

Мамажакып уулу Ж., Жумабаев А.Р.

**РЕЗУЛЬТАТЫ КОМБИНИРОВАННОГО И КОМПЛЕКСНОГО ЛЕЧЕНИЯ
РАКА СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ ПОЛОСТИ РТА**

Matazhakyp uulu Zh., A.R. Zhumabaev

**RESULTS COMBINED AND COMPLEX TREATMENT CANCER
ORAL MUCOSA**

УДК: 616.37.617:618/74

В статье рассмотрены методы и результаты комбинированного и комплексного лечения рака слизистой оболочки полости рта, а также пути повышения эффективности лучевой терапии при лечении рака.

In the article the methods and results of combined and complex treatment cancer oral mucosa, as well as ways to improve radiation therapy for cancer treatment.

Проблема лечения злокачественных опухолей слизистой оболочки ротовой полости и глотки обусловлена преобладанием больных с местнораспространенными стадиями заболевания, основным методом лечения, которых является облучение. Одним из путей повышения эффективности лучевой терапии является применение химиотерапевтических препаратов в различных режимах. Наиболее высокие показатели локального контроля при этом получены при сочетанной химиолучевой терапии. Вместе с тем, химиолучевая терапия сопровождается увеличением тяжести токсических реакций, для купирования которых необходимы перерывы в лечении, что приводит к увеличению общей продолжительности облучения и снижает его эффективность (Важенин А.В., с соавт., 2008).

Комплексное и комбинированное лечение местно-распространенных карцином данной локализации крайне инвазивно и приводит к значительным функциональным и эстетическим страданиям пациентов (Пачес А.И., с соавт., 1988). Напротив, лечение начальных форм злокачественных опухолей слизистой оболочки полости рта может быть функционально щадящим, сохраняющим адекватную послеоперационную артикуляцию и функции формирования пищевого комка и глотания (Матякин Е.Г., 1997; Трофимов Е.И., 1999).

Неудовлетворенность результатами применяемых основных методов лечения лучевого, хирургического, лекарственного и криогенного, а также различных их комбинаций, является поводом для разработки новых оптимальных видов лечения. Анализ результатов лечения за два последних десятилетия показывает отсутствие заметной динамики. Если результаты 5-летнего излечения рака при T₁ стадии составляют 60-94% и 30-65% - при T₂ стадии, то при распространенных поражениях значительно снижаются: при T₃ стадии пятилетнее излечение лучевым методом 16-25%; при химиолучевом – до 37%; при хирургическом – 27-35% и при комбинированном – 15-37%, при T₄ стадии

излечение удается добиться в единичных случаях (Жумабаев А.Р., Шенталь В.В., 2003).

Комбинированная терапия с различной последовательностью лучевого и лекарственного воздействия является основным методом лечения местнораспространенного неоперабельного рака головы и шеи (Browman G.P. et al., 2001; Hodson D.I., et al., 2001);

Однако результаты лечения остаются неудовлетворительными, и, в среднем, через 2 года после первичного лечения у 50-60% больных развивается локо-региональный рецидив, а в 20-30% - отдаленное метастазирование. (Forastiere A.A., 2000; Inuyama Y., 2004). Общая и местная токсичность лимитирует проведение терапии в полном объеме, приводит к редукции дозы химиопрепаратов и перерывам в лучевом лечении (Tsurumaru D., et al., 2007). По критериям локо-регионального контроля и длительной выживаемости более эффективен непрерывный курс облучения вследствие опасности репопуляции сохранивших жизнеспособность опухолевых клеток. С целью усиления локального воздействия без увеличения системной токсичности в последние годы применяют регионарную внутриартериальную химиотерапию и/или эмболизацию как часть комбинированного лечения опухолей головы и шеи (Wilson W.R., et al., 2001; Kovacs A.F., 2002).

Также используется комбинация регионарной и системной химиотерапии с последующим облучением (Суворова Ю. В., с соавт., 2002; Сокуренок В.П., с соавт., 2008).

По данным Г.Б. Адильбаева и соавт. (2008), использование химиотерапии и лучевой терапии, применяемых одновременно или последовательно, а также сокращение длительности плановых перерывов может быть одним из перспективных направлений в улучшении эффективности лечения больных злокачественными опухолями полости рта. Лечение были подвергнуты 53 больных с T₃, T₄ плоскоклеточным раком полости рта. После консервативной терапии в основной группе полная регрессия опухоли достигнута у 72,0%, частичная – у 28,0% пациентов. В контрольной группе эти показатели составили, соответственно – 57,9%; 29,4% и стабилизация – 5,4%. Несмотря на интенсификацию курсов химиолучевой терапии, авторами не установлено увеличение токсических проявлений противоопухолевой терапии. Оперативному лечению органосохраняющего характера подвергнуты 83,3%

пациентов основной и 68,1% контрольной группы (Адилбаев Г.Б., с соавт., 2008).

Выбор схемы химиолучевой терапии, по данным А.В. Важенина и соавторов (2008), должен определяться общим статусом больного и возможностью перенести непрерывный курс лечения с учетом его токсичности

Джунушалиев К.К., с соавт., (2008), приводят данные о лечении 73 больных раком слизистой полости рта. Предоперационная лучевая терапия была проведена 35 (48%) больным, послеоперационная – 27 (37%). Чисто хирургическое лечение получили 11 больных (15%). Послеоперационные осложнения наблюдались у 11 (15%) больных (нагноение, свищи, орофарингостомы). Местный рецидив рака был выявлен у 8 (11%) больных, регионарный у 5 (9%). Двух- и пятилетняя выживаемость составили – 61,2±3,7% и 49,4±5,3%.

Стремление увеличить продолжительность и качество жизни больным раком органов полости рта определяет необходимость использовать различные методы лечения. Клиническая эффективность неотделима от понятия экономической эффективности, которая связана с оценкой различных видов альтернативного лечения. Существующие различные варианты лечения рака слизистой оболочки ротовой полости могут привести к одинаковому результату, однако при этом затраты на лечение будут разными. С точки зрения экономической эффективности выбор должен быть сделан в пользу метода лечения, имеющего минимальные затраты при максимальном клиническом эффекте. Миронова Е.Б. и соавторы (2008) приводят результаты сравнительного экономического анализа лечения неоперабельных форм рака органов полости рта и ротоглотки. Общий эффект последовательного химиолучевого лечения при применении на первом этапе двух курсов химиотерапии с длительной инфузией 5-фторурацила в сочетании с цисплатином и метотрексатом составил 73,9±6,5%. Эффективность программы одновременного химиолучевого лечения оказалась 69,8±7,4%. Общий эффект химиолучевого лечения в 3 группе пациентов составил 78,1±7,3%. В контрольной группе, где проводилась только лучевая терапия, аналогичный показатель составил 40,4±6,8%. Авторами отмечено улучшение непосредственных результатов и увеличение продолжительности жизни больных в группах комплексного лечения по сравнению с одной лучевой терапией. Наивысший показатель двухлетней выживаемости достигнут в группе больных с гиперфракционированным облучением на фоне химиотерапии – 50,4±6,1%, в группе последовательного химиолучевого лечения двухлетняя выживаемость составила 45,5±5,0%, в группе одновременного химиолучевого лечения - 39,2±4,9%, аналогичный показатель в группе лучевой терапии составил 26,0±3,5%. Фармакоэкономическая оценка была основана на отношении прироста затраченных ресурсов к разнице результатов лечения.

Прямые медицинские затраты включали в себя стоимость цитостатиков и дополнительных лекарственных препаратов, стоимость лучевой терапии и расходных материалов. Авторами были также учтены затраты на все диагностические и лабораторные мероприятия, длительность госпитализации и занятость медицинского персонала, а также лечение сопутствующих введению цитостатиков синдромов и симптомов, и лечение осложнений лучевой терапии. На основании выполненного фармакоэкономического анализа «стоимость-эффективность» показано, что для продления жизни хотя бы на один месяц больного, получающего стандартную схему лучевой терапии, необходимо потратить 1908,03 рублей, при сравнении с программой последовательной лучевой терапии 990,48 рублей при сравнении с программой одновременного химиолучевого лечения, 563,89 рублей при сравнении с программой химиолучевого лечения с гиперфракционированием. Исследователи считают, что затраты на комплексное химиолучевое лечение окупаются большей продолжительностью жизни больного (Тамаркина Е.И., с соавт., 2008).

С целью улучшения результатов лечения больных с III-IV стадиями рака слизистой оболочки полости рта Е.Р. Эгамов и соавторы (2008) применяют модификацию химиолучевой терапии искусственной гипергликемией. Данная методика проведена 151 больному с установленным диагнозом плоскоклеточного рака слизистой полости рта различной степени дифференцировки, III-IV стадии. Авторы считают, что модификация химиолучевой терапии искусственной гипергликемией позволяет добиться непосредственно полного эффекта у 40% больных, частичного – у 20% и стабилизации заболевания – у 40% больных. При изучении отдаленных результатов установлено, что трехлетняя выживаемость составила 40%, а четырехлетняя – 16%.

Исследование В.С. Процык и соавторов (2008) морфологических показателей противоопухолевого воздействия неoadъювантной полихимиотерапии и лучевой терапии на рак слизистой оболочки полости рта показало, что по критерию «резидуальная опухлевая паренхима» содержание структурно сохраненных раковых клеток уменьшается более, чем в два раза, по сравнению с только лучевой терапией (16,9% и 39,8%), а по критерию «апоптоз» количество апоптозных клеток повышается почти в 4 раза (60,1% и 15,1%, соответственно). Неoadъювантная полихимиотерапия с лучевой терапией на предоперационном этапе позволяет достичь максимально возможной девитализации раковой паренхимы, и получить объективный клинический эффект у всех больных, что улучшает результаты лечения больных раком полости рта.

Нами проведена оценка выживаемости больных, при различных лечебных подходах, наилучшие результаты были достигнуты при комбинированном методе лечения, сочетания лучевой терапии и операции - 76,2±8,8% - одногодичная и 60,9±10,4% - двухлетняя выживаемость. При химиолучевой терапии

одногодичная выживаемость $66,0 \pm 13,7\%$, двухлетняя - $44,0 \pm 16,0\%$

Примечательно, что выживаемость при сочетании облучения и операции была выше, чем при остальных применяемых специальных методах лечения.

Таблица 1

Общие результаты лечения больных раком слизистой оболочки полости рта в зависимости от методов лечения

| Сроки наблюдения | Химиолучевая терапия | Лучевая терапия | Лучевая терапия + операция | Симптоматическое лечение |
|------------------|----------------------|-------------------|----------------------------|--------------------------|
| 1 год | $66,0 \pm 13,7\%$ | $56,6 \pm 9,2\%$ | $76,2 \pm 8,8\%$ | $65,3 \pm 5,9\%$ |
| 2 года | $44,0 \pm 16,0\%$ | $35,4 \pm 11,9\%$ | $60,9 \pm 10,4\%$ | $16,9 \pm 5,3\%$ |
| 5 лет | $11,0 \pm 9,1\%$ | $14,1 \pm 12,1\%$ | $15,2 \pm 13,7\%$ | $2,1 \pm 1,3\%$ |

Пять и более лет пережили при химиолучевой терапии – $11,0 \pm 9,1\%$ больных, при лучевой терапии – $14,1 \pm 12,1\%$, при лучевой терапии и операции – $15,2 \pm 13,7\%$ больных раком слизистой оболочки полости рта. Разница была статистически не достоверной.

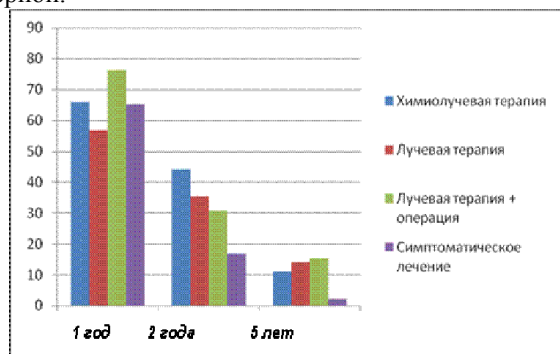


Рис. 1. Выживаемость больных раком слизистой оболочки полости в зависимости от методов лечения.

Таким образом при выборе метода лечения необходимо учитывать локализацию метастаза, возраст и общее состояние больного, наличие сопутствующих заболеваний, предшествующее лечение по поводу первичного рака. Немаловажными факторами прогноза являются количество метастатических регионарных лимфатических узлов, гистологическая структура опухоли, а также использованные методы лечения.

Литература:

1. Возможности интенсификации химиолучевой терапии рака полости рта / Г.Б. Адильбаев, Н.А. Чичуа, Д.Н. Ахметов и др. // *Материалы Всъезда онкологов и радиологов СНГ.* - Ташкент, 2008. – С. 149.
2. Эффективность различных схем химиолучевой терапии больных со злокачественными опухолями слизистой оболочки ротовой полости и ротоглотки / А.В. Важеннин, Т.М. Шарабура, О.А. Гладков, В.И.Сычев // *Мате-*

- риалы Всъезда онкологов и радиологов СНГ.– Ташкент, 2008. – с. 154.
3. Жумабаев А.Р. Оптимизация лечения рака слизистой оболочки полости рта / А.Р. Жумабаев, В.В. Шенталь. – Ош: ОшГУ, 2003. – 88 с.
4. Злокачественные опухоли полости рта, глотки и гортани / А.И. Пачес, В.О. Ольшанский, В.Л. Любаев, Т.Х. Туок. - М: Медицина. – 1988. – 304 с.
5. Матякин Е.Г. Устранение дефектов и деформаций, возникающих после онкологических операций / Е.Г. Матякин // В кн.: Восстановительная хирургия мягких тканей челюстно-лицевой области. Под ред. А.И. Неробеева, Н.А. Плотникова.- М: Медицина.– 1997.– С. 170–172.
6. Результаты лечения больных раком слизистой полости рта/К.К. Джунушалиев, С.Д. Сушанло, Ч.И. Джунушева // *Материалы Всъезда онкологов и радиологов СНГ.* - Ташкент, 2008. – С. 156.
7. Трофимов Е.И. Функционально-сэдящие операции при раке слизистой оболочки полости рта / Е.И. Трофимов // В кн.: Современные аспекты онкологии. Под ред. В.И. Чисова, В.В. Старинского. – М. – 1999. – С. 19–27.
8. Сокурено В.П. Рентгеноэндоваскулярные вмешательства в комбинированном лечении местнораспространенных опухолей головы и шеи / В.П. Сокурено, Л.И. Корытова, П.Г. Таразов, Ю.В. Суворова // *Вопросы онкологии.* – 2008. – т. 54, №5. – С. 625-630.
9. Суворова Ю.В. Артериальная химиоэмболизация в комбинированном лечении злокачественных опухолей языка и верхней челюсти: предварительные результаты / Ю.В. Суворова, П.К. Таразов, Л.И. Корытова и др. // *Вестник рентгенол.* – 2002. – №2. – С. 23-28.
10. Сравнительная оценка комплексных методов химиолучевого лечения неоперабельного рака органов полости рта и ротоглотки / Е. И. Тамаркина, Е.Б. Миронова, О.В. Жаркова, В.В. Карасева//*Материалы Всъезда онкологов и радиологов СНГ.*-Ташкент, 2008.– С.169-170.
11. Комбинированное лечение больных раком полости рта с использованием неоадьювантной полихимиотерапии / В.С. Процьк, К.А. Галахин, А.М. Трэмбач, Е.В. Коробко // *Материалы Всъезда онкологов и радиологов СНГ.* - Ташкент, 2008. – С. 167.
12. Комбинированное химиолучевое лечение местно-распространенного рака слизистой полости рта III-IV стадии / Е.Р. Эгамов, Н.С. Ядгарова, М.А. Маликов, Р.А. Давыдов // *Материалы Всъезда онкологов и радиологов СНГ.* - Ташкент, 2008. – С. 174-175.
13. Efficacy of intra-arterial infusion chemotherapy for head and neck cancers using coaxial catheter technique: Initial experience /Tsurumaru D., Kuroiwa T., Yabuuchi H.et al. //*Cardiovasc. Intervent. Radiol.*– 2007.– Vol. 30.– P. 207-211.
14. Choosing a concomitant chemotherapy and radiotherapy regimen for squamous cell head and neck cancer: A systematic review of the published literature with subgroup analysis / Browman G.P., Hodson D.I., Mackenzie R.J. et al. // *Head Neck.* – 2001. – Vol. 23. – P. 579-589.
15. Inuyama Y. Indications for and limits of intra-arterial chemotherapy for malignant tumours of the head and neck: Evolution of the sequential treatment approach / Y. Inuyama // *Semin. Oncol.* – 2004. – Vol. 31. – P. 778-785.
16. Randomized comparison of cisplatin plus fluorouracil and carboplatin plus fluorouracil versus metotrexate in advanced squamous cell carcinoma of the head and neck: A Southwest Oncology Group study / Forastiere A.A., Metch B., Shuller D.E. et al. // *J. Clin. Oncol.* – 1992. – Vol. 10. – P. 1245-1251.

17. High-dose intra-arterial cisplatin therapy followed by radiation therapy for advanced squamous cell carcinoma of the head and neck / W.R. Wilson, R.S. Siegel, L.A. Harisiadis et al. // Arch. Otolaringol. Head Neck Surg. – 2001. – Vol. 127. - P. 809-812.
18. Kovacs A.F. Chemoembolization of oral and oropharyngeal cancer using a high-dose cisplatin crystal suspension and degradable starch microspheres / A.F. Kovacs, B. Tuowski // Oral. Oncol. – 2002. – Vol. 1. – P. 87-105.
19. Efficacy of intra-arterial infusion chemotherapy for head and neck cancers using coaxial catheter technique: Initial experience/Tsurumaru D., Kuroiwa T., Yabuuchi H. et al. //Cardiovasc. Intervent. Radiol.–2007.–Vol.30.–P.207-211.

Рецензент: к.м.н. Джемуратов М.А.
