

*Е.В. Кочурова, В.Н. Николенко*

## Мониторинг пациентов с новообразованиями челюстно-лицевой области на этапах комплексного лечения

ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава РФ, Москва

Лечение пациентов с новообразованиями челюстно-лицевой области является сложным многоэтапным процессом. Характер и объем лечения данной группы пациентов определялись в соответствии со степенью распространенности онкологического процесса. План комплексного лечения данной группы пациентов составляется индивидуально, но в зависимости от морфологического варианта, клинико-анатомических особенностей, стоматологического статуса, канцерогенных факторов и стадии заболевания. Для динамического наблюдения этапов лечения целесообразно использовать биомаркеры, благодаря которым возможно проводить мониторинг полученного эффекта.

**Ключевые слова:** онкология, челюстно-лицевая область, биомаркер, ротовая жидкость, комбинированное лечение

### Ведение

Одной из сложнейших медико-социальных проблем в стоматологии являются новообразования (НО) челюстно-лицевой области (ЧЛО). Заболеваемость НО ЧЛО постоянно увеличивается. По статистическим данным, необходимость одного этапа лечения, как самостоятельного вида имеет низкие показатели положительного результата при НО ЧЛО [1]. В связи с этим, противоопухолевое лечение данной категории пациентов является сложным многоэтапным процессом, составленным согласно индивидуальному плану [2].

Также, сложность архитектоники анатомических образований челюстно-лицевой области, поздняя выявляемость, канцерогенные

факторы, быстрый рост опухоли, высокий риск прогрессирования и рецидивирования, сложность ранней и дифференциальной диагностики новообразований челюстно-лицевой области являются причиной того, что иногда даже небольшие по объему онкологические процессы вынуждают проводить колоссальные деструктивные вмешательства, которые усложняют эффективность лечения и реабилитации [3, 4].

Целью исследования является выявление маркеров для возможности определения эффективности этапов противоопухолевого и реконструктивно-восстановительного лечения, а также раннего выявления рецидивирования или метастазирования опухоли.

### Материал и методы

Для возможности комплексного мониторинга пациентов с НО ЧЛО нами проведено проспективное лонгитудинальное обследование 265 пациентов (медиана возраста) на этапах противоопухолевого, реконструктивно-восстановительного лечения и 65 человек (медиана возраста 47,1±2,2 года) составляющих группу клинического контроля (ГКК) – без патологии в ЧЛО и отягощенного общесоматического анамнеза.

Критериями включения в исследование являлось наличие НО в ЧЛО любой стадии без отдаленного метастазирования, рецидивирования или прогрессирования; возраст от 18 до 88 лет; наличие информированного добровольного согласия на участие. Критериями исключения считались пациенты в возрасте до 18 лет и после 88 лет, беременные и кормящие женщины, пациенты с отдаленным метастазированием, сочетанной онкологией, отягощенным общесоматическим анамнезом.

Клиническое обследование пациентов с НО ЧЛО проводили с 2011 по 2015 гг. в клиниках и лабораториях ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова».

Распределение пациентов с НО ЧЛО по полу и возрасту представлено в табл. 1.

**Таблица 1. Половозрастная характеристика пациентов**

Пол	Возрастные группы, лет								%	Всего
	18–20	21–30	31–40	41–50	51–60	61–70	71–80	81–88		
Мужской	3	4	4	26	58	51	28	6	67,9	180
Женский	1	3	9	14	18	18	15	7	32,1	85
%	1,5	2,64	4,9	15,1	28,7	26,06	16,2	4,9	100	
Всего	4	7	13	40	76	69	43	13		265

**Таблица 2. Распространенность опухолевого процесса при ЗНО ЧЛО**

Вариант опухоли	Стадия (TNM, Ann Arbor; в %)				Число пациентов	%
	I	II	III	IV		
Раки	16,8	24,1	15,3	43,8	137	86,1
Лимфомы	55,6	22,2	0	22,2	9	5,7
Саркомы	0	0	69,2	30,8	13	8,2
Всего	72,4	46,3	84,5	96,8	159	100

Заболеемость зарегистрирована в каждой возрастной группе. Преобладание обращаемости мужчин наблюдали во всех возрастных группах, за исключением группы 31-40 лет, в которой количество женщин превышает в 2 раза (табл.1).

Распределение пациентов по распространенности и морфологическому варианту злокачественного процесса представлены в таблице 2. Для описания анатомической распространенности опухолей применяли следующие классификации: для эпителиальных и мезенхимальных – TNM [5], а для лимфопролиферативных - Ann-Arbor [6].

Изучение эффективности этапов лечения проводили посредством клинко-стоматологического обследования, морфологической верификации биопсийного материала, иммуноэлектрохемилюминесцентного и иммуноферментного анализов ротовой жидкости [7] для выявления экспрессии следующих биомаркеров (MMP-2, MMP-8, MMP-9, TIMP-1, TIMP-2, CA 72-4, AFP, CA 19-9, CEA, CA 125, CYFRA 21-1, PSA, NSE и hCG) через 2 нед. после окончания этапа лечения.

Информативность неинвазивного теста оценивали объективными диагностическими характеристиками: чувствительность (Se) для проверки истинно-положительного выявления заболевания; специфичность (Sp) для проверки истинно-отрицательного результата. Вспомогательные характеристики диагностического теста характеризовали эффективность, относительный риск и прогностическую ценность. Все диагностические характеристики рассчитывали по общеизвестным формулам стандартным способом.

Характер и объем лечения пациентов с НО ЧЛО определяли в соответствии со степенью распространенности онкологического процесса. При злокачественной патологии на тактику лечения оказывали влияние стадия заболевания, наличие и количество регионарных метастазов (табл. 3).

Хирургическое лечение произвели 192 пациентам по стандартным схемам. Объем иссекаемых тканей варьировал в зависимости от поражения органов. В большинстве случаев дефект выходил за пределы одного органа или одной анатомической зоны и сочетался с удалением фрагментов челюсти. Шейную лимфодиссекцию выполняли при наличии метастатического поражения лимфатических узлов, неполной регрессии метастазов после облучения или с профилактической целью (селективная лимфодиссекция). Радикальную шейную лимфодиссекцию осуществляли при множественных смещаемых метастазах или одиночных, но ограниченно смещаемых, спаянных с внутренней яремной веной и грудино-ключично-сосцевидной мышцей.

Лучевую терапию выполнили 68 пациентам в режиме классического фракционирования с делением его на две части и перерывом между ними. Суммарная очаговая доза (СОД) облучения при самостоятельном варианте и с химиотерапией в качестве радиомодификации составляла до 70 Гр, а вместе с хирургическим методом в плане комбинированного или комплексного лечения – 45 Гр. Перед проведением лучевой терапии у пациентов проводили санацию полости рта: замену металлических пломб и удаление несъемных протезов, включающих металл. Химиотерапию провели 83 пациентам со злокачественными новообразованиями (ЗНО) как самостоятельное или конкурентное (сочетанное или одномоментно с лучевым) лечение. Самостоятельную химиотерапию проводили в виде нескольких курсов индукционной терапии перед лучевым/хирургическим лечением или последовательно перед последующим конкурентным химиолучевым лечением, а также как терапию первой линии при прогрессировании или рецидиве опухоли. Комбинированное лечение проводили по общепринятым схемам. Симптоматическое лечение получили 34 пациента при возникновении побочных явлений со стороны желудочно-кишечного тракта и/или слизистой

**Таблица 3. Методы лечения в соответствии с морфологической принадлежностью новообразования**

Лечение	Новообразования челюстно-лицевой области			Число пациентов	%
	предопухолевые	доброкачественные	злокачественные		
Хирургическое	5,3	31,3	37,74	192	74,34
Хирургическое*	1,89	11,7	19,2	87	32,79
Лучевое*	3,4	—	22,3	68	25,7
Химиотерапия*	—	—	100	16	100
Комбинированное	—	—	12,8	34	12,8
Реконструктивно-восстановительное	—	4,53	6,03	28	10,56
Стоматологическое	—	8,7	24,15	87	32,85
Симптоматическое	1,13	4,15	7,55	34	12,83
Комплексное	—	1,5	2,6	11	4,1
Всего	23	83	159	265	100

\* - как вид самостоятельного противоопухолевого лечения

оболочки полости рта. Реконструктивно-восстановительное лечение (РВЛ) произвели 28 пациентам путем различного рода пластики (местными тканями, ротированными лоскутами, свободными аутотрансплантатами, ревазуляризованными аутотрансплантатами, в том числе с включением костных фрагментов и др.). Стоматологическое лечение 87 пациентов проводили по показаниям. Данный этап включал следующие лечебно-профилактические мероприятия: снятие зубного камня и/или чистка пародонтальных карманов, лечение пульпита, периодонтита, гингивита, пародонтита, удаление зубов, наложение пломбы и изготовление временных конструкций ортопедических протезов.

### Результаты

Мониторинг этапов комплексного лечения при помощи определения экспрессии биомаркеров ротовой жидкости у пациентов с НО ЧЛО выражалось в повышении уровней всех биомаркеров, за исключением PSA, NSE и hCG. На всех этапах лечения значимые различия ( $p < 0,05$  или  $0,1 \geq p \geq 0,05$ ) при  $Se \geq 60\%$  наблюдали у MMP-8, TIMP-1, TIMP-2, AFP и CEA при сравнении с ГКК.

Выраженность экспрессии биомаркеров ротовой жидкости на этапах комплексного лечения пациентов с НО ЧЛО представлена на рис. 1.

Достоверное повышение при  $Se \geq 60\%$  также наблюдали после хирургического и реконструктивно-восстановительного этапов у СА 72-4 и CYFRA 21-1; после химиотерапии, лучевого и симптоматического лечения у СА 125; после химиотерапии и симптоматического лечения у MMP-2, MMP-9, СА 72-4; после лучевого и симптоматического лечения у CYFRA 21-1; повышение СА 72-4 наблюдали только после стоматологического лечения.

После хирургического, реконструктивно-восстановительного и стоматологического лечения

близкую амплитуду и длину отклонений наблюдали у всех биомаркеров, за исключением значения TIMP-2. Изменения экспрессии TIMP-1 были незначительны. Пиковые значения наблюдали при реконструктивно-восстановительном лечении у всех биомаркеров, кроме MMP-9. Химиотерапия, лучевое и симптоматическое лечение также имеет близкую по выраженности экспрессии биомаркеров амплитуду, причем после симптоматического лечения экспрессия MMP-8 была выражена минимально, а TIMP-2 – максимально (см. рис. 1).

Сравнение экспрессии биомаркеров ротовой жидкости между этапами комплексного лечения пациентов с НО ЧЛО достоверных различий и диагностической значимости не показало. Для определения влияния этапа комплексного лечения пациентов с НО на ЧЛО дополнительно провели оценку уровня биомаркеров ротовой жидкости при отсутствии этапа лечения с последующим сравнением экспрессии.

При сопоставлении экспрессии биомаркеров ротовой жидкости у пациентов с НО ЧЛО наблюдали статистически достоверные изменения при  $Se \geq 60\%$ : отсутствие химиотерапии, лучевого или симптоматического лечения выражалось снижением уровня TIMP-1 и TIMP-2 с одновременным повышением CEA при лучевой терапии и MMP-8 при симптоматическом лечении. Наблюдали также повышение СА 125 при отсутствии хирургического лечения и снижение уровня СА 72-4, CEA и СА 125 при отсутствии стоматологического и РВЛ. Реакция биомаркеров MMP-2, MMP-8, MMP-9, СА 19-9, AFP, NSE, CYFRA 21-1, PSA и hCG на наличие или отсутствие этапов лечения пациентов с НО ЧЛО не была выражена достоверно (рис. 2).

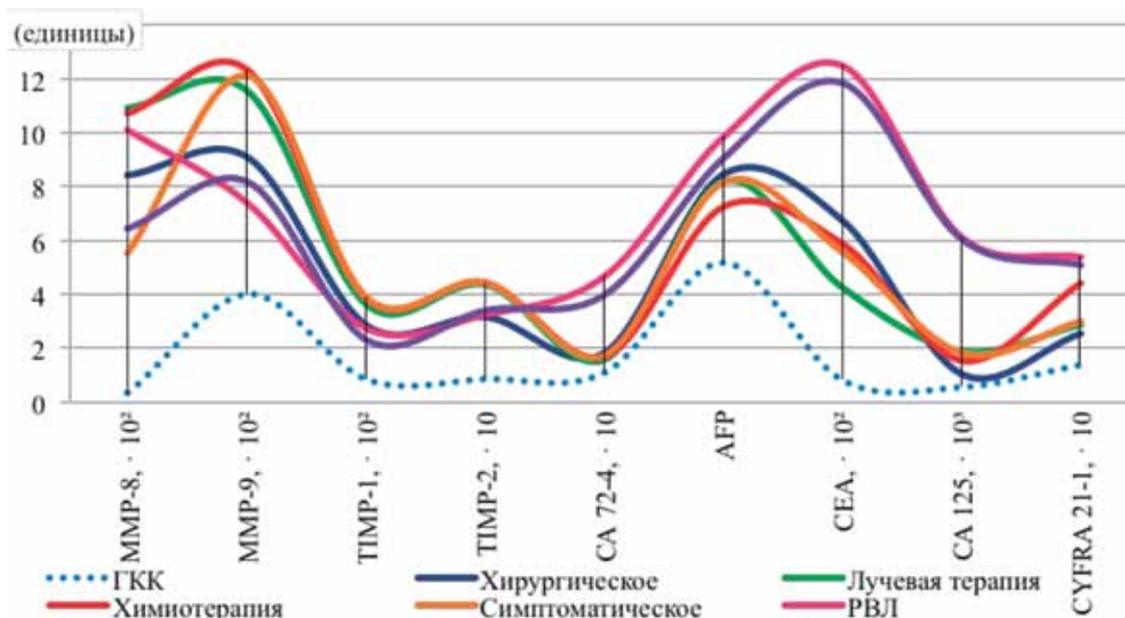


Рис. 1. Экспрессия биомаркеров ротовой жидкости у пациентов с НО ЧЛО на этапах комплексного лечения (РВЛ – реконструктивно-восстановительное лечение)

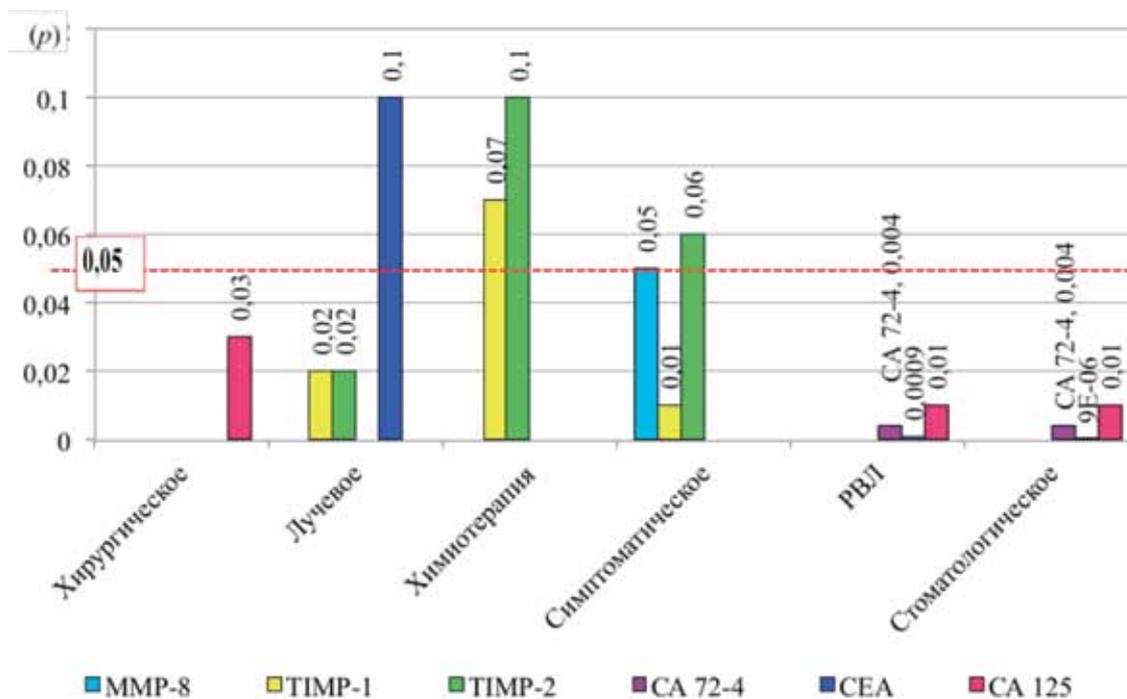


Рис. 2. Экспрессия биомаркеров ротовой жидкости у пациентов с НО ЧЛО при сравнении наличия этапа лечения с его отсутствием

### Практическая значимость

Определены наборы для неинвазивного мониторинга этапов противоопухолевого и РВЛ: для оценки хирургического этапа целесообразно использовать СА 125, лучевого – ТИМР-1+ТИМР-2+СЕА, химиотерапии – ТИМР-1+ТИМР-2, РВЛ – СА 74-2+СЕА+СА 125, стоматологического лечения – СА 72-4+СЕА+СА 125.

### Выводы

Комплексное лечение пациентов с НО ЧЛО сопровождается повышением экспрессии биомаркеров ротовой жидкости. Повышение экспрессии после лучевого лечения и/или химиотерапии также может свидетельствовать об ингибировании экскреторной функции, что подтверждает необходимость динамического наблюдения экспрессии. Клиническую значимость имеет повышение уровня ММР-8, ТИМР-1, ТИМР-2, АФР и СЕА при сравнении с ГКК.

Влияние комплексного лечения на ЧЛО по показателям экспрессии биомаркеров ротовой жидкости необходимо оценивать по уровню экспрессии ТИМР-1, ТИМР-2 и СЕА после лучевой терапии, ТИМР-1, ТИМР-2 – химиотерапии и симптоматического лечения, а СА 74-2, СЕА – стоматологического и РВЛ. При сравнении хирургического этапа лечения различий не наблюдали. Для динамического наблюдения за пациентами с НО ЧЛО, а также на этапах комплексного лечения по показателям биомарке-

ров ротовой жидкости наибольшей клинической значимостью по сравнению с референтными величинами обладают ММР-8, ТИМР-1, ТИМР-2 и СЕА. В сравнительном аспекте наличия/отсутствия этапа лечения клинической активностью обладают ТИМР-1, ТИМР-2, СА 72-4 и СЕА.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Состояние онкологической помощи населению России в 2013 году / Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В. – М: ФГБОУ МНИОИ им. П.А. Герцена МЗ РФ Российский Центр информационных технологий и эпидемиологических исследований в области онкологии, 2014. – 235с.
2. Кулаков А., Матякин Е., Чучков В., Мудунов А. и др. Совершенствование ортопедической реабилитации онкологических больных с поражением верхней челюсти // Вестник РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН. – 2009. – Т. 20. – № 2. – С. 125.
3. Nikolenko V.N., Kozlov S.V., Kochurova E.V. The effect of risk factors for a Malignant Neoplasm in the maxillofacial region on the expression of matrix metalloproteinases and their inhibitors in elderly and old patients // Advanced in Gerontology. – 2015. - Vol. 5 (1). – P. 50-53.
4. Nikolenko V.N., Kochurova E.V. Influence of Carcinogenic Factors in the Maxillofacial Region // Journal of Harbin Medical University (Haerbin yike Daxue Xuebao). – 2015. – Vol. 49 (5). – P.470-477.
5. Sobin L.H., Gospodarowicz M.K., Wittekind C. TNM Classification of Malignant Tumours: 7 th edition. – NY: Wiley-Blackwell, UICC, 2009. – 336p.
6. Lister T.A. et al. Report of a committee convened to discuss the evaluation and staging of patients with Hodgkin s disease: Cotswolds meeting // J. Clin. Oncol. – 1989. – Vol. 7. – № 11. – P. 1630-6.

7. Патент на изобретение RU 2535076 С1, МПК 8 G 01 N 33/53. Способ качественной дифференциальной экспресс-диагностики новообразований слизистой оболочки губы по содержанию биомаркеров в ротовой жидкости пациента / Кочурова Е.В., Козлов С.В., Николенко В.Н., Сдвижков А.М., Шацкая Н.Х.; патентообладатель Кочурова Е.В. – № 2013140022; заявл. 29.08.2013; опубл. 10.12.2014.

Поступила в редакцию 15.01.2016 г.

*E.V.Kochurova, V.N.Nikolenko*

**Monitoring of patients with tumors of the maxillofacial region on stages of complex treatment**

I.M.Sechenov First Moscow State Medical University  
Moscow

Treatment of patients with tumors of the maxillofacial region is a complex multi-step process. The type and volume of treatment were determined by the prevalence of cancer process. The plan of complex treatment of this group of patients was made individually but depending on the morphological variant, clinical and anatomic characteristics, dental status, carcinogenic factors and stage of disease. For dynamic observation of the stages of treatment it is advisable to use biomarkers, through which it is possible to monitor the resulting effect.

Key words: maxillofacial region, biomarker, salivary fluid, combined treatment