

КОМБИНИРОВАННЫЙ И КОМПЛЕКСНЫЙ МЕТОД ЛЕЧЕНИЯ РАКА ГЛОТКИ.

Мамедов У.С.

Республика Узбекистан. город Бухара.

Бухарский государственный медицинский институт. Кафедра онкологии и лучевой диагностики.

Бухарский областной онкологический диспансер.

В мире, опухоли головы и шеи стоят на 5 месте по распространенности и на 7 месте по смертности. Эти данные крайне приблизительны, так как регистрация случаев рака во многих странах мира плохо организована. Также имеется большая разница между регионами мира по распространенности опухолей головы и шеи. Хотя имеется дефицит информации о распространенности их в развивающихся странах мира все таки имеются показатели об увеличении случаев опухолей головы и шеи во многих регионах мира в связи с увеличением употребления алкоголя и табачных изделий.

Большинство злокачественных опухолей слизистой полости рта локализуется на языке (50-60%) и слизистой дна полости рта (20-35%). Крайне редко опухоли развиваются на слизистой твердого неба (1,3%). Средний возраст больных составляет 66 лет, 65 лет для мужчин и 68 лет для женщин.

Наиболее часто из злокачественных новообразований головы и шеи метастазирует рак гортаноглотки, до 60% при первичном обращении. При раке слизистой оболочки полости рта и ротоглотки лимфогенные метастазы встречаются в 30-80% случаев. По данным авторов, метастазы на шее при раке передней половины языка диагностируются в 35-45%, при раке задних отделов в 70-75% случаев. При раке подвижной части языка — у 46,9%, при раке корня языка — в 68,5%.

Лечение опухолей головы и шеи зависит от локализации первичной опухоли и стадии опухолевого процесса. Также необходимо иметь в виду общесоматический статус пациента, так как мультидисциплинарное лечение пациента сопровождается большим количеством побочных эффектов. Пациенты с сопутствующими заболеваниями имеют более низкую выживаемость, независимо от выбора метода лечения. Хирургический метод, с применением различных методик выполнения хирургических вмешательств, до последнего времени остается ведущим в лечении регионарных метастазов.

Хирургический метод допустим лишь при лечении опухолей I стадии, которые можно радикально удалить с хорошим функциональным исходом. В остальных случаях рак I-II стадии лечится лучевым методом и комбинированно. Пациенты с распространенным раком всегда требуют комбинированного лечения. Неотъемлемой частью лечения этих больных являются расширенные резекции с выполнением реконструктивно-восстановительных операций.

Применение неоадьювантной химиотерапии при ряде локализаций или одновременной химиотерапии и лучевого лечения позволяет увеличить число органосохраняющих вмешательств и перевести часть первично нерезектабельных опухолей в резектабельное состояние.

Под нашим наблюдением состояло 258 больных и получившие лечения с 2002 по 2012г. Анализ исследования основано на ретроспективном и проспективном изучении результатов лечения больных по поводу опухолей глотки

По условиям нашего исследования всем больным диагноз был подтвержден морфологическим методом.

Таблица 1.

Гистологическая структура опухолей носоглотки включенные в исследование.

Гистологическая структура опухоли	Количество случаев	
	Основная	Контрольная
Плоскоклеточная карцинома	44 (39,9%)	41 (28,3%)
Неороговевающая карцинома: без лимфоидной стромы	23 (20,4%)	32 (22,1%)
с лимфоидной стромой	12 (10,6%)	35 (24,1%)
Недифференцированная карцинома: без лимфоидной стромы	13 (11,5%)	25 (17,2%)
с лимфоидной стромой	10 (8,8%)	20 (13,8%)
Итого n = 258	n = 113	n = 145

В приведенной таблице 1. видно, что 1/3 всех больных имели плоскоклеточную структуру опухоли, а наиболее часто у больных обнаруживалась неороговевающая карцинома (43,4%).

Контроль поражения шейных лимфатических узлов в процессе наблюдения проводился с помощью УЗИ с тонкоигольной биопсией подозрительных, на предмет метастатического поражения лимфатических узлов. У всех больных диагноз был подтвержден морфологическим методом. Больные были распределены по методу лечения на следующие группы:

1 группе больным был проведен курс 1- этап – химиолучевой терапии, 2 – этап – хирургическое лечение (94 больных);

2 группа больных 1 – этап – хирургическое лечение, 2 этап – химиолучевая терапия (83 больных);

3 группа 1 – этап лучевое лечение, 2 – этап - хирургическое лечение (81 больных) (табл.3.2.).

При распределении все больные получали комбинированное или комплексное лечение. В некоторых случаях (37 больных) в случае недостаточной резорбции опухоли носоглотки после 60 Гр дистанционного облучения дополнительно проведено внутриместная терапия (брахитерапией) до СОД экв. 80 Гр.

Таблица 2.

Распределение больных раком глотки в зависимости от группы исследования.

Группа исследования	Основной	Контрольный	Всего
1гр. Химиолучевая терапия+хирургическое лечение	47 (41,6%)	47 (32,4%)	94 (36,4%)
2гр. Хирургическое лечение+химиолучевая терапия	39 (34,5%)	44 (30,3%)	83 (32,2%)
3 гр. Хирургическое лечение+лучевая терапия	27 (23,9%)	54 (37,2%)	81 (31,4%)
Итого	113 (43,8%)	145 (56,2%)	258 (100%)

Выбор тактики лечения, очередность проведения специальных методов лечения зависит от локализации первичной опухоли. Если при опухолях ротоглотки, чаще первичная опухоль легко удалим хирургическим методом, при опухолях носоглотки, из-за клинико–анатомических особенностей, проведение хирургического метода весьма затруднено. В следующей таблице приведены данные о локализации первичного очага и примененная тактика лечения, в зависимости от группы исследования (табл.3).

Таблица 3.

Распределение больных в зависимости от первичной локализации опухоли и группы лечения в основной и контрольной группе.

Первичная опухоль	Основная группа n=113			Контрольная группа n= 145		
	1 гр.	2 гр.	3 гр.	1 гр.	2 гр.	3 гр.
Ротоглотка n=93	13 (11,5%)	12 (10,6%)	12 (10,6%)	21 (14,5%)	18 (12,4%)	17 (11,7%)
Носоглотка n=101	20 (17,7%)	14 (12,4%)	15 (13,3%)	17 (11,7%)	16 (11,0%)	19 (13,1%)
Гортаноглотка n=64	14 (12,4%)	13 (11,5%)	-	9 (6,2%)	10 (6,9%)	18 (12,4%)
Итого 258	47 (41,6%)	39 (34,5%)	27 (23,9%)	47 (32,4%)	44 (30,3%)	54 (37,2%)

В основной группе распределение больных по выбранной лечебной тактике было одинаковым. Больным с опухолями гортаноглотки основной группы были проведены различные комбинации химиолучевой терапии с хирургическим методом лечения, схемы лечения без химиотерапии у данных больных не были применены.

Учитывая цель нашего исследования, которая заключалась в улучшении результатов хирургического лечения и реабилитации больных с опухолями орофарингеальной области с регионарными метастазами, планировалось разработать новый метод расширенной лимфаденэктомией с резекцией сосудисто-нервных структур шеи. Далее, мы более подробно решили останавливаться на хирургических методах, использованных в данной работе.

В группе больных, подвергнутых хирургическому методу лечения, после неoadьювантной химиолучевой терапии одномоментное удаление первичного очага с лимфодиссекцией произведено в основной группе из 47 в 21 (44,7%) случаях. Из них в 7 (14,9%) случаях по поводу опухоли ротоглотки, в 5 (10,6%) случаях опухоли носоглотки и 9 (19,1%) случаях опухоли гортаноглотки. В 26 (55,3%) случаях произведена только шейная лимфодиссекция. В контрольной группе аналогичное лечение произведено у 47 больных, из них в 17 (36,2%) случаях произведено одномоментное удаление первичного очага и шейная лимфодиссекция и в 30 (63,8%) случаях только диссекция шейных лимфоузлов. Одномоментная операция в контрольной группе проведено из 17 больных в 10 (27,0%) случаях по поводу опухоли ротоглотки, в 5 (13,5%) случаях при опухоли носоглотки и в 2 (5,4%) случаях по поводу опухолей гортаноглотки (табл. 4.).

Таблица 4.

Хирургический метод лечения первичного очага при опухолях глотки.

Тип операции	Количество больных
Субтотальное удаление языка	11 (9,4%)
Тотальное удаление языка	9 (7,7%)
Трансоральное удаление опухоли	20 (17,1%)
Удаление опухоли через мандибулотомии	14 (11,9%)
Частичная резекция гортани	21 (17,9%)
Экстирпация гортани	13 (11,1%)
Частичная ларингофарингэктомия	9 (7,7%)
Итого n=117	100%

Во второй группе исследования из 39 больных основной группы в 17 (43,6%) случаях выполнена одномоментная операция на первичном очаге и в зоне регионарного лимфатического коллектора, в 22 (56,4%) случаях только шейная лимфодиссекция. Из 17

больных 8 (20,5%) больных раком ротоглотки, 6 (15,4%) больных раком носоглотки и 3 (7,7%) больных раком гортаноглотки. В контрольной группе из 44 больных в 11 (25%) случаях выполнена одномоментная операция, из них 7 (15,9%) по поводу опухоли ротоглотки, 3 (6,8%) носоглотки и 1 (2,3%) гортаноглотки. В третьей группе из 27 больных основной группы в 12 (44,4%) случаях сделана одномоментная операция и в контрольной 19 (35,2%) больных из 54. В остальных случаях оперативное вмешательство ограничено диссекцией регионарных лимфатических узлов. Удаление первичного очага проведено 9 (30%) по поводу опухоли ротоглотки, 3 (11,1%) по поводу носоглотки. В контрольной группе 6 (11,1%) больных с раком ротоглотки, 9 (16,7%) с носоглоткой и 4 (7,4%) больных с опухолью гортаноглотки.

Удаление первичного очага выполнено у 117 больных из них 50 (42,7%) больных основной группы и 67 (57,3%) больных контрольной группы. Различные варианты лимфодиссекции регионарных лимфатических узлов выполнены у 113 (100%) больных основной и 103 (71,0%) больных контрольной группы.

Результаты лечения, в основной и контрольной группе, из-за применения одинаковой схемы и тактики лечения, были одинаковы. Как видно из таблицы 3.6. полный эффект наблюдался в 60% случаях, почти в четверти случаях лечение дало частичный эффект. Больным с большими опухолями или массивным регионарным метастазом лечение не всегда давало положительный результат, в данном исследовании доля таких больных составило более 16%.

Таблица 5.

Непосредственные результаты, консервативного лечения больных с опухолями глотки, в основной и контрольной группе.

Группа исследования	Полный Эффект	Частичный эффект	Без эффекта	Прогрессия
Основная n=84	51 (60,7%)	21 (25,0%)	10 (11,9%)	2 (2,4%)
Контрольная n=115	69 (60,0%)	25 (21,7%)	18 (15,7%)	3 (2,6%)
Итого n=199	120 (60,3%)	46 (23,1%)	28 (14,1%)	5 (2,5%)

В группе больных с частичным эффектом, результат резорбции опухоли первичного очага и регионарных метастазов различались. Например, из 46 больных с частичным эффектом лечения, в 31 (15,6%) случаях отмечалась полная резорбция первичной опухоли, но не наблюдалась полная резорбция метастатических узлов. Причиной тому является применение различных доз облучения первичного очага и зон регионарного метастазирования.

У 199 больных прослежен непосредственный эффект лечения первичного очага. Из них 84 больных основной группы, где первым этапом лечения очага поражения (Т) была проведена химиолучевая терапия. В контрольной группе больных, в 115 случаях также первым этапом была проведена химиолучевая терапия с последующим хирургическим лечением (табл. 6.).

Таблица 6.

Непосредственные результаты консервативного лечения на первичный очаг.

Показатель Т n=199	основная группа n=84				контрольная группа n=115			
	П. Э.	Ч. Э.	Б. Э.	Пр.	П. Э.	Ч. Э.	Б. Э.	Пр.
T1 n=18	9 (10,7%)	-	-	-	8 (6,9%)	1 (0,9%)	-	-
T2 n=61	22 (26,2%)	8 (9,5%)	-	-	29 (25,2%)	2 (1,7%)	-	-
T3 n=71	17 (20,2%)	3 (3,6%)	3 (3,6%)	-	30 (26,1%)	11 (12,7%)	5 (4,3%)	2 (1,7%)
T4 n=49	11	2	6	3	14	3	7	3

	(13,1%)	(2,4%)	(7,1%)	(3,6%)	(12,2%)	(2,6%)	(6,1%)	(2,6%)
Итого	59 (72,2%)	13 (15,5%)	9 (10,7%)	3 (3,6%)	81 (70,4%)	17 (14,8%)	12 (10,4%)	5 (4,3%)

Как видно из приведенной таблицы данных, при показателе T1 в 94,4% случаях был отмечен полный клинический эффект. При T2 в 83,6%, при T3 66,2%, при T4 полный эффект зарегистрирован только в 51% случаях. Частичный эффект наблюдался T2 – в 16,4% случаях, T3 – 22,9%, при T4 – 10,2%. Лечение не дало положительного эффекта 11,3%; 26,5%; случаях соответственно. Прогрессия процесса отмечена в 8 случаях, в двух случаях опухоль имела показатель T3 (4,2%), в шести случаях при T4(12,2%). Наблюдаемые незначительные (F=0, 17) лучшие результаты в основной группе связаны с появлением более качественных препаратов на рынке.

Общая выживаемость составила 62% и болезнь-специфическая выживаемость составила 76%. Не было никаких существенных различий в болезнь-специфической выживаемости между пациентами N1 (23,5%, 8/34) и пациентами с N2-3 (23,8%, 39/164) (p = 0,91). Также не было никаких различий между группами при сравнении только пациентов с полным эффектом (p = 0,95).

Пациенты с опухолями миндалин или основания языка, имели значительно лучший клинический исход болезни специфической выживаемости на 87,3% (48/55) по сравнению с 67,9% (138/203) пациентов с опухолями всех других локализаций.

У пациентов после дистанционной лучевой терапии, имевшие жизнеспособные опухолевые клетки в биоптатах из шейных лимфоузлов, прогноз по смертности был хуже в результате прогрессии заболевания на 52%, по сравнению с 10% пациентов без жизнеспособных клеток опухоли в области шеи.

Список использованной литературы;

1. Амирасланов А.Т., Амиралиев Н.М., Джамалов Д.Б. Неoadъювантная химиотерапия цисплатином и 5-фторурацилом при плоскоклеточном раке головы и шеи. — Материалы I съезда онкологов стран СНГ, Москва, 3-6 декабря, 1996. — ч. I — С. 260-261.
2. Бойков В.П., Гладиллина И.А., Павлюк Д.Ю., Струков И.Г. Лечебная тактика при раке гортаноглотки. — Практическая онкология. — 2003. — т.4, №1. — С. 51-55.
3. Бржезевский В.Ж., Любаев В.Л. Лечение и профилактика регионарных метастазов рака слизистой оболочки полости рта и ротоглотки. — Актуальные вопросы диагностики и лечения злокачественных опухолей головы и шеи. — М., 1991. — С. 42-43.
4. Бяшимов А.А. Пути оптимизации методов лечения рака органов полости рта и ротоглотки. — Дисс. ... канд. мед. наук. — М. — 2002. воей терапии // Вопр. онкол. — 1998. — Т. 44. — С. 5699572.
5. Гладиллина И.А. Лучевое и химиолучевое лечение больных неоперабельным раком ротоглотки. — Дисс. ... д-ра мед. наук. — М.
6. Гладиллина И.В., Шабанов М.А., Нечушкин М.И. Современные подходы к терапии рака ротоглотки. — Практическая онкология. — 2003. — т. 4, № 1. — С. 45-50.
7. Гладиллина И.А., Алиев Б.М., Голдобенко Г.В. Отдаленные результаты мультифракционированного облучения больных раком ротоглотки III- IV стадий заболевания. — Вопросы онкологии. — 2000. — т. 46, № 1. — с. 44-49.
8. Гуревич Ю.Б. Лучевая терапия регионарных метастазов рака гортани и ротоглотки как альтернатива хирургическому вмешательству. — Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. — М. — 2002. — 31 с.
9. Делидова Е.В. Лечебная тактика при реализованных регионарных метастазах рака слизистой оболочки полости рта и ротоглотки. — Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. — М. — 2002. — 26 с.
10. Енгибарян М.А. Локальная модифицированная термохимиотерапия нерезектабельных регионарных метастазов злокачественных опухолей головы и шеи. — Автореф. дисс. ... канд.мед.наук. — Ростов-на-Дону. — 2004. — 23 с.
11. Amdur R.J., Parsons J.T., Mendenhall W.M. et al. Postoperative irradiation for squamous cell carcinoma of the head and neck: an analysis of treatment results and complications // Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. — 1989. — Vol. 16. — P.25536.
12. Day G.L., Blot W.J., Shore R.E. et al. Second cancers following oral and pharyngeal cancers: role of

- tobacco and alcohol // J. Natl. Cancer Inst. – 1994. – Vol.86. – P.1311137.*
13. Hintz B.L., Kagan R., Wollin M. et al. Treatment Selection for base of tongue carcinoma // *J. Surg. oncol.* – 1989. – Vol. 41.– P. 1655171.
 14. Munro A.J. Chemotherapy for head and neck cancer. *Head and neck cancer. A multidisciplinary approach.* – New York, 1999. – P.134551363.
 15. Shah J.P., Lydian W. Treatment of cancer of the head and neck // *Cancer J. clinicians.* – 1995. – Vol.45 (6). – P.3522364.
 16. Chen YJ, Chang JT, Liao CT et al. Head and neck cancer in the betel quid chewing area: recent advances in molecular carcinogenesis. *Cancer Sci* 2008;99:1507-1514.
 17. Devlin JG, Langer CJ. Combined modality treatment of laryngeal squamous cell carcinoma. *Expert Rev Anticancer Ther* 2007;7:331-350.
 18. Crile G. III. On the Technique of Operations upon the Head and Neck. *Ann Surg* 1906;44:842-850.
 19. Martin H, Del Valle B, Ehrlich H, Cahan WG. Neck dissection. *Cancer* 1951;4:441-499.
 20. Mendenhall WM, Villaret DB, Amdur RJ, Hinerman RW, Mancuso AA. Planned neck dissection after definitive radiotherapy for squamous cell carcinoma of the head and neck. *Head Neck* 2002;24:1012-1018.