

КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

А. А. Айдарбекова, В. Л. Любаев, С. И. Ткачев, С. Б. Алиева,
В. Ж. Бржезовский

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ХИМИОЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИИ ПРИ РЕГИОНАРНЫХ МЕТАСТАЗАХ У БОЛЬНЫХ РАКОМ СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ ПОЛОСТИ РТА И РОТОГЛОТКИ

НИИ клинической онкологии ГУ РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН, Москва

С 1981 по 2000 г. в ГУ РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН 101 больному раком слизистой полости рта и ротоглотки проведено химиолучевое лечение регионарных метастазов. Наилучшие результаты достигнуты при опухолях подвижной части языка, передних отделов дна полости рта и всех отделов ротоглотки, а также при смещаемых регионарных метастазах, соответствующих индексу N1. Более высокая выживаемость отмечена при экзофитной и язвенной формах роста опухоли. Двух- и 5-летняя общая выживаемость больных с полной клинической регрессией опухоли составила $60,0 \pm 8,6$ и $35,0 \pm 9,2\%$, безрецидивная — $55,0 \pm 10,6$ и $25,0 \pm 9,6\%$ соответственно.

Ключевые слова: рак слизистой полости рта, рак ротоглотки, регионарные метастазы, лучевая терапия, химиотерапия.

Эффективность лечения больных со злокачественными опухолями органов полости рта и ротоглотки во многом определяется наличием регионарных метастазов, частота которых зависит от локализации первичной опухоли. При всех злокачественных эпителиальных опухолях полости рта и ротоглотки частота регионарных лимфогенных метастазов достигает 40 — 80% [5—8]. По данным А. Я. Бяшимова, злокачественные новообразования слизистой оболочки полости рта и ротоглотки обычно рано метастазируют в поверхностные и глубокие лимфоузлы шеи, а частота метастазов зависит от стадии заболевания, составляя от 40 до 75% [1]. При раке языка, для которого характерна высокая частота регионарных метастазов (по данным А. Х. Гейдарова, 37,1% [2]), 5-летняя выживаемость при опухолях N1—3 не превышает $29,8 \pm 7,3\%$.

Изучение локализации метастазов при раке слизистой оболочки дна полости рта показало, что в 60,4% случаев они располагались в верхней трети шеи [9]. При поражении одного анатомического отдела метастазы в регионарных лимфоузлах выявляют в 2,2% случаев, при поражении нескольких отделов — в 59,5%, при переходе на соседние структуры — в 41,5%.

На сегодняшний день хирургический метод остается одним из наиболее эффективных методов лечения регионарных метастазов при опухолях головы и шеи [12; 13; 15; 16]. Однако поскольку у большинства пациентов

диагностируют III — IV стадии заболевания, при которых хирургическое лечение не всегда возможно, а 5-летняя выживаемость больных колеблется от 9 до 15%, возникает необходимость применения химио- и лучевой терапии и различных радиомодификаторов [4; 10; 11]. Эти методы позволяют не только стабилизировать процесс и перевести больных в операбельное состояние, но и иногда полностью излечить их. Противоопухолевые средства воздействуют не только на опухоль и клинически проявившиеся регионарные метастазы, но и на субклинические и отдаленные метастазы [3].

По данным исследований, сочетание химио- и лучевой терапии улучшает результаты лечения больных раком ротоглотки. Так, неоадьювантная химиотерапия цисплатином и фторурацилом в сочетании с лучевой терапией увеличивает 5-летнюю выживаемость больных до 30,8%. Эффективность предоперационных химиотерапии цисплатином и фторурацилом (длительные инфузии) и лучевой терапии достигает 80—100% [14]. Общая 5-летняя выживаемость у больных с поражением регионарных лимфоузлов, соответствующих индексу N3, после индукционной химиолучевой и только лучевой терапии составляет 26 и 9% соответственно [3].

Данное исследование посвящено изучению эффективности лечения регионарных метастазов у больных раком слизистой оболочки полости рта и ротоглотки.

С 1981 по 2000 г. в ГУ РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН получил химиолучевое лечение 101 больной (84 мужчины и 17 женщин) раком слизистой оболочки полости рта с метастазами в регионарных лимфоузлах шеи. У всех

больных при гистологическом исследовании был диагностирован плоскоклеточный рак. Распределение больных в зависимости от локализации первичной опухоли представлено на рис. 1. Распространенность опухоли определялась в соответствии с Международной классификацией по системе TNM 2002 г. (табл. 1).

У всех больных, включенных в исследование, имелись метастазы в лимфоузлах шеи. У подавляющего числа больных диагностированы III (22 больных, 21,8%) и IV (76 больных, 75,3%) стадии заболевания. У 79 (78,2%) больных метастазы были односторонними, у 22 (21,8%) двухсторонними. У 36 (35,6%) больных диагностированы опухоли N1, у 52 (51,5%) — N2, у 13 (12,8%) — N3.

Химиотерапию проводили по следующей схеме: цисплатин, 100 мг/м² в 1-й день, и фторурацил, 800—1000 мг/м² в 1—5-й дни. Препараты вводили внутривенно капельно. Тридцать шесть больных получили 1 курс химиотерапии, 52 — 2 курса, 10 — 3 курса и 3 — 4 курса.

Дистанционную γ -терапию проводили после окончания химиотерапии. Облучение зон регионарного метастазирования проводили по расщепленному курсу. Разовая очаговая доза составляла 2 Гр, облучение проводили ежедневно 5 дней в неделю. На первом этапе суммарная очаговая доза составляла 40—46 Гр. Через 2 недели после оценки результатов лечения суммарную очаговую дозу доводили до 60—70 Гр. Непосредственный эффект химио- и лучевой терапии оценивали следующим образом: полный эффект, эффект 75%, частичный эффект (уменьшение опухоли на 50%), эффект более 25%, без эффекта. Полученные результаты учитывали при выборе дальнейшей тактики лечения.

Полная клиническая регрессия метастазов отмечена у 20 (19,8%) больных. Наиболее чувствительными оказались метастазы рака ротоглотки (6 из 23 больных, 26,1%), подвижной части языка (5 из 21 больного, 23,8%) и передних отделов дна полости рта (3 из 15 больных, 20,0%). При раке боковых отделов дна полости рта полная регрессия достигнута у 2 из 12 (16,7%) больных, при раке альвеолярной части нижней челюсти у 1 из 6 (16,7%) больных, при раке корня языка у 3 из 16 (18,8%) больных. Регрессия метастазов более 75% наблюдалась у 18 (17,8%) больных. Наиболее чувствительными и в

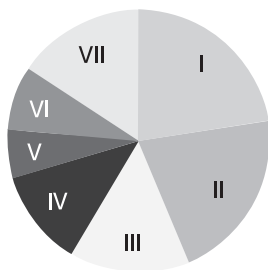


Рисунок 1. Распределение больных раком слизистой полости рта и ротоглотки в зависимости от локализации первичной опухоли.

I — ротоглотка (n=23); II — подвижная часть языка (n=21); III — передние отделы дна полости рта (n=15); IV — боковые отделы дна полости рта (n=12); V — альвеолярная часть нижней челюсти (n=6); VI — область щеки (n=8); VII — корень языка (n=16).

этом случае оказались метастазы рака ротоглотки (6 больных, 26,1%) и подвижной части языка (6 больных, 28,6%). Частичная регрессия метастазов отмечена у 28 (27,7%) больных. Эффект более 25% наблюдался у 13 (12,9%) больных. В 10 (9,9%) случаях эффект отсутствовал, в 12 (11,9%) случаях отмечалось прогрессирование.

При оценке результатов лечения в зависимости от размеров регионарных метастазов отмечено, что наиболее выраженный эффект наблюдался у больных с метастазами, соответствующими индексу N1 (36 больных, 35,6%). Из них полная клиническая регрессия метастазов достигнута у 10 (27,8%) больных, эффект более 75% у 7 (19,4%), эффект более 50% — у 12 (33,3%), эффект более 25% — у 4 (11,1%). В 3 случаях (8,3%) эффект отсутствовал либо отмечено прогрессирование заболевания.

У 52 (51,5%) больных регионарные метастазы соответствовали индексу N2. Полная клиническая регрессия достигнута у 8 (15,4%) больных. Эффект более 75% отмечен у 10 (19,2%) пациентов, эффект более 50% — у 15 (28,9%), эффект более 25% — у 7 (13,5%).

В 12 (23,1%) случаях эффект отсутствовал либо отмечено прогрессирование.

У пациентов с опухолями N3 (13 больных) отмечена наименьшая чувствительность к химиолучевому лечению. Полная регрессия наблюдалась у 2 (15,4%) больных, эффект более 75% — у 1 (7,7%), эффект более 50% — у 1 (7,7%), эффект более 25% — у 2 (15,4%). Отсутствие эффекта и прогрессирование отмечено у 7 (53,9%) больных.

Анализ эффективности химиолучевого лечения регионарных метастазов рака слизистой оболочки полости рта и ротоглотки в зависимости от смещаемости лимфоузлов показал, что в группе больных со смещаемыми метастазами (48 больных) полная клиническая регрессия метастазов достигнута у 14 (29,2%), а в группе больных с ограниченно смещаемыми лимфоузлами (32 больных) у 6

Таблица 1
Распределение больных в зависимости от стадии заболевания по системе TNM^a

Стадия	Число больных
T2N1M0	6 (5,9)
T2N2M0	8 (7,9)
T2N3M0	6 (5,9)
T3N1M0	16 (15,8)
T3N2M0	23 (22,8)
T3N3M0	4 (4,0)
T4N1M0	13 (12,9)
T4N2M0	17 (16,8)
T4N3M0	5 (5,0)
Метастазы, появившиеся после лечения первичного очага	3 (3,0)

^a В скобках указаны %.

(18,8%). Достигнуть полной регрессии в группе больных с несмещающимися лимфоузлами (21 больной) не удалось. В этой же группе было наибольшее число пациентов (15 больных, 71,4%), у которых эффект от лечения отсутствовал или наблюдалось прогрессирование заболевания.

Эффективность лечения регионарных метастазов зависит также от формы роста первичной опухоли. Наилучшие результаты лечения достигнуты у больных с опухолями с экзофитной (25 больных) и язвенной (44 больных) формами роста. Полная регрессия метастазов в этих группах наблюдалась у 9 (35,6%) и 11 (25,0%) больных, а эффект 75% достигнут в 6 (24,0%) и 9 (20,5%) случаях соответственно. У 32 пациентов с опухолями с инфильтративной формой роста полной регрессии не отмечено. У 14 (43,8%) больных эффект отсутствовал или наблюдалось прогрессирование заболевания.

Двух- и 5-летняя общая выживаемость в группе больных, получивших химиолучевое лечение без хирургического вмешательства, с полной клинической регрессией опухоли составила $60,0 \pm 8,6$ и $35,0 \pm 9,2\%$, безрецидивная $55,0 \pm 10,6$ и $25,0 \pm 9,6\%$ соответственно. При опухолях N1 2-летняя выживаемость составила $75,0 \pm 14,4\%$, 5-летняя $66,7 \pm 13,5\%$ ($p < 0,05$), при опухолях N2 — $34,6 \pm 12,9\%$. Пять лет пережили 3 пациента. При опухолях N3 2 года пережили 2 больных.

При смещаемых лимфоузлах 2- и 5-летняя выживаемость составила $64,6 \pm 13,5$ и $43,8 \pm 14,4\%$, при ограниченно смещаемых лимфоузлах — $46,9 \pm 14,3$ и $18,8 \pm 16,6\%$ соответственно.

На рис. 2 показана выживаемость больных в зависимости от локализации первичной опухоли. У больных раком подвижной части языка 2-летняя выживаемость составила $61,9 \pm 12,8\%$, 5-летняя — $57,1 \pm 11,5\%$, при раке слизистой оболочки полости рта — $54,8 \pm 14,3$ и $38,7 \pm 9,7\%$, при раке ротоглотки — $47,8 \pm 12,9$ и $43,5 \pm 15,7\%$ соответственно.

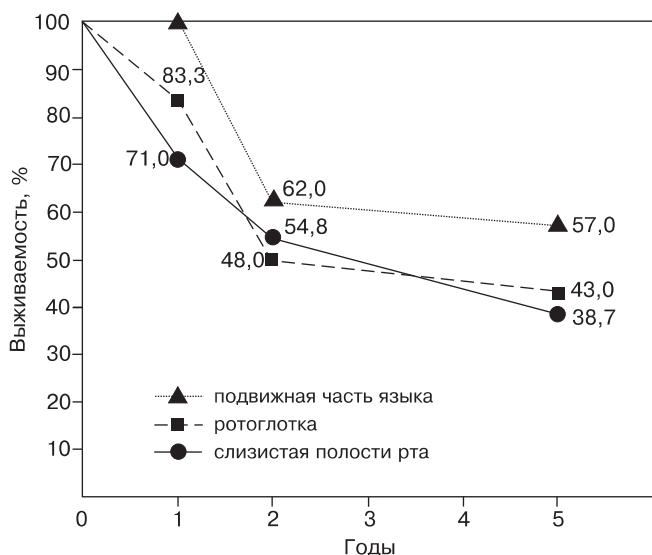


Рисунок 2. Выживаемость больных раком слизистой оболочки полости рта и ротоглотки в зависимости от локализации первичной опухоли.

Двухлетняя безрецидивная выживаемость составила $37,6 \pm 12,9\%$, 5-летняя — $20,8 \pm 11,5\%$.

После химиолучевого лечения у 29 больных стало возможным выполнить хирургическое вмешательство: 14 больным произведена функциональная шейная диссекция (фасциально-фулярное иссечение клетчатки шеи), 15 — радикальная шейная диссекция (операция Крайла).

Анализ результатов химиолучевого лечения регионарных метастазов при раке слизистой оболочки полости рта и ротоглотки продемонстрировал, что оно наиболее эффективно при раке подвижной части языка, передних отделов дна полости рта и ротоглотки, смещающихся регионарных лимфоузлах, а также опухолях N1. Форма роста первичной опухоли также влияла на результаты лечения. Оно оказалось более эффективно при опухолях с экзофитной и язвенной формами роста.

Показано, что химиолучевое лечение регионарных метастазов рака слизистой оболочки полости рта и ротоглотки позволяет повысить 5-летнюю выживаемость больных. Кроме того, оно позволило перевести 29 больных в операбельное состояние.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бяшинов А. Я. Пути оптимизации методов лечения рака органов полости рта и ротоглотки: Дис... канд. мед. наук. — М., 2002. — 119 с.
2. Гейдаров А. Х. Превентивные методы воздействия на зоны регионарного метастазирования при комбинированном лечении рака подвижной части языка II — III стадии (T2N0M0 — T3N0M0): Автореф. дис. канд. мед. наук. — М., 1994. — 18 с.
3. Гладилина И. А., Шабанов М. А., Нечушкин М. И. Современные подходы к терапии рака ротоглотки // Практ. онкол. — 2003. — Т. 4, №1. — С. 45—50.
4. Енгибарян М. А. Локальная модифицированная термохимиотерапия нерезектабельных регионарных метастазов злокачественных опухолей органов головы и шеи: Автореф. дис... канд. мед. наук. — Ростов н/Д, 2004. — 23 с.
5. Любаев В. А. Тактика хирургических вмешательств на регионарных зонах при местнораспространенном раке слизистой оболочки полости рта и ротоглотки с регионарными метастазами // Стоматология. — 1988. — Т. 67, №2. — С. 43 — 45.
6. Матякин Е. Г. Клинические аспекты регионарного метастазирования рака языка и гортани: Дис... д-ра мед. наук. — М., 1988. — 301 с.
7. Нуммаев Г. М., Джумаев М. Г., Хыдыров Х. Б. и др. Эффективные методы лечения рака слизистой оболочки органов полости рта и ротоглотки // Тез. I съезда онкологов стран СНГ, г. Москва, 3 — 6 дек. 1996 г., ч. 1. — С. 272 — 273.
8. Пачес А. И. Опухоли головы и шеи. — М.: Медицина, 2000. — 479 с.
9. Прошин В. В. Комплексная диагностика и лечение регионарных метастазов при сочетанной лучевой терапии рака слизистой дна полости рта: Автореф. дис... канд. мед. наук. — М., 2002. — 22 с.
10. Bourhis J., Calais G., Eschwege F. Chemotherapy of carcinomas of the upper aerodigestive tract // Cancer Radiother. — 1998. — N 2. — P. 679—688.
11. Calais G., Alfonsi M., Bardet E. et al. Randomized trial of radiation therapy versus concomitant chemotherapy and radiation therapy for advanced-stage oropharynx carcinoma // J. Natl. Cancer Inst. — 1999. — Vol. 91. — P. 2081—2086.
12. Clark J., Li W., Smith G. et al. Outcome of treatment for advanced cervical metastatic squamous cell carcinoma // Head Neck. — 2005. — Vol. 27, N 2. — P. 87—93.
13. Jovic R., Canji K., Mitrovic S. et al. Selective neck dissection in the treatment of pN1/2 lymph node metastases in the neck // Med. Pregl. — 2003. — Vol. 56, N 5. — P. 221—226.

14. Liubaev V. L., Shental V. V., Somasundaram S. et al. Efficacy of Chemo-Radiotherapy in Regional Metastases of Oral and Oropharyngeal Carcinoma // Oral Oncol. — 2001. — Vol. 7. — P. 464—467.

15. Margin J., Kowalski L. Bilateral radical neck dissection: results in 193 cases // J. Surg. Oncol. — 2000. — Vol. 75, N 4. — P. 232—240.

16. Wang S. J., Wang M. B., Yip H. et al. Combined radiotherapy with planned neck dissection for small head and neck cancers with advanced cervical metastases // Laryngoscope. — 2000. — Vol. 110, N 11. — P. 1794—1797.

Поступила 05.10.2005

A. A. Aidarbekova, V. L. Lyubaev, S. I. Tkachev, S. B. Alieva, V. Zh. Brzhezovsky
**CHEMORADIO THERAPY EFFICACY IN PATIENTS WITH REGIONAL
METASTASES OF ORAL AND OROPHARYNGEAL CANCER**
Institute of Clinical Oncology, N. N. Blokhin RCRC, RAMS, Moscow

A total of 101 patients with oral and oropharyngeal cancer received chemoradiotherapy for regional metastases at the N. N. Blokhin CRC, RAMS, during 1981 to 2000. The best results were achieved in cases with primary tumors of the mobile portion of the tongue, anterior portion of the oral cavity floor and all oropharyngeal portions, as well as with N1 mobile regional metastases. Survival was higher in cases with exophytic and ulcerated forms of tumor growth. The 2- and 5-year overall survival rates in patients with complete clinical response were 60.0 ± 8.6 and $35.0 \pm 9.2\%$ respectively, disease-free survival rates were 55.0 ± 10.6 and $25.0 \pm 9.6\%$ respectively.

Key words: oral cancer, oropharyngeal cancer, regional metastases, radiotherapy, chemotherapy.
