

*Ф.Д. ЕВЧЕВ, А.Ф. ЕВЧЕВА*

## **ЗНАЧЕНИЕ МОРФОЛОГИЧЕСКОЙ ДИФФЕРЕНЦИРОВКИ ОПУХОЛИ ПРИ ВЫБОРЕ КОМПОНЕНТОВ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ СО ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫМИ НОВООБРАЗОВАНИЯМИ ДНА ПОЛОСТИ РТА И РОТОГЛОТКИ**

*Одес. нац. мед. ун-т (ректор – акад. НАМН Украины В.Н. Запорожан)*

Сегодня рак является уже мировой проблемой: ежегодно около 2,9 млн. случаев заболеваний регистрируется в развитых странах и более 3 млн. – в развивающихся странах [1, 2, 4, 6].

Общая онкозаболеваемость в Украине за последние 10 лет составляет около 160 тысяч в год. Ежегодно от рака умирает 100 тысяч человек. ЛОР-онкологическая заболеваемость составляет около 7000 случаев (4,4%) от всей онкопатологии, которая выявляется в популяции 50 млн. человек [1, 2].

Доля злокачественных опухолей ротоглотки составляет 1,4-2% среди всех опухолей. Злокачественное поражение орофарингеальной зоны увеличилось за последние 10-15 лет с 2% до 6% на 100 тыс. жителей, смертность до 1 года достигает в среднем 45-48%. Частота злокачественных опухолей в России составляют 9,9%. По данным American Cancer Society, в 2002 г. в Соединенных Штатах Америки выявлено более 28 тыс. первичных больных со злокачественными опухолями полости рта и ротоглотки, из которых более 7 тыс. умерло в течение 1 года (Jemal A. et al., 2002).

При своевременном обращении больных, проблем в диагностике опухолей дна полости рта и ротоглотки нет. Основная причина поздней диагностики – мало выраженная симптоматика, в связи с чем больные поздно обращаются за медицинской помощью, когда в опухолевый процесс вовлекаются уже несколько анатомических структур. Основными экзогенными этиологическими факторами являются злоупот-

ребление алкоголем, курение, вирусы Эпштейна-Барра, простого герпеса 1-2 типа, цитомегаловирусы и вирус папилломы человека, а также несоблюдение гигиены полости рта. При этом алкоголь, курение и несоблюдение гигиены полости рта способствуют пролонгированному раздражению слизистой оболочки ротовой части глотки, что приводит к хроническому воспалению с изъязвлениями и к дисплазии. Онкогенный потенциал вирусов реализуется вследствие интеграции фрагментов ДНК вируса в геном клетки [3, 5, 6].

Микроскопическое исследование опухолей дна полости рта и ротовой части глотки показывает преобладание плоскоклеточного рака с низкой и умеренной степенью дифференцировки (G3, G2), реже выявляется высокодифференцированный плоскоклеточный рак (G1) и недифференцированный неороговевающий плоскоклеточный рак (G4 – лимфоэпителиальный).

Известно, что опухоли G3 и G4 – более агрессивны, чем опухоли G1 и G2, способствующие быстрой генерализации неопластической активности в организме уже на ранних стадиях их развития с проявлением раковой интоксикации, что заканчивается раковой кахексией. Опухоли орофарингеальной зоны, обладая быстрым инфильтративным ростом, вовлекают в процесс несколько анатомических структур и дают раннее метастазирование в лимфатические узлы шеи. Высокая агрессивность и инфильтративный рост значительно затрудняют проведение специального лечения.

Сегодня нет единого подхода к выбору оптимальных методов лечения рака орофарингеальной области. Выполнение радикального хирургического лечения у таких больных не всегда возможно из-за сложных анатомо-топографических особенностей ротовой части глотки и степени распространения опухоли, а проводимое комплексное лечение мало эффективно или неэффективно из-за высокой агрессивности опухолей орофарингеальной зоны. Основное внимание при лечении больных с онкопатологией должно быть направлено на нейтрализацию агрессивных окислительных радикалов, накопившихся в организме больного.

В свете вышеизложенного становится понятным, насколько важной является оценка эффективности используемых способов лечения и разработка оптимальных приемов с целью нейтрализации агрессивных окислительных радикалов, подавления неопластической активности для увеличения безрецидивного периода и, таким образом, повышения уровня выживаемости и улучшения качества жизни больных.

**Цель работы** – определить последовательность компонента лечения для больных раком дна полости рта и ротоглотки в зависимости от морфологической дифференцировки опухоли (G) и оценить их эффективность на основании клинической и топической интраоперационной семиотики.

### **Материал и методы**

Исследования проводились на базе ЛОР-онкоотделения 11-й городской клинической больницы на протяжении 2012-2016 гг. В исследование были включены 60 больных раком дна полости рта и ротоглотки мужского пола в возрасте от 40 до 55 лет. Пациенты были распределены на 3 группы в зависимости от морфологической дифференцировки опухоли и степени ее распространения.

1-ю группу составили 20 пациентов с  $T_2N_0M_0$  при G1 и G2. Опухолью поражены корень и боковая поверхность языка до уровня дна полости рта, без метастазов в лимфатические узлы шеи. 2-ю группу – 22 пациента с  $T_3N_2M_0$  при G3. Опухоль с изъязвлением поражала дно полости рта с переходом на язык и альвеолярный отросток

нижней челюсти. На стороне поражения определялись подвижные метастазы глубокой яремной цепи и подчелюстной области. 3-я группа состояла из 18 больных, из них 10 – с  $T_3N_1M_0$  и 8 – с  $T_4N_2M_0$  при G3. Опухоль инфильтративно поражала корень языка, его боковую поверхность с переходом на небную миндалину или дно полости рта с подвижными метастазами глубокой яремной цепи.

Проводили общеклинические исследования: общий анализ крови, кровь на вирус Эпштейна-Барра, простого герпеса 1-2-го типа, цитомегаловирусы, морфологическое исследование опухоли, УЗИ и РКТ шеи и нижней челюсти. Мы не проводили исследования на вирус папилломы человека, так как достаточно много информации имеется в литературе.

Лечение проводилось по комбинированной и комплексной программе. Компоненты лечения сопровождалось внутримышечным введением «Полиоксидония», который использовался в качестве иммуномодулятора и антиоксиданта.

Больным 1-й группы (n=20) на первом этапе проводилось хирургическое лечение, которое применялось после трахеостомии и перевязки наружной сонной артерии. На втором этапе – лучевая терапия (послеоперационный курс, СОД 45 Гр) + полиоксидоний 6 мг внутримышечно, через день, №5. Через 1 мес – полиоксидоний 6 мг внутримышечно, через день, №5.

Пациентам 2-й группы (n=22) на первом этапе проводился один цикл полихимиотерапии: карбоплатин и паклитаксел по протоколу. Через 2 недели – лучевая терапия (РД – 2,5 Гр), СОД – 45 Гр. + полиоксидоний 6 мг, внутримышечно, 1 раз в 2 дня № 5. Через 2 недели – второй этап лучевой терапии, СОД – 25 Гр + полиоксидоний 6 мг, 1 раз в три дня № 5.

Больным 3-й группы (n=18) проводили 2 цикла полихимиотерапии: карбоплатин и паклитаксел по протоколу + полиоксидоний 6 мг, 1 раз в 3 дня № 5 с перерывом 21 день. На втором этапе, через 26-30 дней в зависимости от показателей крови проводили лучевую терапию с перерывом в 2-3 недели, СОД 65 Гр + полиоксидоний 6 мг, внутримышечно, через день №10.

### **Результаты**

Показатели общего анализа крови у всех пациентов были незначительно нарушены. Отмечался лейкоцитоз до 12 тыс. и повышение РОЭ до 30 мм/час. Вирус Эпштейна-Барра был выявлен у 5 больных 2-й группы и у 10 – 3-й группы, простого герпеса 1-2 типа – у 8 больных и цитомегаловирусы – у 12 пациентов. Так как эти показатели были сравнительно у небольшого количества пациентов, мы считали их статистически не существенными. Больные до лечения предъявляли жалобы на выраженную общую слабость, интенсивную головную боль и боль в области ротовой части глотки.



Рис. 1. Опухоль G1, G2, бугристая, экзофитный тип роста, поражает дно полости рта, нижнюю поверхность языка и альвеолярный отросток нижней челюсти. Операция наружным доступом.

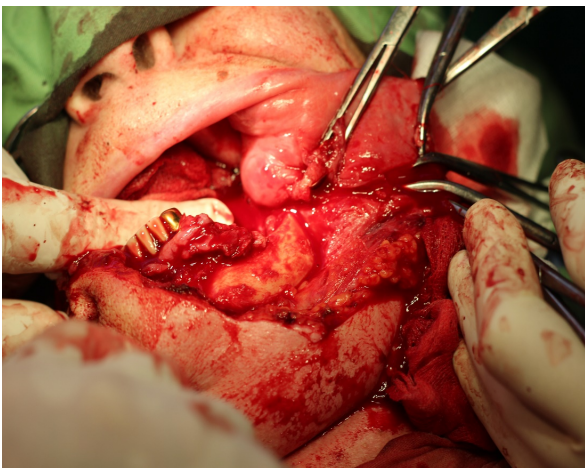


Рис. 2. Разрез нижней губы с отступом на 1 см латеральнее границы опухолевого поражения. Мобилизация и обнажение нижней челюсти.

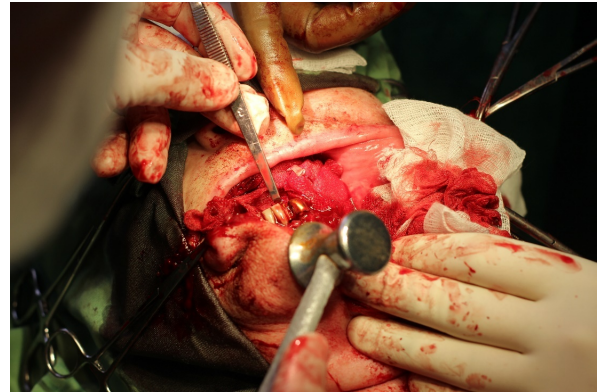


Рис. 3. Включение в удаляемый блок надкостницу нижней челюсти.

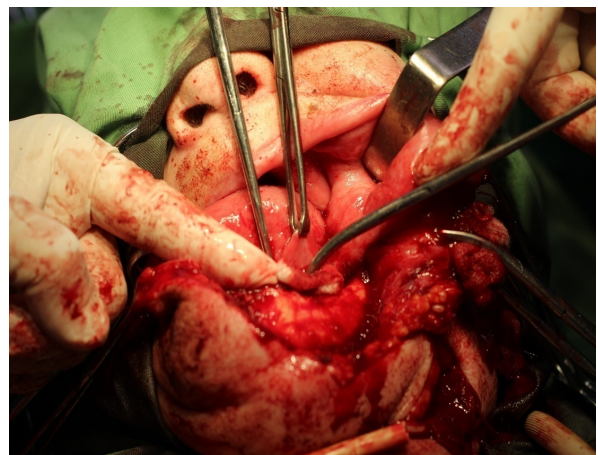


Рис. 4. Мобилизация и иссечение опухоли в пределах здоровых тканей.

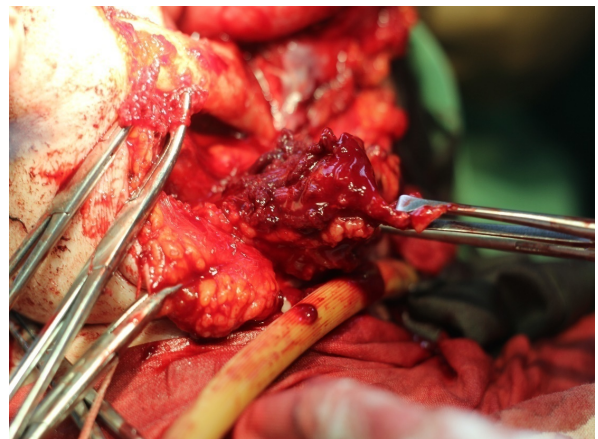


Рис. 5. Выведение и резекция опухоли из-под нижней челюсти.

Антивирусная терапия не назначалась, так как больные получали Полиоксидоний, который оказывал не только иммуномодулирующее, но и выраженное детоксикационное действие, т.е. нейтрализацию агрессивных окислительных радикалов. Полиок-

сидоний повышал устойчивость мембран клеток к цитотоксическому действию химиопрепаратов и лучевой терапии, снижая не только интоксикацию, вызванную злокачественной опухолью, но и токсичность химиолучевой терапии. Все это позволило провести компоненты лечения без прерывания и осложнений.

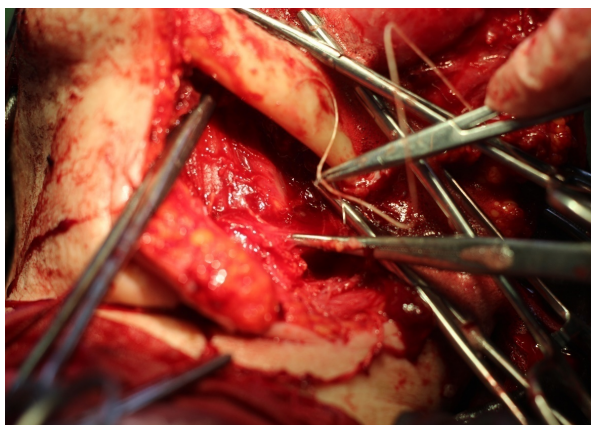


Рис. 6. Послойное ушивание раны.



Рис. 7. Внешний вид раны, дренаж.



Рис. 8. Состояние через 3 нед. после операции.



Рис. 9. Инфильтративный и эндофитный тип роста опухоли (G2) боковой и нижней поверхности языка от кончика до корня языка с метастазами на шее слева.

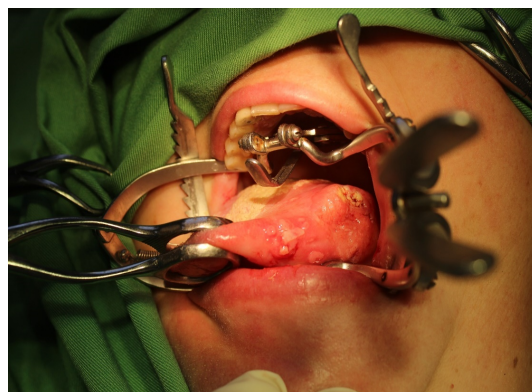


Рис. 10. Фиксация и выведение зоны опухолевого поражения в пределах обзора

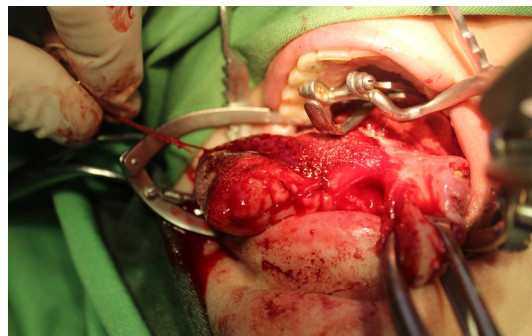


Рис. 11. Иссечение опухоли с одновременным наложением шва.

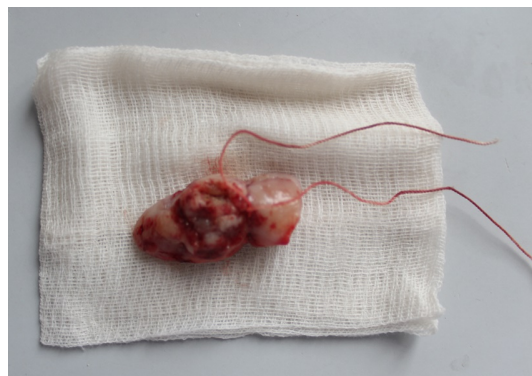


Рис. 12. Макпрепарат. Удаленная половина языка с клетчаткой дна полости рта.

При выборе очередности компонента лечения учитывали результаты микроскопического исследования опухоли (дифференцировку), степени распространения опухолевого процесса, т.е. клинической и топической семиотики.

Пациентам 1-й группы проводилось комбинированное лечение с проведением хирургического вмешательства на первом этапе. У 12 из 20 пациентов с G1 и G2 проведено хирургическое лечение наружным доступом (рис. 1-8), у 8 – через рот (рис. 9-12).

Послеоперационный период протекал без осложнений, заживление – первичным натяжением. На 2-м этапе проводили лучевую терапию, СОД 45 Гр. На фоне антиоксидантной терапии пациенты перенесли лечение удовлетворительно, они отмечали улучшение общего состояния и отсутствие болевого симптома. Непосредственные результаты комбинированного лечения у больных оценивались через 1-3 мес после его окончания. У всех больных отсутствовал продолженный рост опухоли.

Пациенты 2-й группы при G3 перенесли один цикл полихимиотерапии удовлетворительно: карбоплатин и паклитаксел по протоколу и лучевую терапию (СОД – 45 Гр. + полиоксидоний 6 мг). Из 22 пациентов лечение с полной регрессией опухолевого поражения было 16 больных. У 6 пациентов через 1 мес определялась остаточная опухоль и регионарное метастазирование. Им было проведено хирургическое лечение в виде иссечения опухоли наружным доступом с ФФЛ. Хирургическое лечение сопровождалось повторно полиоксидонием, послеоперационный период протекал удовлетворительно, несмотря на проведенную ранее лучевую терапию. Последующее наблюдение в течение 3 мес показало отсутствие продолженного роста у этой группы больных, их состояние было удовлетворительным, однако они отмечали дискомфорт при приеме пищи.

Пациенты 3-й группы при G3 перенесли 2 цикла полихимиотерапии: Карбоплатин и Паклитаксел по протоколу и лучевую терапию (СОД – 65 Гр. + Полиоксидоний 6 мг) удовлетворительно с полной регрессией опухоли и регионарного метастазирования. Комплексное лечение проводилось в

течение 3 мес. Жалоб больные не предъявляли.

Наблюдение в течение 3 и 6 мес показало отсутствие рецидива у 100% больных всех 3-х групп. Общее состояние пациентов было удовлетворительное, жалоб они не предъявляли, объективно опухолевый рост и региональное метастазирование не определялись, качество жизни не страдало. Лабораторные показатели крови приближались к норме.

Через 9-10 мес у 12 пациентов 3-й группы диагностирован рецидив опухоли ротоглотки и регионарное метастазирование на стороне поражения. Этим пациентам проведены два цикла полихимиотерапии с незначительным лечебным эффектом. Рецидивная опухоль уменьшилась до 50%. Через 1 год и 3 мес состояние больных значительно ухудшилось, рецидивный процесс прогрессировал, был неоперабельным, больные подлежали только симптоматическому лечению.

Контрольный осмотр через 12-14 мес показал отсутствие рецидива опухоли и регионарного метастазирования у остальных 48 пациентов, что составило 80%. Качество жизни у этих больных было удовлетворительным.

### **Выводы**

Выбор последовательности компонента лечения и доступ хирургического вмешательства зависел от G и степени распространения опухолевого процесса, т.е. от морфологической, клинической и топической семиотики.

Полная регрессия опухоли непосредственно после проведенного комбинированного и комплексного лечения была у всех 60 (100%) больных раком дна полости рта и ротоглотки.

Применение компонентов лечения у больных раком дна полости рта и ротоглотки в вышеописанной последовательности с полиоксидонием позволило увеличить продолжительность безрецидивного периода и сохранить качество жизни у 48 (80%) больных на протяжении 12 мес.

Использование полиоксидония в качестве антиоксидантного и иммуномодулирующего средства в дополнение к компонентам лечения у больных раком дна полост-

ти рта и ротоглотки патогенетически обосновано с целью нейтрализации агрессивных окислительных радикалов, что способствовало регрессии опухоли и регионарного метастазирования во время лечения у 60 (100%) больных.

### *Литература*

1. Рак в Україні, 2010-2011. Захворюваність, смертність, показники діяльності онкологічної служби. Бюл. нац. канцерреєстру України 2012; (13):12, 22-25.
2. Органосберегающее лечение рака гортани, ротоглотки, их рецидивов и осложнений. Руководство для онкологов, радиологов, отоларингологов, стоматологов и др. – Киев, 2014.
3. Рябошапка А.М., Ковальов О.О., Волошина Н.М. Діагностика раку ротової порожнини і ротоглотки, асоційованого з вірусом папіломи людини // Онкологія. – 2013. – Т.15, №2(56). – С. 113-119.

### *References*

1. Cancer in Ukraine, 2010-2011. Morbidity, mortality, cancer service performance. Bulletin of National Cancer Registry of Ukraine 2012;13(12):22-5. Ukrainian.
2. Organ-saving treatment for cancer of the larynx, oropharynx, its recurrences and complications. Guide for oncologists, radiologists, otolaryngologists and dentists. Kyiv; 2014. Russian.
3. Ryaboshapka AM, Kovalev AA, Voloshin NM. Diagnosis of cancer of the oral cavity and oropharynx, associated with human papilloma virus. Onkologija. 2013;15(2):113-9. Ukrainian.
4. Warnakulasuriya S. Global epidemiology of oral and oropharyngeal cancer. Oral Oncol. 2009;45:

Низкая эффективность проведенного лечения наблюдалась у больных 3-й группы, у которых степень распространения опухоли была наибольшей, т.е. пациенты с T<sub>4</sub> и с инфильтративным ростом опухоли.

4. Warnakulasuriya S. Global epidemiology of oral and oropharyngeal cancer // Oral Oncol. – 2009; 45: 309-16.
5. Schache A.G., Liloglou T., Risk J.M., et al. Evaluation of human papilloma virus diagnostic testing in oropharyngeal squamous cell carcinoma: sensitivity, specificity and prognostic discrimination // Clin Cancer Res 2011; 17 (19): 6262-71.
6. Marur S., D'Souza G., Westra W., Forastiere A. HPV-associated head and neck cancer: a virus-related cancer epidemic // Lancet Oncol. – 2010; 11:781-9.

309-16.

5. Schache AG, Liloglou T, Risk JM, Filia A, Jones TM, Sheard J, Woolgar JA, Helliwell TR, Triantafyllou A, Robinson M, Sloan P, Harvey-Woodworth C, Sisson D, Shaw RJ. Evaluation of human papilloma virus diagnostic testing in oropharyngeal squamous cell carcinoma: sensitivity, specificity, and prognostic discrimination. Clin Cancer Res. 2011 Oct 1;17(19):6262-71.
6. Marur S, D'Souza G, Westra W, Forastiere A. HPV-associated head and neck cancer: a virus-related cancer epidemic. Lancet Oncol. 2010;11:781-9.

Поступила в редакцию 31.08.16

© Ф.Д. Евчев, А.Ф. Евчева, 2016

## **ЗНАЧЕННЯ МОРФОЛОГІЧНОЇ ДИФЕРЕНЦІАЦІЇ ПУХЛИНИ ПРИ ВИБОРІ КОМПОНЕНТІВ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ ЗІ ЗЛОЯКІСНИМИ НОВОУТВОРЕННЯМИ РОТОВОЇ ЧАСТИНИ ГЛОТКИ**

*Євчев Ф.Д., Євчева А.Ф. (Одеса)*

*А н о т а ц і я*

**Стан проблеми.** Проблема лікування хворих на рак ротової частини глотки має клінічне та соціальне значення, що пов'язано зі значним збільшенням їх кількості. Так, у світі за останні роки дійсно збільшилась кількість хворих на рак ротової частини глотки, яка складає 2-6% на 100 тис. мешканців. В Україні захворюваність на рак ротоглотки у 2011 р. склала 5,2 на 100 тис. населення, смертність до року досягала 48,0%.

Сьогодні не існує єдиного підходу до вибору оптимальних методів лікування раку орофарингеальної області. Проведення радикального хірургічного втручання у цих хворих неможливо у зв'язку зі ступенем розповсюдження пухлини, а комплексне лікування є малоефективним або неефективним.

У світлі вищевикладеного зрозуміло, наскільки важливою є оцінка ефективності методів, які використовуються для лікування хворих на рак ротової частини глотки та розробка способів, що сприяють нейтралізації агресивних окислювальних радикалів з метою збільшення безрецидивного періоду, тобто, підвищення рівня виживаності та покращення якості життя пацієнтів.

**Мета роботи** – визначити послідовність компонентів лікування хворих на рак ротової частини глотки залежно від морфологічного диференціювання пухлини (G) та оцінити ефективність компонентів на основі клінічної, топічної та інтраопераційної семіотики.

**Матеріал та методи.** До дослідження було включено 60 чоловіків віком від 40 до 55 років, хворих на рак ротової частини глотки, яких було розподілено на 3 групи в залежності від диференціювання (G) пухлини та типу росту, і які отримували лікування запропонованими лікувальними способами.

**Результати.** Контрольний огляд через 3 міс. показав відсутність продовженого росту пухлини у 54 (90%) пацієнтів. У 6 пацієнтів 2-ї групи через 1 міс після лікування спостерігалася залишкова пухлина.

Спостереження протягом 6 міс. показало відсутність рецидиву у хворих всіх 3 груп. Загальний стан пацієнтів був задовільним, скарг не було, об'єктивно пухлинний ріст та регіональне метастазування не визначалися. Через 9 міс. у 12 пацієнтів 3-ї групи діагностовано рецидив пухлини ротової частини глотки та регіонарне метастазування на боці ураження. Цім пацієнтам проведено 2 цикли поліхіміотерапії з незначним лікувальним ефектом.

**Висновки.** Вибір послідовності лікування та доступ хірургічного втручання залежав від G та ступеню розповсюдження пухлинного процесу, тобто клінічної і топічної семіотики.

Повна регресія пухлини після проведеного лікування була у 54 (90%) хворих. Використання поліоксидонію на етапах комбінованого та комплексного лікування дозволило поліпшити проведення окремо хірургічного та хіміопроменевого лікування шляхом нейтралізації агресивних окислювальних радикалів.

Використання компонентів лікування хворих на рак ротової частини глотки у такій послідовності із застосуванням поліоксидонію дозволило збільшити тривалість безрецидивного періоду та зберегти задовільну якість життя у 48 (80%) хворих на протязі 1 року після лікування.

**Ключові слова:** рак, ротова частина глотки, антиоксидант, комбіноване та комплексне лікування хворих.

## SIGNIFICANCE OF MORPHOLOGICAL DIFFERENTIATION OF THE TUMOR FOR THE SELECTION OF COMPONENTS FOR OROPHARYNGEAL CANCER TREATMENT

*Yevchev F.D., Yevcheva A.F.*

*Odessa National Medical University; e-mail: yevchev55@mail.ru*

### *Abstract*

**Status of problem.** The problem of oropharyngeal cancer treatment has clinical and social value. It is connected with a significant increase of the frequency of the disease. In addition, the number of patients with oropharyngeal cancer in the world has actually increased in recent years, accounting for between 2% and 6% at 100 thousand of residents. In Ukraine, the oropharyngeal cancer morbidity in 2011 was 5,2 per 100 thousand of population, and mortality during the year reached 48,0%.

**Aim.** To prioritize the treatment components for oropharyngeal cancer patients depending on the morphological differentiation of the tumor (G) and to evaluate the effectiveness of the components on the basis of clinical, topical and intraoperative semiotics.

**Materials and methods.** The study group included 60 male patients aged from 40 to 55. The patients were divided into three groups, depending on differentiation of the tumor (G), of the type of growth and of the therapeutic methods of treatment.

**Results.** The control examination after three months showed the lack of tumor growth in 54 (90%) patients. One month after the treatment 6 patients of the second group had the residual tumor. The observation during 6 months showed that the patients of 1, 2 and 3 groups had no recurrence. The general condition of the patients was satisfactory, there were no complaints, both tumor growth and regional metastases objectively did not occur. After 9 months oropharyngeal tumor recurrence and regional metastasis on the affected side was diagnosed for 12 patients of group 3. These patients underwent two cycles of polychemotherapy with little therapeutic effect. The choice both of priority of treatment components and surgical access depended on G and extent of the tumor process.

**Conclusions.** The complete tumor regression after treatment was registered in 54 (90%) patients. The use of Polyoxidonium in stages of combined and complex treatment for the purpose of satisfactory neutralization of aggressive oxidizing radicals allowed to conduct the surgery and chemoradiotherapy separately.

Use of Polyoxidonium in the oropharyngeal cancer treatment allowed to increase the duration of disease-free period and maintain a satisfactory quality of life in 48 (80%) of patients within one year after treatment.

**Keywords:** oropharyngeal cancer, antioxidant, combined and complex treatment of patients.