

УДК 616.31/.32-006.04-089:615.277.3

I.V. Vikhlyanov, Y.N. Shoykhet, A.F. Lazarev

INTRAOPERATIVE LOCAL BOLUS DOSING OF 5-FLUOROURACIL IS ONE OF THE WAYS TO IMPROVE ABLASTICS OF SURGICAL INTERVENTION IN PATIENTS WITH OROPHARYNGEAL TUMOURS

*The Altai branch of N. N. Blokhin Russian Cancer Research Center RAMS, Barnaul
Altai State Medical University, Barnaul
Altai Regional Oncology Dispensary, Barnaul*

ABSTRACT

The original technique of intraoperative local bolus dosing of chemotherapeutic agents has been developed in treatment of oropharynx tumours.

In tongue tumours after the block of venous blood flow, lingual artery ligation (at the site of origin of artery from the external carotid artery) and its catheterization were performed. Intraoperative local bolus dosing of 5-fluorouracil was administered before and after removing of primary tumour.

In case of the process in posterior portion of the mouth, fauces or local tumours, during fascia compartment excision of paracervix, venous blood flow was blocked similarly, the external carotid artery at the site higher the origin of upper thyroid artery was ligated. Then in accordance with the location of the tumour, catheterization of the external carotid artery trunk at the site lower the origin of lingual artery was performed. The external carotid artery was ligated once more at the site higher the origin of facial artery. Intraoperative bolus dosing of 5-fluorouracil was administered before and after removing of primary tumour.

The study of a long-term survival in the given group of patients has demonstrated shift of recurrent tumour from the end of the first year to the middle of the third year and increase of survival rate during the first two years after operation.

Key words: oropharynx tumours., chemotherapeutic agents, intraoperative introduction.

И.В. Вихлянов, Я.Н. Шойхет, А.Ф. Лазарев

ИНТРАОПЕРАЦИОННОЕ БОЛЮСНОЕ ВВЕДЕНИЕ 5-ФТОРУРАЦИЛА – ОДИН ИЗ ПУТЕЙ ПОВЫШЕНИЯ АБЛАСТИЧНОСТИ ОПЕРАТИВНОГО ВМЕШАТЕЛЬСТВА У БОЛЬНЫХ С ОПУХОЛЯМИ ОРОФАРИНГЕАЛЬНОЙ ЗОНЫ

*Алтайский филиал ГУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН, Барнаул
ГОУ ВПО «Алтайский государственный медицинский университет», Барнаул
ГУЗ «Алтайский краевой онкологический диспансер», Барнаул*

РЕЗЮМЕ

Разработана оригинальная методика интраоперационного болюсного введения химиопрепаратов при опухолях орофарингеальной зоны.

При опухолях языка после блокады венозного кровотока производилась перевязка язычной артерии у места ее отхождения от наружной сонной артерии, выполнялась ее катетеризация. Производилось интраоперационное болюсное введение 5-фторурацила до и после удаления препарата.

При расположении процесса в области задних отделов полости рта, ротоглотке либо при местнораспространенных опухолях в ходе выполнения фасциально-фулярного иссечения клетчатки шеи аналогично блокировался венозный кровоток, перевязывалась наружная сонная артерия выше отхождения верхней щитовидной артерии, затем, учитывая зону расположения опухоли, производилась катетеризация ствола наружной сонной артерии ниже отхождения язычной артерии, наружная сонная артерия перевязывалась повторно выше отхождения нижнечелюстной артерии. Производилось интраоперационное болюсное введение 5-фторурацила до и после удаления препарата.

Изучение отдаленной выживаемости у данной группы больных продемонстрировало смещение срока выявления рецидивов опухоли с конца 1-го года наблюдения на середину 3-го года наблюдения, повышение выживаемости больных в первые 2 года после операции.

Ключевые слова: орофарингеальный рак, химиопрепараты, интраоперационное введение.

ВВЕДЕНИЕ

Опухоли орофарингеальной зоны составляют до 20 % среди опухолей головы и шеи [2]. Большинство пациентов (до 60–70 %) поступают на специализированное лечение с местнораспространенными процессами (III–IV стадии), что делает радикальное лечение этой группы больных достаточно трудной задачей [2; 4]. За последнее время было проведено достаточно большое количество исследований, посвященных вопросам комбинированного и комплексного лечения, в том числе разработке функционально-сохраняющих и комбинированных оперативных вмешательств [4].

Одной из основных проблем в лечении больных с опухолями орофарингеальной зоны являются местные рецидивы опухоли, возникшие до разработки комбинированных оперативных вмешательств у 20–40 % больных [7]. Однако проблема повышения абластичности оперативного вмешательства и, следовательно, снижения количества рецидивов лежит не только в плоскости повышения хирургической агрессии в отношении опухоли. Снижения количества опухолевых клеток в послеоперационной ране можно добиться следующими способами: применением интраоперационной лучевой терапии (ИОЛТ), а также путем интраоперационного депонирования химиопрепаратов в ложе удаленной опухоли.

Пионерами в использовании ИОЛТ при опухолях головы и шеи стали P. Garret et al. [11], которые последовательно занимались вопросами лечения местнораспространенного рака полости рта, ротоглотки и гортани, а также метастазов в лимфатические узлы шеи. В последующий исторический промежуток были детально оценены возможности ИОЛТ при лечении как первичных опухолевых процессов, так и при рецидивах опухолей и метастазах в лимфатические узлы шеи [9; 12; 13].

Рядом авторов зафиксировано удлинение безрецидивного периода и повышение выживаемости в течение 1-го – 2-го годов после окончания лечения. При этом основное число развившихся рецидивов и метастазов приходилось на 2-ю половину 3-го года наблюдения [13; 14]. Однако практически все авторы отмечают наличие ранних и поздних осложнений ИОЛТ, которые нивелируют ценность данного метода [8; 10; 14].

Альтернативой ИОЛТ является депонирование химиотерапевтических препаратов в ложе удаленной опухоли [3; 5; 6]. В работах А.Ф. Лазарева с соавт. [3] показано отчетливое увеличение 2-летней выживаемости больных основной группы (при интраоперацион-

ном депонировании 5-фторурацила) по сравнению с больными контрольной группы без использования данной методики. В области опухолевой патологии головы и шеи вопросы интраоперационного депонирования препаратов были достаточно хорошо разработаны при опухолях придаточных пазух полости носа [6]. В числе последних публикаций необходимо упомянуть работы А.В. Ваккера с соавт. [1], которые применили депонированные формы цисплатина у нерадикально оперированных больных с опухолями головы и шеи. Авторами зарегистрировано снижение количества рецидивов и удлинение срока ремиссий у данной группы больных. В то же время вопросы применения интраоперационного депонирования химиопрепаратов при опухолях орофарингеальной зоны разработаны недостаточно. Это, очевидно, связано с анатомическими особенностями орофарингеальной зоны и отсутствием послеоперационной полости, где могли бы быть размещены полимерлекарственные комплексы.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В основу работы положены данные о 194 больных плоскоклеточным раком слизистой оболочки полости рта и ротового отдела глотки. В зависимости от объема лечения все больные были разделены на 2 группы.

I группа – основная. 84 пациента получали комплексное лечение по схеме: 2 курса регионарной внутриартериальной химиотерапии (цисплатин + 5-фторурацил), оперативное лечение, послеоперационный курс дистанционной лучевой терапии.

II группа – группа сравнения. 110 пациентов получали комбинированное лечение, которое включало оперативное вмешательство и лучевую терапию. Эта группа больных содержала 2 подгруппы. В 1-ю подгруппу вошли 49 больных, которым проведена предоперационная лучевая терапия, а затем операция. Во 2-й подгруппе – 61 больной, которым проведена операция и последующая лучевая терапия.

У всех пациентов был верифицирован плоскоклеточный рак различной степени дифференцировки. Превалировали опухоли слизистой оболочки полости рта. Они составили 64,3 % больных в основной группе, 71,4 % в 1-й и 77,0 % во 2-й подгруппе группы сравнения. Распространенность первичной опухоли T₃N₀₋₃ была зафиксирована у 60,6 % больных основной группы, 56,0 % и 65,6 % больных соответственно в 1-й и 2-й подгруппах группы сравнения. Пациенты с распространенностью процесса T₂N₀₋₃ составили 29,8 % больных основной группы и 35,3 %, 27,8 % больных соответственно в 1-й и 2-й подгруппах груп-

пы сравнения. Распространенность процесса T_4N_{0-3} составила 9,5 % больных основной группы и 10,2 %, 6,5 % больных соответственно в 1-й и 2-й подгруппах группы сравнения.

У больных основной группы на этапе оперативного лечения с целью повышения абластичности оперативного вмешательства осуществлялось интраоперационное болюсное введение 5-фторурацила.

В зависимости от топике расположения опухоли в полости рта и ротоглотке интраоперационное болюсное введение химиопрепаратов осуществлялось 2 разными способами.

При расположении процесса в области задних отделов полости рта, ротоглотке либо при местнораспространенных процессах в ходе выполнения фасциально-фулярного иссечения клетчатки шеи тщательно выделялись и последовательно перевязывались лицевая, глоточные и язычные вены. Производилась перевязка наружной сонной артерии выше отхождения верхней щитовидной артерии. Учитывая зону расположения опухоли, производилась катетеризация ствола наружной сонной артерии ниже отхождения язычной артерии. Наружная сонная артерия перевязывалась повторно выше отхождения нижнечелюстной артерии. Производилось интраоперационное болюсное введение 5-фторурацила в дозировке 250 мг/м² (рис. 1).

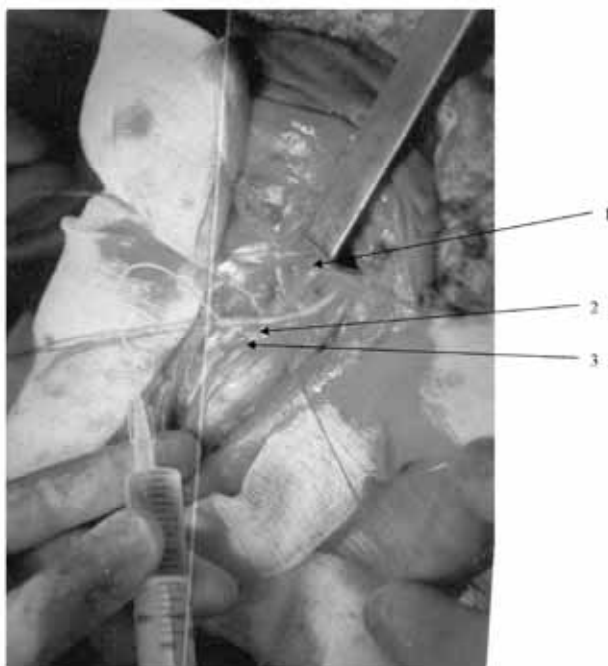


Рис. 1. Интраоперационное болюсное введение химиопрепарата в области первичного очага путем катетеризации наружной сонной артерии:

- 1 – перевязка наружной сонной артерии выше отхождения лицевой артерии;
- 2 – катетеризация наружной сонной артерии;
- 3 – перевязка наружной сонной артерии выше отхождения верхней щитовидной артерии.

После электрорезекции первичного очага повторно производилось депонирование 5-фторурацила в дозе 250 мг/м². Катетер удалялся.

При расположении опухолевого процесса в области языка после перевязки лицевой, язычных и глоточных вен производилась перевязка язычной артерии у места ее отхождения от наружной сонной артерии. Выполнялась катетеризация язычной артерии. Производилось интраоперационное болюсное введение 5-фторурацила в дозировке 250 мг/м² (рис. 2).

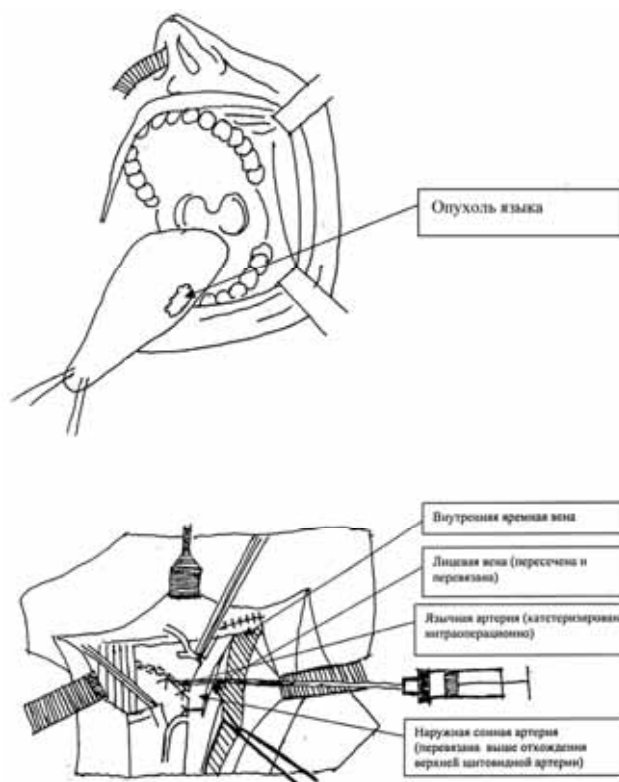


Рис. 2. Интраоперационное болюсное введение препарата в области первичного очага путем катетеризации соответствующей ветви наружной сонной артерии

После электрорезекции первичного очага повторно производилось депонирование 5-фторурацила в дозе 250 мг/м². Катетер удалялся.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Была произведена оценка выживаемости в течение 5 лет больных основной группы и группы сравнения (рис. 3).

Было выявлено, что у больных основной группы, в отличие от больных группы сравнения, зафиксировано статистически значимое повышение выживаемости в течение 1-го – 2-го года после окончания лечения. При этом основное число развившихся рецидивов и метастазов приходилось на середину 3-го года наблюдения. Разница в выживаемости между пациентами сохранялась на протяжении 5 лет наблюдения.

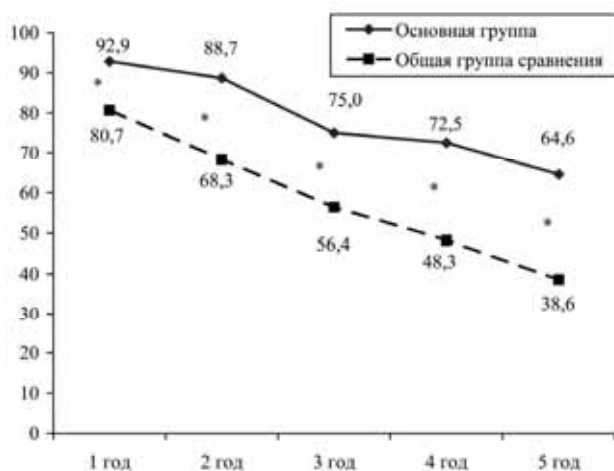


Рис. 3. Сравнительная оценка выживаемости больных плоскоклеточным раком слизистой оболочки полости рта и ротового отдела глотки в основной группе и группе сравнения:

*статистически значимые различия ($p < 0,05$)

Таким образом, применение интраоперационного болюсного введения химиопрепаратов у больных с опухолями орофарингеальной зоны позволяет удлинить безрецидивный период, повысить выживаемость больных в течение 5 лет наблюдения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ваккер А.В. Локальная химиотерапия депонированной формой цисплатина у больных с опухолями головы и шеи // Материалы III съезда онкологов и радиологов СНГ. – Минск, 2004. – С. 8.
2. Давыдов М.И., Аксель Е.М. Статистика злокачественных новообразований в России и странах СНГ в 2004 г. // Вестн. РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН. – 2006. – Т. 17. – С. 47–51.
3. Лазарев А.Ф., Шойхет Я.Н. Интраоперационное внутрибрюшинное депонирование противоопухолевых препаратов. – Оптимизация методов хирургического и лекарственного лечения рака желудка. – Барнаул, 1996. – С. 121–38.
4. Любаев В.Л., Пачес А.И., Пустынский И.Н. Современное состояние проблемы лечения местнораспространенного рака слизистой оболочки полости рта и ротоглотки // Материалы III съезда онкологов и

радиологов СНГ. – Минск, 2004. – С. 75–8.

5. Новикова Е.Г., Борисов В.И., Антошечкина Е.Т. и др. Внутриполостная химиотерапия рака яичников с использованием полимерных лекарственных комплексов. – М.: МНИОИ им. П.А. Герцена, 1991. – 23 с.

6. Ольшевский В.О. Комбинированные и кра-ниофасциальные резекции при злокачественных опухолях верхней челюсти. – М.: МНИОИ им. П.А. Герцена, 1991. – 21 с.

7. Пачес А.И., Любаев В.Л. Рак слизистой оболочки полости рта. – Опухоли головы и шеи. – М., 1997. – С. 171–2.

8. Попович В.И., Зырянов Б. Н., Кицманюк З. Д. и др. Интраоперационная лучевая терапия местнораспространенных опухолей головы и шеи. – Интраоперационная и электронная терапия опухолей головы и шеи. – Томск, 1999. – С. 89–101.

9. Черниченко В.А., Решетов И.В., Едемская О.В. Предварительные результаты использования интраоперационной лучевой терапии в лечении местнораспространенных опухолей головы и шеи // Материалы VI Всероссийского съезда онкологов. – Ростов, 2005. – С. 110.

10. Local control and complications after the use of electron beam intraoperative radiotherapy (EB-IORT) in high-risk head and neck patients. // The 6 intern. Congress For IORT. – S. Francisco, 1996.

11. Garret P., Rate W. IORT in Head and Neck Cancer with tongue invasive // IORT-94. – 5 th international Symposium: Abstract and Posters. – Lion, France, 1994. – P. 46.

12. Fruman S.B., Hamacer R. Management of advanced cervical metastasis using intraoperative radiotherapy // Laryngoscope. – 1999. – Vol. 106, № 6. – P.1999.

13. Nag S., Shuller D. Intraoperative high dose rate brachytherapy can be used to treat patients with previously irradiated head and neck recurrences at inaccessible sites // IORT-98. – I rst congress of the international society of intraoperative radiation therapy. – Pamplona, Spain, 1998. – P. 40.

14. Schmitt T., Portios C. Intraoperative radiotherapy for locally advanced oropharyngeal carcinomas: the Bellevue hospital // IORT-98. – I rst congress of the international society of intraoperative radiation therapy. – Pamplona, Spain, 1998. – P. 427.

Поступила 23.11.2006.