

ственной лекарственной устойчивости опухолей при действии противоопухолевых препаратов. Для исследования этих механизмов созданы экспериментальные модели. Лекарственная устойчивость может возникать быстро – в течение одного клеточного деления – и сохраняться в потомстве опухолевых клеток. Механизм становления устойчивости обусловлен активацией гена, кодирующего трансмембранный белок Р-гликопротеин (Pgp), функция которого состоит в выведении из клетки токсинов. Клетки приобретают лекарственную устойчивость после однократного воздействия практически любого противоопухолевого препарата. Таким образом, лекарственная устойчивость возникает как ответ клетки на токсический стресс. Для такой защиты у клетки имеется набор сигнальных систем, которые активируются в ответ на

лечебное воздействие. Эти системы взаимозаменяемы, обеспечивая выживание клетки. Более того, приобретение клеткой лекарственной устойчивости предусматривает не один, а несколько механизмов ее защиты. В процессе генеза опухоли и на протяжении курсов лечения клетки могут утрачивать механизмы гибели – это дает оставшимся клеткам преимущество в выживании. Поэтому рецидивная опухоль «вооружена» против многих видов лечения. Рассматриваются подходы к преодолению многофакторной лекарственной устойчивости опухолевых клеток. Основная стратегия – поиск механизмов гибели, сохранившихся в опухоли после лечения. Именно эти механизмы следует использовать для подбора схем терапии и создания новых препаратов.

АНАЛИЗ ПРОГНОСТИЧЕСКИХ ФАКТОРОВ И ВЫБОР ТАКТИКИ ЛЕЧЕНИЯ ПРИ РАКЕ СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ ПОЛОСТИ РТА

**Л.П. Яковлева, М.А. Кропотов, Е.Г. Матякин, Д.Б. Удинцов,
О.А. Жарков, В.З. Доброхотова, А.М. Мудунов, Н.А. Зимина,
В.Ж. Бржезовский, И.С. Романов, А.И. Павловская**

РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН, отдел опухолей головы и шеи, г. Москва

Проблема лечения рака слизистой оболочки полости рта является одной из наиболее актуальных в онкологии. Прогностические факторы, оказывающие влияние на течение и развитие опухолевого процесса в полости рта, с одной стороны, достаточно разнообразны, с другой стороны, не могут рассматриваться изолированно от выбора лечебной тактики. Именно с этой позиции мы и попытались проанализировать факторы прогноза на основании обзора исследований, проведенных в нашей клинике, и зарубежных данных. Прогностические факторы, связанные с опухолью:

- толщина и размеры первичной опухоли: при толщине опухоли менее 2 мм частота поражения регионарных лимфоузлов составляет 13 %, а доля умерших 5 %. При толщине опухоли от 2 мм до 9 мм эти показатели возрастают до 46 % и 17 % соответственно. При толщине опухоли более 9 мм эти цифры уже достигают 65 % и 35 %. В

отношении размеров первичной опухоли установлено, что опухоли менее 2 см коррелируют с благоприятным прогнозом заболевания и отсутствием в дальнейшем регионарных метастазов. Размеры опухоли более 2 см – с плохим прогнозом и высоким риском развития регионарных метастазов;

- локализация первичной опухоли: поражение центральной или задней части полости рта имеет более неблагоприятный прогноз, чем поражение периферических и передних отделов. При поражении подвижной части языка и передних отделов слизистой оболочки дна полости рта частота регионарного метастазирования составляет 46,9 % . При поражении задней трети – 68 %, при поражении корня языка – 71,9 %. При этом общая 2- и 5-летняя выживаемость при локализации опухоли в передних и периферических отделах языка составляет 69 % и 67,4 % соответственно, при

задней трети – 54,9 % и 41 %, при локализации опухоли в корне языка – 56,1 % и 50,2 %;

- форма роста опухоли: 3-летняя выживаемость при экзофитной форме роста составила 83 %, при язвенной – 54,6 %, при язвенно-инфильтративной – 41,4 %;

- наличие метастазов на момент начала лечения: у пациентов без регионарных метастазов общая 5-летняя выживаемость – 54 %, при наличии метастазов – 27,2 %;

- пол и возраст пациентов: у лиц 20–39 лет появление регионарных метастазов отмечено в 13,8 %, у пациентов старше 60 лет – в 44,7 %. Частота регионарных метастазов на момент начала лечения у мужчин – 28,9 %, у женщин – 47,2 %. Двух- и 5-летняя выживаемость у мужчин – 67,5 % и 63 %, у женщин – 61,4 % и 59,1 % соответственно. Возрастные различия по выживаемости статистически не достоверны;

- степень дифференцировки опухоли коррелирует с показателями выживаемости при применении любого варианта лечения: 2-летняя выживаемость снижается от 100 % при высокодифференцированных до 25 % при низкодифференцированных опухолях;

- экстранодулярное распространение опухоли в метастатических лимфатических узлах, особенно в сочетании с инфильтративной формой роста и толщиной первичной опухоли более 10 мм, увеличивает частоту возникновения новых метастазов до 75 %;

- вовлечение в опухолевый процесс нижней челюсти: по данным разных авторов, это наблюдается от 13 до 83 % случаев. Инвазия в кость в 35 % сопровождается периневральным ростом опухоли и значительно увеличивает риск возникновения метастазов в регионарных лимфатических узлах.

Факторы прогноза, не связанные напрямую с первичной опухолью:

- наличие опухоли в крае резекции: отмечено, что при наличии опухолевых клеток по краю резекции через 2 года выживают лишь 57 % пациентов, в то время как чистый край резекции определяет 82 % барьер 2-летней выживаемости;

- отсутствие лечебного патоморфоза в ответ на проводимое консервативное лечение также

является неблагоприятным прогностическим фактором. 2-летняя выживаемость у пациентов, получавших предоперационную ПХТ и не имевших лечебного патоморфоза, по данным гистологического исследования составила лишь $41,5 \pm 4,3$ %, при применении лучевой терапии в предоперационном режиме без клинического и патоморфологического эффекта этот показатель составил $12,5 \pm 11,6$ %;

- степень клинической регрессии опухоли после 1-го этапа лечения является достоверным критерием прогноза заболевания и влияет на продолжительность жизни. При достижении полного клинического эффекта на фоне применения ХЛТ общая 5-летняя выживаемость составила $67,7 \pm 12,8$ %, в то время как при частичном эффекте – $25,1 \pm 12,2$ %. Выраженность клинического ответа после неoadьювантной химиотерапии является важным прогностическим фактором улучшения показателей выживаемости и безрецидивного течения. При полной/частичной регрессии частота развития местных рецидивов в течение 20 мес составила 14,3 %, а при стабилизации/прогрессировании – 16,7 %. Частота появления регионарных метастазов при наличии полной или частичной регрессии – 13,3 %, а при стабилизации/прогрессировании – 35,7 %. При наличии эффекта от химиотерапии частота развития отдаленных метастазов – 2,4 %, при стабилизации/прогрессировании – 5,6 %;

- частота послеоперационных осложнений также является прогностически неблагоприятным фактором в развитии и течении заболевания. При сравнении отдаленных результатов лечения с данными по послеоперационным осложнениям выявлено, что выживаемость больных связана со степенью бактериальных осложнений в послеоперационном периоде. Так, при отсутствии бактериальных осложнений медиана жизни составила $55,4 \pm 5,1$ мес, при легкой степени – $50,4 \pm 5,7$ мес, при средней степени – $37,9 \pm 11,1$ мес, при тяжелой степени – $14,2 \pm 9,4$ мес. При бактериальных осложнениях крайне тяжелой степени медиана продолжительности жизни составила $4,1 \pm 2,9$ мес.

Лечение рака слизистой оболочки полости рта основывается на применении лучевой терапии, лекарственного лечения и хирургии-

ческого вмешательства, а также на различных комбинациях этих методов. На протяжении многих лет мы придерживались тактики проведения предоперационного химиолучевого лечения, опираясь на все позитивные доводы в адрес подобного лечебного подхода. В последнее время отчетливо наметились тенденции к международному объединению специалистов в области лечения опухолей головы и шеи с целью выработки международных критериев и стандартов лечения данной категории пациентов. При этом стандартом терапии на данный момент безапелляционно является комбинированное лечение с применением операции на первом этапе. Подобный подход основывается на том, что такой порядок применения специфических методов воздействия на опухоль позволяет детально определять характеристики опухоли и адекватно планировать послеоперационное лечение пациентов.

В связи с этим нами было предпринято исследование, целью которого является оценка результатов комплексного и комбинированного лечения у пациентов с опухолями слизистой оболочки полости рта, которым на 1-м этапе выполнялось хирургическое лечение с последующей детальной оценкой операционного материала и проведением в послеоперационном периоде либо лучевой терапии по радикальной программе (при отсутствии неблагоприятных прогностических факторов), либо конкурентной химиолучевой терапии.

К неблагоприятным факторам прогноза по данным морфологического исследования от-

носятся: экстракапсулярное распространение опухоли в регионарных метастазах, наличие опухолевых клеток по краю резекции, инвазия по лимфатическим щелям и кровеносным сосудам, толщина опухоли ≥ 1 см, периневральная инвазия и множественное поражение лимфатических узлов.

Проведение конкурентной химиолучевой терапии выполняется с добавлением в режим послеоперационной лучевой терапии трехкратного введения цисплатина по 100 мг/м² или еженедельного введения карбоплатина АUC 1,5. По предварительным данным, при оценке результатов лечения в группе пациентов с поражением языка было установлено, что такой вариант лечения обеспечивает максимальные цифры общей и безрецидивной пятилетней выживаемости пациентов.

Общая 5-летняя выживаемость при применении ПХТ+ЛТ составила 41,1 %, ЛТ+операция – 51 %, операция+ЛТ – 58 %, ПХТ+операция – 52,4 %, ПХТ+ЛТ+операция – 40,7 %. Безрецидивная 5-летняя выживаемость в этих группах составила 35,7, 47,8, 57,5, 52 и 41 % соответственно.

На основании полученных статистически достоверных данных можно сделать предварительные выводы о преимуществе использования хирургического метода на первом этапе комплексного лечения пациентов с раком языка. Эффективность данной тактики лечения в отношении других локализаций продолжает изучаться.