

На правах рукописи

ХАЗАРОВА ЕКАТЕРИНА ГЕОРГИЕВНА

**ТАКТИКА ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ С МЕСТНО-РАСПРОСТРАНЁННЫМ РАКОМ
КОЖИ НАРУЖНОГО УХА**

3.1.6. Онкология, лучевая терапия

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Москва – 2024

Работа выполнена в федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет) (ректор – академик РАН, доктор медицинских наук, профессор Глыбочко Петр Витальевич).

Научный руководитель:

Доктор медицинских наук, профессор РАН

Мудунов Али Мурадович

Официальные оппоненты:

Новожилова Елена Николаевна, доктор медицинских наук, заведующая отделением онкооториноларингологии государственного бюджетного учреждения здравоохранения города Москвы «Московская городская онкологическая больница № 62 Департамента здравоохранения города Москвы».

Решульский Сергей Сергеевич, доктор медицинских наук, заведующего онкологическим отделением опухолей головы и шеи федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр оториноларингологии Федерального медико-биологического агентства».

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита состоится «11» апреля 2024 года в 13-00 часов на заседании диссертационного совета 21.1.032.01, созданного на базе ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России по адресу: 115522, г. Москва, Каширское шоссе, д. 23.

С диссертацией можно ознакомиться в научной библиотеке ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России по адресу: 115522, г. Москва, Каширское шоссе, д. 24 и на сайте www.gonc.ru.

Автореферат разослан «.....» 2024 г.

Ученый секретарь
диссертационного совета
доктор медицинских наук, профессор

Кадагидзе Заира Григорьевна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы и степень ее разработанности

Злокачественные опухоли наружного уха являются крайне редкой патологией, составляют 0,2% всех злокачественных опухолей головы и шеи (Lovin B.D., 2019). В США ежегодно регистрируется около 300 случаев рака, локализованного в структурах уха (Andrea B., 2013; Lovin B.D., 2019), в России – до 200 случаев (Пачес А.И., 2013).

Злокачественные новообразования наружного уха отличаются агрессивным течением, с распространением на структуры среднего уха, височно-нижнечелюстной сустав, кости черепа, мозговые оболочки и головной мозг (Мудунов А.М., 2013). Большинство больных поступают в стационар с опухолевым процессом III—IV стадии, (III 31,1%, IV 42,2%) (Andrea B., 2013). По данным различных авторов 5-летняя общая выживаемость для опухолей T3 составляет 21-56 % (Chi F.L., 2011; Morita S., 2016), для опухолей T4 – от 0 до 37% (Chi F.L., 2011; Kunst H., 2008; Lobo D., 2008; Morita S., 2016; Ouaz K., 2013; Gidley P.W., 2010).

До середины 20-го века основным вариантом хирургического лечения злокачественных новообразований височной кости была мастоидэктомия, 5-летняя безрецидивная выживаемость составляла 17,1% (Prasad S.C., 1994). Во 2-й половине 20-го века авторами были разработаны варианты блоковых резекций височной кости: субтотальная (Parsons H., 1954), ограниченная каменной частью внутренней сонной артерии; латеральная, с удалением хрящевой и костной частей наружного слухового прохода на всём протяжении, с обязательным вскрытием полости среднего уха и удалением молоточка и наковальни (Conley J.J., 1960); тотальная, без сохранения внутренней сонной артерии (Graham M.D., 1984). Несмотря на расширение объёмов хирургических вмешательств, показатели выживаемости при распространённых опухолях (III, IV стадии) не превышали 25-30% (Paaske P.V., 1987). Комбинированное лечение (блоковая резекция височной кости с сохранением внутренней сонной артерии и частичным удалением вершины пирамиды с последующей лучевой терапией) привело к улучшению показателей по 5-летней выживаемости до 47% (Moffat D.A., 1997).

Авторами была продемонстрирована высокая вероятность нерадикальности субтотальной резекции височной кости для опухолей T4. Высокая частота случаев положительных гистологических краёв резекции (86%) значительно снижает выживаемость (до 50%) (Manolidis S., 1998). В настоящее время объём адекватного хирургического вмешательства является предметом споров. Некоторые хирурги являются сторонниками тотального удаления височной кости единым блоком (Иванов Д.С., 2018; Chi, F.L., 2011; Mazzoni A., 2016), при этом ссылаются на относительную безопасность методики тотальной резекции, низкие показатели частоты послеоперационных осложнений (33,3%) и летальности (14,3%) (Иванов Д.С., 2018).

Другие поддерживают поэтапное удаление крупной опухоли (Gidley P.W., 2018), создавая возможность сохранения жизненно важных нейроваскулярных структур с последующей лучевой терапией. Также существует дискуссия относительно целесообразности хирургического лечения в случае поражения твёрдой мозговой оболочки. Ряд авторов считают наличие поражения твёрдой мозговой оболочки противопоказанием к радикальной операции (Shiga K., 2011; Zanoletti E., 2014; Matoba, T., 2018).

В то же время самые лучшие результаты лечения пациентов с распространёнными опухолями уха были получены при комбинированном лечении (с последующей лучевой терапией), 5-летняя безрецидивная выживаемость составила 63% (Testa J.R., 1997).

Таким образом, до сих пор остаётся открытым вопрос объёма и показаний к хирургическому вмешательству и показаний к комбинированному лечению.

Цель исследования

Улучшить результаты лечения больных с местно-распространённым раком кожи наружного уха с использованием современных методик хирургического вмешательства и лучевой терапии.

Задачи исследования

1. Оценить отдалённые результаты лечения после хирургических вмешательств при местно-распространённом раке кожи наружного уха.
2. Оценить возможности современных хирургических вмешательств в лечении больных с местно-распространённым раком кожи наружного уха.
3. Определить основные показания к комбинированному лечению (операция + лучевая терапия).
4. Определить основные показания к хирургическому вмешательству при местно-распространённом раке кожи наружного уха на основе дополнительных методов обследования (КТ, МРТ).
5. Выявить прогностически неблагоприятные факторы и оценить их влияние на показатели выживаемости (общей, опухоль-специфической, безрецидивной).
6. Оценить качество жизни пациентов после проведённого радикального хирургического лечения с широким иссечением поражённых анатомических структур с пластикой образовавшихся дефектов основания черепа и мягких тканей.

Методология и методы исследования

Настоящее исследование основано на ретро- и проспективном анализе данных комплексного обследования и лечения 45 больных с местно-распространённым раком кожи

наружного уха, наблюдавшихся и получавших лечение в НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина Минздрава России в период с 1994г. по 2020г.

Распространённость опухолевого процесса оценивалась в соответствии с системой стадирования рака кожи TNM-8/AJCC, а также по системе стадирования предложенной группой авторов из University of Pittsburgh (Arriaga M. et al., 1990), учитывающей данные КТ- и МРТ- исследований. В данное исследование не вошёл ни один пациент с опухолью кожи, ограниченной областью ушной раковины. Поражение наружного слухового прохода явилось основным критерием минимальной распространённости опухолевого процесса у больных, включённых в научную работу. У всех пациентов с опухолью, первично локализованной на коже ушной раковины, имелось распространение злокачественного процесса в ушной канал.

Система стадирования рака кожи наружного уха (University of Pittsburgh):

T1 – опухоль ограничена наружным слуховым проходом и при этом нет поражения костных стенок или инфильтрации окружающих мягких тканей;

T2 – опухоль с минимальными признаками костной эрозии или инфильтрацией окружающих мягких тканей толщиной менее 0,5 см;

T3 – опухоль полностью разрушает костные стенки слухового прохода, инфильтрация окружающих мягких тканей менее 0,5 см, или опухоль проникает в полость среднего уха или ячейки сосцевидного отростка;

T4 – опухоль разрушает улитку, верхушку пирамиды височной кости, медиальную стенку среднего уха, канал сонной артерии, яремное отверстие или твердую мозговую оболочку или инфильтрация окружающих мягких тканей более 0,5 см или есть поражение лицевого нерва.

Общую, опухоль-специфическую выживаемость и выживаемость без прогрессирования пациентов оценивали по методу Kaplan-Meier, различия выживаемостей в группах определяли с помощью log-rank теста. Показатели выживаемости рассчитывали из реальных данных о длительности жизни каждого больного от начала лечения до момента завершения исследования или смерти (для общей выживаемости), прогрессирования (для выживаемости без прогрессирования).

Непрерывные переменные представляли как среднее значение + стандартное отклонение, качественные – в виде абсолютных значений и %. Достоверность различий между количественными показателями вычисляли по критерию t Стьюдента для нормально распределенных величин или по непараметрическому критерию Манна-Уитни. Для сравнения качественных параметров применяли точный критерий Фишера (в случае малых групп) и χ^2 . Различия считали значимыми при $p < 0,05$.

С использованием однофакторного и многофакторного регрессионных анализов по Коксу были оценены факторы, способные неблагоприятно влиять на показатели выживаемости. Качество жизни оценивали по опросникам EORTC QLQ-H&N35, EORTC QLQ-C30 и SF-36.

Научная новизна

Впервые на клиническом материале (45 пациентов), количественно соответствующем крайней редкости изучаемой патологии, проведена сравнительная оценка эффективности различных методов лечения больных с местно-распространённым раком кожи наружного уха.

Оценены возможности современных хирургических вмешательств в лечении больных с местно-распространённым раком кожи наружного уха.

Определены факторы, влияющие на прогноз заболевания.

Выполнен анализ диагностической значимости компьютерной и магнитно-резонансной томографии в оценке местной распространённости рака кожи наружного слухового прохода.

Проведён сравнительный анализ качества жизни пациентов с различными вариантами методов реконструкции пострезекционных дефектов основания черепа и мягких тканей.

Теоретическая и практическая значимость

Внедрение в практику здравоохранения результатов исследования способствует повышению эффективности лечения больных с местно-распространённым раком кожи наружного уха, повысит качество их жизни после радикальных хирургических вмешательств.

Внедрение чётких показаний к комбинированному лечению (операция + лучевая терапия), а также показаний к операции позволит повысить показатели по выживаемости больных с местно-распространённым раком кожи наружного уха.

На основании комплексного анализа данных изучены отдалённые результаты комбинированного и хирургического методов лечения пациентов с место-распространённым раком кожи наружного уха. Доказана целесообразность применения комбинированного метода лечения. Изучены отдалённые результаты лечения в зависимости от объёмов операций, доказана необходимость применения латеральной резекции пирамиды височной кости как минимального объёма хирургического вмешательства в случае диагностики у пациента рака 8 кожи наружного слухового прохода. Определены факторы, способные влиять на прогноз заболевания. Изучена диагностическая ценность компьютерной и магнитно-резонансной томографии в оценке местной распространённости злокачественной опухоли, локализованной в структурах уха.

Личный вклад

Автором самостоятельно выполнен анализ отечественной и зарубежной литературы по данной научной проблеме, изучена степень разработанности проблемы, на основании чего были

сформулированы цель и задачи исследования. Соискателем сформирована база данных, произведена обработка и статистический анализ ретроспективного и проспективного клинического материала с использованием современных статистических программ, которые позволили оценить отдалённые результаты лечения пациентов (общую, опухоль-специфическую выживаемости и выживаемость без прогрессирования). Автором изучены зарубежные публикации, посвящённые факторам прогноза, способным влиять на показатели выживаемости. На основании чего соискателем были выполнены однофакторный и многофакторный регрессионные анализы по Коксу и оценена прогностическая значимость каждого неблагоприятного фактора. Автором оформлена диссертационная работа и сформулированы выводы.

Соответствие паспорту специальности

Диссертация, выполненная Хазаровой Екатериной Георгиевной, соответствует паспорту специальности 3.1.6. Онкология, лучевая терапия («Медицинские науки») и направлению исследования п.4 «Дальнейшее развитие оперативных приемов с использованием всех достижений анестезиологии, реаниматологии и хирургии, направленных на лечение онкологических заболеваний».

Положения, выносимые на защиту

1. Комбинированное лечение (операция с последующей лучевой терапией) является методом выбора для пациентов с местно-распространённым раком кожи наружного уха.
2. Для больных раком кожи наружного слухового прохода минимальным объёмом хирургического вмешательства является латеральная резекция пирамиды височной кости.
3. Самостоятельное хирургическое вмешательство является недостаточным методом лечения больных с местно-распространённым раком кожи наружного уха.
4. Распространённость опухолевого процесса при раке кожи наружного слухового прохода в соответствии с Питтсбургской системой стадирования, учитывающей КТ и МРТ признаки поражения височной кости и соседних анатомических структур, является фактором, достоверно влияющим на отдаленные результаты лечения. В связи с этим КТ и МРТ являются обязательными методами лучевой диагностики таких больных.
5. Наиболее значимыми факторами неблагоприятного прогноза являются: положительный гистологический край резекции, признаки костной деструкции ветви нижней челюсти/скуловой кости, поражение лицевого нерва опухолью.
6. У больных с резекцией структур височной кости обязательным условием успешной реабилитации является замещение пострезекционного дефекта мягкотканым лоскутом.

Внедрение результатов исследования

Полученные данные используются и внедрены в клиническую практику ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России. Основные научные положения и рекомендации кандидатской диссертации внедрены в лечебный процесс отделения опухолей головы и шеи Клинического госпиталя Лапино «Мать и дитя» онкоцентра «Лапино-2» (акт внедрения № 198 от 08.02.2023г.). Полученные результаты используются для обучения студентов, клинических ординаторов и аспирантов, а также при повышении квалификации профессорско-преподавательского состава, внедрены в учебный процесс кафедры онкологии Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) (акт внедрения №197 от 08.02.2023г.).

Основные положения диссертации были доложены и обсуждены на научных конференциях: XI съезд онкологов и радиологов стран СНГ и Евразии (Казань, 24 апреля 2020г.); IV Международный форум онкологии и радиотерапии «For Life – 2021» (Москва, 23 сентября 2021г.); VIII ежегодный конгресс Российского общества специалистов по опухолям головы и шеи с международным участием (Москва, 26 марта 2022г.).

Апробация

Апробация диссертации состоялась 26 апреля 2023 г. на заседании кафедры онкологии Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), отделения хирургического No 10 (опухолей головы и шеи), отделения нейрохирургического (онкологического) НИИ клинической онкологии имени Академика РАН и РАМН Н.Н. Трапезникова, отделения радиотерапии НИИ клинической и экспериментальной радиологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России.

Публикации

По теме диссертации автором опубликовано 3 публикации в научных журналах, которые внесены в перечень рецензируемых изданий, рекомендованных ВАК при Минобрнауки России для опубликования основных результатов исследований, из них - 2 научные статьи.

Объём и структура работы

Диссертация изложена на 156 страницах, включает 41 таблицу и 59 рисунков. Работа состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследования, главы, посвящённой лучевой диагностике местно-распространённого рака кожи наружного уха, главы «Варианты хирургических вмешательств при местно-распространённом раке кожи наружного уха», результатов собственных исследований, заключения, выводов, практических

рекомендаций. Список литературы содержит 180 источников, из них 20 отечественных и 160 зарубежных.

СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИОННОЙ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования

Настоящее исследование основано на ретро- и проспективном анализе данных комплексного обследования и лечения 45 больных с местно-распространённым раком кожи наружного уха, наблюдавшихся и получавших лечение в НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина Минздрава России в период с 1994г. по 2020г.

В исследование включены 16 первичных больных (35,6%) и 29 рецидивных (64,4%). Возраст пациентов варьировал от 28 до 88 лет (средний возраст $59,6 \pm 13,7$ лет, медиана 63 года). Среди больных преобладали мужчины (57,8%, $n=26$), реже встречались женщины (42,2%, $n=19$), соотношение мужчин и женщин - 1,37:1.

Больше чем в половине случаев гистологически верифицирован плоскоклеточный рак (66,7%), реже встречался базальноклеточный рак (26,7%), очень редко – аденокистозный (6,6%).

В зависимости от вида проведённого лечения все больные были разделены на 3 группы (Таблица 1).

Таблица 1 – Распределение больных по виду проведённого лечения

Критерий сТ по Питтбургской системе	Группа лечения							
	Комбинированное /комплексное (1)		Хирургическое (2)		Другое (3)		Всего	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
сТ1	1	6,7	1	5,6	4	33,3	6	13,3
сТ2	8	53,3	7	38,9	4	33,3	19	42,2
сТ3	4	26,7	4	22,2	1	8,3	9	20
сТ4	2	13,3	6	33,3	3	25	11	24,5
Всего:	15	33,3	18	40	12	26,7	45	100

1 (основную) группу (33,3%, $n=15$) составили пациенты, получившие комбинированное/комплексное лечение, которое в обязательном порядке включало в себя субтотальную либо латеральную резекцию височной кости, либо неполную латеральную

резекцию (резекцию хрящевой части наружного слухового прохода без резекции его костной части) с последующей лучевой/химиолучевой терапией (СОД от 60 Гр на область первичной опухоли (на фоне введения цисплатина 100 мг/м² 1 раз в 3 недели в случае комплексного лечения).

Больные, получившие только хирургическое лечение в объёме субтотальной, латеральной резекции пирамиды височной кости, либо неполной латеральной резекции, отнесены ко 2 группе (40,0%, n=18).

3 группа (26,7%, n=12) была представлена пациентами, которым НЕ выполнялись резекции височной кости (другое).

Лечение для 3 группы (другое) предполагало собой 1 из приведённых методов: криодеструкцию, лазерную деструкцию, фотодинамическую терапию, лучевую терапию (ЛТ) либо химиолучевое лечение (ХЛТ).

Больные с незначительной распространённостью опухолевого процесса (сТ1, некоторые сТ2) преимущественно получали консервативное лечение (Таблица 1). Пациентам с опухолями Т2 (с минимальными признаками костной эрозии наружного слухового прохода), Т3 в обязательном порядке выполнялись резекции височной кости различного объёма. При распространённости опухолевого процесса Т4 по Питтсбургской системе решение о целесообразности агрессивного хирургического вмешательства принималось индивидуально в каждом конкретном случае, с учётом всех нюансов поражения анатомически значимых структур височной кости по данным КТ и МРТ. Лицевой паралич, распространение опухоли на медиальную стенку барабанной полости, инфильтрация окружающих мягких тканей более 0,5 см, не считались противопоказаниями к операции, таким больным выполнялась субтотальная резекция височной кости. В случае разрушения опухолью улитки, верхушки пирамиды височной кости, костного канала внутренней сонной артерии, твёрдой мозговой оболочки проводилось паллиативное лечение (химиолучевая терапия, либо самостоятельная химиотерапия). Что касается поражения опухолью яремного отверстия, данный рентгенологический критерий, как правило, не являлся самостоятельным, а сопровождался другими вышеописанными изменениями, являющимися, на наш взгляд, противопоказаниями к операции.

Различия по количеству первичных и рецидивных пациентов в 1 и 2 группах (комбинированное/комплексное и хирургическое) были статистически значимыми (Таблица 2). Первичные больные чаще получали комбинированное/комплексное лечение, а рецидивные – хирургическое лечение. 33 пациента (73,3%) были прооперированы.

В исследовании были представлены 3 варианта объёмов оперативных вмешательств.

Таблица 2 – Распределение первичных и рецидивных больных в группах по виду лечения

Группа лечения	Вид лечения					
	Первичные (n=16)		Рецидивные (n=29)		Всего (n=45)	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Комбинированное/ комплексное (n=15)	10	62,5	5	17,2*	15	33,3
Хирургическое (n=18)	1	6,3	17	58,6*	18	40,0
Другое (n=12)	5	31,2	7	24,1	12	26,7

*статистически значимые различия по сравнению с первичными пациентами, $p < 0,05$, ($p = 0,003$ и $0,0005$)

Неполная латеральная резекция (n=6, 18,2%) предполагала выполнение изолированной резекции хрящевой части наружного слухового прохода, без резекции его костной части. Латеральная резекция (n=11, 33,3%) пирамиды височной кости сопровождалась удалением хрящевой и костной частей наружного слухового прохода на всём протяжении с обязательным вскрытием полости среднего уха и удалением молоточка и наковальни. Анатомическими границами латеральной резекции являлись: нижняя - подвисочная ямка, верхняя – эпитимпанум и скуловой отросток, передняя – капсула височно-нижнечелюстного сустава, медиальная – медиальная стенка барабанной полости. Субтотальная резекция височной кости (n=16, 48,5%) дополнительно сопровождалась удалением всех ячеек сосцевидного отростка до границы с сигмовидным синусом. Анатомическими границами субтотальной резекции являлись: нижняя – луковица внутренней яремной вены, верхняя – твёрдая мозговая оболочка средней черепной ямки, задняя – твёрдая мозговая оболочка задней черепной ямки и сигмовидный синус, передняя – костный канал внутренней сонной артерии.

Объём операции определялся распространённостью опухоли по Питтсбургской системе стадирования. Для опухолей T1 выполнялась латеральная, либо неполная латеральная резекция. Для опухолей T2 решение об объёме операции принималось индивидуально в каждом конкретном случае в зависимости от близости опухоли к барабанной перепонке, степени эрозии костной части наружного слухового прохода, степени инфильтрации окружающих мягких тканей. Для случаев опухолевого поражения кожи наружного слухового прохода с пролабированием барабанной перепонки в полость среднего уха (по данным КТ) без достоверных сведений о поражении слуховых косточек, выполнялась субтотальная резекция височной кости. Для опухолей T3, T4 чаще выполнялась субтотальная резекция (Таблица 3).

Таблица 3 – Распределение больных в зависимости от распространённости опухолевого процесса и объёма операции на височной кости

Вид операции	Распространённость опухоли по Питтсбургской системе									
	T1		T2		T3		T4		Всего	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
1-латеральная резекция	1	50,0	6	40,0	3	37,5	1	12,5	11	33,3
2-субтотальная резекция	0	0	6	40,0	5	62,5	5	62,5	16	48,5
3-неполная латеральная	1	50,0	3	20,0	0	0	2	25,0	6	18,2
Всего:	2	6,1	15	45,5	8	24,2	8	24,2	33	100

В случаях латерального и субтотального способов резекции пирамиды височной кости первым этапом выполнялось удаление опухоли мягких тканей с включением резецированной ушной раковины, хрящевой части наружного слухового прохода. Далее с помощью бора осуществлялась поэтапная резекция височной кости, при этом препарат удалялся в пределах здоровых тканей. Такую хирургическую тактику можно считать безопасной, при этом объём удаляемых тканей соответствовал общепринятому объёму макропрепарата в случае классической блок-резекции пирамиды височной кости. Ряд авторов одобряют такую методику (Kinney S.E., 1989; Shih L., 1990; Donald P.J., 1998), указывая на то, что о распространённости опухоли лучше всего можно судить интраоперационно. Следует отметить, что для латерального и субтотального способов резекций часто оценить края резекции макропрепарата не представлялось возможным, поскольку выполнялась не истинная блоковая резекция, поэтому нами производилась гистологическая оценка биоптата мягких тканей из области послеоперационного дефекта. Лучевая терапия проведена 17 пациентам (37,8%). Лучевая терапия чаще всего применялась в составе комбинированного способа лечения (58,8%, n=10), 3 пациента (17,6%) получили лучевую терапию в СОД 60 Гр в составе комплексного лечения (на фоне введения цисплатина 100 мг/м² 1 раз в 3 недели). Больным, получившим лечение в период с 1994г. по 2012г. дистанционная лучевая терапия проводилась на гамма-установках Рокус-АМ, с 2013 стал использоваться линейный ускоритель электронов «Clinac – 2100С» (энергии тормозного излучения больших энергий 6; 18 МэВ, ускоренных электронов 6;9;12;16; 20 МэВ). Облучали в режиме традиционного фракционирования с разовой очаговой дозой (РОД) 2 Гр 5 раз в неделю.

Результаты исследования

Нами были оценены отдалённые результаты лечения для всех пациентов (n=45), (Таблица 4). Прогрессирование заболевания зарегистрировано у 23 больных (51,1%), 22

пациента (48,8%) умерли в связи с основным диагнозом, 11,1% (n=5) умерли от иных причин. Основными видами прогрессирования были: местный рецидив (51,1%, n=23) и местный рецидив в сочетании с отдалёнными метастазами в лёгкие (4,4%, n=2). Пациенты, у которых реализовались отдалённые метастазы, получили только хирургическое лечение и отнесены ко 2 группе. Только 2 пациента (4,4%) живы с проявлениями основного заболевания. У 1 из них изначально был диагностирован аденокистозный рак кожи наружного слухового прохода (T2N0M0), этому больному была выполнена субтотальная резекция височной кости. Отдалённые метастазы в лёгкие реализовались через 51,1 мес. У 2 больного изначально был диагностирован плоскоклеточный рак кожи наружного слухового прохода (T4N0M0), хирургическое вмешательство ограничилось неполной латеральной резекцией. Отдалённые мтс реализовались через 19,6 мес. Операции в отношении регионарных лимфоколлекторов обоим пациентам выполнены не были.

Таблица 4 - Отдаленные результаты лечения общей группы больных (n=45)

	Абс. число	%
Прогрессирование	23	51,1
Локальный рецидив	23	51,1
Регионарные мтс	0	0
Отдалённые мтс	2	4,4
Умерли	27	60
Умерли от рака	22	48,8
Умерли от иных причин	5	11,1
Живы с проявлениями основного заболевания	2	4,4
Общее число больных	45	100

В нашем исследовании только 2 пациента (4,4%) живы с проявлениями основного заболевания. 1 из них получил комбинированное лечение (субтотальную резекцию височной кости с последующей ЛТ) по поводу плоскоклеточного рака кожи наружного слухового прохода (T3N0M0). Выживаемость без признаков прогрессирования для этого больного составила 12,9 мес. Вид прогрессирования – локальный рецидив в области кожи височной области, по поводу чего пациенту выполнено повторное хирургическое вмешательство в объёме удаления рецидивной опухоли. Гистологические края резекции – отрицательные. 2 больной отнесён ко 2 группе лечения, оперирован в объёме субтотальной резекции височной кости по поводу базальноклеточного рака кожи наружного слухового прохода (T3N0M0). Выживаемость без признаков прогрессирования для этого пациента составила 46,2 мес. Вид

прогрессирования – локальный рецидив с интракраниальным опухолевым компонентом, назначена паллиативная ХЛТ. Пациент жив с проявлениями основного заболевания в течение 6,9 мес. Нами были оценены отдалённые результаты лечения для всех пациентов, которым выполнялись резекции височной кости различного объёма (1 и 2 группы, n=33). Выявлено, что за время наблюдения среди прооперированных больных смертность от иных причин составила 12,1% (n=4), смертность от рака – 33,3% (n=11), прогрессирование заболевания зарегистрировано у 39,4% больных (n=13). Общая 5-летняя выживаемость составила 52,8±10,1% (медиана 59,8 мес.), опухоль-специфическая - 59,3±10,6% (медиана не достигнута), 5-летняя выживаемость без признаков прогрессирования 50,2±14,0% (медиана 59,2 мес.) Смертность от рака минимальна в группе комбинированного/комплексного лечения (Таблица 5). Различия достоверны как с хирургической группой (p=0,03), так и с пациентами 3 группы (консервативное лечение) (p=0,0004). Также достоверны различия в частоте прогрессирования (p=0,041 и 0,0016 соответственно). Различия в смертности от рака и частоте прогрессирования между пациентами, получившими только хирургическое лечение и группой «другое», не достигают уровня статистической значимости.

Таблица 5 - Отдаленные результаты лечения в зависимости от вида лечения

Отдаленные результаты	Вид лечения					
	Комбинированное/ комплексное (n=15) 1 группа		Хирургическое (n=18) 2 группа		Другое (n=12) 3 группа	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Смертность	5	33,3*	10	55,6*	12	100
Смертность от рака	2	13,3	9	50,0+	10	83,3+
Прогрессирование	3	20,0	10	55,6+	10	83,3+

*достоверные различия по сравнению с группой другого лечения, p<0,05;

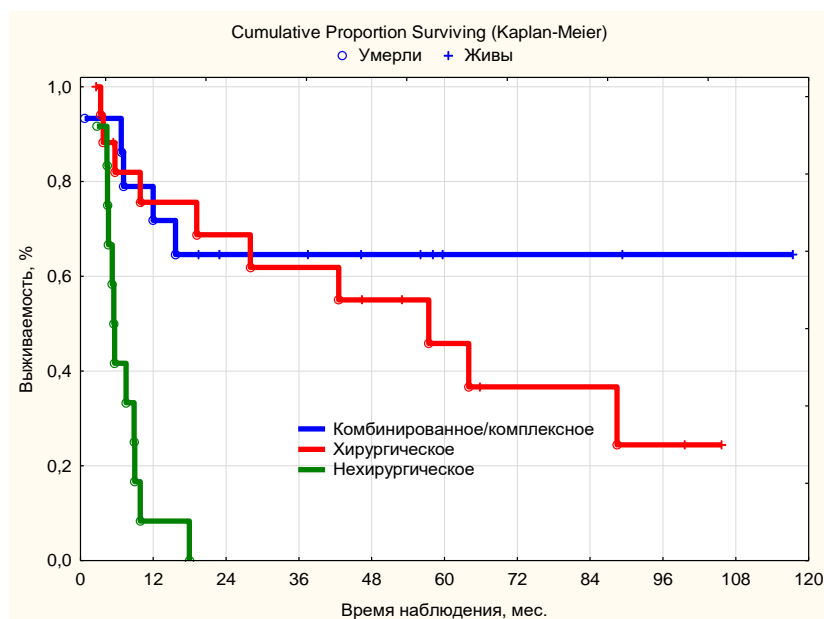
+достоверные различия по сравнению с комбинированным/комплексным лечением, p<0,05

При оценке показателей выживаемости в группах при распределении больных по виду лечения лучшие результаты продемонстрировала 1 группа (комбинированного/комплексного лечения), в которой 5-летняя выживаемость без признаков прогрессирования (БПП) достигла 73,8±13,1% (Таблица 6), 5-летняя опухоль-специфическая выживаемость (ОС) 82,5±11,3%, 5-летняя общая выживаемость (Общая) 64,6±12,8%. Эти же показатели для 2 группы (хирургического лечения) составили: 40,4±13,0%, 45,8±13,5%, 45,8±13,5% соответственно. Худшие показатели выживаемости отмечены в 3 группе лечения (консервативное), медиана выживаемости без признаков прогрессирования (БПП) составила 4,5 месяца.

Таблица 6 – Выживаемость в группах при распределении больных по виду лечения

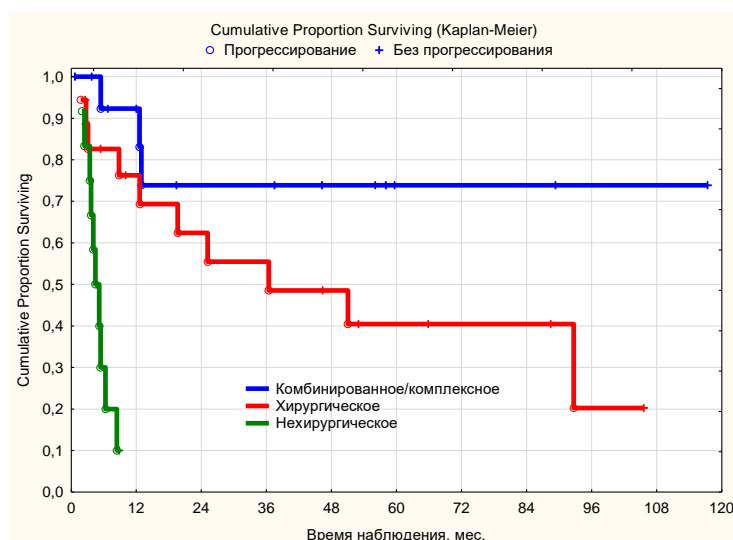
Выживаемость (%±δ)	Вид лечения								
	Комбинированное/комплексное (n=15)			Хирургическое (n=18)			Другое (n=12)		
	Общая	ОС	БПП	Общая	ОС	БПП	Общая	ОС	БПП
1-летняя	79,0±10,8	91,7±8,0	92,3±7,4	75,6±10,6	75,6±10,6	76,3±10,4	8,3±8,0	12,5±11,3	–
3-летняя	64,6±12,8	82,5±11,3	73,8±13,1	61,9±12,4	61,9±12,4	55,5±12,7	–	–	–
5-летняя	64,6±12,8	82,5±11,3	73,8±13,1	45,8±13,5	45,8±13,5	40,4±13,0	–	–	–
Медиана	Не достигнута	Не достигнута	Не достигнута	50,7 мес.	50,7 мес.	34,1 мес.	5,5 мес.	5,6 мес.	4,5 мес.

На рисунках 1, 2, 3 представлены графики выживаемостей при распределении больных по виду лечения, различия достоверны ($p < 0,05$).



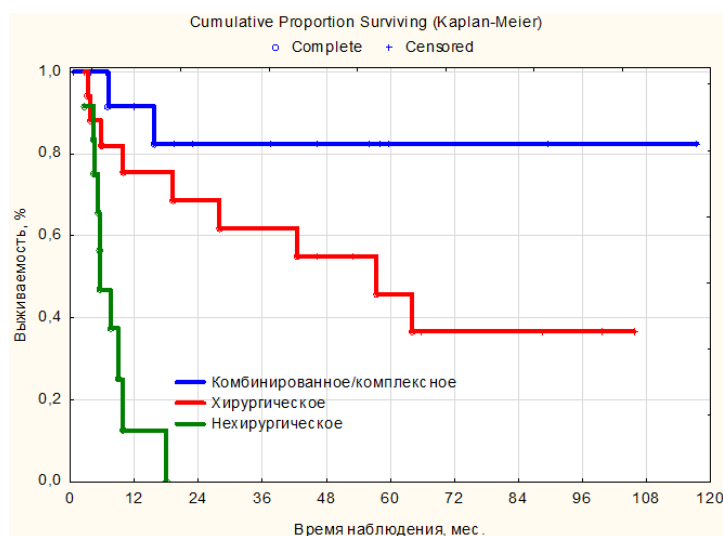
Синий цвет – 1 группа (комбинированное/комплексное лечение), красный – 2 группа (хирургическое лечение), зеленый – 3 группа (другое лечение)

Рисунок 1 – Общая выживаемость в группах при распределении больных по виду лечения, $p=0,0007$



Синий цвет – 1 группа (комбинированное/комплексное лечение), красный – 2 группа (хирургическое лечение), зеленый – 3 группа (другое)

Рисунок 2 – Выживаемость без признаков прогрессирования в группах при распределении больных по виду лечения, $p=0,0004$



. Синий цвет – 1 группа (комбинированное/комплексное лечение), красный – 2 группа (хирургическое лечение), зеленый – 3 группа (другое)

Рисунок 3 – Опухоль-специфическая выживаемость в группах при распределении больных по виду лечения, $p=0,00041$

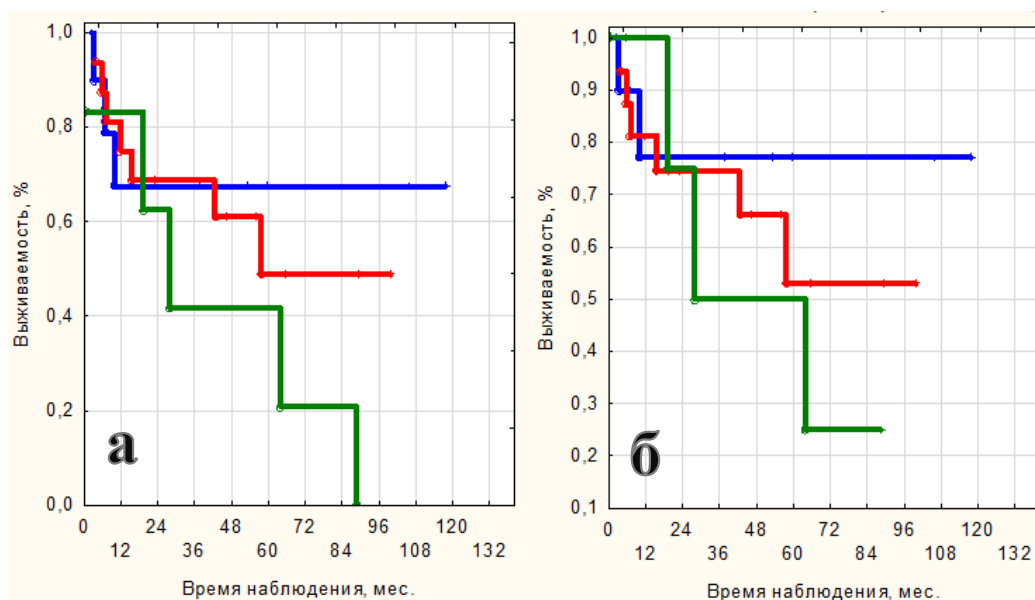
Оценены отдалённые результаты лечения в зависимости от объёмов оперативных вмешательств (Таблица 7). Смертность после латеральной резекции самая низкая, достоверно ниже, чем после неполной латеральной ($p=0,043$). Смертность от рака и прогрессирование после латеральной резекции также регистрировали реже, но различия недостоверны. Различия выживаемостей также недостоверны.

Таблица 7 - Отдаленные результаты лечения в зависимости от объёмов операций

Отдаленные результаты	Вид операции					
	Латеральная резекция (n=11)		Субтотальная резекция (n=16)		Неполная латеральная резекция (n=6)	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Смертность	3	27,3	7	43,8	5	83,3*
Смертность от рака	2	18,2	6	37,5	3	50,0
Прогрессирование	2	18,2	8	50,0	3	50,0
5-летняя выживаемость						
Общая	67,5± 15,5%(медиана не достигнута)		48,9± 14,8% (медиана 56,1 мес.)		41,7± 22,2% (медиана 24,5 мес.)	
Опухоль-специфическая	77,1±14,4% (медиана не достигнута)		53,0±15,5% (медиана не достигнута)		50,0±25,0% (медиана 63,9 мес.)	
Без прогрессирования	77,1±14,4% (медиана не достигнута)		50,2± 14,0% (медиана 51,2 мес.)		25,0± 21,7% (медиана 25,1 мес.)	

*достоверные различия по сравнению с латеральной резекцией, $p < 0,05$. Смертность $p = 0,043$

Графики выживаемостей в зависимости от объёмов оперативных вмешательств представлены на рисунке 4.



Синий цвет – латеральная резекция пирамиды височной кости, красный – субтотальная резекция, зелёный – неполная латеральная резекция

Рисунок 4 - Общая (а) и опухоль-специфическая (б) выживаемости в группах в зависимости от объёмов оперативных вмешательств. Различия недостоверны ($p > 0,1$)

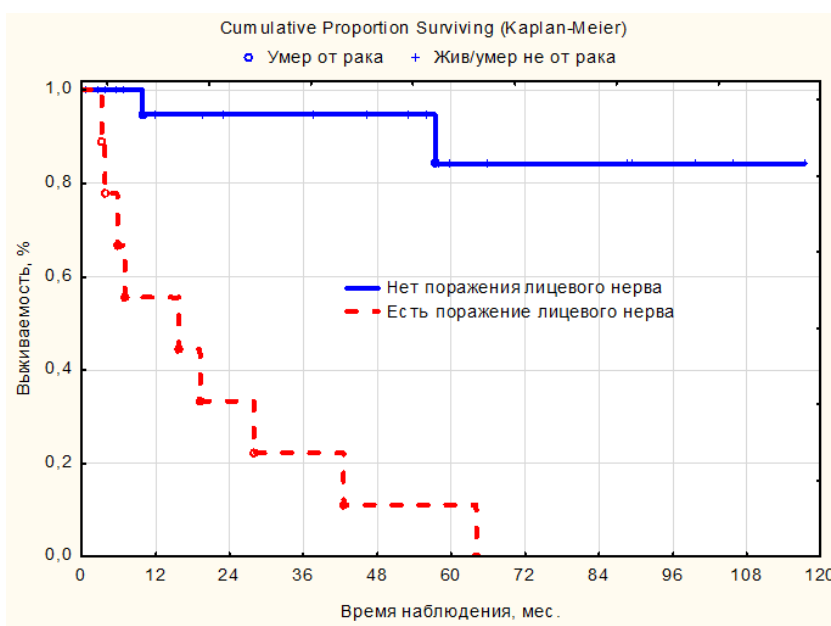
Мы оценили значимость факторов, способных влиять на показатели выживаемости больных с местно-распространённым раком кожи наружного уха. По данным однофакторного регрессионного анализа по Коксу для всех пациентов факт операции (резекции височной кости любого объёма) оказался важным прогностически благоприятным фактором, способным влиять на все виды выживаемости (для общей выживаемости: $p=0,00002$, $HR=0,135$; для выживаемости без признаков прогрессирования: $p=0,00007$, $HR=0,1$; для опухоль-специфической выживаемости: $p=0,00004$, $HR=0,11$).

Для оценки диагностической значимости Питтсбургской системы стадирования в однофакторном регрессионном анализе по Коксу (для оперированных пациентов 1 и 2 групп) мы учли распространённость опухоли по системе стадирования University of Pittsburgh в клинической и патоморфологической классификациях (сT1/сT2/сT3/сT4 и pT1/pT2/pT3/pT4). Выявлено, что этот фактор способен влиять на все виды выживаемости (сT University of Pittsburgh – $p=0,029$, $HR=1,96$ для общей выживаемости; $p=0,0015$, $HR=4,25$ – для опухоль-специфической выживаемости; $p=0,00069$, $HR=4,76$ – для выживаемости без прогрессирования. pT University of Pittsburgh – $p=0,033$, $HR=2,09$ – для общей выживаемости; $p=0,0011$, $HR=7,26$ – для опухоль-специфической выживаемости, $p=0,00058$, $HR=8,32$ – для выживаемости без прогрессирования).

Факторы, значимые при однофакторном анализе (для оперированных пациентов 1 и 2 групп), были включены в многофакторный регрессионный анализ, выполненный методом пошагового включения. В результате многофакторного регрессионного анализа по Коксу выявлены независимые факторы, значимо влияющие на выживаемость. Положительный гистологический край резекции повышает риск смерти пациента в 10,6 раз ($Exp(B)=10,611$), наличие признаков костной деструкции ветви нижней челюсти/скуловой кости повышает риск смерти в 4,6 раз ($Exp(B)=4,65$). Поражение лицевого нерва оказалось самым неблагоприятным фактором, снижающим опухоль-специфическую выживаемость, наличие этого фактора в 19 раз повышает риск смерти в связи с основным заболеванием, $Exp(B)=19,146$. Положительный гистологический край резекции ($p=0,0001$, $HR=10,611$, 95% CI 3,058–36,820 – для общей выживаемости), признаки костной деструкции ветви нижней челюсти/скуловой кости ($p=0,027$, $HR=4,65$, 95% CI 1,193–18,116 – для общей выживаемости), поражение лицевого нерва опухолью ($p=0,0001$, $HR=19,146$, 95% CI 4,056–90,388 – для опухоль-специфической выживаемости). Все оперированные пациенты (1 и 2 группы) с поражением лицевого нерва ($n=9$) умерли от рака. Отдалённые результаты лечения в зависимости от наличия поражения лицевого нерва представлены в таблице 8 и на рисунке 5.

Таблица 8 - Отдалённые результаты лечения в зависимости от наличия поражения лицевого нерва

Отдаленные результаты	Поражение лицевого нерва				P
	Нет (n=24)		Есть (n=9)		
	Абс.	%	Абс.	%	
Смертность	6	25,0	9	100,0	0,0001
Смертность от рака	2	8,3	9	100,0	0,00001
Прогрессирование	4	16,7	9	100,0	0,00001
5-летняя выживаемость					
Общая	72,2± 11,4% (медиана не достигнута)		11,1± 10,5% (медиана 11,4 мес.)		0,0004
Опухоль-специфическая	84,2±10,9% (медиана не достигнута)		11,1± 10,5% (медиана 11,4 мес.)		0,000001
Без прогрессирования	80,7±10,3% (медиана не достигнута)		0% (медиана 9,0 мес.)		0,00001



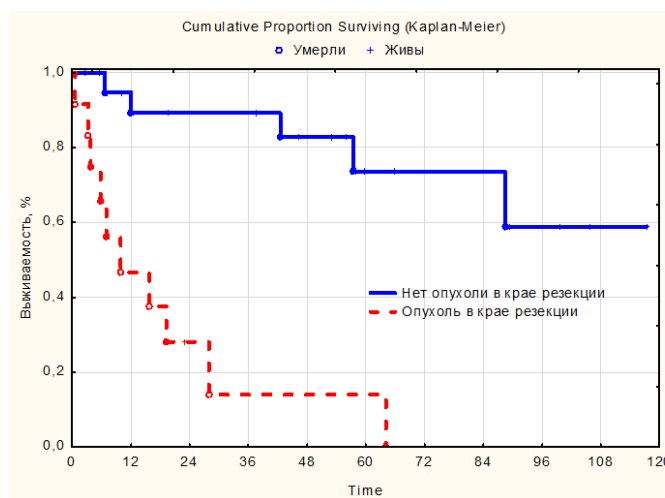
Синий цвет – поражения лицевого нерва нет, красный пунктир – есть поражение лицевого нерва

Рисунок 5 - Графическое представление влияния поражения лицевого нерва на опухоль-специфическую выживаемость, $p=0,000001$

Отдалённые результаты лечения в зависимости от наличия опухолевых клеток в крае резекции представлены в таблице 9 и на рисунке 6.

Таблица 9 - Отдаленные результаты лечения в зависимости от наличия опухоли в крае резекции

Отдаленные результаты	Опухоль в крае резекции				p
	нет (n=21)		есть (n=12)		
	Абс.	%	абс.	%	
Смертность	5	23,8	10	83,3	0,0014
Смертность от рака	2	9,5	9	75,0	0,0002
Прогрессирование	3	14,3	10	83,3	0,0002
5-летняя выживаемость					
Общая	73,6± 11,9% (медиана не достигнута)		14,1± 12,1% (медиана 8,9 мес.)		0,0002
Опухоль-специфическая	82,5± 11,5% (медиана не достигнута)		15,3± 13,1% (медиана 10,5 мес.)		0,00003
Без прогрессирования	84,8± 10,0% (медиана не достигнута)		0% (медиана 9,5 мес.)		0,00001



Синий цвет – отрицательный гистологический край резекции, красный пунктир – положительный гистологический край резекции

Рисунок 6 - Общая выживаемость в зависимости от края резекции (p=0,0002)

С целью выбора оптимального алгоритма лучевой диагностики для больных с местно-распространённым раком кожи наружного уха мы проанализировали случаи несоответствия стадий по Питтсбургской системе до и после операции. Основными причинами несовпадений явились: интраоперационное выявление поражения компонентов среднего уха и интраоперационное выявление поражения лицевого нерва. В связи с чем, мы рассчитали чувствительность, специфичность и точность для этих параметров (Таблица 10).

Больным, перенесшим хирургические вмешательства в различном объёме (n=33, 1 и 2 группы), всего выполнено 30 КТ исследований, из них 5 ошибок (16,7 %) и 8 МРТ исследований, из них 1 ошибка (12,5 %). Точность методов была сопоставима. Питтсбургская система стадирования позволяет детально оценить распространённость опухолевого процесса на анатомически значимые структуры височной кости с учётом данных КТ и МРТ. В нашем однофакторном анализе стадия по системе University of Pittsburgh оказала влияние на все виды выживаемости. С целью получения более полной диагностической картины для больных раком кожи наружного слухового прохода мы рекомендуем использовать КТ и МРТ диагностику совместно.

Таблица 10 – Эффективность КТ и МРТ исследований в оценке распространённости рака кожи наружного слухового прохода

		КТ	МРТ
Поражение барабанной полости	точность	86,7	87,5
	чувствительность	76,5 %	87,5 %
	специфичность	100 %	
Поражение лицевого нерва	точность	96,7	100
	чувствительность	87,5 %	100 %
	специфичность	100 %	100 %

Оценка качества жизни по опроснику EORTC QLQ-H&N35 представлена на рисунке 7.

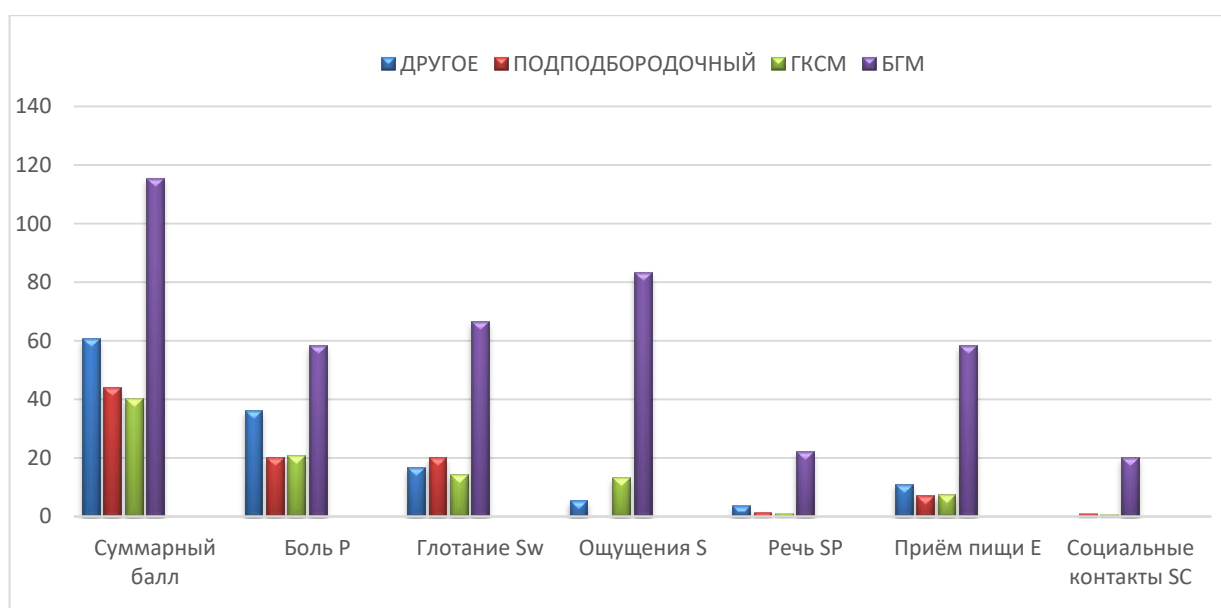


Рисунок 7 – Графическое представление баллов по шкалам опросника EORTC QLQ-H&N35, наименьшие баллы, низкие столбцы ассоциированы с лучшим качеством жизни

При оценке качества жизни по опроснику EORTC QLQ-H&N35 больные были разделены на группы по вариантам реконструкции пострезекционных дефектов: 1. большая грудная мышца; 2. грудино-ключично-сосцевидная мышца, 3. подподбородочный лоскут; 4. другое (кожно-мышечный лоскут с включением платизмы, кожно-фасциальный затылочный лоскут, свободный кожный лоскут, пластика местными тканями).

Самые лучшие результаты при оценке качества жизни продемонстрировала группа с пластикой дефекта кожно-мышечным лоскутом с включением грудино-ключично-сосцевидной мышцы, суммарный балл – 40,3. Высокие баллы и высокие столбцы (Рисунок 7) ассоциированы с худшим качеством жизни.

ВЫВОДЫ

1. Наиболее оптимальным методом лечения пациентов с местно-распространённым раком кожи наружного уха является комбинированный (хирургическое вмешательство + лучевая терапия). 5-летняя безрецидивная выживаемость для больных, получивших хирургическое лечение с последующей лучевой терапией ($73,8 \pm 13,1\%$), достоверно выше ($p=0,0002$) в сравнении с пациентами группы консервативного лечения (медиана выживаемости без признаков прогрессирования 4,5 мес.)

2. Для больных раком кожи наружного слухового прохода минимальным объёмом хирургического вмешательства является латеральная резекция пирамиды височной кости, при которой смертность достоверно ниже ($p=0,043$) в сравнении с группой изолированной резекции хрящевой части наружного слухового прохода.

3. Самостоятельное хирургическое вмешательство является недостаточным методом лечения больных с местно-распространённым раком кожи наружного уха. Комбинированное лечение (операция + ЛТ) позволило статистически достоверно снизить частоту локальных рецидивов и смертность от рака в сравнении с группой самостоятельного хирургического лечения ($p=0,041$ и $p=0,03$, соответственно).

4. Распространённость опухолевого процесса при раке кожи наружного слухового прохода в соответствии с Питтсбургской системой стадирования, учитывающей КТ и МРТ признаки поражения височной кости и соседних анатомических структур, является фактором, достоверно влияющим на отдаленные результаты лечения. В связи с этим КТ и МРТ являются обязательными методами лучевой диагностики таких больных.

5. Наиболее значимыми факторами неблагоприятного прогноза являются: положительный гистологический край резекции ($p=0,0001$, HR=10,61, 95% CI 3,058-36,82 – для общей выживаемости), признаки костной деструкции ветви нижней челюсти/скуловой кости ($p=0,027$, HR=4,65, 95% CI 1,19-18,12 – для общей выживаемости), поражение лицевого нерва

опухолью ($p=0,0001$, $HR=19,15$, $95\% CI 4,06-90,39$ – для опухоль-специфической выживаемости).

6. У больных с резекцией структур височной кости обязательным условием успешной реабилитации является выполнение пластического этапа с замещением пострезекционного дефекта мягкотканым лоскутом. Самые лучшие результаты качества жизни в соответствии с опросником EORTC QLQ-H&N35 были получены при использовании в качестве пластического материала лоскута с включением грудино-ключично-сосцевидной мышцы (суммарный балл 40,3).

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Система стадирования злокачественных опухолей, локализованных в структурах уха (University of Pittsburgh) позволяет наиболее точно оценивать распространённость опухолевого процесса на анатомически значимые структуры височной кости. Применение данной системы в клинической практике позволит наиболее точно определять прогноз заболевания и адекватно оценивать возможности хирургического вмешательства в каждом конкретном случае.

2. Комбинированное/комплексное лечение обеспечивает лучшие показатели выживаемости в сравнении с другими вариантами лечения.

3. Хирургическое вмешательство в самостоятельном варианте возможно при ранних стадиях заболевания (T1). Минимальным объёмом операции для рака кожи наружного слухового прохода является латеральная резекция пирамиды височной кости.

4. Оптимальным объёмом хирургического вмешательства для больных раком кожи наружного слухового прохода T3-T4 является субтотальная резекция пирамиды височной кости.

5. Всем пациентам с распространенной стадией опухолевого процесса (T2-T4) при раке кожи наружного уха показано проведение послеоперационной лучевой терапии в дозе от 60 Гр на первичный очаг и зоны регионарного метастазирования.

6. Вопрос о профилактической шейной лимфодиссекции у пациентов с местно-распространённым раком кожи наружного уха остается открытым. Требуется дальнейшее изучение этого вопроса на большей когорте пациентов.

7. Выбор метода реконструкции пострезекционных дефектов определяет качество жизни больных, зависит от объёма удаляемых тканей и должен подбираться индивидуально в каждом конкретном случае. Послеоперационная лучевая терапия влечёт за собой высокий риск развития остеорадионекроза височной кости и хронической оторреи. Во избежание подобных

осложнений уместно применять лоскуты на питающей ножке (кожно-мышечные лоскуты с включением грудино-ключично-сосцевидной мышцы, большой грудной мышцы).

8. Лучевая терапия в самостоятельном варианте является методом выбора у пациентов с невозможностью выполнения хирургического вмешательства и неоперабельных опухолевых процессах.

9. Противопоказаниями к выполнению хирургического вмешательства при местно-распространённом раке кожи наружного уха являются: поражение твёрдой мозговой оболочки, канала внутренней сонной артерии, отверстия внутренней яремной вены, структур внутреннего уха, верхушки пирамиды височной кости, мозговой ткани.

ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ

Тактика лечения больных с местно-распространённым раком кожи наружного уха требует дальнейшего изучения и проработки.

Перспективными направлениями для дальнейшего изучения являются: выбор объёма воздействия на зоны регионарного метастазирования, оценка возможностей внутриартериальной химиотерапии в лечении больных раком кожи наружного слухового прохода с неоперабельным опухолевым процессом (T4), выбор метода реконструкции пострезекционных дефектов. Важно отметить, что изучение этих вопросов возможно на большей когорте пациентов с применением многоцентровых исследований.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Мудунов, А.М. Эффективность современных методов лечения местно-распространенного рака кожи наружного уха: обзор литературы. / А.М. Мудунов, Е.Г. Хазарова, Ю.В. Алымов // Опухоли головы и шеи. – 2020. – Т. 10. – № 4. – С. 29–33. (журнал ВАК).

2. Мудунов, А.М. Отдаленные результаты лечения больных с местно-распространенным раком кожи наружного уха. / А.М. Мудунов, Е.Г. Хазарова, М.В. Болотин // Опухоли головы и шеи. – 2021. – Т. 11. – № 1. – С. 12–23. (журнал ВАК).

3. Хазарова, Е.Г. Роль компьютерной и магнитно-резонансной томографии в оценке местной распространенности злокачественных опухолей органа слуха. / Е.Г. Хазарова, Е.Л. Дронова // Опухоли головы и шеи. – 2021. – Т. 11. – № 2. – С. 12–19. (журнал ВАК).