

И. В. Вихлянов^{1,2}, А. Ф. Лазарев^{1,2}, Я. Н. Шойхет^{1,3}, Е. И. Тамаркина⁴
КОМПЛЕКСНОЕ ЛЕЧЕНИЕ ОПУХОЛЕЙ ОРОФАРИНГЕАЛЬНОЙ ЗОНЫ

¹ Алтайский филиал ГУ РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН, Барнаул

² ГУЗ Алтайский краевой онкологический диспансер, Барнаул

³ Алтайский государственный медицинский университет, Барнаул

⁴ МУ Городская больница №1, Прокопьевск

В статье приведена разработанная авторами оригинальная схема комплексного лечения плоскоклеточного рака полости рта и ротоглотки и обосновано ее применение. Проведена сравнительная оценка эффективности комплексного лечения и стандартных методов комбинированного лечения. В основу работы положены данные о 194 больных плоскоклеточным раком полости рта и ротоглотки: 84 пациента составили основную группу, получившую комплексное лечение по разработанной схеме, 110 больных — группу сравнения, получившую комбинированное (хирургическое и лучевое) лечение в разных сочетаниях. Эффективность неoadъювантной химиотерапии составила 89,3%, предоперационной лучевой терапии — 40,8%. Высокая эффективность неoadъювантной внутриартериальной химиотерапии позволила у 86,9% больных основной группы выполнить функционально-сохраняющие хирургические вмешательства. В группе сравнения такие вмешательства удалось провести лишь у 70,9% пациентов. Применение общей магнитотерапии с целью профилактики послеоперационных осложнений позволило снизить их частоту в основной группе до 15,5%. Применение комплексного лечения позволило статистически значимо повысить 5-летнюю выживаемость больных плоскоклеточным раком полости рта и ротоглотки.

Ключевые слова: рак, полость рта, ротоглотка, лечение.

Опухоли головы и шеи составляют до 20% в структуре онкологической заболеваемости в РФ, до 3,5% из них — опухоли орофарингеальной зоны [1; 13]. Хотя опухоли этой локализации доступны визуальному осмотру, у большинства пациентов диагностируют поздние стадии заболевания [13]. В связи с этим лечение опухолей орофарингеальной зоны является одной из сложных проблем современной онкологии. Не определена единая тактика их лечения. В клинической практике применяют разные методики, сочетающие лучевую терапию, хирургическое лечение и химиотерапию в разных комбинациях [6; 7; 14; 17; 18]. В связи с этим важна разработка новых высокоэффективных и безопасных схем лечения.

Цель данного исследования — улучшение результатов лечения плоскоклеточного рака полости рта и ротоглотки за счет применения новой схемы комплексного лечения.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В основу работы положены данные о 194 больных опухолями слизистой оболочки полости рта и ротоглотки. Больные разделены на две группы. Основную группу составили 84 пациента, которые получили комплексное лечение по разработанной схеме.

С целью оценки ее эффективности проанализированы результаты лечения по стандартным методикам в группе сравнения (110 больных). Больные группы сравнения получали комбинированное лечение, включающее лучевую терапию и хирургическое лечение. В группе сравнения использовали две программы лечения. Первую подгруппу составили 49 больных, которым проведена предоперационная лучевая терапия с **последующим хирургическим лечением**. Во второй подгруппе (61 больной) на I этапе **выполняли хирургическое вмешательство, а на II — проводили послеоперационную лучевую терапию**.

Группы больных не различались по полу, возрасту, гистологическому типу, форме роста и локализации первичной опухоли, а также общему состоянию к началу лечения. Местно-регионарное распространение опухоли у всех больных соответствовало индексам T2—4N1—3 по международной классификации TNM.

Разработанная нами схема комплексного лечения (патент на изобретение №2240117) включала три этапа. На I этапе **проводили неoadъювантную внутриартериальную регионарную длительную химиотерапию**.

На II этапе **выполняли хирургическое вмешательство** на первичной опухоли и зонах регионарного метастазирования (патент на изобретение №2255734) и проводили первичную функциональную хирургическую реабилитацию. При хирургических вмешательствах на первичной опухоли отдавали приоритет функционально-сохраняю-

щим методикам. Затем выполняли интраоперационное регионарное болюсное введение противоопухолевых средств в ложе опухоли до и после ее электрорезекции. Первичная функциональная хирургическая реабилитация подразумевала одномоментную пластику ограниченных дефектов ротоглотки ротированным артериализованным слизисто-надкостничным лоскутом с соответствующей половины твердого неба. При сочетанных дефектах орофарингеальной зоны (дефекты языка, дна полости рта, ротоглотки) дефект ротоглотки закрывали слизисто-надкостничным лоскутом, а дефекты дна полости рта и языка — кожно-мышечно-фасциальным лоскутом с включением большой грудной мышцы.

На III этапе проводили профилактику послеоперационных осложнений и прогрессирования заболевания. Она включала общую магнитотерапию с целью профилактики послеоперационных осложнений (патент на изобретение № 2249470), послеоперационную лучевую терапию и адьювантную химиотерапию с включением цисплатина. В основе разработанной программы химиотерапии лежали следующие принципы.

1. Повышение эффективности лечения за счет увеличения концентрации противоопухолевых средств в ткани опухоли.

2. Увеличение времени контакта противоопухолевых средств с опухолевыми клетками.

3. Снижение системной токсичности комбинированной химиотерапии.

В исследованиях ряда авторов доказано, что при болюсных введениях противоопухолевых средств повышается токсичность химиотерапии в связи с высокой пиковой концентрацией препарата в сыворотке и одновременно снижается ее эффективность в связи с быстрым разрушением большинства препаратов. Так, Н. Glen с соавт. показали, что при болюсном введении метаболит фторурацила дигидрофторурацил появляется в крови уже через 5 мин, а период его полувыведения составляет не более 12—20 мин. Именно с этим связана низкая эффективность болюсного введения фторурацила [15].

Хорошо известен тот факт, что длительные инфузии позволяют цитостатикам, активным только в определенной фазе клеточного цикла, контактировать с опухолевой клеткой во все его фазы. Кроме того, в связи с меньшей сывороточной концентрацией такой режим введения позволяет снизить токсичность лечения.

Выбор внутриартериального введения противоопухолевых средств обусловлен необходимостью повышения концентрации препарата в тканях орофарингеальной зоны и, следовательно, в опухоли, а также снижения его концентрации в барьерных органах (легких, почках, печени) и, следовательно, токсичности химиотерапии.

Применение комбинации цисплатина и фторурацила основано на данных о синергизме этих препаратов и высокой эффективности этой схемы в неoadьювантном режиме [16].

Выбор комбинированных или функционально-сохраняющих вмешательств определялся такими факторами, как характер роста опухоли, ее распространенность и эффективность неoadьювантного лечения [8]. Показаниями к выполнению комбинированных операций являлись большая распространенность опухоли (T4), эндифитный рост и низкая эффективность предшествующего лечения (химио-, лучевой терапии), показаниями к выполнению функционально-сохраняющих вмешательств — уменьшение опухоли после неoadьювантного лечения более чем на 50%, распространение в пределах одной анатомической области и экзофитный рост [3; 11].

На первичной опухоли мы выполняли в основном функционально-сохраняющие хирургические вмешательства, что стало возможным благодаря достижению у подавляющего числа больных полной и частичной регрессии опухоли в результате неoadьювантной внутриартериальной регионарной полихимиотерапии по разработанной нами программе, а также благодаря разработке нового типа функционально-сохраняющих вмешательств при опухолях переднего и переднебоковых отделов дна полости рта, соответствующих индексу T4a. При этом исключалась сегментарная резекция нижней челюсти и выполнялась ее краевая резекция с резекцией внутренней кортикальной пластинки.

Обязательными условиями выполнения операций такого характера являлись отсутствие данных за поражение нижней челюсти при КТ и интраоперационной ревизии, преимущественный рост опухоли по направлению глубоких мышц языка и подтверждение ответа на химиотерапию по данным МРТ.

Большой проблемой лечения больных плоскоклеточным раком слизистой оболочки полости рта и ротоглотки являются рецидивы первичной опухоли, возникавшие в прошлом у 35—55% больных. Применение новых типов хирургических вмешательств позволило снизить их частоту до 7—16% [6].

Повышение абластики и, следовательно, снижение частоты рецидивов возможно не только за счет выполнения более обширных вмешательств. Широко известны работы по интраоперационной лучевой терапии при опухолях головы и шеи [9; 12]. К сожалению, при ее проведении повышается частота послеоперационных осложнений и рана в большинстве случаев заживает вторичным натяжением, что в последующем требует выполнения пластических вмешательств и снижает качество жизни больных. В то же время интраоперационное депонирование противоопухолевых средств в ложе опухоли либо на путях лимфооттока дает тот же эффект, что интраоперационная лучевая терапия, но лишено недостатков последней [5].

К особенностям орофарингеальной зоны относятся узость анатомических пространств и отсутствие естественных полостей, куда могли бы быть размещены комплексы лекарственных средств с полимерами.

Все сказанное выше побудило нас к разработке собственной методики интраоперационного болюсного введения противоопухолевых средств в изолированные от системного кровотока сегменты орофарингеальной зоны. В зависимости от топографии опухоли в полости рта и ротоглотке интраоперационное регионарное болюсное введение противоопухолевых средств осуществлялось двумя способами.

При опухолях задних отделов полости рта и ротоглотки, а также при местнораспространенных опухолях во время фасциально-фулярного иссечения клетчатки шеи тщательно выделяли и последовательно перевязывали лицевую и глоточные вены. Производили перевязку наружной сонной артерии выше отхождения верхней щитовидной артерии. С учетом расположения опухоли катетеризировали ствол наружной сонной артерии ниже отхождения язычной артерии. Наружную сонную артерию перевязывали повторно выше отхождения нижнечелюстной артерии. По катетеру струйно вводили фторурацил в дозе 250 мг/м². После электрорезекции первичной опухоли препарат вводили повторно в той же дозе.

При новообразованиях языка после перевязки лицевой и глоточных вен перевязывали язычную артерию у места ее отхождения от наружной сонной артерии. Выполняли катетеризацию язычной артерии. По катетеру струйно вводили фторурацил в дозе 250 мг/м². После электрорезекции языка с первичной опухолью препарат вводили повторно в той же дозе.

Пластика послеоперационных дефектов орофарингеальной зоны прошла путь от использования слизисто-надкостничных лоскутов до применения сложных лоскутов с осевым кровообращением и микрохирургической техники [8; 10].

При пластике ограниченных дефектов, возникающих после удаления опухолей боковой стенки ротоглотки, применение обычных видов пластики нецелесообразно. Это связано с травматичностью выделения и со сложностью фиксации лоскута в верхней части послеоперационной раны. В послеоперационном периоде лоскут нередко отрывается, что приводит к заживлению раны вторичным натяжением. В связи с этим нами разработана другая методика пластики данных дефектов — артериализованным лоскутом с твердого неба. Малая травматичность выделения этого лоскута и родственность слизистой оболочки твердого неба и ротоглотки обеспечивают хорошее заживление послеоперационной раны.

Пластика сочетанных дефектов полости рта и ротоглотки, возникающих во время операций по поводу местнораспространенных опухолей орофарингеальной зоны, является сложной задачей в связи с необходимостью одновременного закрытия обширных раневых поверхностей. Мы применяем в данном случае два лоскута: кожно-мышечно-фасциальный лоскут на большой грудной мышце и артериализованный лоскут из твердого неба. При этом кожно-мышечно-фасциальный лоскут замеща-

ет дефект языка и дна полости рта, а слизисто-надкостничный лоскут — дефект ротоглотки.

Важной проблемой лечения больных с опухолями орофарингеальной зоны являются послеоперационные осложнения, которые наблюдаются у 45—70% больных [8]. Это обусловлено предоперационной лучевой терапией, снижающей трофику тканей в зоне операции, патогенной микрофлорой полости рта и использованием электроножа с целью абластики. Наиболее распространенным методом предупреждения послеоперационных осложнений является периоперационная антимикробная профилактика с учетом чувствительности микрофлоры к антимикробным средствам [4]. Частоту и тяжесть послеоперационных осложнений можно снизить также с помощью физических методов, в частности внутрисосудистого лазерного облучения крови [2]. Однако это инвазивный метод, требующий применения дорогостоящей аппаратуры.

Для предупреждения послеоперационных осложнений нами предложено применять общую магнитотерапию. Ее параметры были подобраны эмпирическим путем. Магнитотерапию проводили на физиотерапевтическом комплексе «Магнитор АМП» в статическом режиме: частота 120 Гц, напряженность 10—15 эрстед, форма — синусоидальный полупериод, время нарастания и спада поля — 30 с. Лечение начинали на 3-и сутки после операции, проводили 10 процедур. При этом отмечали более гладкое течение послеоперационного периода, а частота послеоперационных осложнений снизилась на 20—30%.

С целью повышения эффективности послеоперационной лучевой терапии одномоментно назначали цисплатин в дозе 40 мг 2 раза в неделю до суммарной дозы 200 мг. Препарат применяли для синхронизации клеточных циклов опухолевых клеток. Кроме того, внутривенное введение препарата позволяло добиться более высокой концентрации препарата в паренхиматозных органах и воздействовать на возможные отдаленные метастазы.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Проведена сравнительная оценка эффективности предоперационной лучевой терапии и 2 курсов регионарной неоадьювантной химиотерапии. Полная и частичная регрессия первичной опухоли после лучевой терапии зафиксирована у 41,6% пациентов, после 2 курсов химиотерапии — у 89,3%. Стабилизация отмечена у 47,9 и 8,3% больных соответственно ($p < 0,05$).

Высокая эффективность 2 курсов регионарной неоадьювантной химиотерапии и детальная оценка состояния мягкотканых и костных структур орофарингеальной зоны с помощью КТ и МРТ позволили выполнить функционально-сохраняющие хирургические вмешательства 86,9% больных основной группы. В группе сравнения после предоперационной лучевой терапии такие вмешательства выполнены 73,5% больным. Среди боль-

ных, которым проводили послеоперационную лучевую терапию, функционально-сохраняющие вмешательства оказались возможны только у 69,9% (табл. 1).

Разработанные методы первичной пластики с использованием слизисто-надкостничного лоскута для закрытия ограниченных дефектов ротоглотки и комбинации слизисто-надкостничного и кожно-мышечно-фасциального лоскута с осевым кровообращением для закрытия сочетанных дефектов орофарингеальной зоны позволили уменьшить операционную травму и улучшить реабилитацию больных.

Общая магнитотерапия снизила частоту ранних послеоперационных осложнений до 14,3%. В группе больных, получавших предоперационную лучевую терапию, она составила 28,0 ($p < 0,05$), а в группе больных, получавших послеоперационную лучевую терапию, — 7,2% ($p < 0,05$).

При анализе выживаемости больных показано, что через 5 лет после лечения в основной группе живы 64,6% больных, в группе получавших предоперационную лучевую терапию — 40,0% и в группе получавших послеоперационную лучевую терапию — 37,5% ($p < 0,05$).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Применение предложенной программы лечения больных с опухолями орофарингеальной зоны позволяет повысить его эффективность, снизить частоту ранних послеоперационных осложнений и осложнений послеоперационной лучевой терапии, а также повысить 5-летнюю выживаемость.

ЛИТЕРАТУРА

1. 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, №3 (прил. 1). — С. 47—51.
2. Зырянов Б. Н. Клинические исследования / Зырянов Б. Н., Евтушенко В. А., Кицманюк З. Д. Низкоинтенсивная лазерная терапия в онкологии. — Томск, 1998. — С. 70—98.
3. Кицманюк З. Д. Современные методы лечения / Кицманюк З. Д., Чойнзонов Е. Л., Карасева В. В. Злокачественные опухоли головы и шеи. — Томск, 1998. — С. 132.
4. Кропотов М. А., Дмитриева Н. В. Периоперационная антибиотикопрофилактика у больных раком слизистой оболочки полости рта // Матер. III съезда онкологов и радиологов СНГ, г. Минск, 2004 г., т. 1. — С. 71—75.

5. Лазарев А. Ф. Интраоперационное внутрибрюшинное депонирование противоопухолевых препаратов / Лазарев А. Ф., Шойхет Я. Н. Оптимизация методов хирургического и лекарственного лечения рака желудка. — Барнаул, 1996. — С. 121—138.
6. Любаев В. Л., Пачес А. И., Пустынский И. Н. Современное состояние проблемы лечения местнораспространенного рака слизистой оболочки полости рта и роглотки // Матер. III съезда онкологов и радиологов СНГ, г. Минск, 2004 г., т. 1. — С. 75—78.
7. Мудунов А. М. Сравнительная оценка эффективности неoadьювантной химиотерапии в комплексном и комбинированном лечении плоскоклеточного рака слизистой оболочки полости рта и ротоглотки: Автореф. дис... канд. мед. наук. — М., 2002. — 27 с.
8. Пачес А. И., Любаев В. Л. Рак слизистой оболочки полости рта / Пачес А. И. Опухоли головы и шеи. — М., 1997. — С. 171—172.
9. Попович В. И. Интраоперационная лучевая терапия местнораспространенных опухолей головы и шеи / Попович В. И., Зырянов Б. Н., Кицманюк З. Д. и др. Интраоперационная и электронная терапия опухолей головы и шеи. — Томск, 1999. — С. 89—101.
10. Решетов И. В. Реконструктивная и пластическая хирургия опухолей головы и шеи // Практ. онкол. — 2003. — Т. 4, №1. — С. 9—14.
11. Уваров А. А. Органосохраняющие методы лечения местнораспространенного рака орофарингеальной области: Дисс... д-ра мед. наук. — М., 1997. — 365 с.
12. Черниченко А. В., Решетов И. В., Егемская О. В. Предварительные результаты использования интраоперационной лучевой терапии в лечении местнораспространенных опухолей головы и шеи // Матер. VI Всерос. съезда онкол., г. Ростов-на-Дону, 2005 г. — С. 111.
13. Чиссов В. И. Основные показатели онкологической помощи населению России / Чиссов В. И., Старинский В. В., Петрова Г. В. Состояние онкологической помощи населению России в 2005 г. — М., 2006. — С. 18—23.
14. Giral J. L., Gonzalez J. Preoperative induction chemotherapy followed by concurrent chemoradiotherapy in advanced carcinoma of the oral cavity and oropharynx // Nippon Jibiinkoka Gakkai Kaiho. — 2000. — Vol. 103, N 7. — P. 803—811.
15. Glen H., Cross D. S. Clinical pharmacokinetics of 5-fluorouracil and its metabolites in plasma, urine and bile // Cancer Res. — 1987. — Vol. 47, N 8. — P. 2203—2206.
16. Kish J. A., Ensley J. E. Evaluation of high dose cisplatin and 5-fluorouracil infusion as initial therapy in advanced head and neck cancer // Ann. J. Clin. Oncol. — 1988. — Vol. 11. — P. 553—557.
17. Kovacs A. F., Schiemann M., Turowski B. Combined modality treatment of oral and oropharyngeal cancer including neoadjuvant intraarterial cisplatin and radical surgery followed by concurrent radiation and chemotherapy with weekly docetaxel — three year results of a pilot study // Scand. J. Plast. Reconstr. Surg. Hand Surg. — 2002. — Vol. 36, N 2. — P. 71—79.
18. Machtay M., Rosenthal D. L., Hersheok D. Organ preservation therapy using induction plus concurrent chemoradiation for advanced resectable oropharyngeal carcinoma: a University of Pennsylvania Phase II Trial // Br. J. Oral Maxillofac. Surg. — 2002. — Vol. 40, N 2. — P. 122—124.

Поступила 02.10.2006

Таблица 1

Соотношение функционально-сохраняющих и комбинированных вмешательств в основной группе и группе сравнения

Типы операций	Основная группа		Группы сравнения					
			1-я подгруппа			2-я подгруппа		
	абс.	%	абс.	%	p	абс.	%	p
Функционально-сохраняющие	73	86,9	36	73,5	> 0,05	42	69,9	< 0,05
Комбинированные	11	13,1	13	26,5	> 0,05	19	30,1	< 0,05
Всего	84	100,0	49	100,0	—	61	100,0	—

I. V. Vikhlyanov^{1,2}, A. F. Lazarev^{1,2}, Ya. N. Shoikhet^{1,3}, E. I. Tamarkina⁴
MULTIMODALITY TREATMENT OF OROPHARYNGEAL TUMORS

¹ Altai Affiliation, N. N. Blokhin RCRC RAMS, Barnaul

² Altai Regional Cancer Clinic, Barnaul

³ Altai State Medical University, Barnaul

⁴ Municipal Hospital No. 1, Prokopyevsk

The paper describes an original schedule of multimodality treatment for squamous-cell carcinoma of the oral cavity and oropharynx developed by the authors and a rationale for its use. Efficacy assessment of the multimodality approach is made in comparison with standard combination treatment. The assessment is based on treatment outcomes in 194 cases with squamous-cell carcinoma of the oral cavity and oropharynx of whom 84 received multimodality treatment by the schedule developed (main group) and the remaining 110 patients (comparator group) were given variable combination treatments (surgery and radiotherapy). Efficacy of neoadjuvant chemotherapy was 89.3%, efficacy of preoperative radiotherapy was 40.8%. Owing to high response to neoadjuvant intraarterial chemotherapy 86.9% of patients from the multimodality treatment group received function-preserving surgery vs 70.9% in the comparator group. Magnet therapy to prevent postoperative complications reduced the morbidity to 15.5% in the main group. The multimodality treatment was associated with a statistically significant increase in the 5-year survival of patients with squamous-cell carcinoma of the oral cavity.

Key words: cancer, oral cavity, oropharynx, treatment.
