

Э.В. Лукач

Киевский НИИ  
оториноларингологии  
им. А.И. Коломийченко  
МЗ Украины, Киев, Украина

## ПРОБЛЕМЫ И ПЕРСПЕКТИВЫ СОВРЕМЕННОЙ ЛОП-ОНКОЛОГИИ В УКРАИНЕ

**Ключевые слова:** опухоли ЛОР-органов, диагностика, лечение, цитокины.

**Резюме.** В работе освещены современные возможности диагностики и лечения злокачественных заболеваний ЛОР-органов, а также рассмотрены проблемы диагностики и лечения этих заболеваний в Украине.

В Украине ежегодно выявляют примерно 7000 случаев опухолевых поражений ЛОР-органов, что составляет около 7,8% от всех выявляемых злокачественных новообразований в популяции из 50 млн человек [6]. Из числа первично выявленных больных 35–50% погибают в течение первого года в связи с распространением процесса. Если провести сравнение с аналогичными показателями в других странах, то по статистическим данным [9] из 247 млн жителей США за год первично выявляют около 50 000 больных с онкологической патологией ЛОР-органов, из них умирают около 14 000. Из приведенных данных следует, что проблема своевременного выявления и лечения таких больных, несмотря на кажущуюся доступность ЛОР-органов для осмотра, является достаточно сложной.

Среди причин запущенности онкологических заболеваний ЛОР-органов основными являются несвоевременное обращение больного к врачу, ошибки в диагностике, недостаточная просветительская работа среди населения и т.д. Поэтому научно-организационную работу по выявлению первичных злокачественных новообразований следует проводить во всех этих направлениях.

Для правильной диагностики онкологических заболеваний ЛОР-органов решающее значение имеет информированность врачей смежных специальностей о симптомах первичных и метастатических опухолей в области ЛОР-органов. При малейшем подозрении на наличие опухолевого роста больных следует немедленно направлять на консультацию к ЛОР-онкологу. В диагностике этой патологии кроме пальпаторного обследования и традиционных рино-, фаринго-, ларингоскопии большое значение имеют дополнительные методы исследования. Прежде всего это рентгенография, УЗИ, ультразвуковая доплерография, компьютерная и ЯМР-томография (КТ, ЯМРТ), а также радиоизотопная скintiграфия, которые очень важны в диагностике как неонкологических, так и онкологических заболеваний.

В течение последних двух десятилетий благодаря более точной топической диагностике успешно стали проводить сложные хирургические вмешательства при распространении опухолей ЛОР-органов в полость черепа (передняя, средняя и задняя черепные ямки, основание черепа), в органы средостения, грудной и брюшной полости, в стенки магистральных сосудов шеи и средостения. Операции проводят совместно с врачами других специальностей: с нейрохирургами — при опухолях решетчатого лабиринта, полости и околоносовых пазух с распространением

процесса в полость черепа и область основания черепа, а также при распространенных опухолях уха [4]; с сосудистыми хирургами — при метастатических и сосудистых опухолях в области сонных артерий; с торакальными хирургами — при распространении опухолей на средостение, пищевод и трахею [10]; с абдоминальными хирургами — при распространенных опухолях гортанного отдела глотки и гортани [8]. К сожалению, в Украине эти виды хирургических вмешательств в онкооториноларингологии еще не нашли широкого применения.

Среди опухолей ЛОР-органов первое место по распространенности занимает *рак гортани*, который диагностируют преимущественно у мужчин — курильщиков и злоупотребляющих алкогольными напитками. Диагностика заболевания не представляет сложностей при экзофитной форме опухоли. Эндофитные формы диагностировать значительно труднее. Характерно, что в этих случаях примерно у 5% больных неоднократные биопсии не дают морфологического подтверждения диагноза, в связи с чем рекомендуется выполнять диагностическую тиреотомию — рассечение щитовидного хряща с проведением экспресс-биопсии. Лечение больных *раком гортани* в ранней стадии (I–II) преимущественно лучевое, независимо от локализации опухоли (вестибулярной, срединной или подскладочной). У лиц в возрасте младше 40 лет предпочтение отдают хирургическим методам (хордэктомиа, резекция гортани). Значительно сложнее лечение больных раком III–IV стадии, у которых монометоды неэффективны; 5-летняя выживаемость этих больных составляет 15–45%. При наличии регионарных метастазов эффективность лечения больных раком гортани значительно снижается. В своей клинике в этих случаях мы руководствуемся принципом лечения, основанном на хирургическом удалении первичной опухоли (при наличии метастазов на шее проводим радикальную диссекцию клетчатки шеи — операция Крайля) с последующей лучевой терапией в дозе 40 Гр. При описанной тактике лечения возникает меньше рецидивов (5%), чем при первичном лучевом лечении с последующим хирургическим вмешательством (22%). Проблема лечения рецидивов рака гортани до сих пор не решена, несмотря на проведение регионарной химиотерапии, повторной лучевой терапии и хирургического вмешательства. Положительный эффект лечения в этих случаях отмечен всего у 36–43% больных.

Анализ хирургических методов лечения при раке гортани показал, что в полном объеме эти методы

применяются в Днепропетровской, Донецкой, Харьковской, Одесской, Черкасской, Львовской, Вольнской, Хмельницкой, Полтавской, Луганской, Черниговской, Тернопольской, Киевской областях, АР Крым и Киеве. В других областях используют лучевые методы лечения (у 56–75% больных), что резко снижает эффективность лечения.

Среди злокачественных *новообразований глотки*, занимающих второе место после опухолей гортани, следует выделить опухоли носового, ротового и гортанного отделов. Методы диагностики, лечения, а также прогноз при этих новообразованиях различаются, несмотря на то что все эти опухоли топографически относятся к глотке. Опухоли ротового и гортанного отделов глотки хуже поддаются лечению и чаще рецидивируют, а 5-летняя выживаемость больных составляет 16–46%. До сих пор не решена проблема выбора правильной тактики применения химиотерапии при опухолях глотки. Вводная системная химиотерапия препаратами платины (цисплатин и карбоплатин) на первом этапе лечения себя не оправдала. При раке ротового отдела глотки более перспективна регионарная химиотерапия с введением в русло наружной сонной артерии флуороурацила и препаратов платины (на первом этапе — вместе с лучевой терапией). При высокодифференцированном раке гортанного отдела глотки показано хирургическое лечение (операция фаринготомии по Троттеру, а при наличии метастазов — гемифаринголарингэктомия с операцией Крайля). При распространенных процессах показана операция по Пирсону или ларингэктомия. Для восстановления голосовой функции возможно проведение трахеоэзофагальной или трахеофарингеального шунтирования [5].

При злокачественных опухолях *носового отдела глотки* основным методом лечения является лучевая терапия. Очень важна ранняя диагностика опухолей этой локализации, поскольку часто таких больных лечат от заложенности носовых ходов, отита и лимфаденита шеи, в то время как эти симптомы свидетельствуют о росте опухоли. В последнее время больных с жалобами на головную боль невропатологи направляют на КТ или ЯМРТ, что нередко облегчает раннюю диагностику опухолей носовой части глотки. При заболевании III–IV стадии возможно появление неврологической симптоматики поражений II, IV, IX–X пар черепных нервов, а также развитие внутриорбитальных осложнений. Поэтому при указанной симптоматике невропатологи, нейрохирурги и окулисты должны помнить о возможном наличии опухолевого роста. К сожалению, прогноз при таком распространенном процессе неблагоприятный.

На сегодня в Украине методы лучевого лечения и оснащение передовой аппаратурой для проведения лучевой терапии оставляют желать лучшего. В случае использования старых аппаратов у больных возникают такие осложнения, как мукозит, перихондрит, хондроперихондрит, отмечаются индуративные изменения мягких тканей шеи. Лучевые осложнения телегамматерапии описаны у 70–85% больных из Вольнской, Черкасской, Черниговской областей. В Украине нет ни одного аппарата «Гамма-нож», столь

необходимого онкологам для точного фокусирования гамма-потока в опухоли, локализующейся в любой области тела пациента. Даже в Киеве и в областных онкологических диспансерах других крупных городов нет аппаратов для внутриволостной лучевой терапии. Это обстоятельство препятствует проведению комплексного лечения при онкологических заболеваниях ЛОР-органов.

Опухоли *полости носа и околоносовых пазух* у мужчин и женщин диагностируют примерно одинаково часто. Диагностика их не представляет особых проблем. Вместе с тем, прогрессирование заболевания проявляется инвазией в переднюю черепную ямку, орбиту, крылонебную ямку, а также в среднюю черепную ямку. Лечение таких запущенных процессов основано на проведении предварительной лучевой терапии совместно с регионарной химиотерапией и последующей краниофасциальной резекцией. В Украине проведено уже три таких вмешательства, одно из которых — с хорошим клиническим результатом [4].

Среди онкологических заболеваний ЛОР-органов злокачественные *опухоли уха* встречаются реже всего [1]. Диагностика их основывается на отоскопии и гистологическом исследовании, КТ, ЯМРТ и рентгенологическом обследовании. Лечение этой категории больных малоэффективно. При распространенном процессе хирургические методы лечения сочетают с лучевыми. Эффективность лечения больных со злокачественными опухолями уха не превышает 45% по 5-летней выживаемости. Это также одна из нерешенных задач ЛОР-онкологии.

Современный принцип лечения больных онкологического профиля включает мультидисциплинарный подход с индивидуальным обследованием: идентификация гистологической формы опухоли и изучение ее ангиогенеза, анализ распространенности опухолевого и наличия метастатического процессов, а также исследование состояния противоопухолевой резистентности организма (лимфоидной инфильтрации опухоли, иммунного и цитокинового статуса), наличие эндогенной интоксикации, чувствительность к противоопухолевым и иммуномодулирующим препаратам и др. При таком подходе удается получить оптимальные результаты противоопухолевой терапии. Этот принцип лечения должен стать основным в онкологических стационарах и клиниках.

В этом плане может представлять интерес наш опыт в оптимизации лечения больных с новообразованиями ЛОР-органов. В частности, в условиях нашей клиники лечение больных с плоскоклеточным раком корректировали с учетом уровня пролиферативной активности опухолевых клеток, свободнорадикального окисления (СРО), эндогенной интоксикации, опухолевого ангиогенеза, цитокинового статуса и степени лимфоидной инфильтрации опухоли. В зависимости от результатов изучения вышеприведенных показателей больным основной группы при агрессивных опухолях (полиплоидный тип и повышенный ангиогенез) назначали дополнительное противоопухолевое лечение: химиотерапию, радиотерапию и интерферонотерапию (лаферон в виде ингаляций и парентерально), а также усиливали контроль за рецидивами и метастазами опухоли. При сниже-

нии в сыворотке крови больных уровня СРО назначали энтеросорбенты и препараты, улучшающие микроциркуляцию; в случаях повышения показателей СРО, напротив, назначали антиоксиданты: витамины А, Е и С. При значительном снижении интерфероногенеза ( $\gamma$ -интерферон ниже 64 МЕ) назначали препараты интерферона (ИФН) (лаферон, лейкинферон, интрон А) до нормализации показателей. Такой комплексный подход позволил существенно повысить эффективность лечения при онкологических заболеваниях ЛОР-органов. Предварительные результаты двухлетних наблюдений показали, что из 27 больных контрольной группы в настоящее время живы 10, в то время как из 25 больных основной группы — 20 ( $p < 0,05$ ).

Особый интерес представляет также наш опыт цитокинотерапии при онкологических заболеваниях ЛОР-органов. Эксперименты, проведенные нами совместно с Л.Д. Кривохатской, убедительно продемонстрировали, что показатели цитокинового статуса (уровни эндогенного и индуцибельного альфа- и гамма-ИФН и фактора некроза опухолей — ФНО в сочетании с другими иммунологическими и клиническими показателями четко характеризуют состояние защитно-регуляторных систем организма и могут служить важным критерием как для назначения цитокинотерапии, так и для оценки эффективности проведенного лечения. Так, при обследовании 46 больных раком верхних дыхательных путей было установлено, что для большинства пациентов (75%) с признаками продолжения болезни или с рецидивами характерно снижение в 2–4 раза уровня продукции ИФН лейкоцитами крови в ответ на вирусный индуктор, а также уменьшение способности моноцитов синтезировать ФНО. Вместе с тем, в крови таких больных отмечается увеличение в 2,3 раза ( $p < 0,05$ ) количества эндогенного ИФН, а также эндогенного ФНО, особенно у больных с метастазами и рецидивами. Заметное, хотя и временное, снижение способности к синтезу индуцированных ИФН и ФНО отмечается у больных после оперативного вмешательства, но наиболее выраженное снижение всех показателей системы цитокинов характерно для больных, перенесших химиотерапию и лучевую терапию. Важно подчеркнуть, что для пациентов с безрецидивным течением заболевания характерен стабильный ИФН-статус, в то время как при рецидивах заболевания, как правило, отмечается снижение способности лейкоцитов синтезировать ИФН в ответ на индуктор. Выявленные Л.Д. Кривохатской характерные изменения в системе цитокинов пациентов с онкологическими заболеваниями ЛОР-органов, в частности, повышение уровня эндогенных цитокинов, на наш взгляд, принципиально важны, поскольку нередко они ассоциированы с иммунодепрессивным, аутоиммунным или опухолевым процессом [7, 11, 12].

Эти теоретические предпосылки послужили основанием для назначения определенным категориям больных препаратов экзогенного ИФН (лаферон, интрон А, реаферон) или его индуктора (циклоферон) [2, 3]. Применение этих цитокинов сопровождалось нормализацией цитокинового и иммунного статуса больных. Отмечено положительное терапев-

тическое воздействие ИФН на самочувствие больных, получавших лучевую терапию, и на возникновение у них воспалительных реакций кожи и слизистой оболочки ЛОР-органов. Вдвое уменьшалось количество таких лучевых осложнений, как мукозит, эпителиит и дерматит, исчезали вторичные проявления инфекций, которые были до лечения (герпетические поражения, стрептодермия). Важно, что среди больных, получавших цитокинотерапию, уровень метастазирования и смертность в первые три года после лечения были вдвое ниже, чем среди пациентов контрольной группы. Приведенные результаты наших исследований в значительной мере коррелируют с данными зарубежных исследователей [13].

## ЛИТЕРАТУРА

1. Антонів ВФ, Заболотний ДІ, Прокопів ІМ. Новоутворення вуха. К: Здоров'я, 1997. 144 с.
2. Заболотний ДІ, Лукач ЕВ, Кривохатская ЛД, Сержеко ЮА. Наш опыт применения некоторых цитокинов при лечении злокачественных новообразований ЛОР-органов. В: Імунотерапія при лікуванні злоякісних новоутворень. Матеріали наук-практ конф. Киев: Медицина України, 1998: 43–7.
3. Лукач ЕВ, Латишевська ГВ, Самбур МБ та ін. Застосування лаферону в комплексному лікуванні хворих на лімфосаркому ЛОР-органів. В: Лаферон в лікуванні онкологічних та інфекційних захворювань. Рівне: Волинські литаври, 1996: 66–9.
4. Поліщук МЄ, Лукач ЕВ, Опанашенко ГО та ін. Комбінована етмоїдектомія (зовнішня трансназальна і транскраніальна фронтальна) з приводу злоякісної пухлини решітчатого лабіринту. Журн ушних, носових і горлових болезней 1995; (3): 43–5.
5. Тымчук СН. Реконструктивно-восстановительная хирургия рака гортани. Харьков: Основа 1997; 239 с.
6. Федоренко ЗП, Міщенко АН, Гулак ЛЮ. Розповсюдженість злоякісних новоутворень в популяції України в 1991–1996 рр. Київ, 1997; 113 с.
7. Ardizzoia A, Lissoni P, Brivio F, et al. Tumor necrosis factor in solid tumors: increased blood levels in the metastatic disease. J Biol Regul & Homeostat Agents 1992; 6: 103–7.
8. Lee M, Urken M, Lafwson W, Jejunal Trasplantation for Pharyngoesophageal Reconst-ruktion. The otolaryngologic clinics of North America (24); (6); 1991: 1321–43.
9. Lore J. Prospects for training in Head and Neck oncologic surgery in the United States Head and Neck oncology. New-York, Raven Press, 1986; 343–51.
10. Lore J. Surgery for Advansed Thyroid Malignansy. The otolaryngologic clinics of North America 1991; 24 (6): 1295–321.
11. Piasecki E. Human acid-labile interferon alpha. Arch Immunol Ther Exp 1999; 47: 89–98.
12. Sarandakou A, Phocas I, Sikiotis K, et al. Cytokines in gynecological cancer. Anticancer Res 1997; 17: 3835–9.
13. Lingen MW, Polverini PJ, Bouck NP. Retinoic acid and interferon a act synergistically as antiangiogenic and antitumor agents against human head and neck squamous cell carcinoma. Cancer Res 1998; 58: 5551–8.

## PROBLEMS AND PERSPECTIVES OF MODERN ENT-ONCOLOGY IN UKRAINE

*E.V. Lukach*

**Summary.** *The modern possibilities of diagnostics and treatment of otolaryngological malignant diseases, as well as problems of diagnostics and treatment of these diseases in Ukraine are considered in the article.*

**Key Words:** otolaryngological tumors, diagnostics, treatment, cytokines.