

СЕЧЕНОВСКИЙ
УНИВЕРСИТЕТ



АДАПТАЦИЯ МЕТОДОВ РЕКОНСТРУКЦИИ ТКАНЕЙ ГОЛОВЫ И ШЕИ К КОМБИНИРОВАННОМУ ЛЕЧЕНИЮ РАКА ГОЛОВЫ И ШЕИ



НИО реконструктивно-пластической хирургии
ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова.

Онкологическое отделение
опухолей головы и шеи, молочных желез,
кожи и мягких тканей УКБ № 1

Академик РАН, проф., д.м.н. Решетов И.В.,

Зав. отделением Сукорцева Н.С.,

Соавт.: Шевалгин А.А., Гапонов М.Е., Курочкина Ю.С.,

Быков И.И., Насилевский П.А.

E-mail: sukorceva.nataly@mail.ru

Актуальность проблемы

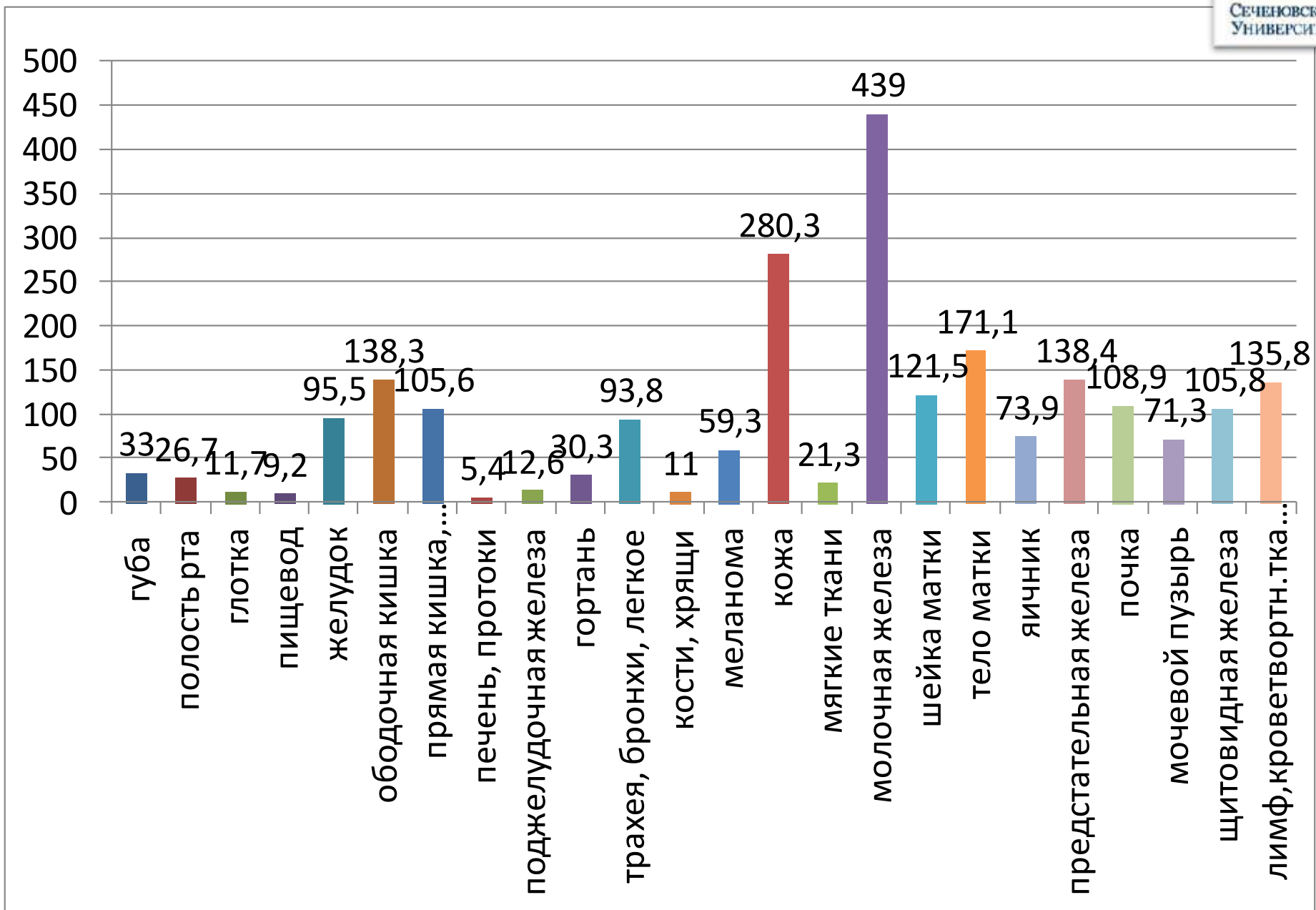


- В 2016 г. в Российской Федерации впервые в жизни выявлено **599 348** (2015г.-589341) случаев злокачественных новообразований (409,4 на 100 тыс.населения). Прирост по сравнению с 2015г. – 1,7%.
- Прирост ЗНО за 10-летний период **20,6%**, что в значительной мере определено неблагоприятным направлением демографических процессов в популяции России, обусловившим "постарение" населения.
- На конец 2016г. контингент больных составил **3 518 842**, это **2,4%** населения страны
- Максимальный уровень онкологической заболеваемости населения в России отмечается в возрастной группе **75-79** лет.
- Средний возраст заболевших в 2016 г. составил **64,2** года, для мужчин **- 64,5**, для женщин - 63,9 года.

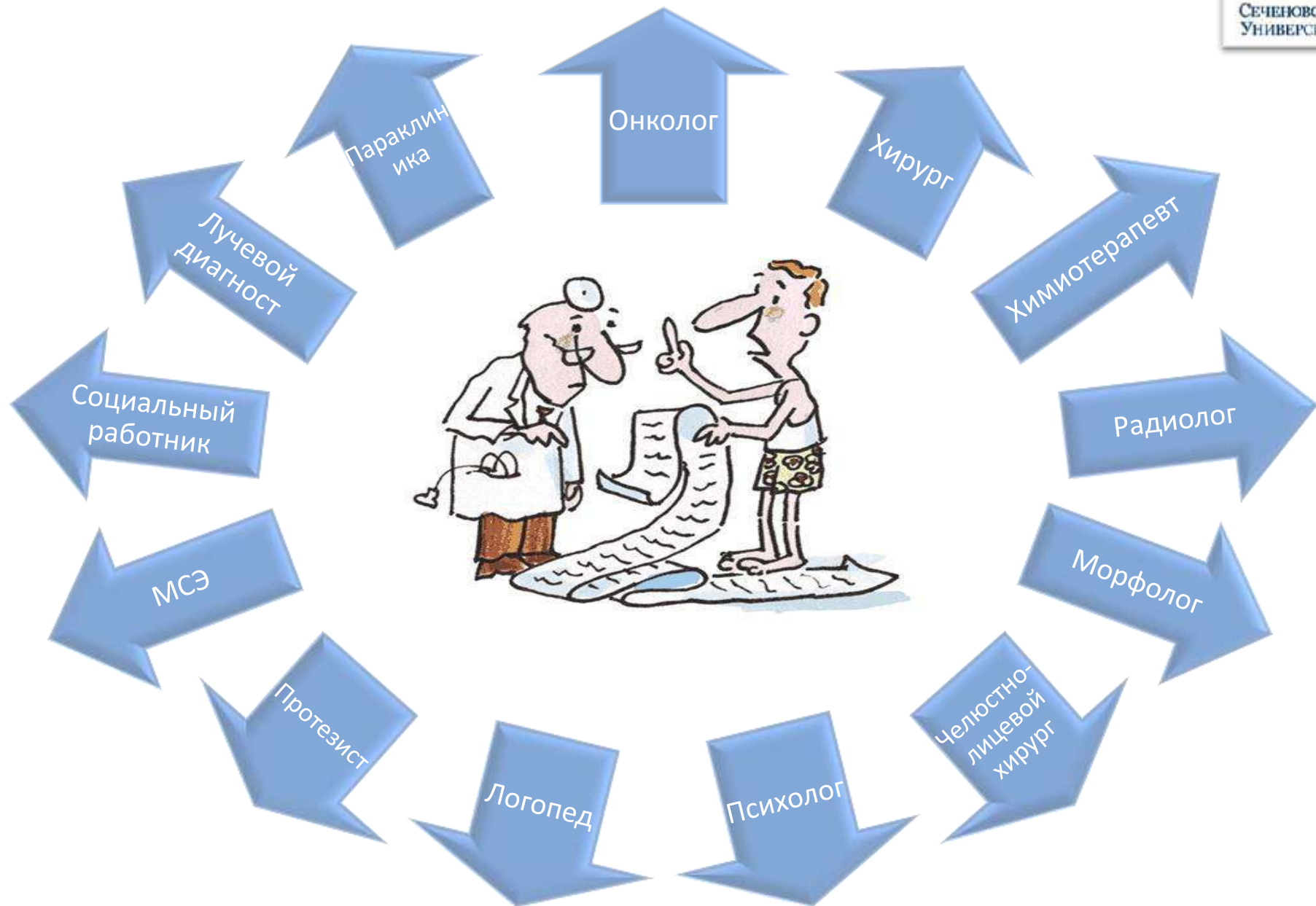
•Опухоли головы и шеи

- Одна из самых тяжелых групп пациентов как основной, так и по сопутствующей патологии. В этой группе наиболее важен вопрос адаптации и реконструкции(речь, внешний вид лица, глотание, дыхание, зрение).
- Из них **13 397** новых случаев заболевания раком полости рта и глотки.
- Распределение по стадиям: I-II st – 27 %, III st-34 %, Ivst-39%.
- Одногодичная летальность – 36,7%.
- Соотношение мужчин и женщин составляет - 3:1.
- Очень высока социальная значимость данного заболевания, т.к. всё чаще заболевает трудоспособное население (40-60 лет). Последние 10 лет отрицательная динамика (25-35 лет).

Распространенность на 100 тыс.нас. 2016г.



Мультидисциплинарность



Основные критерии для определения тактики лечения

- Локализация опухоли, инвазия окружающих структур
- Размер опухоли (категория T)
- Состояние шейных лимфатических узлов (категория N)
- Наличие отдаленных метастазов (категория M)
- Морфологические характеристики (гистологический тип, глубина инвазии, G)
90-95% плоскоклеточный рак!
- Предшествующее лечение
- Пол, возраст, сопутствующая патология, нутритивный статус
- Место нахождения и уровень ЛПУ (оснащенность, материально-техническая база, квалификация персонала, реабилитация, сроки лечения)



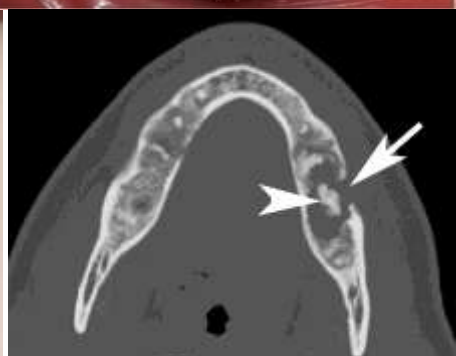
ОСНОВНЫЕ МЕТОДЫ ЛЕЧЕНИЯ :

- Лучевая терапия: дистанционная, брахитерапия, фотонная, адронная, гамма-терапия на роботизированных установках с сопровождением КТ, МРТ.
- Хирургия: эндоскопия, роботасситированные операции, органосохраняющие резекции, реконструкция, микрохирургия, эндопротезы и др.
- Лекарственная терапия – большой выбор препаратов, путей и режимов введения – intravenous, intra-arterial, intra-cavity etc.
- Биотерапия – иммуномодификаторы, вакцины, таргетные препараты.
- Физические факторы – лазеры, радиочастотная абляция, криодеструкция, ультразвуковая деструкция, водоструйная диссекция, ФДТ, электрохимиотерапия.

ОДНАКО!

- Комбинированное лечение –
наиболее эффективное!





Эволюция в лечении плоскоклеточного рака полости рта и глотки



- Рак молочной железы:
- 1980г– предоперационная ЛТ + мастэктомия,
- 1990г– мастэктомия+ПХТ+ЛТ,
- 2000г – неoadъювантная ПХТ+мастэктомия с пластикой+гормонотерапия+ послеоперационная ЛТ
- Остеогенная саркома:
- 1980г – ЛТ+ампутация,
- 1990г–ПХТ+ органосохраняющая операция,
- 2000г – предоперационная ПХТ+операция+эндопротезирование
- Рак прямой кишки:
- 1980г – предоперационная ЛТ+ брюшно-промежностная экстирпация, 1990г – предоперационная ЛТ+резекция кишки,
- 2000г- операция+ послеоперационная ЛТ
- ОГШ: 1980г – предоперационная ЛТ+органоуносящие операции,
- 1990г – предоперационная ЛТ + органосохраняющие операции,
- 2000г – предоперационная химиолучевая терапия+органосохраняющие операции,
- 2010г – предоперационная химиолучевая терапия +биотерапия+органосохраняющие операции+реконструкция

Т.е. ОГШ «застряло» на неoadъювантном агрессивном локальном лечении!

Схема TPF

доцетаксел 75мг/м², цисплатин 75мг/м²,
5-фторурацил 1000мг/м²

- Роль индукционной терапии была пересмотрена, поскольку комбинация на основе таксанов и производных платины (TPF) продемонстрировала более высокую эффективность в лечении местнораспространенного рака по сравнению с комбинацией платины и фторурацила (PF).
- Токсичность данного метода может быть значительной, что негативно отражается на результатах лечения.
- Жесткие критерии отбора пациентов.
- Требуется разработка новой шкалы оценки лечебного патоморфоза плоскоклеточного рака опухолей головы и шеи!

Основные токсические проявления схемы TRF

Редкие или серьезные побочные эффекты

Миелосупрессия
Фебрильная нейтропения
Кардиотоксичность
Тератогенность
Почечная недостаточность
Нейротоксичность

Часто встречающиеся побочные эффекты

Тошнота и рвота
Диарея или запор
Стоматит и мукозит
Периферическая нейропатия
Ототоксичность
Миалгия / артралгия
Ладонно-подошвенная эритема
Алопеция

Сопроводительная терапия



- обеспечение нормальной фармакокинетики химиопрепаратов,
- защита органов и тканей от токсического воздействия противоопухолевых препаратов и их метаболитов.
- поддержание гомеостаза и основного обмена,
- обеспечение функционирования всех жизненно важных систем организма,
- Поддержание нутритивного статуса и предотвращение потери массы тела,
- профилактика инфекций,
- лечение осложнений основного заболевания и вызванных химиотерапией.

Группа	Препарат	День 1	День 2	День 3	День 4
Блокаторы NK1-рецепторов	Апрепитант	125 мг внутрь 1 раз в день за 60 мин до ХТ	80 мг внутрь 1 раз утром	80 мг внутрь 1 раз утром	—
	Ондансетрон	8 мг в/в или 8–16мг1 внутри за 30–60 минут до ХТ	—	—	—
Блокатор 5-НТ3-рецепторов	Гранисетрон	1–3 мг в/в или 2 мг внутрь за 30–60 минут до ХТ	—	—	—
Глюкокортикоид *	Дексаметазон	12 мг внутривенно 1 раз за 30–60 минут до ХТ	8 мг внутрь или в/м 2 раза в день	8 мг внутрь или в/м 2 раза в день	8 мг внутрь или в/м 2 раза в день, до 5 дней
*Дексаметазон не добавляют к режимам, уже содержащим дексаметазон					

± H2-блокаторы или ингибиторы протонной помпы

Дополнительные рекомендуемые поддерживающие препараты



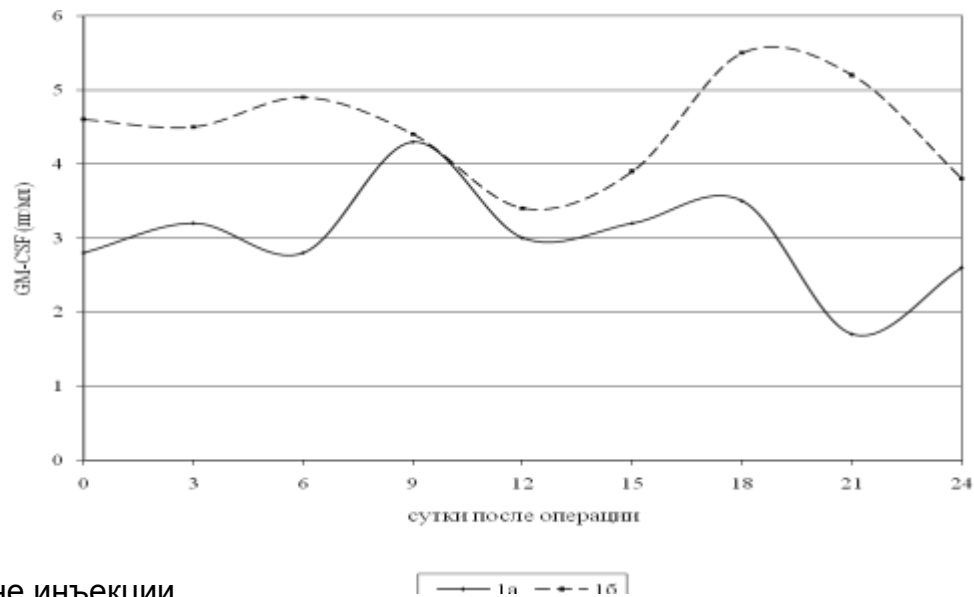
- В качестве профилактики фебрильной нейтропении – пегфилграстим 6 мг на 5 день или другой препарат из группы Г-КСФ с 5-11 дни.
- Для лечения и профилактики мукозита и стоматита – метрогил дента, полоскание рта антисептиками (йодопирон, мирамистин, растительные настойки)
- Для лечения диареи - Лоперамид 4 мг, затем 2 мг каждые 2 часа, если за 2 часа был жидкий стул. До 16 мг в сутки.
- Антагонист H^2 рецепторов или ингибитор протонного насоса – для уменьшения повреждающего действия на слизистую оболочку желудка.

Рандомизированные исследования противовирусной активности Нуклеоспермата натрия*



Клинические исследования, проведенные в 2001- 2002 г .г. по разрешению ФК МЗ РФ на базе отделения иммунодефицита Государственного научного центра Института иммунологии на группе ВИЧ-инфицированных добровольцев из 20-ти человек показали, **НН** является новым оригинальным лекарственным средством, **единственным** в своем роде **обладающим одновременно фармакологическими свойствами стимулировать угнетенные кроветворные органы человека и оказывать активное вирусоподавляющее действие в отношении ВИЧ-1, персистирующего в человеческом организме.**

При этом доказано в исследованиях “in vitro”, так же как и в отношении ВИЧ, что НН обладает активным вирулицидным действием в отношении **вируса гепатита С, вируса герпеса I и II, геморрагической лихорадки.**



Динамика изменения GM-CSF (I группа больных на фоне инъекции «Натрия нуклеоспермат»). Подгруппы 1а (больные без осложнений в постоперационный период) и 1б (больные с осложнениями).

* Отчет об открытом исследовании эффективности и безопасности применения препарата Нуклеоспермата натрия в комбинации с тимазидом по сравнению с монотерапией тимазидом у ВИЧ-инфицированных пациентов. Государственный научный центр Институт иммунологии МЗ РФ. М., 2002.

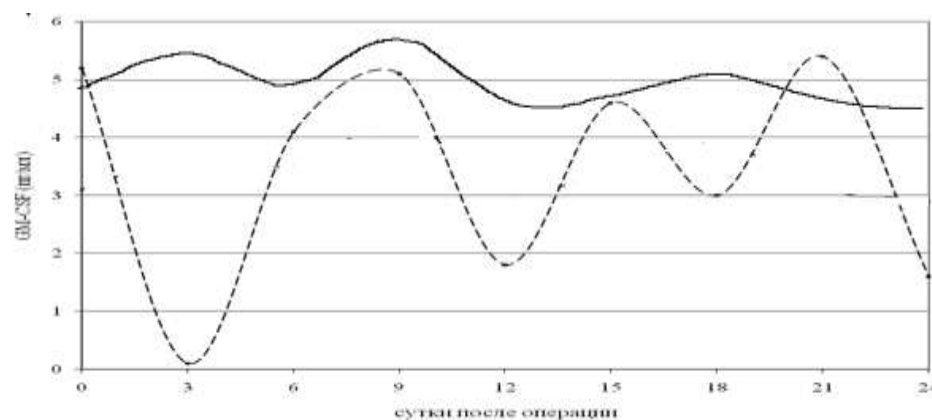
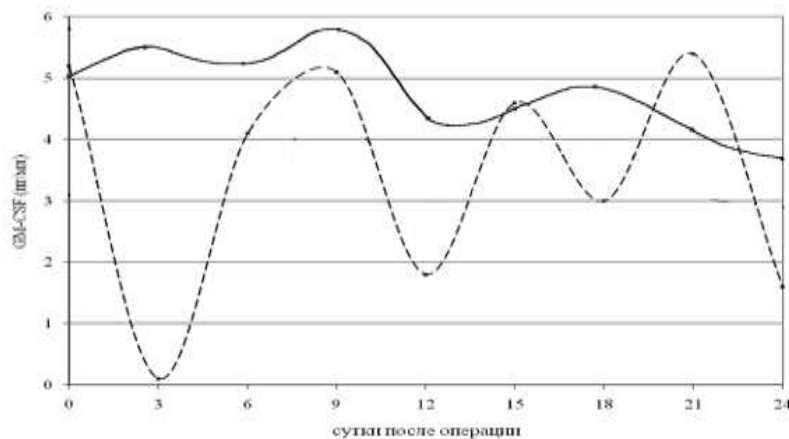
Коррекция тромбоцитопений



Показатели тромбоцитов у больных со злокачественными опухолями при комбинированном химиолучевом лечении с использованием нуклеоспермата натрия (лечебная группа, n=16) и в группе контроля (n=16)

	До начала лечения	Средние показатели тромбоцитов на 5-е сутки	Средние показатели тромбоцитов на 10-е сутки	Средние показатели тромбоцитов на 15-е сутки
1 группа (лечебная n=16)	93,7_{±6,2}×10⁹/л	131,2_{±8,1}×10⁹/л	142,4_{±7,9}×10⁹/л.	161,1_{±9,5}×10⁹/л.
2 группа (контроль, n=16)	94,2_{±7,3}×10⁹/л.	97,1_{±4,3} ×10⁹/л.	104,7_{±7,4}×10⁹/л.	111,2_{±10,2}×10⁹/л.

Продуцируется широким спектром различных клеток, включая макрофаги, эндотелиальные клетки, активированные Т-лимфоциты, фибробласты и т.д. GM-CSF - **один из важных факторов гемопоэза**: усиливает пролиферацию и дифференцировку костномозговых клеток-предшественников нейтрофилов, эозинофилов, моноцитов, мегакариоцитов; активирует эндотелиальные клетки, стимулирует пролиферацию эндотелиальных клеток (ангиогенез) и Т-лимфоцитов.



Динамика изменения концентрации цитокина GM-CSF* в I группе больных (на фоне инъекции «Натрия нуклеоспермат») и II группе больных (без инъекций «Натрия нуклеоспермата») со вторичной иммунной недостаточностью.

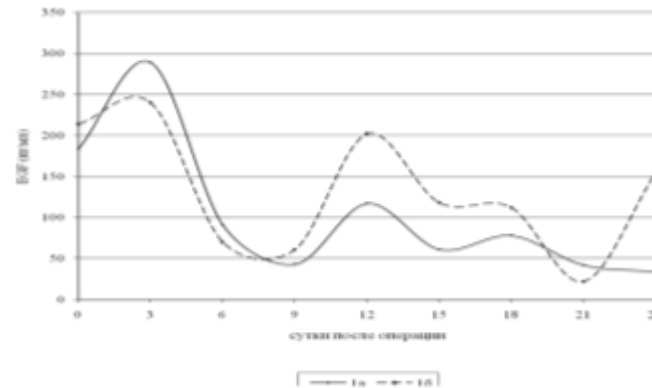
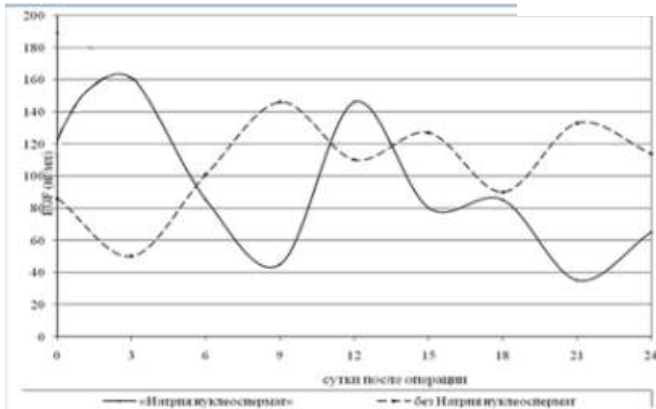
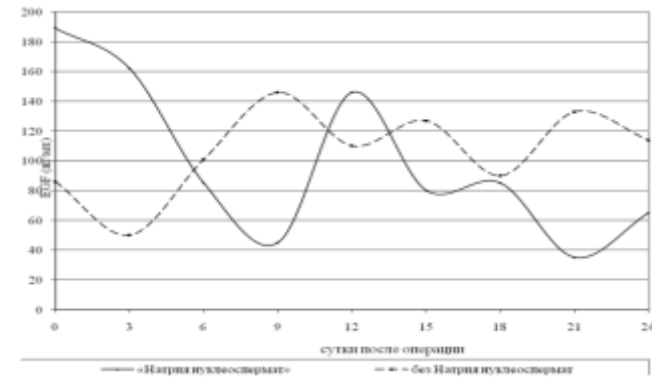
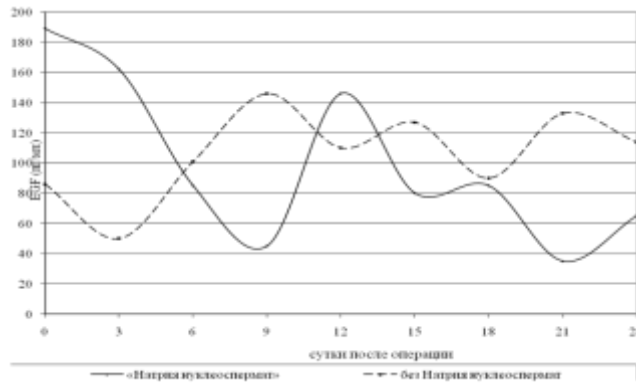
*GM-CSF - гранулоцит-макрофагальноколониестимулирующий фактор роста

Эпидермальный фактор роста (EGF)



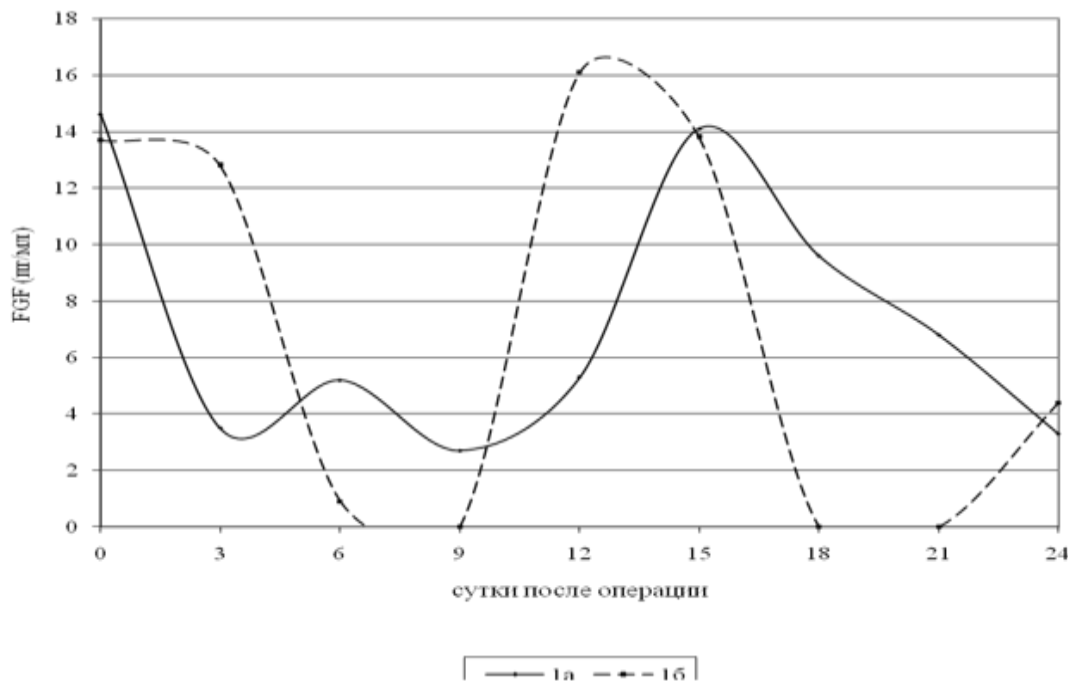
Относится к классу регуляторных пептидов – цитокинов, обладает сильным митогенным действием на различные клетки. **EGF** играет важную роль в регуляции обменных и восстановительных процессов. Специфически связывается с рецепторами на поверхности клеточных мембран, стимулирует таксис противовоспалительных клеток и дифференциацию восстанавливающихся, что способствует быстрому и качественному заживлению ран. Эпидермальный Фактор Роста улучшает рост клеток эпителия, эндотелия и фибробластов, улучшает пролиферацию тканей и хемотаксис клеток; уменьшает вероятность поражения инфекцией, рост рубцовых тканей, сокращает время заживления, период нетрудоспособности; восстанавливает нормальное функционирование тканей после повреждения.

Динамика изменения эпидермального фактора роста EGF в подгруппах 1а и 1б (I группа больных на фоне инъекции «Натрия нуклеоспермат»)



Фактор роста фибробластов (FGFb)

Основной фактор роста фибробластов относится к семейству FGF, состоящему как минимум из 19 охарактеризованных белков. Члены семейства FGF вовлечены во множество физиологических и патологических процессов. Различные субформы FGFb являются митогенами для клеток нейро-эктодермального и мезенхимального происхождения, потенциальными митогенами и стимуляторами ангиогенеза. FGFb необходим для развития и поддержания сосудистой системы, является ангиогенным фактором в процессе заживления ран, сердечно-сосудистых заболеваниях.



Динамика изменения основного фактора роста фибробластов FGF в подгруппах 1а и 1б (I группа больных на фоне инъекции «Натрия нуклеоспермат»)

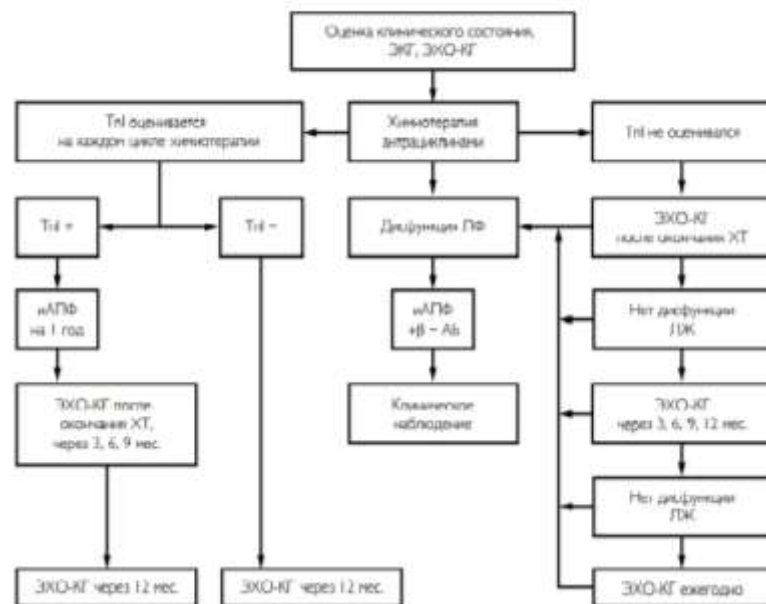
Кардиотоксичность

- Кардиотоксичность – термин, который включает в себя различные нежелательные явления, связанные с сердечно-сосудистой системой, на фоне лекарственной терапии онкологических больных и может развиваться как во время так и после ПХТ.
- Suter и Ewer :
 1. I тип препаратов – необратимая дисфункция миокарда за счет гибели кардиомиоцитов
 2. II тип препаратов – обратимая дисфункция миокардиоцитов, за счет митохондриальных и протеиновых повреждений.

Клиника:

- Дисфункция сердца и сердечная недостаточность
- Артериальная гипертензия
- Вазоспастическая и тромбоэмболическая ишемия
- Тромбоэмболия
- Аритмии и удлинение QT интервала

Рисунок 1. Алгоритм диагностики и лечения дисфункции ЛЖ на фоне терапии антрациклинами (рекомендации ESMO).



1- ЦЕНТРОВОЕ РАНДОМИЗИРОВАННОЕ ОТКРЫТОЕ
ИССЛЕДОВАНИЕ
(ПМГУ им. И.М. СЕЧЕНОВА - УКБ № 1)



2 группы пациентов (N=46):

1) Предоперационно ХТ(платина+ 5ФУ)+ ЛТ 40-45Гр

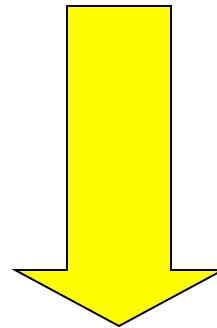


операция

2) Предоперационно ХТ 3-4 курса (ТРФ)



операция – наблюдение
ПХТ, ЛТ



ОБЪЕМ ОПЕРАТИВНОГО ВМЕШАТЕЛЬСТВА (R+\0)
ГИСТОЛОГИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА ПАТОМОРФОЗА ОПУХОЛИ
ОСЛОЖНЕНИЯ ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОГО ПЕРИОДА
ДЛИТЕЛЬНОСТЬ БЕЗРЕЦИДИВНОГО НАБЛЮДЕНИЯ
РЕАБИЛИТАЦИЯ

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ



	ДГТ+5ФУ+платина	TRF
Количество органосохранных операций	10\26	13\20
Осложнения	7,3%	4,5%
Лечебный патоморфоз	13\20	12\26
Рецидив заболевания	68%	29%

Анализируя начальные данные исследования следует, что оптимальной и высокоэффективной схемой комбинированного лечения плоскоклеточного рака слизистой полости рта и глотки в настоящее время следует рассматривать проведение предоперационной неоадьювантной ПХТ (схема TPF) 3-4 курса на фоне адекватной сопроводительной терапии, затем хирургическое вмешательство с морфологической оценкой лечебного патоморфоза опухоли и радикальности операции.

При высокой степени патоморфоза опухоли показана послеоперационная адьювантная ПХТ (TPF) 3-4 курсов.

При отсутствии патоморфоза - изменение тактики лечения, а при наличии неблагоприятных предикторов - решение вопроса о направленной ЛТ.

При отсутствии у пациента признаков рецидива и прогрессирования заболевания в течение и более 12 месяцев решение вопроса о полной реконструктивно-пластической и дентальной реабилитации пациента.

Данная тактика лечения рака полости рта и глотки дает шанс достичь более высоких показателей общей и безрецидивной выживаемости больных, при этом улучшая качество жизни путем расширения реконструктивно-пластических возможностей.

КЛИНИЧЕСКИЕ ПРИМЕРЫ

Пациент А., 56 лет

Диагноз: Рак левой боковой поверхности языка, T2N0M0, II ст.

Состояние после 3 курсов ПХТ по схеме TRF

- До лечения



- 1 курс пхт



- 2 курс пхт



- 3 курс пхт



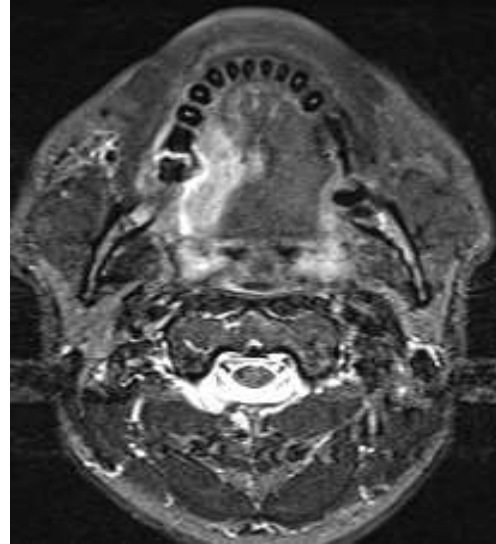


ПАЦИЕНТ Б., 35 ЛЕТ. ДИАГНОЗ: РАК ПРАВОЙ БОКОВОЙ ПОВЕРХНОСТИ ЯЗЫКА III ST T2N1M0.
3 КУРСА ПХТ (ТРФ). ГИСТОЛОГИЧЕСКОЕ ЗАКЛЮЧЕНИЕ: ПЛОСКОКЛЕТОЧНЫЙ РАК .
(ПАТОМОРФОЗ 2-3СТ).

ОПЕРАЦИЯ-СУБТОТАЛЬНАЯ РЕЗЕКЦИЯ ЯЗЫКА СПРАВА С ПЛАСТИКОЙ КОЖНО-МЫШЕЧНЫМ
ЛОСКУТОМ НА ПЕРЕДНИХ МЫШЦАХ ШЕИ, ШЕЙНАЯ ЛИМФАДЕНЭКТОМИЯ.

ПРОДОЛЖЕНИЕ ПХТ.

НАБЛЮДЕНИЕ 4 МЕСЯЦА- В ПРОЦЕССЕ ПХТ.



ПАЦИЕНТ Х., 60 ЛЕТ. ДИАГНОЗ: РАК РОТОГЛОТКИ Т3N2M0 4 СТ.

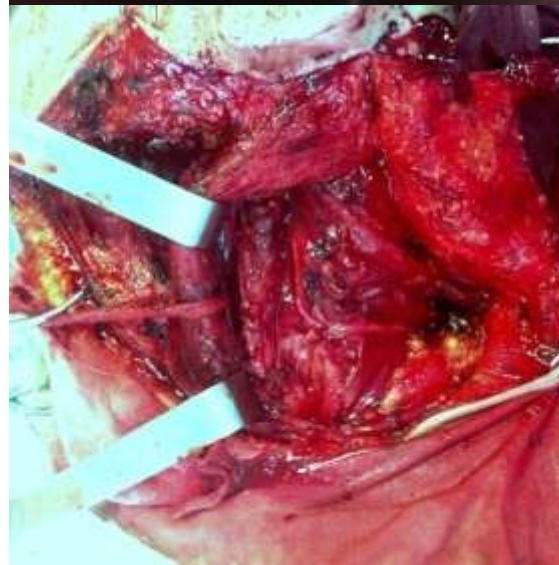
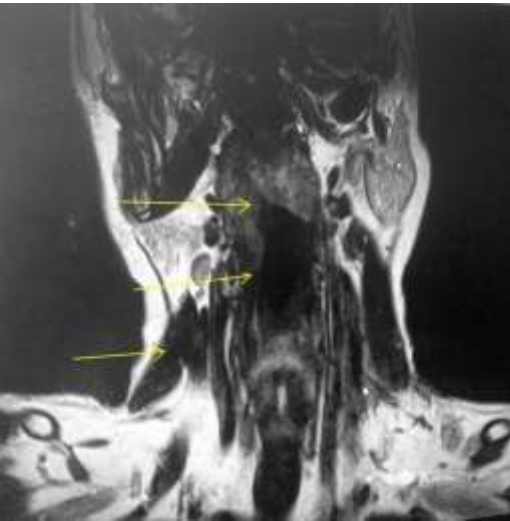
3 КУРСА ПХТ ТРФ.

ОПЕРАЦИЯ: РЕЗЕКЦИЯ БОКОВОЙ СТЕНКИ ГЛОТКИ СЛЕВА С ШЕЙНОЙ ЛИМФОДИССЕКЦИЕЙ.

ГИСТОЛОГИЧЕСКОЕ ЗАКЛЮЧЕНИЕ: ПЛОСКОКЛЕТОЧНЫЙ РАК.

ЛЕЧЕБНЫЙ ПАТОМОРФОЗ 3-4СТ.

ПРОДОЛЖЕНА ПХТ 4 КУРСА. НАБЛЮДЕНИЕ 1,5 Г-БЕЗ РЕЦИДИВА И МЕТАСТАЗОВ.



1курс

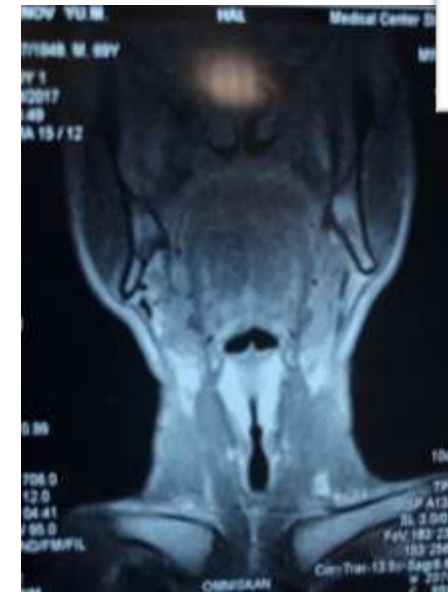
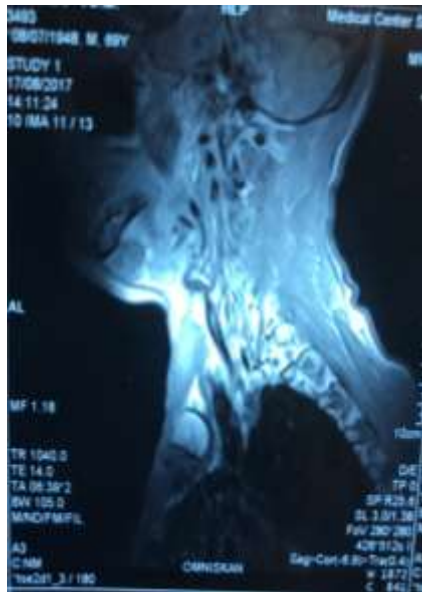


2курс

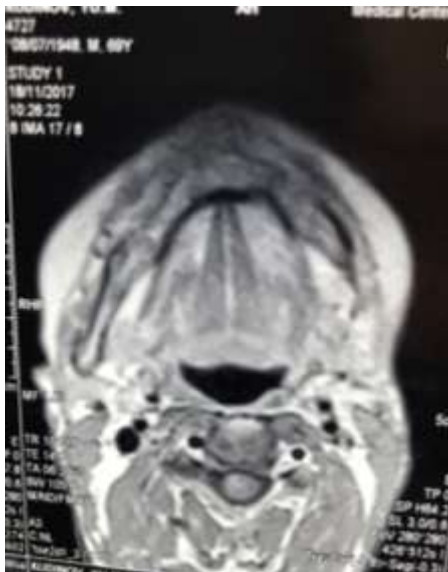


3 курс

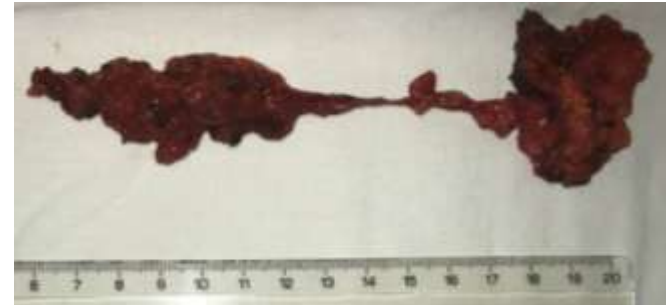




Август 2017 года (до ПХТ)



Ноябрь 2017 года (после 3 курсов ПХТ)





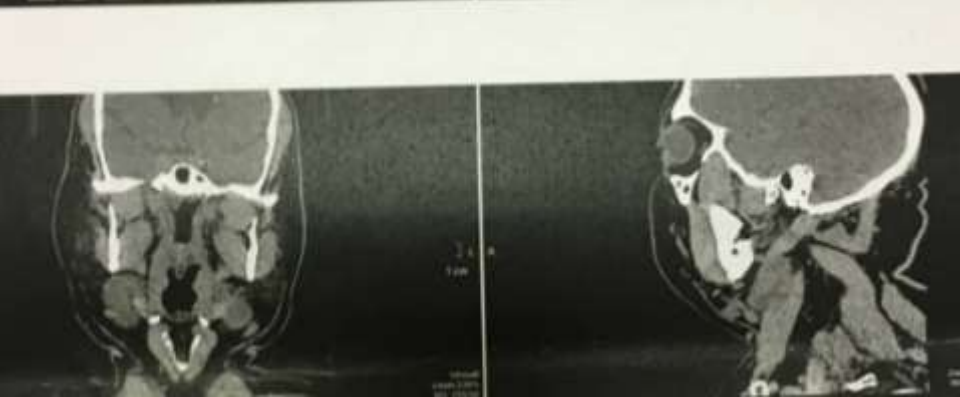
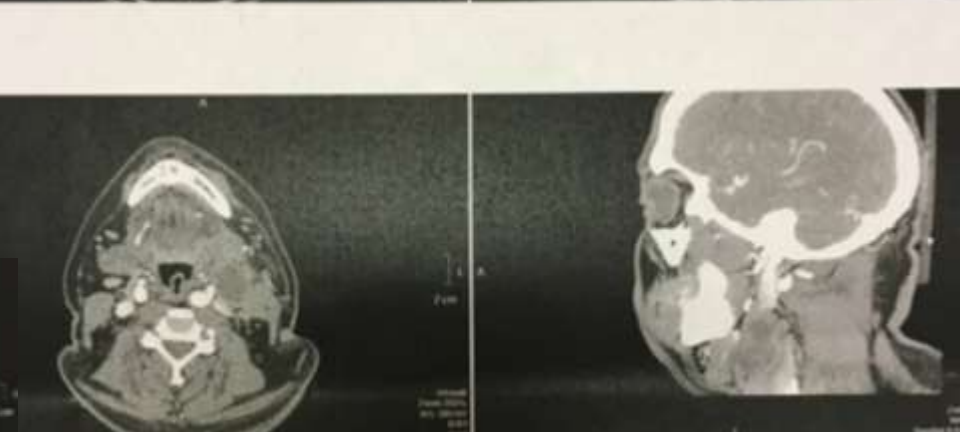
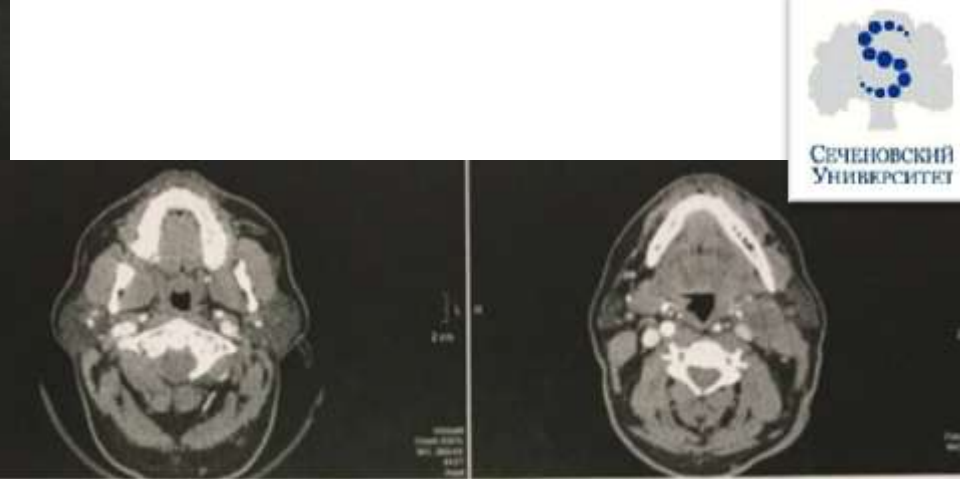
1 курс 18.08.2017-23.08.2017

2 курс 08.09.2017-13.09.2017

3 курс 05.10.2017-11.10.2017

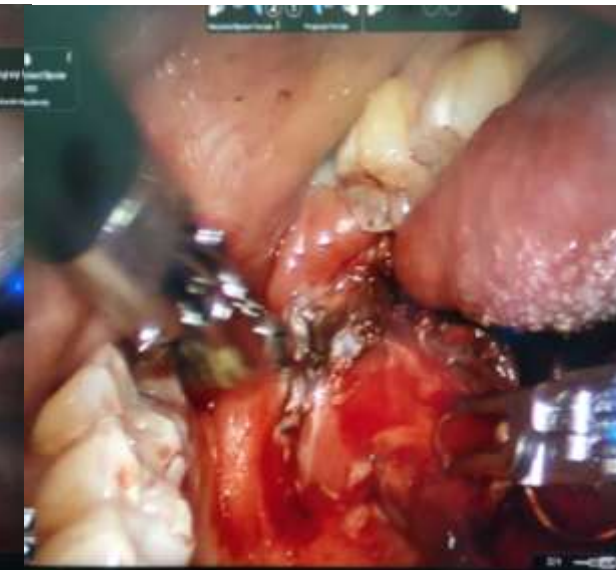
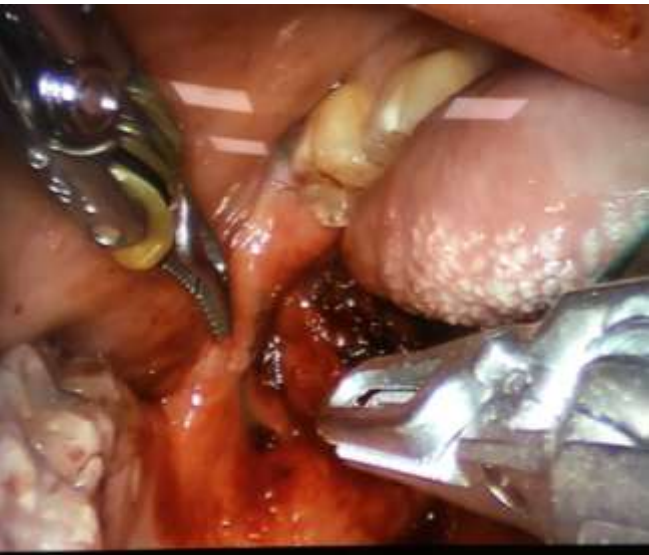


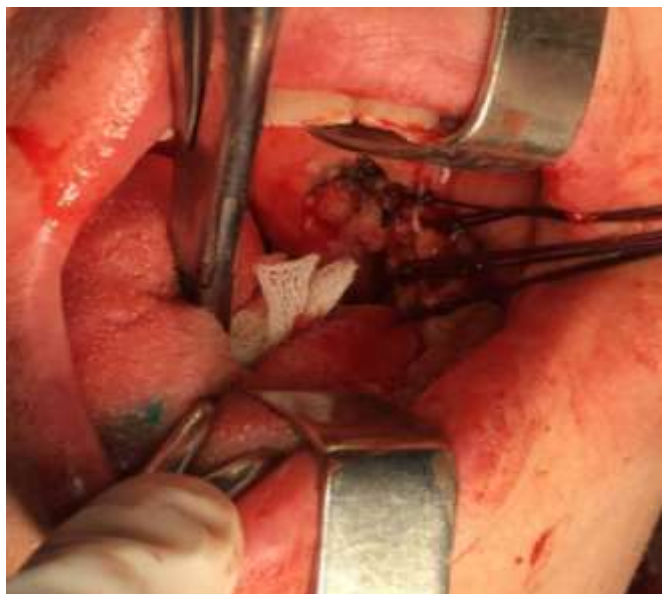
Гистологическое исследование № 3690 (биопсия левой небной миндалины) от 10.08.17. Участок фиброзированной основы с диффузной лимфоидноклеточной инфильтрацией и разрастанием высокодифференцированного плоскоклеточного рака.



В проекции среднего отдела левой челюстно-лицевой мышцы определяется структура с четкими и ровными контурами, размерами до 11,7x11x10 мм. В окологлоточном пространстве слева определяется образование овальной формы, с четкими, ровными контурами, размерами до 33,1x25,6x40,6 мм, неоднородной плотности, неоднородной структуры, в артериальную фазу неравномерно накапливает контраст. Выявленная структура интимно прилежит и оттесняет кпереди левую поднижнечелюстную слюнную железу, кзади - левую грудино-ключично-сосцевидную мышцу. Убедительных признаков прорастания не выявлено.



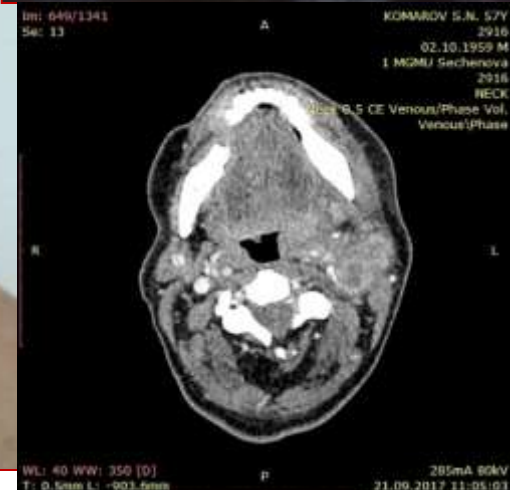
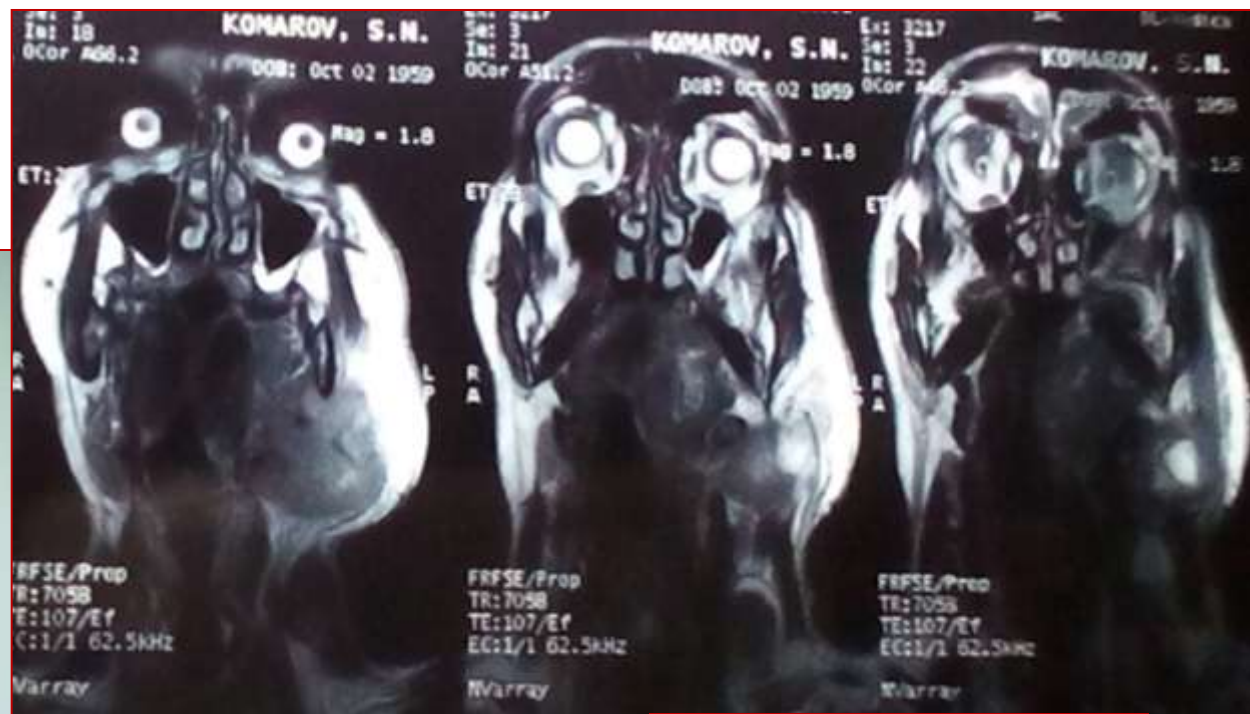


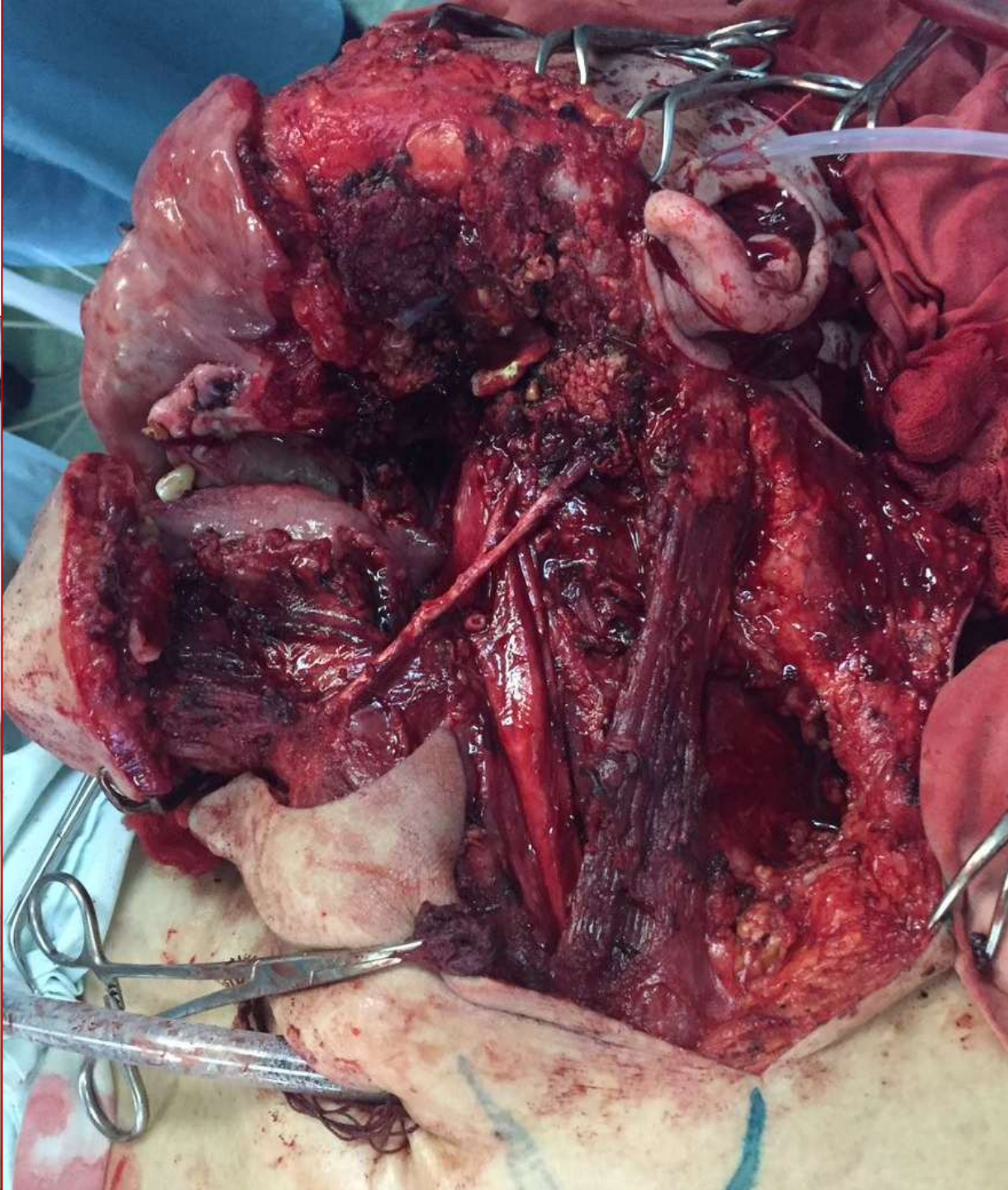


Макропрепарат



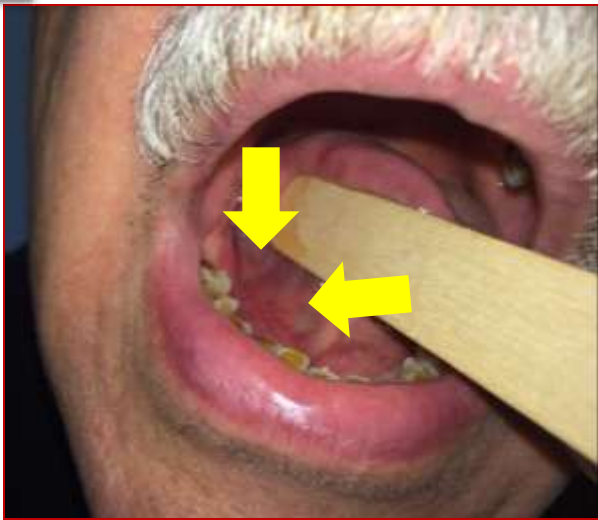
Гистологическое заключение: в лимфоузлах метастазы плоскоклеточного рака с лечебным патоморфозом 2ст. без выхода за пределы капсулы узла , в удаленной миндалине-патоморфоз 3-4ст.
Планируется продолжить ПХТ.







Патоморфоз опухоли 1-2ст.

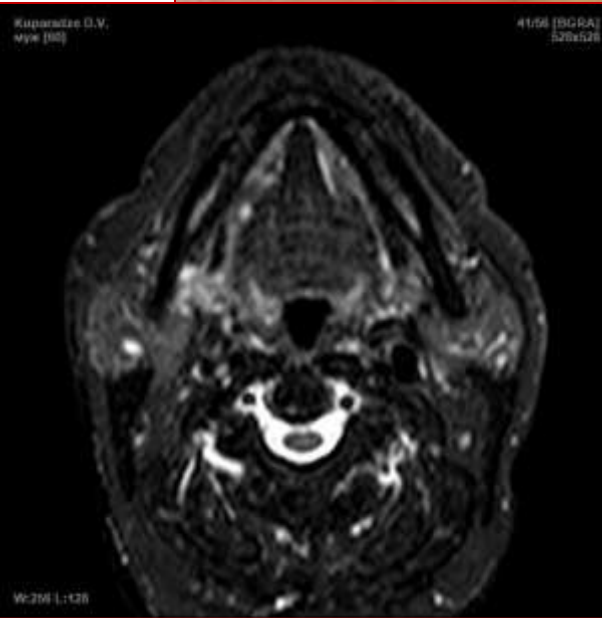


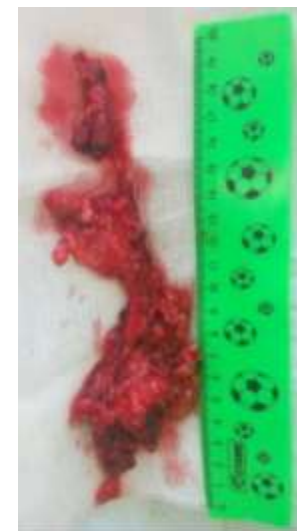
Курарадзе Д.В.
муж [60]

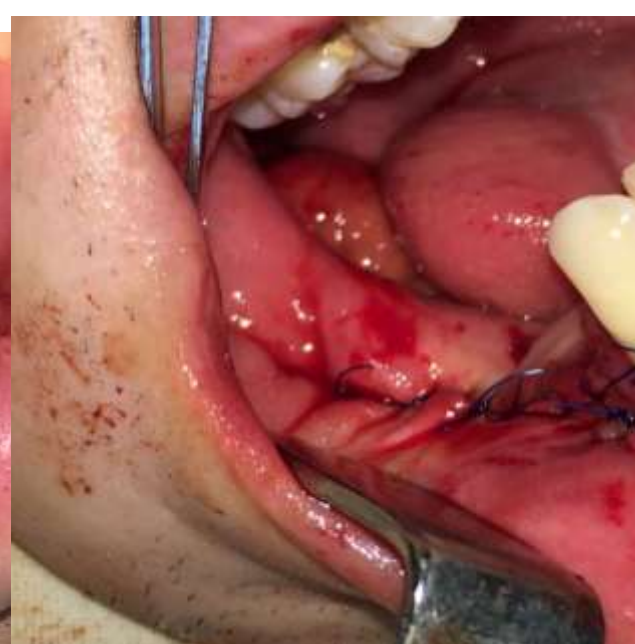
53/73 [BGRA]
256x256

Курарадзе Д.В.
муж [60]

41/56 [BGRA]
320x320







СПАСИБО ЗА ВНИМАНИЕ!



СЕЧЕНОВСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ



SECHENOV UNIVERSITY



СЕЧЕНОВСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ



SECHENOV UNIVERSITY



СЕЧЕНОВСКИЙ
УНИВЕРСИТЕТ



SECHENOV
UNIVERSITY



СЕЧЕНОВСКИЙ
УНИВЕРСИТЕТ



SECHENOV
UNIVERSITY

- Приглашаем принять участие в Международном междисциплинарном подходе в хирургии ГОЛОВЫ и ШЕИ
- www.headneckfdr.ru
- Журнал Голова и шея/Head & Neck Russian Journal
- Ждем на 7 Международном Конгрессе Хирургии Головы и Шеи V-2019г., Москва
- www.headneckcongress.ru
- www.esculap-med.ru – лекции, обучение, НМО