

Анализ результатов хирургического лечения рецидивов рака ротоглотки

М.А. Кропотов, К.Д. Илькаев, Е.Л. Дронова

ФГБУ «Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина» РАМН, Москва

Контакты: Михаил Алексеевич Кропотов drKropotov@mail.ru

В работе представлен анализ результатов хирургического лечения рецидивов рака ротоглотки, проведенного 57 пациентам после неэффективного курса химиолучевого лечения в период с 1995 по 2014 г.

Показана важность оценки распространенности опухолевого процесса разными методами и выбора оперативного доступа.

Ключевые слова: рак ротоглотки, рецидив, химиолучевое лечение, хирургический доступ, мандибулотомия

Analysis of the results of surgical treatment for recurrent oropharyngeal cancer

M.A. Kropotov, K.D. Ilkaev, E.L. Dronova

N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow

The paper analyzes the results of surgical treatment in 57 patients with recurrent oropharyngeal cancer after an ineffective chemoradiation therapy cycle performed in 1995 to 2014.

It shows that it is important to estimate the extent of a tumor process by different methods and to choose a surgical approach.

Key words: oropharyngeal cancer, recurrence, chemoradiation therapy, surgical approach, mandibulotomy

Ротоглотка — сложное анатомическое образование, располагающееся в средней части глотки от мягкого неба до входа в гортань. Слизистая оболочка ротоглотки покрыта многослойным плоским неороговевающим эпителием, отличается от слизистой оболочки полости рта наличием в собственном слое очаговых скоплений лимфоидной ткани. Большинство злокачественных новообразований ротоглотки имеют строение инвазивного плоскоклеточного ороговевающего рака, возникновению которого могут предшествовать различные предраковые состояния, такие как лейкоплакия, эритроплакия, красный плоский лишай, подслизистый фиброз, и интраэпителиальный рак (*carcinoma in situ*). Значительно реже встречаются железистый рак, исходящий из малых слюнных желез (чаще в области корня языка), меланома, лимфома и различного вида саркомы. Корень языка является наиболее частой локализацией рака ротоглотки (до 58 %), реже поражаются миндалина (28 %), мягкое небо (10 %) и крайне редко — задняя стенка ротоглотки (4 %). Помимо общеизвестных факторов риска для развития плоскоклеточного рака головы и шеи, таких как длительное употребление табака и алкоголя, следует особо выделить группу пациентов — носителей вируса папилломы человека (HPV) 16-го и 18-го подтипов, к которым относятся, как правило, лица молодого и наиболее трудоспособного возраста [1]. Данный прогностический фактор является значимым для группы больных с опухолями орофарингеаль-

ной зоны в связи с повышенной чувствительностью к химиолучевому методу лечения [2].

Рак ротоглотки составляет 0,48 % в структуре заболеваемости злокачественными новообразованиями населения России и занимает 4-е место среди опухолей головы и шеи, соотношение между мужчинами и женщинами 9/1. До 80 % больных поступают на лечение в специализированные стационары с местнораспространенной формой заболевания. Особенностью клинического течения рака ротоглотки является локорегионарное развитие опухолевого процесса с частым регионарным метастазированием (до 80 %) и относительно редкими отдаленными метастазами (до 10%).

Чувствительность рака ротоглотки к лучевому и лекарственному воздействию, а также первичная запущенность опухолевого процесса, сложность хирургического доступа, а, следовательно, и радикального удаления опухоли сделали химиолучевую терапию (ХЛТ) методом выбора в лечении вышеуказанной патологии [3]. Конкурентная ХЛТ позволяет усилить эффект 2 противоопухолевых методик за счет их синергического действия как на первичную опухоль, так и на регионарные метастазы, а также направлена на эрадикацию субклинических отдаленных метастазов. Но стоит учитывать тот факт, что применение 2 повреждающих противоопухолевых агентов увеличивает частоту и тяжесть побочных эффектов [4].

Для опухолей ротоглотки стандартом лечения являются лучевая терапия (ЛТ) или лекарственное лечение в самостоятельном варианте либо в комбинации с противоопухолевыми препаратами: цисплатином, карбоплатином, капецитабином, 5-фторурацилом с препаратами из группы таксанов (доцетаксел, паклитаксел), используются различные методы гипертермии, гипоксические смеси, а также таргетная терапия блокаторм EGFR цетуксимабом [5–9].

В то же время P.J. Donald [10] считает, что возможности химиолучевого лечения преувеличены и больные погибают либо от последствий лекарственного лечения, либо в результате продолженного роста опухоли, поэтому при выборе варианта лечения необходимо тщательно взвешивать риск гибели пациента от рецидива болезни с надеждой на сохранение пораженного органа в результате химиолучевого лечения.

В настоящее время при местно-распространенных опухолях полости рта и ротоглотки обсуждается термин «функциональная неоперабельность», когда даже несмотря на современные возможности реконструктивной хирургии выполнение хирургического вмешательства приводит к выраженным функциональным и эстетическим нарушениям. Данной категории больных рекомендуется проведение интенсивного химиолучевого лечения, так как по данным авторов онкологические результаты хирургического и консервативного лечения сопоставимы [11].

Несмотря на постоянное совершенствование методик лучевого лечения, схем и режимов лекарственной терапии у части больных в дальнейшем диагностируется остаточная опухоль либо рецидив первичной опухоли. В зависимости от вида химиолучевого лечения, режимов индукционной и конкурентной полихимиотерапии, вида ЛТ частота полных эффектов колеблется от 60 до 80 % [12]. В данной ситуации только хирургическое вмешательство, при условии, что оно выполнимо, дает больному шанс на излечение. Попытки применения лекарственного лечения и повторной ЛТ позволяют достигнуть эффекта только у отдельных пациентов [13]. Но оперативные вмешательства при опухолях ротоглотки вообще, а при рецидивах после химиолучевого лечения в особенности представляют значительные технические трудности вследствие сложности хирургического доступа и оценки распространенности рецидивной опухоли для радикального удаления. Исходя из этого, агрессивное хирургическое лечение может быть предложено 2 группам пациентов – с локорегионарным рецидивом или рецидивом регионарных метастазов, т.е. таким категориям пациентов, которым планируется проводить лечебное или паллиативное лечение. Наиболее успешными кандидатами для хирургического лечения являются больные с метастазами в лимфатические узлы (ЛУ) шеи после индукционного лечения, ограниченными первичной

опухолью, или же пациенты, у которых была выявлена остаточная опухоль (стабилизация) или рецидив опухоли после проведенной ЛТ в монорежиме. С.Ж. Krause [14] провел исследование, целью которого было проанализировать клинические данные по 201 пациенту с небной карциномой, получившему химиолучевое лечение. Трехлетняя безрецидивная выживаемость составила 85 % для T1N0M0.

Современным методом при лечении пациентов с опухолями ротоглотки в III или IV стадии процесса является комбинация лучевого или химиолучевого лечения. В случае же выявления рецидивного опухолевого процесса в области ротоглотки только выполнение хирургического вмешательства дает больному шанс на выживание [15].

Использование противоопухолевых агентов в виде 1–2 курсов индукционной химиотерапии целесообразно при местно-распространенных опухолевых процессах в расчете на уменьшение объема первичного очага, это также позволяет снизить риск реализации отдаленных метастазов и, конечно, определить чувствительность опухоли к химиотерапии и ЛТ. По данным клинических исследований, в таких клинических ситуациях химиолучевое лечение позволяет лучше контролировать состояние первичного очага, а также улучшить показатели безрецидивной и общей выживаемости по сравнению с группой больных, получающих только ЛТ [5]. Локорегионарный контроль по стадиям составляет для T1 от 80 до 90 %, при T2–T3 – 60–73 %, для T4 – 35 %. Пятилетняя выживаемость – 44 %. По данным исследований, частота рецидивов опухолей ротоглотки после применения химиолучевого лечения составляет 50 %. По данным J.M. Toomey [16], частота выявления метастазов на шее составила от 50 до 75 %, по данным R. Lindberg [17] – от 60 до 80 %. С.Н. Truluck и F.R. Putney [18] проанализировали группу из 168 пациентов с опухолями небных миндалин, корня языка и ротоглотки. У больных с опухолями корня языка в 66 % случаев были получены данные о метастазах в ЛУ шеи, в то время как у больных с опухолями небных миндалин частота выявления метастазов в ЛУ шеи равнялась 56,3 %. F.J. Civantos и J.W. Goodvin [19] сообщают о 66–76 % случаев выявления метастазов в шейные ЛУ у больных с опухолями небных миндалин, при этом по их данным 22 % составила группа пациентов с контралатеральными метастазами.

Некоторые специалисты предлагают альтернативный подход к лечению опухолей данной локализации, а именно оперировать опухоли орофарингеальной зоны на первом этапе с последующим лучевым или химиолучевым лечением [1, 3, 10–13, 20–24]. Во время оперативного вмешательства создается возможность под контролем зрения более детально определить распространение опухолевого процесса, так как зачастую лучевые изменения тканей не позволяют выявить на-

личие или отсутствие опухолевого процесса. По мнению сторонников применения хирургического метода на первом этапе, надежда на высокую чувствительность опухолей ротоглотки к лучевому и лекарственному лечению и стремление в связи с этим достигнуть излечения без оперативного вмешательства редко оправдывается и большинство пациентов гибнет от рецидива опухоли (рис. 1).

Оценка распространенности опухолевого процесса осуществляется посредством осмотра, пальпации, ультразвуковой компьютерной томографии (КТ), рентгеновской КТ с контрастированием, магнитно-резонансной томографии (МРТ) [25]. Необходимо отметить, что в некоторых случаях, особенно у больных с тризмом II–III степени, только осмотр пациента под общим обезболиванием позволяет оценить границы опухолевого инфильтрата и оценить возможность радикального удаления опухоли [26]. В последнее время для оценки эффективности консервативного противоопухолевого лечения и выявления остаточной первичной опухоли и регионарных метастазов рекомендуется применение позитронной эмиссионной томографии. При отрицательном результате исследования нет необходимости выполнять хирургическое вмешательство [27].

В этой ситуации принципиальным является вопрос относительно хирургического доступа. Возможность выполнения различных оперативных вмешательств на практике резко сужается из-за сложности и травматичности оперативного доступа к указанной локализации. Большое количество методов оперативных доступов к опухолям орофарингеальной зоны: трансоральный, надподъязычная фаринготомия, по типу “visor flap”, “pull-through technique”, боковая мандибулотомия, срединная мандибулотомия, резекция обеих челюстей (бимаксиллярная резекция) также говорит о нерешенности данной проблемы [4, 25, 28, 29]. В последнее время все более широко в качестве оперативного доступа при новообразованиях, называемых в англоязычной литературе “posterior located” («задних локализаций»), к которым относятся задняя треть, корень языка, миндалина (рис. 2), передняя небная дужка, боковая стенка ротоглотки (рис. 3), местно-распространенные опухоли полости рта с поражением ротоглотки, используется срединная мандибулотомия (рис. 4).

Большинство исследователей полагает, что данный доступ создает наиболее адекватный обзор операционного поля для точной визуальной и пальпаторной оценки распространенности опухолевой инфильтрации, а также определения поражения близлежащих органов, удаления опухоли в пределах здоровых тканей единым блоком. Кроме того, данный доступ в значительной степени облегчает одномоментное пластическое замещение образовавшегося дефекта [25, 29]. Одно из обязательных условий выполнения срединной мандибулотомии — отсутствие поражения нижней челюс-

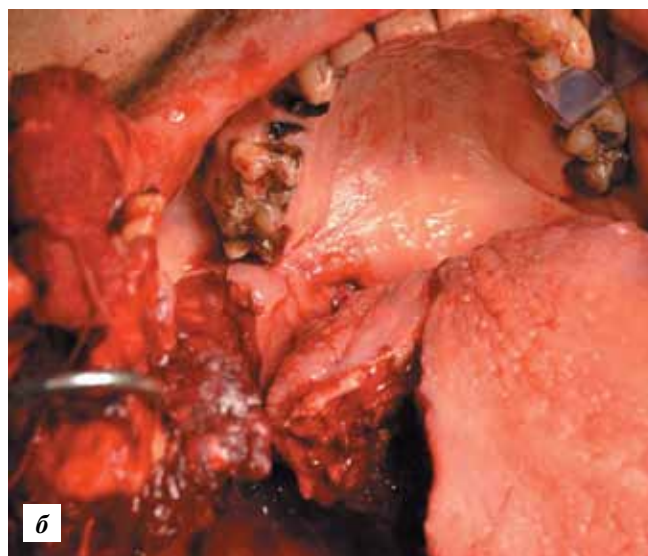


Рис. 1. Рецидив в области ротоглотки и мягкого неба: а — до операции; б — вид операционной раны; в — макропрепарат



Рис. 2. КТ – рецидив рака небной миндалины с поражением верхней и нижней челюсти



Рис. 3. Рецидив рака боковой стенки ротоглотки и мягкого неба

ти, что невозможно диагностировать без точного анализа данных КТ и МРТ.

Важнейшими диагностическими находками, влияющими на принятие решения о методе и объеме лечения, являются следующие:

- толщина первичной опухоли;
- распространенность поражения по мышцам;
- отношение к ипсилатеральному сосудисто-нервному пучку;
- переход опухоли через среднюю линию и на контралатеральный сосудисто-нервный пучок;
- поражение костных структур и его протяженность;



Рис. 4. Вид операционной раны после срединной мандибулотомии

- периневральный рост;
- инвазия надгортанника и преднадгортанниковой клетчатки;
- инвазия парафарингеального пространства;
- распространение на подвисочную, крылонебную ямку;
- инвазия превертебральных мышц;
- деструкция основания черепа;
- регионарные и отдаленные метастазы и их распространенность.

В ряде случаев при ограниченном поражении возможно замещение дефекта за счет местных тканей. Значительные же по объему дефекты нуждаются в пластическом замещении. Для выполнения одномоментного реконструктивного этапа с целью возмещения дефекта тканей в клиническую практику внедрен целый ряд кожно-мышечных перемещенных лоскутов: с включением большой грудной мышцы, грудинно-ключично-сосцевидной мышцы, передних длинных мышц шеи, трапециевидной мышцы, подкожной мышцы, фасциально-апоневротического височного лоскута. Кроме того, используются реваккуляризованные аутотрансплантаты: костные либо кожно-костно-мышечные лоскуты на микрососудистых анастомозах с включением латерального края лопатки, гребня подвздошной кости, малоберцовой кости, лучевого лоскута, а также лоскуты с включением прямой мышцы живота, широчайшей мышцы спины, свободный лоскут с бедра [28]. Авторы отдают предпочтение различным методам пластики [3, 4, 21, 23, 25, 28, 30–33]. Каждый из этих способов имеет свои показания, противопоказания, побочные эффекты и определенный набор осложнений в послеоперационном периоде.

Таким образом, планируя хирургическое вмешательство в орофарингеальной области, необходимо учитывать следующие факторы: выбор оперативного вмешательства должен обеспечивать радикальность удаления опухоли и пластического замещения дефекта; операция должна сопровождаться одномоментной реконструкцией нижней челюстной дуги, восстановлением нормальной функции

нижней челюсти и косметических параметров лица; предшествующее химиолучевое лечение оказывает существенное влияние на течение раннего послеоперационного периода; пластическое замещение дефекта лоскутом, взятым вне зоны ЛТ, принципиально важно для неосложненного течения послеоперационного периода.

Коллективом авторов была проанализирована группа больных с локализацией опухолевого процесса в ротоглотке, которым на различных этапах консервативного химиолучевого лечения было показано выполнение оперативного вмешательства различного объема. Клинический диагноз подтвержден данными гистологического исследования, и по результатам морфологического исследования материалов биопсии во всех случаях установлен плоскоклеточный рак различной степени дифференцировки.

Локализация опухоли в ротоглотке в значительной степени определяет направления ее роста, объем предполагаемого хирургического вмешательства и необходимость и вариант реконструктивного этапа.

При рецидивах рака ротоглотки большое значение имеет строгий отбор больных для хирургического лечения. Для этого необходимо точно оценить распространенность опухолевого процесса (рис. 5). Тризм различной степени выраженности, постлучевые изменения слизистой оболочки и мягких тканей полости рта и ротоглотки и недостаточная эффективность инструментальных методов диагностики не всегда позволяют определить границу опухолевого поражения.

Хирургическое лечение по поводу рецидива в области ротоглотки было выполнено 57 пациентам после неэффективного курса химиолучевого лечения в период с 1995 по 2014 г. (53 случая — плоскоклеточный рак, 4 — аденокарцинома). Основным показанием к операции была рецидивная опухоль после проведенного курса ХЛТ. Распределение по локализации было следующим: область боковой стенки ротоглотки — 13 пациентов (3 женщины, 10 мужчин), корень язы-

ка — 14 пациентов (2 женщины, 12 мужчин), небные миндалины — 10 больных (2 женщины, 8 мужчин). В группе пациентов с рецидивом в области мягкого и твердого неба — 14 пациентов. Срединная мандибулотомия была проведена у 30 пациентов, сегментарная резекция нижней челюсти у 16, боковая мандибулотомия — у 2 больных, и в 5 случаях операция была ограничена только удалением первичной опухоли. Также мы хотели бы подчеркнуть, что в некоторых случаях объем оперативного вмешательства был расширен вследствие распространенности опухолевого процесса. В 8 случаях объем операции был ограничен резекцией только той анатомической области, где локализовалась опухоль, с пластикой дефекта местными тканями (4 случая — корень языка, боковая стенка ротоглотки, 1 — небная миндалина, 1 — мягкое небо). У 48 пациентов была проведена комбинированная резекция с пластикой дефекта кожно-мышечным лоскутом с включением большой грудной мышцы ($n = 30$), 7 больным послеоперационный дефект был замещен за счет височного фасциально-апоневротического лоскута, у 1 пациента был использован лоскут с включением длинных мышц шеи. В 18 случаях были выявлены осложнения различной степени тяжести. Летальный исход — 1, от острой сердечной недостаточности. Один пациент был признан неоперабельным в ходе хирургического лечения. У 7 пациентов был выявлен частичный некроз кожной площадки кожно-мышечного лоскута. У 4 больных были выявлены свищи различной локализации в послеоперационном периоде. Трем пациентам проводилось специфическое лечение по поводу послеоперационной пневмонии, 1 пациенту — лечение по поводу состоявшегося желудочного кровотечения. Также мы бы хотели отметить, что у некоторых больных были выявлены признаки локального остеомиелита в зоне пересечения нижней челюсти (в зоне мандибулотомии).

Выводы

1. Интенсивное химиолучевое лечение является методом выбора в лечении местно-распространенного рака глотки, позволяющим добиться у большинства больных полной регрессии первичной опухоли при сохранении пораженного органа.

2. Мультидисциплинарный подход позволяет выявить пациентов со стабилизацией опухолевого процесса в процессе лечения и остаточными опухолями после окончания консервативного лечения.

3. Лучевые методы диагностики (КТ, МРТ) позволяют оценить операбельность опухолевого процесса, решить вопрос об объеме оперативного вмешательства (сегментарная резекция/срединная мандибулотомия).

4. Оперативный доступ имеет принципиальное значение для радикального хирургического вмешательства в области ротоглотки и выполнения пластического пособия.

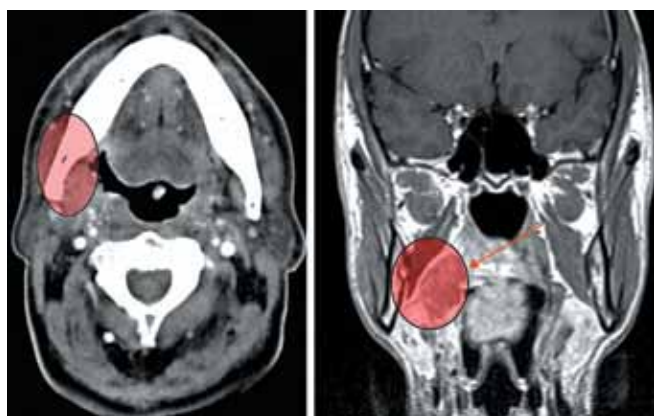


Рис. 5. Выбор объема резекции по данным КТ/МРТ

5. Хирургический метод лечения при рецидивирующих опухолях ротоглотки требует строгого отбора пациентов в соответствии с данными осмотра и комплексного обследования.

ЛИТЕРАТУРА

1. Kreimer A.R., Clifford G.M., Boyle P., Franceschi S. Human papillomavirus types in head and neck squamous cell carcinomas worldwide: a systemic review. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2005; 14:465–75.
2. D'Souza G., Kreimer A.R., Viscidi R. et al. Case-control study of human papillomavirus and oropharyngeal cancer. *New England J Med* 2007;356:1944–56.
3. Parkhill E.M. Tumors of the palatine tonsil. In: Dockerty M.B., Parkhill E.M., Dahlin D.C., eds. *Tumors of the Oral Cavity and Pharynx*. Washington, DC: Armed Forces Institute of Pathology, 1964. P. 243.
4. Кропотов М.А., Епихина А.В. Хирургические аспекты лечения рака ротоглотки. *Опухоли головы и шеи* 2011;2:5–13.
5. Федотенко С.П., Романов И.С. Злокачественные опухоли головы и шеи. В кн.: *Руководство по химиотерапии опухолевых заболеваний*. Под ред. Н.И. Переводчиковой. М., 2011.
6. Vermorken J.B., Mesia R., Rivera F. et al. Platinum-based chemotherapy plus cetuximab in head and neck cancer. *N Engl J Med* 2008;359:1116–27.
7. Vu H.L., Sikora A.G., Fu S., Kao J. HPV-induced oropharyngeal cancer, immune response and response to therapy. *Cancer Lett* 2010;288:149–55.
8. Hitt R. Randomised clinical trials of induction chemotherapy with either cisplatin/5-fluoracil or docetaxel/cisplatin/5-fluoracil followed by chemoradiotherapy for patients with unresectable locally advanced head and neck cancer. *American Society of Clinical Oncology. 42nd Meeting*, 2006.
9. Korner G. Capecitabine plus reirradiation in patients with recurrent squamous cell carcinoma of the head and neck. *American Society of Clinical Oncology. 42nd Meeting*, 2006.
10. Donald P.J. *The difficult case in head and neck cancer surgery*. NY: Thieme, 2010.
11. Litton W.B., Krause C.J. Surgical management of carcinoma of the oral cavity. *Otolaryngol Clin North Am* 1972;5:303–20.
12. Mendenhall W.M., Amdur R.J., Stringer S.P. et al. Radiation therapy for squamous cell carcinoma of the tonsillar region: a preferred alternative to surgery? *J Clin Oncol* 2000 Jun;18(11):2219–25.
13. Gleich L.L., Collins C.M., Gartside P.S. Therapeutic decision making in stages III and IV head and neck squamous cell carcinoma. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2003 Jan;129(1):26–35.
14. Krause C.J. Personal communications, 1980.
15. Kreeft A.M., Tan I.B., Leemans C.R., Balm A.J. The surgical dilemma in advanced oral and oropharyngeal cancer: how we do it. *Clin Otolaryngol* 2011;36:260–6.
16. Toomey J.M. Cyst and tumors of the pharynx. In: Paparella M.M., Shumric D.A., eds. *Otolaryngology*. Vol. 3. 2nd ed. Philadelphia: WB Saunders, 1980. P. 2323.
17. Lindberg R. Distribution of cervical lymph node metastases from squamous cell carcinoma of the upper respiratory and digestive tracts. *Cancer* 1972;29:1446–9.
18. Truluck C.H. Jr, Putney F.R. Survival rates in cancer of the tongue, tonsil and hypopharynx. *Arch Otolaryngol* 1971;93:271–4.
19. Civantos F.J., Goodwin J.W. Cancer of the oropharynx. In: Myers E.N., Suen J.Y., eds. *Cancer of the Head and Neck*. 3rd ed. Philadelphia: WB Saunders, 1989. Pp. 361–380.
20. Fletcher G.H., Jesse R.H., Healey J.E. et al. Oropharynx. In: MacComb W.S., Fletcher G.H., eds. *Cancer of the Head and Neck*. Baltimore: Williams and Wilkins, 1968. P. 180.
21. Whicker J.H., DeSanto L.W., Devine K.D. Surgical treatment of squamous cell carcinoma of the base of the tongue. *Laryngoscope* 1972;82:1853–60.
22. Lee J.G. Resection margins of the carcinoma of the oral cavity, oropharynx, hypopharynx, and larynx: a clinical study. Master's thesis, University of Iowa, 1973.
23. Vidic B., Melloni B.J. Applied anatomy of the oral cavity and related structures. *Otolaryngol Clin North Am* 1979;12:3–14.
24. Kreeft A.M., van der Molen L., Hilgers F.J., Balm A.J. Speech and swallowing after surgical treatment of advanced oral and oropharyngeal carcinoma: a systematic review of the literature. *Eur Arch Otolaryngol* 2009;266:1687–98.
25. Реконструктивные операции при опухолях головы и шеи. Под ред. Е.Г. Матякина. М.: Вердана, 2009.
26. Banfi A., Bonadonna G., Carnevali G. et al. Lymphoreticular sarcomas with primary involvement of Waldeyer's ring. *Clinical evaluation of 225 cases*. *Cancer* 1970;26:341–51.
27. Wang C.C. Radiation therapy in the management of oral malignant disease. *Otolaryngol Clin North Am* 1979;12:73–80.
28. Shah J.P., Pattel S.G. *Head and neck surgery and oncology*. New York: Mosby, 2003.
29. Moore D.M., Calcaterra T.C. Cancer of the tongue base treated by transpharyngeal approach. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1990;99:300–3.
30. Quenelle D.J., Crissman J.D., Shumrick D.A. Tonsillar carcinoma – treatment results. *Laryngoscope* 1979;89:1842–6.
31. LaFerriere K.A., Sessions D.G., Thawley S.E. et al. Composite resection and reconstruction for oral cavity and oropharynx cancer. A functional approach. *Arch Otolaryngol* 1980;106:103–10.
32. Spiessl B., Tschopp H.M. Surgery of the jaws in head and neck surgery, face, and facial skull. In: Naumann H.H., ed. *Head and Neck Surgery*. Vol. 2. Philadelphia: WB Saunders, 1980. Pp. 149–154.
33. Ariyan S. One-stage reconstruction for defects of the mouth using a sternomastoid myocutaneous flap. *Plast Reconstr Surg* 1979;63:618–25.