

В. Л. Любаев, В. В. Шенталь, В. А. Горбунова, В. А. Шатихин,
В. Ж. Бржезовский, Г. С. Рыспаева

КОМПЛЕКСНОЕ ЛЕЧЕНИЕ МЕСТНОРАСПРОСТРАНЕННОГО ПЛОСКОКЛЕТОЧНОГО РАКА СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ ПОЛОСТИ РТА С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ДЛИТЕЛЬНОЙ ИНФУЗИОННОЙ ХИМИОТЕРАПИИ ПРЕПАРАТАМИ ПЛАТИНЫ И 5-ФТОРУРАЦИЛОМ

НИИ клинической онкологии

Первые сообщения о чувствительности плоскоклеточного рака слизистой оболочки полости рта к цисплатину появились в начале 80-х годов [8]. В последующие годы установлен синергизм цисплатина (платидиама ДДП) в режиме длительной инфузионной химиотерапии по схеме: платидиам 100 мг/м² в 1-й день и 5-фторурацил по 800—1000 мг/м²/сут в 1—5-й день. Полный клинический эффект достигнут в 13—40 % случаев, частичный — в 60—94 % [3, 6]. Менее эффективными оказались комбинации цисплатина с метотрексатом, блеомицином, проспидином [1, 4]. В. Greenberg и соавт. [7] делают вывод, что повышение дозы 5-фторурацила до 2000 мг/м² не увеличивает частоту регрессии по сравнению с указанными выше, однако увеличивается токсичность.

По данным А. Choksi и соавт. [5], к инфузионной химиотерапии оказались чувствительны и рецидивные формы плоскоклеточного рака слизистой оболочки полости рта (в 25 % случаев). Попытки комбинации химиотерапии с другими методами лечения дали следующие результаты: одновременное использование с лучевой терапией позволило получить непосредственное излечение у 57 и 48 % больных [2, 10]. Имеются сообщения об успешном применении только лучевой терапии в качестве второго этапа лечения и в ряде случаев последующей операции [9, 11]. По данным А. Scherpe и соавт. [12], при гистологическом исследовании удаленных тканей после 1—3 курсов инфузионной химиотерапии по общепринятой методике без лучевой терапии у 5 из 16 больных элементов опухоли не обнаружено. При комбинации химиотерапии с лучевой терапией в течение 2 лет здоровы 60 % больных [9].

Эти данные говорят о довольно высокой эффективности длительной химиотерапии цисплатином и 5-фторурацилом при плоскоклеточном раке не только слизистой оболочки полости рта. Разноречивы мнения о количестве курсов химиотера-

пии. Так, по сообщению А. Thuess и соавт. [11], максимальный эффект достигается после 3-го курса.

Цель данной работы — определить чувствительность местнораспространенного (III, IV стадия) плоскоклеточного рака слизистой оболочки полости рта к комбинированной химиотерапии платидиамом и 5-фторурацилом и определить место ее в комплексном лечении указанной патологии; с помощью системы прогнозирования исхода заболевания и эффективности химиолучевого лечения на основании клинических и морфологических признаков разработать наиболее рациональную тактику лечения.

Материал и методика. Лечение проведено 67 больным (59 мужчин, 8 женщин).

Локализация и степень распространенности опухолевого процесса представлены в табл. 1.

У наибольшего числа больных (37) опухоль располагалась в подвижной части и корне языка, дна полости рта (15). Распространенность процесса соответствовала III стадии у 45 (T3N0 — 38, T3N1 — 7) и у 20 — IV. У 18 больных были регионарные метастазы и у 2 — рецидивы.

По гистологическому строению опухоли распределялись следующим образом: плоскоклеточный рак — у 56, неороговевающий — у 9, низкодифференцированный — у 2 больных.

На первом этапе всем больным проводилась длительная внутривенная инфузия 5-фторурацила в сочетании с платидиамом.

Методика инфузионной химиотерапии заключалась во введении платидиама по 100 мг/м² внутривенно в 1-й день однократно на фоне гипергидратации и 5-фторурацила по 1000 мг/м²/сут с 1-го по 5-й день в виде непрерывной 100-часовой инфузии.

Для введения 5-фторурацила применен отечественный переносной дозатор лекарственных веществ типа ДЛВ-1. Интервал между первым и вторым курсом лечения составил 3 нед.

5-Фторурацил в дозе 1000 мг/м²/сут растворяли в 400 мл физиологического раствора и подавали непрерывно с постоянной скоростью инфузии 16—17 мл/ч. 48 больным проведены 2 курса лечения, 19 — 1 курс в связи с развитием побочных эффектов или прогрессированием заболевания.

Чтобы сравнить результаты только лучевой терапии с полученными по изучаемой программе, лучевую терапию проводили по известной методике: облучение с 2 противоположных полей по

Локализация и степень распространенности плоскоклеточного рака слизистой оболочки полости рта

Таблица 1

Локализация опухоли	Распространенность процесса						
	T3N0	T4N0	T3N1	T4N1	T3N2,3	T2N3	рецидивы
Подвижная часть языка	17	4	2	2	3	—	—
Корень языка	2	—	2	—	2	—	—
Дно полости рта	12	—	2	—	1	2	1
Щека	3	1	—	1	—	—	—
Альвеолярная часть нижней челюсти	3	2	1	—	—	—	—
Альвеолярный отросток верхней челюсти	1	1	—	—	—	—	—
Верхнечелюстная пазуха	—	1	—	—	—	—	—
Всего...	38	9	7	3	6	2	2

Таблица 2

Непосредственные результаты длительной инфузионной химиотерапии и комбинации ее с дистанционной гамма-терапией местнораспространенного рака слизистой оболочки полости рта

Локализация опухоли	Результаты химиотерапии				Результаты химиолучевого лечения			
	уменьшение опухоли		без эффекта	прогрессирование	излечение	нарастание эффекта химиотерапии	без эффекта	прогрессирование
	на 50—100 %	менее 50 %						
Подвижная часть языка	17	1	7	3	16	1	8	3
Корень языка	6	1	1	1	6	—	2	—
Дно полости рта	9	3	3	—	7	1	2	—
Щека	2	—	3	1	1	1	1	—
Альвеолярная часть нижней челюсти	4	—	2	—	2	—	—	1
Альвеолярная часть верхней челюсти	1	—	1	—	1	—	—	—
Верхнечелюстная пазуха	1	—	—	—	1	—	—	—
Всего...	40	5	17	5	34	3	13	4

2 Гр в день на очаг 5 раз в неделю. На суммарной очаговой дозе 34—40 Гр делали перерыв на 3 нед для оценки результатов лечения и выработки дальнейшей тактики.

Результаты лечения и их обсуждение. В результате инфузионной химиотерапии уменьшение первичной опухоли на 50—100 % отмечено у 40 (60 %) из 67 больных (табл. 2), причем у 7 (10 %) из них была полная клиническая регрессия первичной опухоли. Выраженный эффект наблюдался у 17 из 28 больных с локализацией процесса в подвижной части языка, у 6 из 9 — в корне языка, у 9 из 15 — в области дна полости рта и у 4 из 6 — в области альвеолярной части нижней челюсти. Эффект менее 50 %, но более 25 % был у 5 больных, эффекта не было у 17 и прогрессирование — у 5 больных. В последних группах у 13 больных зарегистрирована III и у 12—IV стадия заболевания и у 1 больного — рецидив. У 6 из 19 больных, которым проведен 1 курс комбинированной химиотерапии, был выраженный противоопухолевый эффект, но лечение прекращено в связи с побочными эффектами, а у остальных 13 больных — в связи с отсутствием регрессии опухоли.

Последующая лучевая терапия проведена 54 больным через 3 нед после окончания курса химиотерапии. Полная клиническая регрессия опухоли отмечена у 34 (63 %) из них, причем только в группе из 40 больных с уменьшением опухоли на 50—100 % от предшествующей инфузионной химиотерапии. У 14 больных без эффекта от последней лучевой терапия была безрезультатной.

Непосредственное излечение по локализациям получено у 16 из 28 больных при раке языка, у 6 из 8 — при раке корня языка, у 7 из 10 — при раке дна полости рта.

2 года живы без рецидивов и метастазов 17 (51 %) больных из 33 леченных консервативно более 2 лет назад. Причем 1 из 16 больных умер от другого заболевания, у остальных возникли рецидивы или метастазы, 11 из них оперированы. 6 из этих больных здоровы более 2 лет.

Всего же оперированы на первичном очаге 19 больных, получивших инфузионную терапию. 3 больным произведена криодеструкция остаточной опухоли, 9 — операции и криодеструкции [2] после безуспешной химиотерапии платидиамом и 5-фторурацилом. Все они живы без рецидивов и

метастазов, сроки наблюдения от 2 до 12 мес. 5 больных оперированы в плане комплексного лечения с включением 2 курсов химиотерапии и предоперационного облучения в суммарных очаговых дозах 30—40 Гр. У 1 из этих больных возникли иноперабельные метастазы, у 1 — продолжился рост опухоли, 3 — здоровы.

По поводу рецидивов рака различных органов полости рта после полного курса химиолучевого лечения с непосредственным излечением операции произведены 7 больным, криодеструкция — 1. У 3 из них наблюдалось рецидивирование процесса. 2 из этих больных лечение проводилось по поводу рака IV стадии.

Всем больным произведены операции по методикам, разработанным в клинике опухолей головы и шеи ВОНЦ АМН СССР. Суть их заключалась в удалении мышечных структур, образующих пораженную опухолью анатомическую область ротовой полости и ротоглотки. Так, при раке подвижной части, корня языка и боковых отделов дна полости рта в объем удаляемых тканей вошли соответствующая половина языка с корнем, ткани дна полости рта с отсечением мышц, входящих в структуру этих анатомических образований, непосредственно от тела и рогов подъязычной кости и подбородочного отдела нижней челюсти. При раке щеки опухолевая инфильтрация жевательной мышцы служила показанием для удаления части последней. Основанием для указанных объемов операций являются особенности распространения плоскоклеточного рака не только вдоль сосудов и нервов, но и вдоль мышечных волокон, составляющих перечисленные анатомические области полости рта и ротоглотки. В объем удаляемых тканей во всех случаях входит содержимое поднижнечелюстного треугольника, который является первым регионарным барьером на пути метастазирования рака слизистой оболочки полости рта. Одновременно производится ревизия яремной группы лимфатических узлов. При подозрении на метастазирование выполняется фасциально-футлярное иссечение клетчатки шеи в полном объеме.

Следует отметить, что разработаны показания и для выполнения сохранных операций при местнораспространенном раке подвижной части языка и щеки. Это распространение первичной опухоли не более чем на две части анатомической области, экзофитная или язвенная форма роста с инфильтрацией прилежащих тканей не более 1 см, а также

эффект от предшествующей консервативной терапии (лучевого или химиолучевого лечения) более 50%. В некоторых случаях возможна и криодеструкция остаточной опухоли.

Проведен ретроспективный анализ 43 из 67 историй болезни для изучения возможностей использования системы прогнозирования эффективности химиолучевого лечения, разработанной в клинике опухолей головы и шеи ВОНЦ АМН СССР.

На основании клинических и морфологических особенностей плоскоклеточного рака, заносимых в решающие правила, определялись прогноз заболевания и оптимальная тактика лечения. У всех 43 больных были показания для проведения химиолучевого лечения. Выраженный противоопухолевый эффект от инфузионной химиотерапии отмечен у 32 (74%) из них. У остальных 11 больных, которым химиотерапия проведена без эффекта, определялся неблагоприятный прогноз заболевания, в то время как в группе с эффектом — только у 4.

3 больным из неблагоприятной группы произведены комбинированные операции сразу после 1 курса инфузионной химиотерапии, а остальным — паллиативная лучевая терапия.

Полученные результаты позволили выработать определенную тактику лечения местнораспространенного плоскоклеточного рака слизистой оболочки полости рта при использовании длительной инфузионной химиотерапии цисплатином и 5-фторурацилом. При полном отсутствии эффекта или прогрессирования после 1-го курса химиотерапии проведение 2-го курса и лучевой терапии бесперспективно. Целесообразно выполнение комбинированной операции при операбельности процесса. После хорошей реализации эффекта 2 курсов инфузионной терапии необходимо проведение лучевой терапии по расщепленной программе с оценкой результатов на дозе 35—40 Гр. При наличии остаточной опухоли менее 20% первоначального размера возможна операция с учетом перечисленных ранее факторов (заинтересованности анатомических областей, формы роста опухоли) или криодеструкция. При больших размерах опухоли необходимы комбинированные операции по описанным выше методикам. Реализация эффекта химиотерапии в виде уменьшения опухоли на 80—100% позволяет получить у значительного числа больных полную клиническую регрессию опухоли при комбинации с лучевой терапией (63%) и у 50% — длительное излечение (2 года) без оперативного вмешательства.

Таким образом, качество жизни этих больных позволяет положительно оценивать полученные результаты.

ЛИТЕРАТУРА

1. Мишин Ю. Б. // *Вопр. онкол.* — 1988. — Т. 34, № 2. — С. 162—166.
2. Adelstein D. J., Sharan V. M., Earle A. S. et al. // *Cancer Treat. Rep.* — 1986. — Vol. 70, N 6. — P. 761—767.
3. Al-Konrainy K., Kish J., Ensley J. et al. // *Cancer (Philad.)*. — 1987. — Vol. 59, N 2. — P. 233—238.
4. Bruntsch U., Hiller T., Wandt H. et al. // *Dtsch. med. Wschr.* — 1985. — Bd 110, N 49. — S. 1889—1892.
5. Choksi A. J., Hong W. K., Dimery J. W., James P. et al. // *Cancer (Philad.)*. — 1988. — Vol. 61, N 5. — P. 909—912.
6. Coninv R., Nagen S., Lebrun D. et al. // *Ibid.* — Vol. 62, N 9. — P. 1888—1892.
7. Greenberg B., Ahmann F., Garewal H., Koopmann C. et al. // *Ibid.* — 1987. — Vol. 59, N 11. — P. 1860—1865.

8. Inugama M., Horinchi N., Kohno S., Mashino V. et al. // *J. Clin. Oncol.* — 1982. — Vol. 12, N 3. — P. 355—362.
9. Jacobs C., Coffinet D. K., Coffinet U., Kohler M. et al. // *Cancer (Philad.)*. — 1987. — Vol. 60, N 6. — P. 1178—1183.
10. Taylor S. G., Murthy A. K., Showel J. L., Caldarelli D. D. et al. // *Cancer Treat. Rep.* — 1985. — Vol. 69, N 9. — P. 933—939.
11. Thycc A., Schneider M., Santini J., Cالدani C. et al. // *Brit. J. Cancer.* — 1986. — Vol. 54, N 5. — P. 155—160.
12. Scherpe A., Schröder M., Von Heyden H. W., Nagel G. A. // *Aspekte Klin. Oncol.* 17. Dtsch., München, 1984. — S. 344.

Поступила 11.07.91

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 1991

УДК 616-006.04-033.2

С. П. Федотенко, М. А. Гафур-Ахунов

ПРОГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ НЕКОТОРЫХ ФАКТОРОВ ПРИ МЕТАСТАЗАХ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ ОПУХОЛЕЙ В ЛИМФАТИЧЕСКИЕ УЗЛЫ ШЕИ БЕЗ ВЫЯВЛЕННОЙ ПЕРВИЧНОЙ ОПУХОЛИ

НИИ клинической онкологии

Проблема метастазирования злокачественных опухолей является одной из актуальных задач клинической онкологии. Среди больных метастатическими опухолями наибольший интерес представляет группа пациентов, у которых первичный очаг остается невыявленным до начала специального лечения. Больные с метастазами злокачественных опухолей без выявленного первичного очага составляют от 1,5 до 10% среди всех больных со злокачественными новообразованиями [8, 10]. Наиболее часто (до 40%) отмечается поражение лимфатических узлов, особенно шейно-надключичной области [9, 10]. По данным разных авторов [4, 6, 7, 19], после детального обследования больных в 25—50% случаев удается выявить первичный очаг, локализующийся в основном в органах головы и шеи. Выявление первичного очага на этапах обследования больных имеет важное значение, ибо тактика лечения зависит от локализации первичной опухоли.

В литературе имеются разноречивые мнения в отношении тактики и выбора методов лечения у больных с метастазами злокачественных опухолей в лимфатические узлы шеи из невыявленного первичного очага [1, 13, 19]. По данным некоторых авторов [11, 13, 15], наиболее целесообразным методом лечения является лучевая терапия.

Другие авторы [1, 17] при лечении больных с метастазами рака в лимфатические узлы шеи без выявленной первичной опухоли отдают предпочтение хирургическому методу.

В то же время лучшие результаты отмечены при использовании комбинированного лечения, при котором 5-летняя выживаемость составляет до 50% [5, 7, 10, 14, 19].

Важное значение в определении тактики лечения имеют факторы, влияющие на прогноз заболевания. В отечественной и зарубежной литературе имеется ряд работ [3, 15, 18, 20], посвященных изучению факторов прогноза при поражении метастазами злокачественных опухолей лимфатических узлов шеи.

В настоящей работе мы представляем данные, касающиеся лечения и прогноза боль-