

**МАТЕРИАЛЫ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКОЙ КОНФЕРЕНЦИИ
ПРОБЛЕМНОЙ КОМИССИИ «ОПУХОЛИ ГОЛОВЫ И ШЕИ» НАУЧНОГО
СОВЕТА ПО ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫМ НОВООБРАЗОВАНИЯМ
ОТДЕЛЕНИЯ МЕДИЦИНСКИХ НАУК РОССИЙСКОЙ АКАДЕМИИ НАУК
И МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РФ, ПОСВЯЩЕННОЙ
ПАМЯТИ ПРОФЕССОРА АЛЕКСАНДРА ИЛЬИЧА ПАЧЕСА,
«АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ РАКА
РОТОГЛОТКИ», 25 ИЮНЯ 2015 ГОДА, Г. АРХАНГЕЛЬСК**

**ВАРИАНТЫ ХИМИОЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИИ
ПЛОСКОКЛЕТОЧНОГО РАКА РОТОГЛОТКИ**

С.Б. Алиева, А.В. Назаренко, И.С. Романов, И.А. Задеренко

ФГБУ «Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, г. Москва

Рак ротоглотки составляет 3 % от всех злокачественных новообразований. Установлено, что 36 % случаев рака ротоглотки и 24 % случаев рака ротовой полости ассоциированы с ВПЧ инфекцией. Превалирующим генотипом является ВПЧ 16 (у 87 % ВПЧ+ больных раком ротоглотки и у 68 % ВПЧ+ больных раком ротовой полости). Больные с HPV+ опухолями имеют более благоприятный прогноз (общая выживаемость составляет 93 против 64 %). HPV+ пациенты, не употребляющие алкоголь и табак, имеют больше шансов на выздоровление (6 % рецидивов у некурящих HPV+ пациентов против 25 %).

Основными методами лечения больных раком ротоглотки является лучевая или химиолучевая терапия в самостоятельном варианте (IMRT 66–70 Гр–33 фракции +/- цисплатин, цетуксимаб) или индукционная химиотерапия на основе препаратов платины, операция с последующей лучевой или химиолучевой терапией или без неё. При рецидиве заболевания или отдаленных метастазах выполняется системная терапия. В настоящее время в мире проводятся исследования возможностей исключения или модификации системной терапии у HPV+ пациентов, что привело к разработке

методик деэскалации лечения у пациентов с благоприятным прогнозом. Выполняется несколько исследований: использование лучевой терапии в самостоятельном плане вместо химиолучевого лечения, лучевая терапия на фоне цетуксимаба, индукционная химиотерапия с последующей лучевой терапией с редукцией суммарной очаговой дозы, трансоральная резекция без последующей лучевой терапии или лучевое лечение в меньших суммарных очаговых дозах.

В настоящее время схема TRP (таксотер, цисплатин, 5-фторурацил) рассматривается как стандарт индукционной химиотерапии и режим выбора для использования в будущих исследованиях. Следует строго отбирать больных для этой программы лечения, тщательно анализируя клиническое состояние и характер сопутствующих заболеваний. Будущие клинические испытания должны быть направлены на определение возможностей снижения интенсивности лечения у HPV+ некурящих больных без снижения эффективности лечения и интенсификацию химиолучевой терапии с или без использования хирургического вмешательства для улучшения результатов лечения у HPV– курящих пациентов.

**ПРИМЕНЕНИЕ ИМПЛАНТОВ СИСТЕМЫ РЕЕК У БОЛЬНЫХ
РАКОМ ПОЛОСТИ РТА С ДЕФЕКТАМИ ЗУБОЧЕЛЮСТНОЙ
СИСТЕМЫ**

**И.А. Задеренко, А.Ю. Дробышев, С.Б. Алиева, В.Т. Циклаури, А.К. Амаев,
Р.З. Шекиев**

Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова, г. Москва
ФГБУ «Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, г. Москва

Большинство пациентов с раком орофарингеальной области, поступающих на специализированное лечение, имеют III–IV стадию опухоли. Выживаемость

пациентов с местнораспространенными формами рака данной локализации невысокая, основная группа больных умирает в первые два года после лечения.

Анализируя онкологические результаты, отметим, что без признаков рецидива опухоли наблюдаются 4 больных: до одного года – двое; 18 мес – 1, 25 мес – 1 пациент. У 5 пациентов отмечен бурный продолженный рост опухоли в период от 3 до 8 мес. Трое больных выбыли из-под наблюдения.

Таким образом, полученные результаты демонстрируют высокую сложность в определении объема и тактики хирургического лечения у данной

категории больных. Топографическая близость внутренней сонной артерии, лучевые повреждения тканей и отсутствие четких границ опухоли, а также тяжесть общего состояния значительно ограничивают возможности хирургического лечения. Вероятно, выполнение операции на раннем этапе лечения больных с радиорезистентными опухолями будет способствовать улучшению результатов лечения и реабилитации.

ОРТОПЕДИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ ОНКОЛОГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ С ДЕФЕКТАМИ В ОБЛАСТИ РОТОГЛОТКИ

А.А. Кулаков, В.М. Чучков, А.М. Мудунов, А.А. Ахундов, А.Э. Байрамов, И.М. Гельфанд, Е.Н. Новожилова, М.В. Чучков, М.А. Замалетдинов

Центральный научно-исследовательский институт стоматологии, г. Москва
 ФГБУ «Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, г. Москва,
 Московская городская онкологическая больница № 62, г. Москва
 Российский университет дружбы народов, г. Москва
 ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова»
 Минздрава России, г. Москва

Медико-социальная реабилитация онкологических больных является новой областью медицины, которая привлекает все большее число исследователей различных направлений. В настоящее время необходим не только количественный, но и качественный анализ выживаемости больных.

Цель исследования – разработка и внедрение в клиническую практику методов протезирования онкологических больных с дефектами твердого и мягкого нёба.

В РОНЦ им. Н.Н. Блохина с 1969 по 2015 г. на ортопедическом лечении находился 51 больной с различными послеоперационными дефектами верхней челюсти и мягкого нёба: 4 больных с дефектами мягкого нёба и 47 больных с комбинированными дефектами верхней челюсти и мягкого нёба. Мягкое небо, латеральные и задние стенки глотки образуют ротоглотку, которая выступает в роли физиологического клапана, контролирующего рото-носовое давление воздуха и поток жидкости, которые необходимы для глотания, речи и слуха.

Послеоперационные дефекты мягкого нёба разделены на 3 группы: латеральные, тотальные и медиальные. Латеральные дефекты являются результатом удаления опухолей, которые располагались латерально в мягком нёбе. При резекции опухолей в ретромолярном треугольном участке, у основания языка и угла нижней челюсти часто в объем иссекаемых тканей включается латеральная часть мягкого нёба. Тотальные дефекты являются результатом удаления опухоли мягкого нёба. Медиальные дефекты возникают после удаления опухоли твердого неба с прорастанием в ткани мягкого нёба. При данной патологии пища попадает из полости ротоглотки в полость носоглотки, что

приводит к хроническому воспалению в полости носа, глотки и внутреннего уха, нёбных и глоточных миндалин и провоцирует воспалительные процессы верхних дыхательных путей, бронхиты, пневмонии. Постановка защитной пластинки на верхнюю челюсть воссоздает искусственный барьер между полостями и таким образом восстанавливает функции речи, жевания и глотания. Вторым этапом ортопедической реабилитации является установка obturatora.

Для изготовления защитной пластинки получаем оттиск, используя стандартную ложку и густо замешанную альгинатную массу. На полученной модели верхней челюсти и мягкого нёба в области «мягкого нёба» делается углубление на 4–6 мм в вертикальном направлении, а в дистальном направлении – на 1–2 см. На подготовленной модели из гипса изготавливается по общепринятой методике защитная пластинка, дистальная часть которой моделируется в виде усеченного эллипса. На 10–12-е сут после операции снимаем анатомофункциональный оттиск с послеоперационного дефекта мягкого неба. При глотательных движениях больного на альгинатной массе отражается не только анатомия послеоперационного дефекта, но и отпечаток макро- и микродвижений оставшихся мышц рото-глоточного кольца. Отливается гипсовая модель, и на ней готовится съёмный протез с obturatorom.

Разработаны методы изготовления непосредственного протеза (защитной пластинки) для закрытия послеоперационного дефекта мягкого нёба. Улучшены методы получения анатомофункционального оттиска с верхней челюсти и дефекта мягкого нёба для изготовления протеза с

обтуратором. Поэтапное протезирование онкологических больных после резекции верхних челюстей и мягкого нёба, направленное на максимальное восстановление нарушенных функций полости

рта и сохранение внешнего облика, повышает социальную адаптацию и качество жизни, способствует наиболее полной реабилитации больного и возвращению его к труду.

ХИМИОТЕРАПИЯ В ЛЕЧЕНИИ МЕСТНОРАСПРОСТРАНЕННОГО РАКА ОРГАНОВ ПОЛОСТИ РТА И РОТОГЛОТКИ

И.С. Миташок, Я.В. Светицкая

ФГБУ «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт» Минздрава России,
г. Ростов-на-Дону

В Ростовской области заболеваемость местнораспространенным раком полости рта и ротоглотки составляет 6,27 (на 100 тыс. населения). При распространенном опухолевом процессе и его нерезектабельности больные подвергаются комплексному лечению. Появление таргетных препаратов открыло новый этап эволюции применения химиотерапии у больных раком ротоглотки и полости рта. Почти в 100 % случаев рецептор эпидермального фактора роста экспрессируется плоскоклеточным раком головы и шеи. Повышение его экспрессии ассоциируется с повышением чувствительности опухолевой клетки к химиотерапии.

Цель исследования – улучшить результаты лечения больных с нерезектабельным раком ротоглотки и полости рта.

Материал и методы

Под нашим наблюдением находилось 11 больных распространенным раком полости рта и ротоглотки. Из них 7 мужчин и 4 женщины в возрасте от 38 до 72 лет. Во всех случаях диагноз верифицирован как плоскоклеточный рак. У 6 больных опухоль поражала боковые отделы дна полости рта и ретромолярную область с небной миндалиной; у 4 больных – задние отделы и корень языка, у одного – небную миндалину и боковую стенку глотки. Все больные имели односторонние шейные метастазы. Распространенность соответствовала IV стадии. После клинико-лабораторного обследования проводилась химиотерапия на фоне таргетной терапии. Схемы химиотерапии включали таксаны (паклитаксел, доцетаксел), 5-фторурацил и препараты платины (цисплатин, карбоплатин). Комбинацию доцетаксела с 5-фторурацилом и цисплатином применяли по стандартной схеме:

доцетаксел – 75 мг/м² в/в капельно в 1-й день; фторурацил – 1 000 мг/м² в/в, 96-часовая инфузия; цисплатин – 75 мг/м² в/в капельно в 1-й день. Паклитаксел применяли в дозе 175 мг/м² в/в капельно в 1-й день в комбинации с карбоплатином в дозе, рассчитанной по формуле Calvert (AUC 5). Курсы проводились с интервалом 3 нед. Количество курсов определялось достижением резектабельности опухолевого процесса. Проведено от 2 до 4 курсов лечения. Таргетная терапия цетуксимабом проводилась в течение всего периода химиотерапии в стандартном режиме. Нагрузочная доза цетуксимаба составила 400 мг/м² в/в капельно в 1-й день, затем еженедельно в дозе 250 мг/м².

Результаты лечения

У всех больных был достигнут положительный лечебный эффект в виде частичной регрессии опухоли. Негематологическая токсичность проявлялась в виде алопеции (40 % больных), умеренно выраженными мукозитами I–II степени (12 %), периферическими нейропатиями (18 %), диареей (8 %). Гематологическая токсичность в основном проявлялась различной степенью нейтропении – у 46 % и анемией – у 8 % больных. Применение цетуксимаба сопровождалось I–II степенью кожной токсичности и не требовало эскалации дозы препарата и прекращения лечения.

Таким образом, применение химиотерапии и таргетной терапии при комплексном предоперационном лечении больных нерезектабельным раком ротоглотки и полости рта оказалось эффективным, что выразилось в уменьшении опухолевого процесса в среднем на 60 % с переводом в резектабельное состояние 100 % больных. Набор клинического материала продолжается.

ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫЕ ОПУХОЛИ РОТОГЛОТКИ – АНАЛИЗ ОСНОВНЫХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ПО АРХАНГЕЛЬСКОЙ ОБЛАСТИ ЗА ПЕРИОД С 2003 ПО 2013 Г.

А.У. Минкин, М.Ю. Верещагин

ГБОУ ВПО «Северный государственный медицинский университет» Минздрава России,
г. Архангельск
ГБУЗ АО «Архангельский клинический онкологический диспансер», г. Архангельск

По данным мировой статистики, злокачественные опухоли ротоглотки занимают второе место по частоте среди всех опухолей глотки (30–35 %). Результаты исследований последних лет свидетельствуют о том, что в настоящее время причиной роста количества случаев рака ротоглотки является вирус папилломы человека (ВПЧ), распространенность этого вида рака значительно возросла во всем мире, особенно в экономически развитых странах. Лечение больных раком ротоглотки остается сложной проблемой, выбор метода зависит от стадии заболевания. Существенным препятствием к выполнению операций являются анатомо-топографические особенности этой области и необходимость широкого иссечения мягких тканей, после чего остаются серьезные функциональные нарушения и косметические дефекты.

Материал и методы

По данным канцер-регистра АОКОД, в Архангельской области за период с 2003 по 2013 г. выявлено 86 пациентов со злокачественными опухолями ротоглотки. Данные новообразования чаще диагностировались у мужчин – 69 (80,2 %) случаев, у женщин – 17 (19,8 %) случаев. Городские жители составили 81 (94,2 %), сельские – 5 (5,8 %) человек. Возраст пациентов: до 20 лет – 1 (1,2 %), от 20 до 39 лет – 1 (1,2 %), от 40 до 59 лет – 45 (52,3 %), 60 лет и старше – 39 (45,3 %) человек. За последние 11 лет отмечены незначительные колебания числа ежегодно регистрируемых случаев злокачественных опухолей ротоглотки. Заболеваемость на 2003 г. составляла 0,6 на 100 тыс. населения, в 2004 г. – 0,5; в 2005 г. – 0,8; в 2006 г. – 0,5; в 2007 г. – 0,5; в 2008 г. – 0,4; в 2009 г. – 0,5; в 2010 г. – 0,7; в 2011 г. – 0,8; в 2012 г. – 0,7, в 2013 г. – 0,8 на 100 тыс. населения, что значительно превышает средний показатель по РФ (0,48 на 100 тыс. населения).

Рак чаще всего развивался на передней стенке ротоглотки в основании языка (задняя часть языка до желобовидных сосочков или задняя треть языка) – 18 (20,9 %) случаев, на складках зева, в язычно-миндаликовой бороздке – 14 (16,3 %), на миндалинах – 14 (16,3 %), на боковой стенке ротоглотки – 12 (14,0 %), на нижней поверхности мягкого нёба – 11 (12,8 %), на задней стенке – 10

(11,6 %), в миндаликовой ямке – 3 (3,5 %) случая, в язычно-надгортанных углублениях и на языке – по 2 случая (по 2,3 %).

Из числа выявленных пациентов у 11 (12,8 %) установлена I стадия заболевания, у 23 (26,7 %) – II, у 35 (40,7 %) – III, у 17 (19,8 %) – IV стадия. Более чем у трети пациентов (36,0 %) имелись метастазы в регионарных лимфатических узлах. Отдаленные метастазы диагностированы у 6 человек (6,9 %): в подмышечных лимфоузлах – у 4 (4,7 %), в коже – у 1 (1,2 %), в легких и плевре – у 1 (1,2 %) больного.

В Архангельском онкологическом диспансере пациенты со злокачественными опухолями ротоглотки получали как химиолучевое, так и комплексное лечение. В группе больных, подлежащих радикальному лечению, на первом этапе проводилось 2–4 курса полихимиотерапии (цисплатин, фторурацил, блеомицин). На втором этапе проводился предоперационный курс дистанционной гамма-терапии СОД 36–38 Гр. Лечение завершалось радикальным оперативным вмешательством с одно- или двухсторонней фасциально-фулярной лимфаденэктомией и реконструкцией дефекта. При невозможности радикального лечения в силу распространенности опухолевого процесса проводилось паллиативное лечение по показаниям. Прогноз неблагоприятный. Летальность от злокачественного новообразования ротоглотки на первом году жизни для всего населения была 66,3 %. Пятилетняя выживаемость составила 26,3 %.

Заключение

На территории Архангельской области отмечается рост заболеваемости раком ротоглотки, превышающей средний показатель по РФ (0,8 и 0,48 на 100 тыс. населения соответственно). Более чем у трети пациентов (36,0 %) присутствовали метастазы в регионарные лимфатические узлы. Отдаленные метастазы диагностировались у 6 человек (6,9 %). Рак ротоглотки характеризуется неблагоприятным прогнозом: летальность на первом году жизни для всего населения составила 66,3 %, у мужчин – 62,3 %, у женщин – 82,4 %, пятилетняя выживаемость — 26,3 %.

РАК РОТОГЛОТКИ, ХИРУРГИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ. СПОСОБ РЕКОНСТРУКЦИИ

В.И. Письменный, И.В. Письменный

Самарский государственный медицинский университет, г. Самара
Самарский областной клинический онкологический диспансер, г. Самара

Основной из причин, влияющих на результаты лечения больных раком ротоглотки, является поздняя диагностика. Более 70 % больных обращаются к онкологу с поздними стадиями заболевания. Широкое внедрение в онкологическую практику лекарственных методов лечения, новых лучевых технологий и их комбинаций незначительно изменило удельный вес консервативно пролеченных пациентов.

Цель исследования – оптимизировать способы реконструкции при хирургическом лечении злокачественных опухолей слизистой оболочки ротоглотки.

Материал и методы

При хирургическом лечении опухолей ротоглотки для одномоментного восстановления дефектов после удаления опухолей широко применяются кожно-мышечные лоскуты на питающей ножке, с использованием дельтопекторальной мышцы, подкожной, трапециевидной мышцы и их вариации, включая свободную пластику с микрохирургической техникой. Использование для реконструкции дефекта тканей слизистой оболочки ротоглотки дельтопекторального трансплантата как «золотого правила», на наш взгляд, является дискуссионным. После многочисленных клинических исследований и глубокого анализа материала мы отдали предпочтение, для закрытия дефектов, кожному островковому лоскуту на мышцах шеи, расположенных ниже подъязычной кости.

Пролечено 73 больных в возрасте от 26 до 77 лет, из них 19 – женщины. Мышечная масса сформированных лоскутов составляла от 2 до 6 мышц в зависимости от их жизнеспособности, методов проведенного ранее специального лечения и локализации предполагаемого дефекта. Во всех случаях выполнялись операции на лимфатическом коллекторе шеи в различных объемах и модификациях. Реконструкция дефекта после операции на пораженном органе с использованием подкожной мышцы выполнена 11 больным; трапециевидным кожно-мышечным лоскутом – 4; дельтопектораль-

ным лоскутом – 9; с использованием передних мышц шеи, расположенных ниже подъязычной кости, – 49 пациентам.

В 17 случаях не накладывалась трахеостома, данная методика реконструкции позволяет использовать этот прием, но это требует дальнейшего осмысления. В остальных случаях предпочтительно формирование трахеостомы для профилактики бронхопульмональных осложнений и качественно-го туалета полости рта. Использовать трахеостому необходимо в течение 10–14 дней после восстановления приема пищи через рот.

Результаты и обсуждение

Лучшие послеоперационные результаты получены при использовании кожного лоскута на передних мышцах шеи. Лоскут на грудной мышце и трапециевидной мышце был массивным, сложно укладывался в области полости рта из-за ограничения ее дугой нижней челюсти; отмечалась деформация среднего отдела глотки из-за избыточной массы трансплантата. Лоскут для закрытия дефектов полости рта и языка на передних мышцах ротируются от 90° до 270° в различных плоскостях. В 16 случаях отмечен краевой некроз трансплантата, что не привело к полному отторжению трансплантата и образованию оростомы. Функциональные результаты при использовании кожно-мышечного лоскута на передних мышцах шеи также оказались лучше, чем при других видах пластики. Следует отметить высокую косметическую и функциональную эффективность. Предпочтение для доступа к первичному очагу отдано боковой фаринготомии, без использования мандибулотомий и рассечений губы и щеки.

Таким образом, использование кожно-мышечных лоскутов на передних мышцах шеи при замещении дефектов дистальных отделов полости рта, языка и ротоглотки позволяет получить хороший функциональный и эстетический результат, раннее восстановление речевой функции, а также адекватного дыхания и приема пищи через естественные пути.

ОТДАЛЕННЫЕ ДЕСЯТИЛЕТНИЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ОРОФАРИНГОПЛАСТИКИ ВИСЦЕРАЛЬНЫМИ АУТОТРАНСПЛАНТАТАМИ У ОНКОЛОГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ

**А.П. Поляков, И.В. Решетов, М.В. Ратушный, О.В. Маторин, Ф.Е. Севрюков,
М.М. Филюшин, В.Н. Васильев, И.В. Ребрикова**

Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена», г. Москва

Одним из перспективных направлений современной онкологии является выполнение реконструктивно-пластических операций на этапе хирургического лечения, что сокращает сроки и качество реабилитации, а также снижает уровень инвалидизации оперированных больных.

Материал и методы

В Московском научно-исследовательском онкологическом институте имени П.А. Герцена в период с 1995 по 2014 г. накоплен опыт хирургического лечения 177 пациентов в возрасте от 15 до 69 лет со злокачественными опухолями орофарингеальной зоны. У 70 % больных установлена III–IV стадия заболевания. Преобладал плоскоклеточный рак. В 30 % случаев больные были оперированы по поводу рецидивных опухолей после химиотерапии и лучевой терапии. Во всех случаях были сформированы обширные дефекты слизистой оболочки верхних отделов пищеварительного тракта. Для восстановления удаленной слизистой оболочки и мягких тканей нами использовались фрагменты органов брюшной полости (висцеральные ауто-трансплантаты): желудочно-сальниковый лоскут – у 90; толстокишечно-сальниковый лоскут из фрагмента поперечной ободочной кишки – у 60; тонкокишечный лоскут – у 26; лоскут из фрагмента сигмовидной кишки – у 1 больного.

Результаты

Сроки наблюдения за оперированными пациентами колеблются от 2 мес до 16 лет. В 5 % наблюдений был отмечен некроз ауто-трансплантата.

Питание через рот было восстановлено у 93 % оперированных больных после ауто-трансплантации висцеральных лоскутов. Существенных осложнений со стороны органов брюшной полости мы не отметили. Общая 5-летняя выживаемость оперированных больных составила 34 %. Несмотря на преобладание местнораспространенных и рецидивных опухолей, десятилетние результаты выживаемости составили более 16 %. В настоящее время под наблюдением находится несколько пациентов в сроки от 10 до 16 лет после операции. В отдаленные сроки после операции двум пациентам пришлось выполнять операции по ликвидации рубцовых стенозов на уровне глоточных анастомозов. У одной пациентки через 5 лет после операции возник рак в полости рта на слизистой пересаженного желудочно-сальникового лоскута, что потребовало выполнения повторной операции. В настоящее время пациентка находится под наблюдением, прошло 16 лет с момента первой операции.

Заключение

Наличие группы больных, перешагнувших десятилетний рубеж после операций, находившихся на грани операбельности, свидетельствует о том, что применение сложных реконструктивных операций значительно расширяет границы резектабельности опухолей и улучшает результаты лечения данной категории больных. Применение метода ауто-трансплантации висцеральных лоскутов способствует улучшению качества жизни пациентов и скорейшей их медицинской и социальной реабилитации.

КОМБИНИРОВАННОЕ ЛЕЧЕНИЕ ПАЦИЕНТОВ СО ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫМИ НОВООБРАЗОВАНИЯМИ РОТОГЛОТКИ

**З.А. Раджабова, Д.А. Ракитина, А.В. Гурин, Р.А. Нажмудинов,
И.В. Дунаевский**

ФГБУ «НИИ онкологии имени Н.Н. Петрова» Минздрава России, г. Санкт-Петербург

Опухоли ротоглотки обладают высокой чувствительностью к химиотерапии и лучевой терапии. У лиц с вирусом папилломы человека (ВПЧ) риск возникновения злокачественных новообразований

головы и шеи выше, чем у людей с отсутствием этого вируса в крови или слюне. Наиболее значимым в данном заболевании является P15, P53 (онкогены E6 и E7). Частота выявления ВПЧ составляет от 20

до 60 %. P16 (ink4A) выявляется до 90 %, остальную часть составляет P53. Вирус P16 чаще всего выявляется у лиц моложе 50 лет.

В план обследования больных входят: осмотр ЛОР-органов; КТ грудной и брюшной полости; МРТ головного мозга, мягких тканей шеи с в/в контрастированием; КТ головного мозга, мягких тканей шеи с в/в контрастированием, гистологическое подтверждение диагноза; УЗИ лимфатических узлов шеи, при необходимости подтверждение гистологическим исследованием поражения (биопсия метастазов опухоли, трепан-биопсия метастазов); ИГХИ опухолевой ткани; исследование на p16, p53, EGFR, Ki67; остеосцинтиграфия.

Метод лечения определяется в зависимости от стадии заболевания. При резектабельных злокачественных опухолях глотки рассматриваются три метода лечения: I – хирургическое удаление опухоли с химиотерапией и лучевой терапией в последующем; II – химиотерапия: проведение двух циклов, оценка эффекта от лечения и далее, в зависимости от результатов оценки эффекта, выполняется хирургическое вмешательство, затем лучевая терапия и химиотерапия; III – индукционная лучевая терапия, оценка эффекта от лечения и далее, в зависимости от полученного эффекта, хирургическое лечение или лучевая терапия. В случае нерезектабельности опухоли проводится химиотерапевтическое лечение в комбинации с лучевой терапией или тот или иной вид лечения в самостоятельном плане как единственно возможный.

Хирургическое лечение злокачественных опухолей ротоглотки включает реконструктивно-пластические операции с одномоментной пластикой и отсроченной пластикой, криодеструкцию, лазерное иссечение, видеоэндоскопические хирургические вмешательства и различные варианты шейных лимфаденэктомий.

Химиотерапевтическое лечение при злокачественных новообразованиях ротоглотки проводится по нескольким схемам: PF (платина + 5-фторурацил); TPF (цисплатин – 75–100 мг/м²/сут d1 через 21 день; доцетаксел – 75 мг/м² в/в d1 через 21 день; 5-фторурацил – 1 000 мг/м²/сут в/в (1–4), 96-часовая инфузия, цикл – 21 день); схема PC (паклитаксел – 175 мг/м²/d1 через 21 день, карбоплатин AUC 5–6 / d1 через 21 день). В настоящее время в комбинации со стандартной схемой лечения используется таргетный препарат цетуксимаб: 400 мг/м² в/в 1 цикл, 250 мг/м² в/в d1, 8, 15 со 2-го цикла; 5-фторурацил – 1 000 мг/м²/сут в/в, (1–4), 96-часовая инфузия, цикл – 21 день; цисплатин 75–100 мг/м²/сут d1 через 21 день. Цетуксимаб в сочетании с ЛТ улучшает общую выживаемость пациентов, увеличивает продолжительность жизни более 5 лет, эффект составляет >45 %. Также применяется химиотерапия по схеме: гемцитабин – 1 250 мг/м² в/в d1, 8 через 21 день, цисплатин – 75 мг/м²/сут d1 через 21 день. По схеме GemCi: метотрексат 40 мг в/в еженедельно.

Доза лучевой терапии (ЛТ) при злокачественных новообразованиях ротоглотки суммарно составляет от 40 до 70 Гр, ЛТ проводится на первичный очаг и регионарный лимфатический коллектор. Оценка эффекта проводится после 40 Гр, выполняется МРТ либо КТ мягких тканей шеи, УЗИ мягких тканей шеи. При получении эффекта >50 % лучевая терапия продолжается до радикальных доз, в случае эффекта от лечения <50 % проводится оперативное вмешательство. При проведении химиолучевой терапии используется цисплатин 100 мг/м² каждые 3 нед в процессе лучевой терапии (редукция доз индивидуальна), цетуксимаб 400 мг/м² за неделю до ЛТ и 250 мг/м² в период лучевой терапии.

Таким образом, при выборе метода лечения злокачественных новообразований ротоглотки необходимо учитывать многие факторы. Комбинированный метод является основным в лечении данной патологии.

ХАРАКТЕР И ЧАСТОТА ЛУЧЕВЫХ РЕАКЦИЙ ПРИ ИСПОЛЬЗОВАНИИ СОНОДИНАМИЧЕСКОЙ ХИМИОТЕРАПИИ В ПЛАНЕ ЛУЧЕВОГО ЛЕЧЕНИЯ РАКА РОТОГЛОТКИ

Л.Я. Розенко, Е.М. Франциянц, Е.Ф. Комарова, М.А. Гусарева,
Ю.Н. Крохмаль, А.К. Донская

ФГБУ «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт» Минздрава России,
г. Ростов-на-Дону

Среди причин низкой эффективности дистанционной гамма-терапии (ДГТ) при облучении больных раком ротоглотки (РР) указывают большое число (до 91,2 %) случаев ранних лучевых реакций, не позволяющих провести ДГТ в должном режиме и достаточной дозе, что может обуславливать и возрастание частоты рецидивов заболевания. На современном этапе развития онкологии ведутся

поиски перспективных методик с привлечением нетрадиционных методов лечения, в том числе и сонодинамической химиотерапии (СДХ).

Цель исследования – оценить возможности сонодинамической химиотерапии, используемой при дистанционной гамма-терапии, в качестве радиомодифицирующего агента.

Материал и методы

Клинический материал от 27 пациентов с местнораспространенным РР (рак миндалин и корня языка) $T_{2-4}N_{0-2}M_0$ разделен по вариантам лечения на основную группу (15 человек) и контрольную (12 больных). Средний возраст больных – $50,6 \pm 3,9$ года. Распределение по стадиям: III стадия – в основной группе 33,3 %, в контрольной – 41,6 % больных; IV стадия – 66,7 и 58,4 % больных соответственно. Распределение по классификационному признаку «N» было одинаковым. Морфологически в 95 % случаев – плоскоклеточный рак. Основным методом лечения для всех больных была методологически идентичная ДГТ на аппарате Theratron с традиционно расщепленным курсом. Для пациентов обеих групп за 7–10 дней перед каждым этапом расщепленного курса ДГТ проводилась индукционная ПХТ: таксоаном и цисплатином. Разовая очаговая доза (РОД) в 2,4 Гр подводилась двумя фракциями по 1,2 Гр с интервалом 5 ч. Больным контрольной группы проводилась только ДГТ. Пациентам основной группы в середине интервала между отдельными фракциями РОД на первичный очаг опухоли через день осуществлялась локальная СДХ с использованием среднечастотного ультразвукового воздействия (УЗВ) (частота 0,88 МГц, $I = 0,4-1,0$ Вт/см², время экспозиции 5–10 мин). Использовался аппарат для УЗВ – УЗТ-1.03У (сертификат соответствия № РООС RU.ИМ 18.ВО1660). В качестве цитостатика применяли 5 мг сухого платидиама ех темроге, смешанного с 0,25 см³ стоматологического солкосерил-геля. На первичный очаг на I этапе подводилась суммарная очаговая доза 40 изоГр. На шейные лимфоузлы ДГТ проводилась один раз в день, РОД 2,4 Гр до СОД 42 ± 2 изоГр. Затем проводился плановый трехнедельный перерыв в ДГТ, после которого определялась дальнейшая тактика лечения.

Результаты и их обсуждение

Всем больным проводилась профилактика развития лучевых реакций. Частота и характер лу-

чевых эпителиитов оценивались при стандартном клиническом осмотре и путем фиброларингоскопии. Степень и тяжесть лучевых реакций в исследуемых группах больных существенно отличались. Катаральный эпителиит I степени зарегистрирован в 2,4 раза чаще у больных основной группы – 9 (60 %) по сравнению с контрольной группой – у 3 (25 %) человек ($p < 0,05$). Островковый эпителиит развивался с одинаковой частотой в обеих группах – у 4 (26,6 %) в основной и у 3 (25,0 %) больных в контрольной группе. В основной группе пленчатый эпителиит сформировался у 2 (13,3 %) больных. В контрольной группе эта тяжелая лучевая реакция имела место у каждого второго больного – 6 (50,0 %) случаев ($p < 0,05$) и потребовала незапланированных перерывов ДГТ на дозах 24–30 Гр. В основной группе нарушения ритма облучения, от которого зависит эффект лечения, не было, поскольку пленчатый эпителиит развивался в конце этапа лечения. Язвенное поражение и некроз не зафиксированы ни у одного пациента в обеих группах. Сроки купирования явлений лучевых реакций отличались у больных в основной и контрольной группах. В контрольной группе через 1 нед после I этапа ДГТ побочные явления сохранялись у всех больных, в основной группе больных, получавших СДХ на этапах облучения, быстрое нивелирование лучевых реакций отмечено у 8 (53,3 %) пациентов ($p < 0,05$). Этим больным можно было продолжать курс облучения.

Таким образом, при анализе частоты и характера лучевых реакций необходимо отметить явные преимущества использования на этапах облучения УЗВ, обеспечивающего выраженное радиопротекторное влияние на нормальные ткани органа мишени. Многие положительные (противовоспалительные, регенерационные, противоотечные) свойства применения СДХ ранее не были изучены. Способность УЗВ оказывать радиопротекторное влияние на биологические ткани в процессе облучения открывает новые перспективы ее применения.

ХИРУРГИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ БОЛЬНЫХ РАКОМ РОТОГЛОТКИ

П.В. Светицкий

ФГБУ «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт» Минздрава России,
г. Ростов-на-Дону

В Ростовской области рак ротоглотки второе десятилетие занимает лидирующее место среди опухолей головы и шеи. Заболеваемость в Ростовской области в 2013 г. составила 6,27 (на 100 000 населения), а ротоглотки – 1,29 (55 больных).

Лечение больных раком ротоглотки, как правило, консервативное: облучение и химиотерапия. В методических указаниях Министерства здравоохранения РФ «Алгоритмы объемов диагностики и лечения злокачественных новообразований» (Москва,

2002) не представлен раздел хирургического лечения ротоглотки. Это можно объяснить топографо-анатомическими особенностями ротоглотки, обуславливающими сложности в хирургическом подходе и радикальном удалении опухоли.

Нами разработан комплексный подход в лечении рака ротоглотки. При распространенных процессах, без прорастания во внутреннюю сонную артерию, операции отводится решающая роль. Для удобства операции, хорошей визуализации границ опухоли и контроля за состоянием внутренней сонной артерии используем мандибулатомию. Мы видоизменили общепринятое срединное вертикальное рассечение нижней челюсти, когда для стойкого послеоперационного остеосинтеза челюсти требуется наложение нескольких мини-пластин. Практика показала, что дополнительные металлические конструкции осложняют послеоперационный остеосинтез, негативно влияют на процесс лучевой терапии. Видимо, данная ситуация сдерживает активность хирургов в широком выполнении мандибулатомии. Разработанная методика предусматривает срединное рассечение челюсти под углом с формированием костных фрагментов в виде двух треугольников. При этом верхний фрагмент рассеченной челюсти снижает мобильность нижнего, а нижний фрагмент – верх-

него, т.е. подвижность даже нефиксированных костных фрагментов снижается в два раза. Фиксация фрагментов осуществляется одной мини-пластиной, устанавливаемой перпендикулярно линии рассечения кости.

По данной методике прооперировано 8 больных местнораспространенным раком ротоглотки. Послеоперационную лучевую терапию (40–60 Гр) и химиотерапию (блеомицин и метотрексат) получили 6 больных. Предоперационное облучение и химиотерапию получили 2 больных. Длительность наблюдения после лечения составила более 3 лет. Летальность у 3 больных наступила после первого года лечения, 5 больных живут более 2 лет после восстановления непрерывности нижней челюсти.

Таким образом, включение хирургического вмешательства в комплекс лечения местнораспространенного рака ротоглотки улучшает результаты лечения. Выполнение мандибулатомии позволяет осуществить адекватный доступ и выполнить радикальную операцию. Модификация мандибулатомии по предлагаемому способу способствует улучшению обзора операционного поля, обеспечивает стойкую фиксацию фрагментов челюсти и снижает постлучевые осложнения. Набор клинического материала продолжается.

КРИОГЕННЫЙ МЕТОД ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ РАКОМ РОТОГЛОТКИ

Т.Д. Таболиновская, И.Н. Пустынский

ФГБУ «Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, г. Москва

Цель исследования – оценить возможности и эффективность криогенного метода в лечении больных раком ротоглотки.

Материал и методы

В основу работы положены данные 40 больных (35 мужчин и 5 женщин) раком ротоглотки в возрасте от 19 до 69 лет, которым проводилось криохирургическое лечение (КХ) в РОНЦ в период с 1975 по 2009 г. Опухолевый процесс локализовался в области мягкого неба (n=23), передней небной дужки (n=11), боковой стенки глотки (n=3) и в корне языка (n=3). Первичная опухоль имела место у 21 (52,5 %) больного; в соответствии с символами TNM распространенность T₁ была у 2, T₂ – у 14, T₃ – у 5 больных. С рецидивами и неизлеченными опухолями – 19 (47,5 %) больных. Регионарные метастазы к моменту начала лечения диагностированы у 6 (15 %) человек (у 2 – с распространенностью T₂, у 3 – с T₃, у 1 – с рецидивной опухолью). Преобладающей морфологической формой был плоскоклеточный рак (82,5 %), у 7 пациентов диагностирован аденогенный рак. Криодеструк-

ция рака ротоглотки выполнялась под местной инфильтрационной и проводниковой анестезией; двум больным, у которых лечение первичной опухоли проводилось одновременно с операцией на шее, – под общим наркозом. Криогенное воздействие проводилось способом криоапликации по разработанной в клинике методике. В качестве хладагента использовали жидкий азот, температура криоапликатора составляла –170°C. В послеоперационном периоде развивался крионекроз, отторжение которого происходило через 2–3 нед в зависимости от объема. На месте дефекта формировался рубец. Для профилактики осложнений проводилось местное и общее противовоспалительное и антибактериальное лечение. Криодеструкция опухоли как самостоятельный метод лечения была выполнена у 30 больных, в комбинации с лучевой или химиолучевой терапией на первом этапе – по 4 наблюдения; в комбинации с химиотерапией – в одном наблюдении; и в одном наблюдении криодеструкция была выполнена в связи с обнаружением клеток опухоли по краю резекции после хирургического удаления рака ротоглотки.

Результаты

Осложнений в процессе криогенного лечения и в послеоперационном периоде со стороны раны не зарегистрировано. Полная регрессия в результате криогенного лечения достигнута у 31 (77,5 %) больного. При последующем наблюдении пациентов этой группы диагностировано 8 (25,8 %) рецидивов в сроки от 8 мес до 9 лет. При первичных опухолях частота рецидивирования составила 25 %, при рецидивах и неизлеченных опухолях – 27,3 %. Частота возникновения регионарных метастазов составила 40 % (n=16), в т.ч. 42,9 % (n=9) при первичных формах заболевания и 36,8 % (n=7) при рецидивах и неизлеченных опухолях после консервативного лечения. Возникновение регионарных метастазов с инфильтративным типом роста явилось достоверно неблагоприятным прогностическим признаком. Радикальное хирургическое вмешательство на шее оказалось возможным у 7 (44 %) больных, в остальных случаях проводилось паллиативное химиолучевое или симптоматическое лечение в связи с наличием неоперабельного рецидива первичной опухоли или распространенностью метастатического поражения.

Выводы

Метод криодеструкции эффективен в плане самостоятельного лечения при поверхностных клиничко-анатомических формах рака ротоглотки I стадии с локализацией процесса в язычке, на мягком небе, в области передней нёбной дужки. При раке мягкого нёба T₂N₀M₀ метод показан на завершающем этапе лечения в комбинации с лучевой и/или химиолучевой терапией при наличии противопоказаний к операции и при положительном ответе на консервативное лечение. Также метод криодеструкции рака ротоглотки может быть применен при ограниченных рецидивах в области мягкого нёба после консервативных методов лечения у больных с наличием противопоказаний к операции и наркозу.

Противопоказаниями для криогенного лечения являются: локализация опухоли в корне языка, на задней и боковых стенках ротоглотки; неоперабельность первичной опухоли; инфильтративно-язвенный или инфильтративный характер роста; плоскоклеточный неороговевающий рак ротоглотки; продолженный рост опухоли после консервативного или хирургического лечения.

ОРГАНСОХРАНЯЮЩИЕ ПРИНЦИПЫ В ЛЕЧЕНИИ ОРОФАРИНГЕАЛЬНОГО РАКА

Е.Л. Чойнзонов, Д.А. Шишкин, А.А. Шишкин

Томский НИИ онкологии, г. Томск

Орофарингеальные опухоли характеризуются быстрым распространением на соседние анатомические структуры, поэтому показатели 5-летней выживаемости при местнораспространенном раке этой области остаются неудовлетворительными. До 2/3 опухолей выявляются на поздних стадиях, когда выполнение радикальной операции не всегда возможно. Существенным препятствием к выполнению операций являются анатомо-топографические особенности нижней зоны лица, проблемы последующих функциональных нарушений и косметических дефектов.

Изучена группа из 53 больных раком полости рта и ротоглотки II–III стадии. Алгоритм лечения включал комбинацию ДГТ в стандартном режиме до СОД 60 Гр на область первичной опухоли и регионарного лимфооттока с оценкой эффекта на дозе 40 Гр в сочетании с 2 курсами химиотерапии по схеме: митотакс – 175 мг/м² в/в капельно в 1-й день; карбоплатин (расчет дозы на АUC 6) – в/в капельно в 1-й день, интервал между курсами 4 нед. Больные подлежали динамическому наблюдению с цитологическим контролем. При неэффективном химиолучевом лечении – регрессия опухоли менее 75 % на дозе 40 Гр в сочетании с двумя курсами химиотерапии – вторым этапом прово-

дилось хирургическое лечение с использованием органосохраняющих и функционально-щадящих вмешательств (удаление опухоли ротоглотки с резекцией венечного отростка нижней челюсти либо без нее, удаление опухоли дна полости рта с горизонтально-плоскостной резекцией нижней челюсти). В контрольных группах проводилось комбинированное лечение, включающее типовые операции и стандартный послеоперационный курс ДГТ.

Всего 53 больным плоскоклеточным раком полости рта и ротоглотки проведено 106 курсов неоадьювантной химиотерапии. Общая эффективность составила 96,2 ± 2,7 %, частота полных регрессий – 45,3 ± 6,8 %, частичных регрессий – 50,9 ± 6,9 %. Стабилизация процесса наблюдалась в 3,8 ± 2,6 % случаев. Прогрессирования на фоне лечения не зарегистрировано.

Из побочных реакций химиотерапии наблюдались миалгия/артралгия – 5,7 ± 3,2 %, лейкопения и нейтропения – 24,5 ± 5,9 % (из них в 20,7 % – I–II ст., в 3,8 % – III ст.), осложнения со стороны ЖКТ – 16,9 ± 5,2 % (в большинстве случаев стоматиты, в единичных – панкреатит и желудочное кровотечение), мозжечковая атаксия – 1,9 ± 1,9 %. Тяжелые осложнения в виде пневмонии на фоне

лейко- и нейтропении составили $7,5 \pm 3,6$ %. Лучевые реакции регистрировались в $94,3 \pm 3,2$ %, наиболее часто катаральный эпителиит – $69,8 \pm 6,3$ %, реже островковый и пленчатый эпителиит – $15,1 \pm 4,9$ % и $9,4 \pm 4$ % соответственно.

В исследуемой группе, где операционная травма сочеталась с химиолучевым лечением, и в контроле (без неoadъювантного воздействия) характер и частота послеоперационных осложнений были сопоставимыми. Таким образом, не получено данных о влиянии неoadъювантной химиолучевой терапии на частоту и характер операционных осложнений.

Прослежены годовичные и трехлетние результаты в исследуемых и контрольных группах пациентов с плоскоклеточными карцинами полости рта и ротоглотки, получивших лечение по сравниваемым схемам. При анализе показателей общей выживаемости у больных с неoadъювантным химиолучевым лечением и традиционным комбинированным лечением годовичная выживаемость незначительно преобладала в исследуемой группе по сравнению с контрольной – $89,3 \pm 5,8$ % и $78,8 \pm 7,1$ % соответственно.

Трехлетние показатели у пациентов с неoadъювантным химиолучевым лечением еще более преобладали по сравнению с контрольной группой – $65,1 \pm 9,4$ % и $47,2 \pm 7,2$ % соответственно. Бессобытийная выживаемость в сравниваемых группах характеризовалась теми же тенденциями при анализе годовичной выживаемости, при неoadъювантном химиолучевом лечении – $71 \pm 8,2$ %, в контрольной группе – $59,4 \pm 8$ %. Трехлетние показатели безрецидивной выживаемости характеризовались очень низкими значениями и составили $46,2 \pm 13,1$ % в исследуемой группе и $33,1 \pm 8,3$ % в контрольной группе.

Таким образом, комбинированное лечение рака орофарингеальной области II–III стадии с использованием химиолучевого лечения по схеме митотакс + карбоплатин в сочетании с дистанционной гамма-терапией показывает высокую непосредственную эффективность. В то же время неoadъювантная химиолучевая терапия по указанной схеме не ухудшает течение послеоперационного периода, позволяя выполнять органосохраняющие и функционально-щадящие операции.