервов. Напротив, во II группе было больше пациентов (69,04%, n=29, p=0,012) с выраженными неврологическими признаками, вследствие нарушения моторики глаза и сенсорными расстройствами в виде невралгии и(или) невротии ветвей тройничного нерва (NPS 2-3).

По морфологической характеристике первичных ЗН КРО преобладали различные виды рака (n=31, 57,4%) (табл.6), обусловившие неврологическую симптоматику в группе исследования в целом и более выраженные симптомы в большинстве наблюдений во II группе (p=0,049). В I группе, у половины пациентов – 55,5% (n=20) меньшая выраженность симптомов (NPS 0-1) была обусловлена неэпителиальными ЗН (p=0,048) (табл. 7).

Таблица 6 - Распределение пациентов с неврологической симптоматикой в зависимости от морфологии и локализации опухоли

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

Таблица 7- Клинико-морфологическая характеристика групп исследования

Морфология ЗН	MRC- NPS	Группа I (n=36)		Группа II (n=42)		Значимость различий, p
		абс.	%	абс.	%	
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

Сопоставление клинико-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%).

При проведении корреляционного анализа (таблица 8), отмечена зависимость выраженности неврологических нарушений у больных с местно распространёнными эпителиальными процессами и невозможностью проведения операции первым этапом лечения.

Таблица 8 - 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

По предполагаемому набору терапевтических опций, были сформированы 3 группы комбинированного лечения: А – оперативное лечение с последующим проведением лучевой или химиотерапии, В – химиолучевое лечение на первом этапе с последующей резекцией опухоли и группа С – консервативное лечение с биопсией или паллиативное хирургическое вмешательство с основной ЛТ или ХЛТ.

Как видно из представленной таблицы 9, у 30 (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 (n=17) при местно распространённом раке верхней челюсти, носоглотки и орбиты. В 23 (29,5%) наблюдениях целесообразным оказалось проведение только консервативной химиолучевой терапии (группа С).

Таблица 9 - Распределение пациентов соответственно плану лечения

Группа вида лечения n=78	Группа I n=36		Группа II n=42		Значимость различий, p
	абс.	%	абс.	%	
Группа А (Оп.*+ЛТ, ХТ) (n=30 – 38,5%)	19	52,8	11	26,2	0,082
Группа В (ЛТ, ХТ + Оп.) (n=25 – 32,0%)	8	22,2	17	40,5	0,013
Группа С (ЛТ, ХТ, ХЛТ) (n=23 – 29,5%)	9	25	14	33,3	0,053

Примечание. Оп*.- оперативное лечение

В 51,9% случаев выполнены расширенные краниофациальные и краниоорбитальные (26,9%) резекции (рис. 2). Экзентерация в комплексе радикального хирургического лечения выполнена только в 30,9% (n=17) случаях, преимущественно у пациентов с эпителиальными опухолями орбиты (n=11), верхней челюсти (n=3) и решётчатого лабиринта (n=3) с клинико-диагностическими признаками: симптомокомплекс поражения орбиты, опухолевая деструкция костных стенок, инфильтрация периорбиты и компонентов орбиты. Для 69,1% больных компоненты орбиты, вовлечённые в опухолевый процесс, были сохранены.

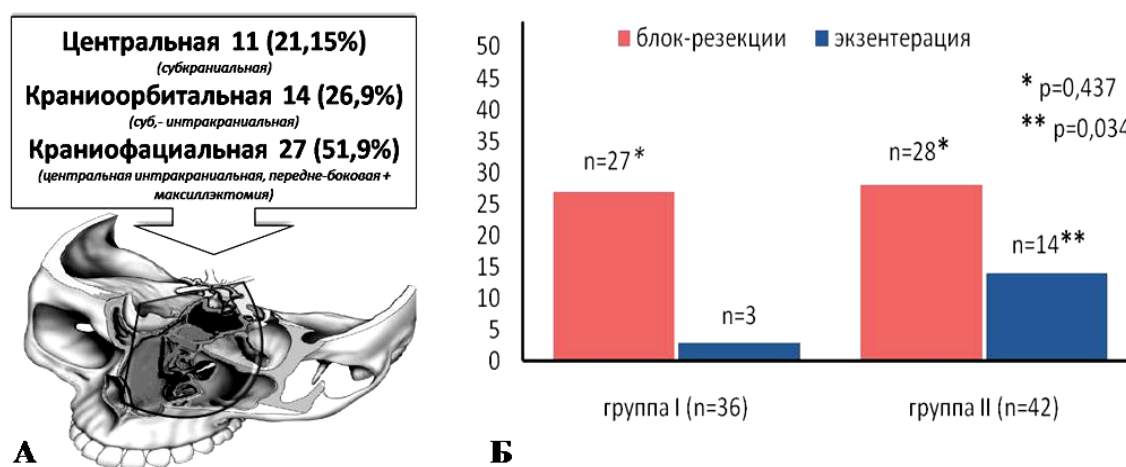


Рисунок 2 - Виды блочных резекций (А), объём операций в группах (Б)

Для оптимизации тактики лечения у пациентов с ЗН КРО, были разработаны медико-технологические модели мероприятий с учётом анатомо-топографического принципа (рис. 3 и 4). В связи с этим центральная локализация рака или саркомы с низким уровнем неврологического дефицита и саркомы с передне-латеральным ростом, подлежали на первом этапе хирургической резекции. В случае местно распространённого рака с неврологическим дефицитом в центральной или передне-латеральной зоне, сначала была показана неоадьювантная терапия. Грубый неврологический дефицит, наличие обширного местного роста в любой зоне КРО рака и саркомы подлежали консервативному ХЛТ.

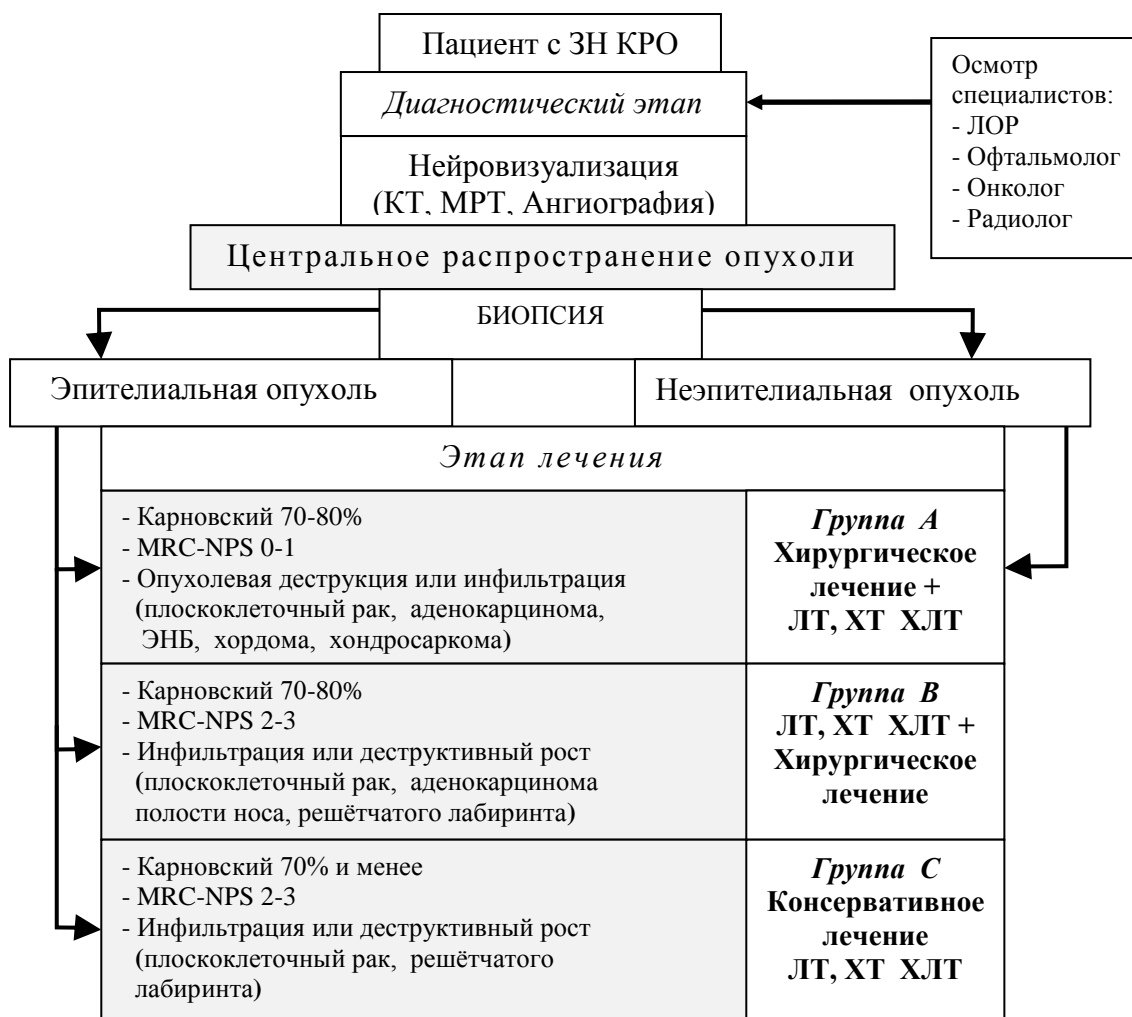


Рисунок 3 – Модель лечения пациентов с первичными ЗН центрального распространения в краниоорбитальной области

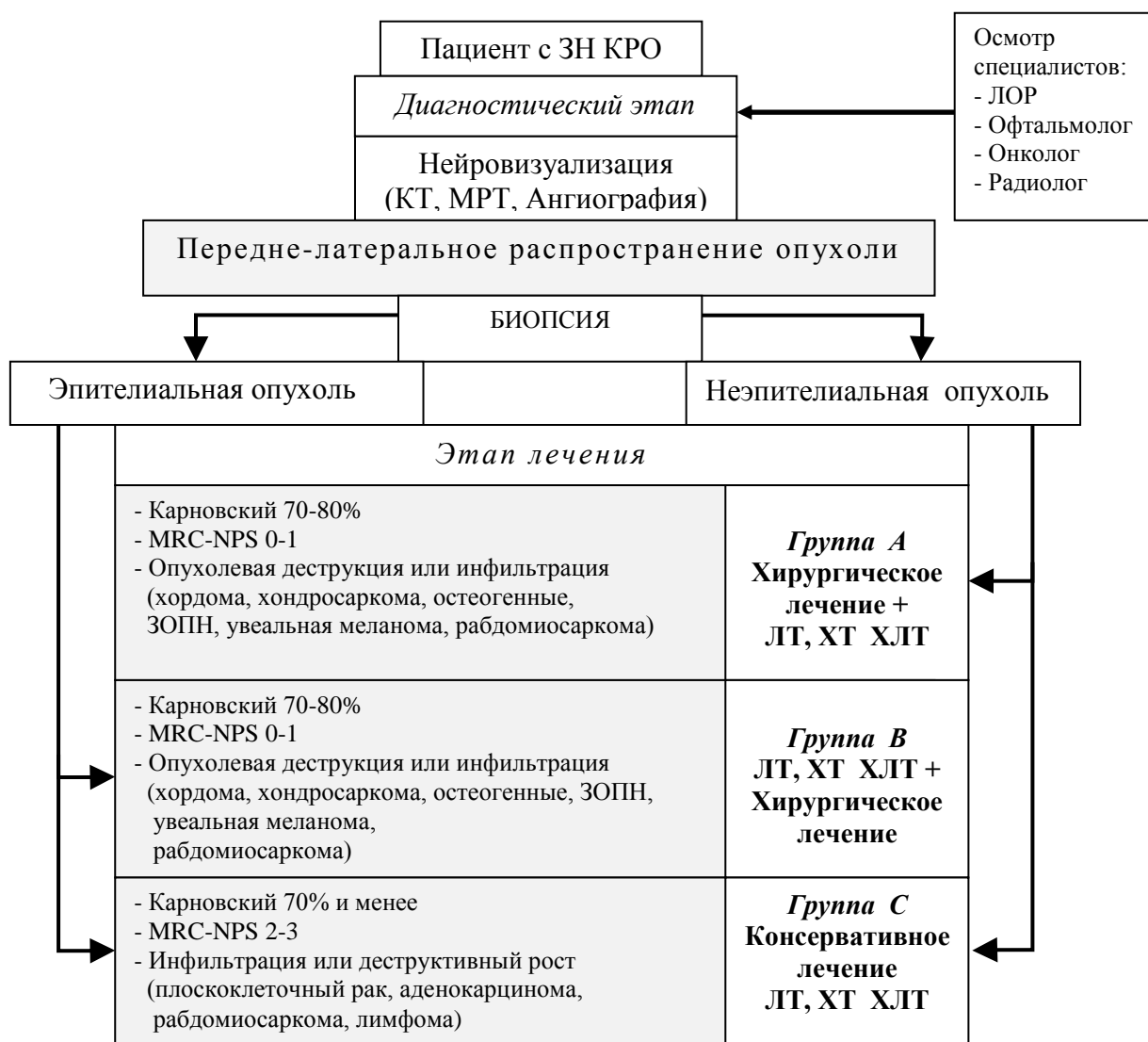


Рисунок 4 – Модель лечения пациентов с первичными ЗН передне-латерального распространения в краниоорбитальной области

Хирургический компонент комбинированного лечения для большинства больных был основным. По данным контрольных методов обследования в 70,5% случаев были проведены радикальные операции вне зависимости от локализации ЗН (группа I – 27(75%), группа II – 28(66,6%)). При этом значение имели выраженность неврологического дефицита ($p=0,010$), характер местного роста ЗН ($p=0,031$) и проведенная предоперационная терапия ($p=0,020$). Несмотря на значительный объем оперативного вмешательства, осложнения

были отмечены только в трети случаев (27,2%) с одинаковым уровнем вероятности для обеих групп исследования (ОР=0,89, 95% ДИ 2,1;2,3, p=0,863) и послеоперационной летальностью 5,45% (табл. 10). У пациентов II группы в связи с обширными анатомическими дефектами, имели место локальные осложнения. У 35% больных возникли неврологические осложнения (ликворея, менингит), преимущественно при ЗН центральной зоны (n=5). Системные осложнения, обусловленные тяжестью, операции и обострением сопутствующей патологии составили 10%.

Таблица 10 - Риск развития осложнений в группах исследования

Осложнения	Группа I n=27		Группа II n=28		ОР	95% ДИ ОР	Значимость различий, p
	абс.	%	абс.	%			
Наличие осложнений n=15 – 27,2%	9	33,3	6	21,4	0,89	2,1;2,3	0,863
Отсутствие осложнений	18	66,7	22	78,6			

В 52,56% (n=41) наблюдений активность пациентов по Карновскому составила более 80%. В I группе доля наблюдений с улучшением была выше – 27,7% (n=10), чем в группе II - 19,04% (n=8, p=0,448) в связи менее значимым неврологическим дефицитом до операции.

С учётом выбывания, оценка отдалённых результатов проведена у 70 пациентов (группа I - 34 случая и группа II - 36 пациентов) в сроки 3 - 62 мес. (медиана 22 мес.). В отдалённом периоде проанализированы: состояние по шкале Карновского в динамике и неврологический статус до и после лечения, общая (ОВ) и безрецидивная (БР) выживаемость, а так же данные опросника качества жизни SF-36. Показатель активности 80% и более по Карновскому имели 54,28% (Me в группе - 80(60;90)). Более низкий уровень адаптации был отмечен у пациентов с консервативным лечением рака, сарком решётчатого лабиринта и носоглотки на

фоне прогрессии, а так же в трёх случаях с осложнениями после операции (44%). Оценка активности в динамике не выявила значимых отличий отдалённого периода от периода до начала лечения (Me по Карновскому в группе – 70) и в ранние сроки наблюдения (Me в группе 70(60;80)).

Выраженность неврологического дефицита пациентов в отдалённые сроки значимо не изменилась (рис.5). Уровень MRC-NPS 0-1 имели 27 пациентов (I группа n=18 и II группа n=9), до лечения - 33 человека.

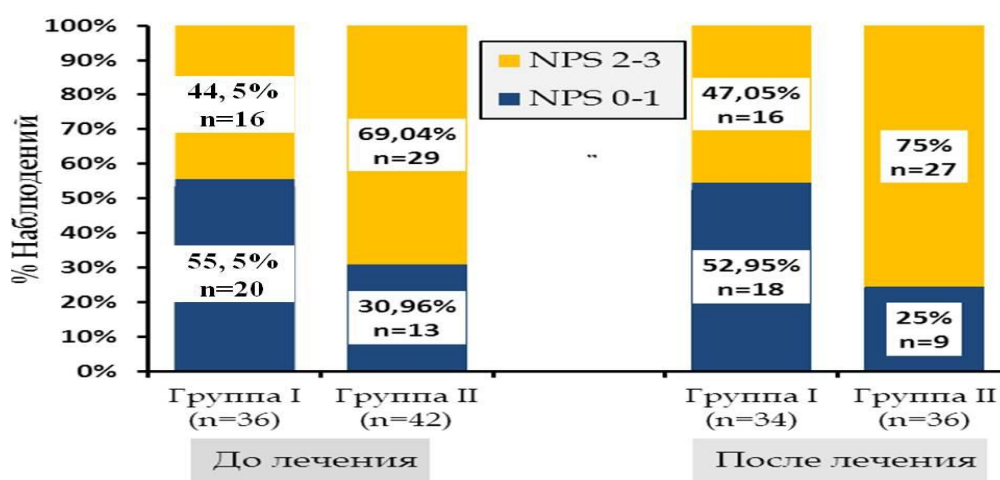


Рисунок 5 - Динамика неврологических нарушений в группе наблюдения

Более грубые неврологические нарушения (MRC-NPS 2-3) отмечены у 43 больных с передне-латеральной локализации опухолей (I группа n=16 и II группа n=27), в начале лечения количество больных составляло 45 случаев, так же с преобладанием в группе II.

Показатели общей (ОВ) и актуарной 3-летней выживаемости (50,4% и 54,1% соответственно) не имели достоверной разницы в группах исследования, однако ОВ 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. Данный показатель отражал наличие в группе консервативной терапии пациентов с более выраженными неврологическими нарушениями на фоне местно распространённых форм рака без радикальных операций (рис. 6).

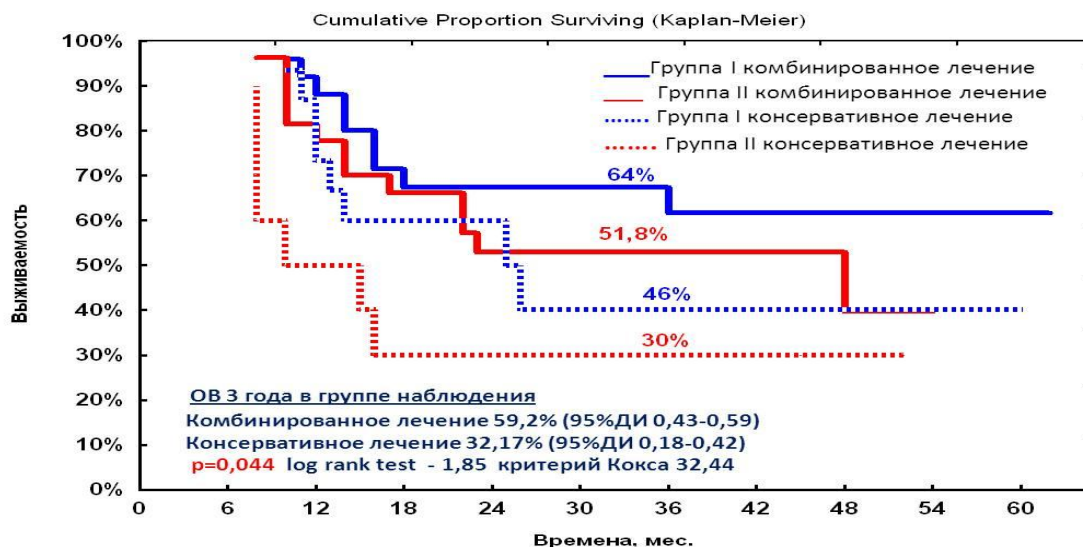


Рисунок 6 – ОВ 3-летняя выживаемость в группах исследования

Безрецидивная выживаемость в течение трёх лет в группе комбинированного лечения так же была выше - 48,4% (95% ДИ 0,39-0,57), чем для пациентов с консервативным лечением - 32,9% (95% ДИ 0,20-0,43), ($p=0,03$) (рис. 7). Доля пациентов с радикальным лечением, при этом, составила 21,8%, а при консервативном лечении рецидивы развивались у 60,86%. Основным механизмом прогрессии опухолей ($n=26$) стало развитие отдалённых и регионарных метастазов (57,6%, $n=15$) в большем количестве для различных видов рака (65,3%), сарком и других опухолей -34,6%, с большим количеством больных во II группе ($n=14$).

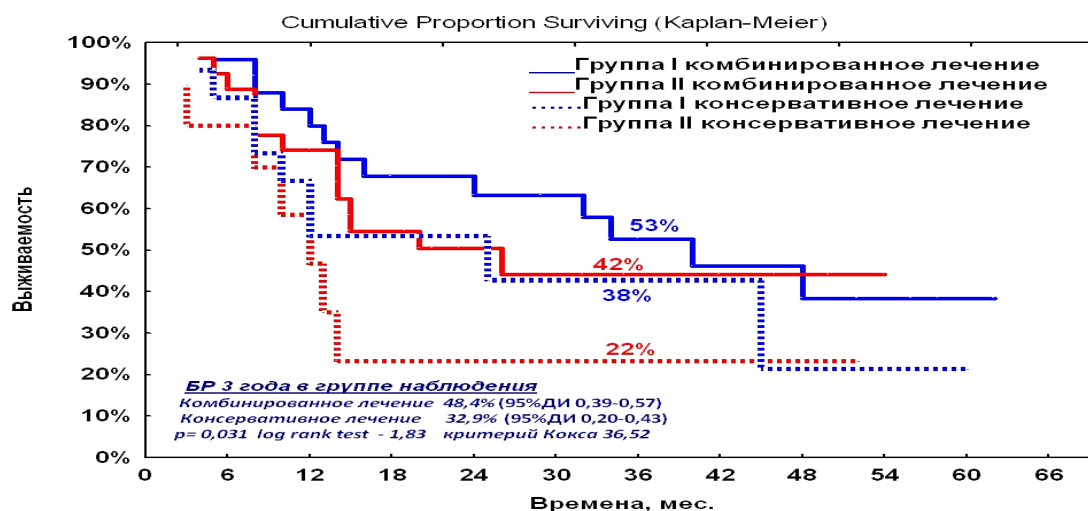


Рисунок 7 - БР 3-летняя выживаемость в группах исследования

Оценка качества жизни (КЖ) была изучена у 48 респондентов (группа I - 29 и группа II - 19 больных). Показатели физического (ФКЗ) и психологического компонентов здоровья (ПКЗ) у всех опрошенных не превышали 60 баллов (54,1 и 53,3 соответственно), что определялось влиянием физического статуса в выполнении повседневных социальных функций, ролевого функционирования (РОФ) – медиана 45,3 и низким уровнем эмоционального состояния (РОЭ) – медиана 51. Показатели ФКЗ и ПКЗ были несколько выше в группе I (медиана 61,4 и 68,5 баллов), чем у больных с опухолями группы II (медианы ФКЗ - 47,6 и ПКЗ-47,3). Пациенты II группы имели все показатели в пределах 60 баллов, категория РОЭ при этом была нулевой (рис. 8).

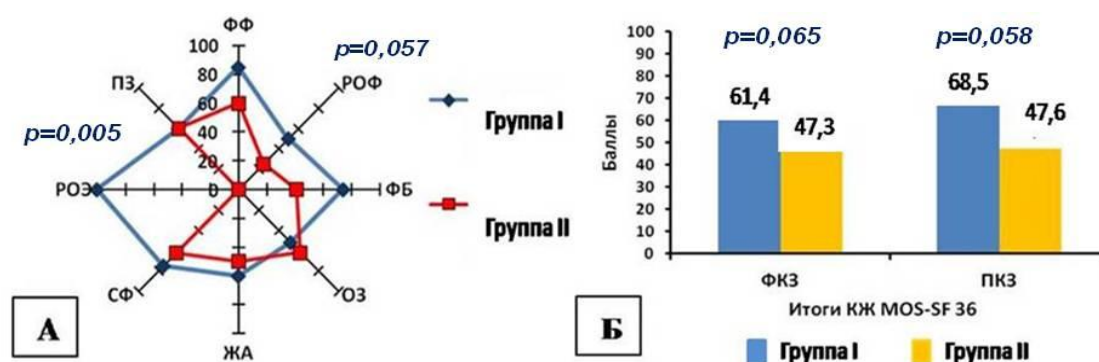


Рисунок 8 – Показатели КЖ в группах исследования по локализации
А - профиль КЖ, Б - итоговые показатели компонентов здоровья

В оценке показателей ФКЗ и ПКЗ среди пациентов с разным видом лечения, значимых различий не было выявлено. При рассмотрении субшкал опросника, ролевое функционирование и эмоциональный компонент, оказались ниже у 17 (35,4%) пациентов с консервативным лечением (медиана РОФ 37,5 баллов, РОЭ – 33,3 балла), где большее количество больных было из II группы. В сравнении с пациентами группы комбинированного лечения (64,5%, n=31), 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 исследования (рис. 9).

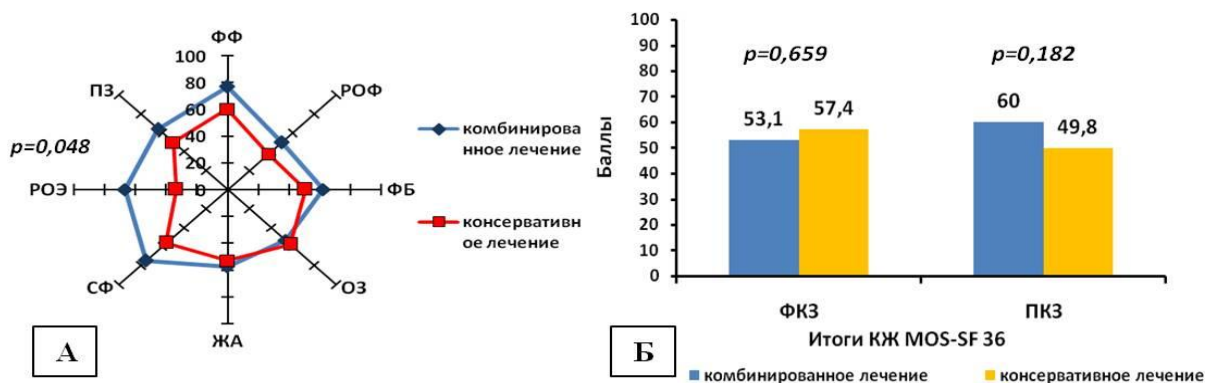


Рисунок 9 - Показатели КЖ в группах по вариантам лечения

А - профиль КЖ, Б - итоговые показатели компонентов здоровья

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 ограниченного 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 жизнедеятельность больных с краниоорбитальными ЗН.

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 невралжных 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 оргауноносящей 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 РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Сакович В.П. Опухоли краниофациального распространения. Десятилетний опыт хирургии. /В.П.Сакович, О.М. Шуголь, **А.Ю. Лазарев** // Материалы IV съезда нейрохирургов России. – Москва, 2006. - С. 212.

2. Лазарев А.Ю. Неврологические аспекты хирургического лечения опухолей передних и латеральных отделов основания черепа. / **А.Ю. Лазарев**, В.П.Сакович, О.М. Шуголь // Материалы всероссийской научно - практической конференции «Поленовские чтения». – С.Пб., 2007. - С. 208.

3. **Сакович В.П. Микрохирургическая анатомия кавернозного синуса применительно к задачам хирургии основания мозга. / В.П.Сакович, А.Ю. Лазарев, В.Ф. Хаймуни, О.М. Шуголь // Вестник Уральской медицинской академической науки. – Екатеринбург, 2007. - № 3.-С.90-94.**

4. Шершевер А.С. Опыт применения Леветирацетама в лечении болевых у онкологических больных на фоне химиотерапии и пациентов с невралгией тройничного нерва./ А.С.Шершевер, А.Ю.Лазарев, Д.Л. Бенцион, Ю.А.Миронова, С.А. Лаврова, Н.В. Страхова, Е.В. Сорокова // Уральский Медицинский журнал. - 2009. №9 (63) 09.- С. 116-121.

5. Лазарев А.Ю. Хирургическое лечение злокачественных опухолей орбиты. / **А.Ю. Лазарев**, В.П. Сакович, О.М. Шуголь // Материалы V съезда нейрохирургов России. - Уфа, 2009. - С. 277.

6. Лазарев А.Ю. Злокачественные опухоли орбиты, комплексное хирургическое лечение. /**А.Ю. Лазарев**, В.П. Сакович, О.М. Шуголь // «Поленовские чтения» Материалы конференции. - Санкт Петербург, 2010.- С.265

7. Лазарев А.Ю. Хирургическая тактика при опухолях центрального пространства орбиты. / **А.Ю. Лазарев**, В.П. Сакович, О.М. Шуголь // «XIX Научно-практическая конференция офтальмологов по вопросам хирургического и консервативного лечения заболеваний органа зрения» - Сборник статей. - Екатеринбург, 2011.- С.44-46.

8. Лазарев А.Ю. Хирургическая тактика лечения злокачественных опухолей краниоорбитального распространения / **А.Ю. Лазарев**, В.П. Сакович // Онкохирургия, IV Международный конгресс «Опухоли головы и шеи» - Иркутск, 2011.- С. 52.

9. Лазарев А.Ю. Качество жизни больных после комбинированного лечения злокачественных краниоорбитальных опухолей. / **А.Ю. Лазарев**, В.П. Сакович // Онкохирургия, IV Международный конгресс «Опухоли головы и шеи» - Сборник материалов.- Иркутск, 2011.- С. 47.

10. Хусаинов М.Р. Одномоментная реконструкция дефектов глотки, полости рта и верхней челюсти при лечении больных раком головы и шеи. / М.Р.Хусаинов, А.Г.Гинзбург, А.Ю. Лазарев // Уральский Медицинский журнал. - 2012. №4 (63) 96.- С. 30-34.

11. Лазарев А.Ю. Функциональные исходы и качество жизни пациентов со злокачественными краниоорбитальными опухолями после

комбинированного лечения. / А.Ю. Лазарев, В.П. Сакович // Уральский Медицинский журнал. - 2012. №4 (63) 96.- С. 61-65.

12. Лазарев А.Ю. Злокачественные опухоли основания черепа: тактика и стратегия комплексного лечения. / А.Ю. Лазарев, В.П. Сакович, М.Р. Хусаинов, А.Г. Гинзбург, Д.В. Белых // Уральский Медицинский журнал. - 2012. №4 (63) 96.- С. 85-92.

13. Лазарев А.Ю. Злокачественные опухоли основания черепа и орбиты, дифференцированный подход в лечении / **А.Ю. Лазарев**, В.П. Сакович, М.П. Кесельман, М.Р. Хусаинов, Д.Л. Бенцион, Ю.А.Миронова, О.Ф. Дугинова // Нейроонкология: материалы II российского нейрохирургического форума.- Екатеринбург, 2013.- С.52-53.

14. Лазарев А.Ю. Функциональные исходы и качество жизни больных со злокачественными опухолями основания черепа и орбиты в отдалённом периоде комбинированного лечения. / **А.Ю. Лазарев**, В.П. Сакович, Л.И. Волкова, М.П. Кесельман, М.Р. Хусаинов, Д.Л. Бенцион, Ю.А. Миронова, О.Ф. Дугинова // Нейроонкология: материалы II российского нейрохирургического форума.- Екатеринбург, 2013.- С.51-52.

15. Лазарев А.Ю. Клинические особенности злокачественных опухолей основания черепа с поражением орбиты. / А.Ю. Лазарев, В.П. Сакович, Л.И. Волкова // Вестник Уральской медицинской академической науки. – Екатеринбург, 2014. - № 5 (51).- С.15-19.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

ВГЩ	верхняя глазничная щель
ЗН	злокачественные новообразования
ВСА	внутренняя сонная артерия
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 Гр	суммарная очаговая доза, Грей
СЧЯ	средняя черепная ямка
ТМО	твердая мозговая оболочка
УЗИ	ультразвуковое исследование
ХТ	химиотерапия
ХЛТ	химиолучевая терапия
ЭНБ	эстезионейробластома
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

Лазарев Андрей Юрьевич

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

14.01.11 – нервные болезни

АВТОРЕФЕРАТ
диссертации на соискание учёной степени
кандидата медицинских наук

Автореферат напечатан по решению диссертационного совета Д 208.102.03
ГОУ ВПО УГМУ Министерства здравоохранения РФ 15.06.2016 г.

