

ИННОВАЦИОННЫЙ ПОДХОД К ЛЕЧЕНИЮ МЕСТНОРАСПРОСТРАНЕННОГО РАКА ЯЗЫКА

Енгибарян М.А, Гварамия А.К.

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Минздрава России, Ростов-на-Дону, e-mail: mar457@yandex.ru

Определены и сформулированы проблемы лечения опухолей языка. Обоснованы необходимость и целесообразность комплексного подхода к терапии злокачественных новообразований данной локализации. Осуществлен анализ работ по проведению рентгенэндоваскулярных вмешательств при лечении местнораспространенных опухолей органов головы и шеи. На основании экспериментальных и клинических данных разработан оригинальный подход к комплексному лечению рака языка с проведением двухэтапной суперселективной химиоэмболизации на первом этапе лечения. Определены наиболее эффективные составляющие комплексной терапии злокачественных опухолей языка, обоснованы порядок воздействия противоопухолевых факторов и временные интервалы между отдельными этапами лечебного воздействия. Представлен разработанный способ комплексного лечения местнораспространенных опухолей языка. Разработанный нами метод лечения больных местнораспространенным раком языка является эффективным и целесообразным. Многокомпонентное воздействие на злокачественный процесс дает возможность повысить эффективность лечения данной категории пациентов. Благодаря применению суперселективной интраартериальной химиоперфузии снижается пролиферативная активность опухоли, достигается регрессия опухолевой ткани различной степени выраженности, повышается возможность выполнения органосохраняющих операций. Становится возможным выполнение хирургического лечения на «сухом» операционном поле. Минимизируется кровопотеря при удалении опухоли, что наиболее актуально у пациентов с исходными явлениями анемии, за счет чего возможны сокращение сроков реабилитации и повышение качества жизни пациентов.

Ключевые слова: злокачественная опухоль языка, комплексное лечение, эндоваскулярная эмболизация, эндоваскулярная химиотерапия.

AN INNOVATIVE APPROACH TO THE TREATMENT OF LOCALLY ADVANCED TONGUE CANCER

Engibaryan M.A., Gvaramiya A.K.

«National Medical Research Centre for Oncology», Rostov-on-Don, e-mail: mar457@yandex.ru

Identified and formulated the problem of treatment of tumors of the inner corner of the eye. The necessity and feasibility of an integrated approach to therapy of malignant tumors of this localization, especially in cases of recurrent disease. The analysis of experimental work for the preoperative radiation therapy in modified doses. Identified the most effective components of complex therapy of malignant tumors in the inner corner of the eyes, justified the order of impact anti-tumor factors. The developed method of complex treatment of tumors of the inner corner of the eye. Application of the developed method of treatment in clinical practice has allowed to perform organ-preserving treatment in patients with locally advanced tumors of this region. The method of treatment of patients with locally advanced tongue cancer developed by us is effective and expedient. The multicomponent effect on the malignant process makes it possible to increase the effectiveness of treatment for this category of patients. Thanks to the use of superselective intra-arterial chemoperfusion, the proliferative activity of the tumor decreases, regression of tumor tissue of varying severity is achieved, and the possibility of performing organ-preserving operations increases. It becomes possible to perform surgical treatment on a "dry" operating field. Blood loss during tumor removal is minimized, which is most important in patients with initial symptoms of anemia, due to which it is possible to shorten the rehabilitation period and improve the quality of life of patients.

Keywords: malignant tumor of the tongue, complex treatment, endovascular embolization, endovascular chemotherapy.

Рак слизистой оболочки полости рта и языка занимает ведущие позиции в структуре заболеваемости среди всех злокачественных новообразований органов головы и шеи [1, 2].

Так, число выявленных впервые случаев за период с 2011 по 2019 гг. возросло с 23,1 до 28,5

на 100 000 населения [3]. В 2018 г. в России было выявлено 11 697 заболевших раком полости рта и языка. Несмотря на доступность опухоли для визуального осмотра, остается низким процент больных, заболевание у которых было выявлено на ранних стадиях. Доля пациентов с начальными формами рака составила 34,8% в 2011 г. и 36,9% в 2018 г. Вместе с тем произошло перераспределение по стадиям среди больных с местнораспространенным раком полости рта и языка за счет увеличения доли пациентов, имевших к моменту установления диагноза злокачественного новообразования IV стадию опухолевого процесса – с 28,8% в 2011 г. до 33,6% в 2018 г. Специальное противоопухолевое лечение у таких больных начинается при исходно неблагоприятных условиях, что, с одной стороны, ограничивает возможности проведения радикального лечения, с другой – сопряжено с высоким риском развития рецидивов и метастазов даже при проведении всего комплекса противоопухолевых мероприятий. Именно поздняя диагностика злокачественных новообразований полости рта и языка обуславливает высокие цифры одногодичной летальности. Однако, по всей видимости, именно за счет активного развития новых современных методов противоопухолевого лечения произошло снижение этого показателя с 37% в 2011 г. до 34,2% в 2018 г. Таким образом, улучшение результатов лечения пациентов с раком языка является актуальной проблемой современной онкологии, решение которой в значительной степени зависит от совершенствования профилактики, ранней диагностики и методов лечения.

Цель исследования заключается в улучшении результатов лечения местнораспространенного рака языка за счет использования двухэтапной суперселективной химиоэмболизации в качестве подготовительного этапа хирургического лечения.

В современной онкологии активно внедряются малоинвазивные методики лечения опухолей различных локализаций [4]. Ведущими в лечении рака языка являются комбинированные методы с проведением на первом этапе радикальной операции [5]. Попытки улучшить результаты лечения местнораспространенных форм рака языка за счет неoadьювантного лучевого и химиолучевого лечения оказались малоэффективны [6]. Активно ищутся новые пути, которые позволили бы повысить эффективность лекарственных веществ и нивелировать их общетоксическое действие.

Еще в 1970 г. В.В. Шенталь доказал преимущества внутриартериального введения химиопрепаратов по сравнению с системным их введением, добившись увеличения концентрации химиопрепарата в опухоли и тканях языка в 54 раза [7]. Предпосылкой для достаточно высокой адсорбции препаратов в тканях является относительно медленный кровоток в капиллярной системе в условиях высокой концентрации вводимого цитостатика. Целесообразность использования внутриартериальной химиотерапии в лечении

злокачественных опухолей органов головы и шеи при различной локализации первичного очага была подтверждена работами других исследователей [8, 9, 10]. В настоящее время активно развиваются различные виды рентгенэндоваскулярных вмешательств: эндоваскулярная эмболизация, длительная регионарная перфузия, эндоваскулярная дилатация. Суть методики эндоваскулярной химиотерапии заключается в селективной или суперселективной катетеризации артерии, непосредственно кровоснабжающей опухоль, и введении через катетер противоопухолевых препаратов. Введенный препарат в исходной концентрации проходит через сосудистую сеть опухоли и окружающие ее здоровые ткани, максимально накапливаясь в ней. Наибольший эффект от эндоваскулярной химиотерапии следует ожидать у пациентов, не подвергавшихся ранее специальному противоопухолевому лечению, т.е. в случаях, когда сосуды опухоли и перитуморальной зоны не повреждены за счет хирургического вмешательства или лучевой терапии.

Преимущество суперселективной химиотерапии по сравнению с внутриартериальной химиотерапией убедительно продемонстрировано в работе Т. Nacasato (2000). Автор проанализировал результаты суперселективной внутриартериальной регионарной химиотерапии при лечении рака гортани у 34 пациентов и показал, что у 94% больных удалось добиться ответа на лечение с достижением полного ответа в 88% случаев, тогда как при введении химиопрепаратов в наружную сонную артерию показатели ответа на лечение были ниже [11].

Наряду с методикой эндоваскулярной химиотерапии представляет интерес возможность проведения химиоэмболизации сосудов. Суть метода заключается в закрытии просвета сосуда с остановкой кровотока различными эмболами, содержащими противоопухолевый препарат. В результате в опухоли создается высокая концентрация химиопрепарата в условиях кислородного голодания клеток опухоли вследствие развивающейся ишемии, что приводит как к гибели опухолевых клеток, так и к радиосенсибилизирующему эффекту [12].

Особенностью кровоснабжения в области головы и шеи является хорошо развитая сосудистая сеть с обилием анастомозов и коллатералей. С одной стороны, это открывает перспективы использования эндоваскулярных методов лечения, с другой – обуславливает развитие осложнений со стороны здоровых тканей, окружающих опухоль. Наиболее часто развиваются некроз, кровотечения, язвенные поражения кожи и слизистых, что нередко требует не только редукции дозы, но и прекращения лечения [13].

На основании вышеперечисленных положений нами разработан новый способ лечения местнораспространенных опухолей полости рта и языка [14]. Мы располагаем опытом лечения 30 пациентов с местнораспространенным раком языка (III и IV стадии).

Статистический анализ проводился с помощью пакета «Statistica 10.0». Достоверность различий качественных показателей определялась по критерию χ^2 , количественных данных – по критерию Стьюдента (t).

Как известно, наибольшего прогресса можно добиться на стыке различных методов и дисциплин. Используя данное положение как отправную точку, мы пришли к выводу о возможной большей эффективности сочетания традиционных методов лечения с применением инновационных эндоваскулярных хирургических вмешательств, предполагаемый результат действия которых будет формироваться не только на основе суммации их эффектов, но также все этапы разработанного нами метода лечения окажут взаимодополняющий и взаимопотенцирующий эффект.

Прототипом разработанного технического решения является «Способ химиоэмболизации при первичных злокачественных и метастатических опухолях» [15]. Основой этого изобретения служит использование комбинированного воздействия на опухолевую ткань с артериальной дистальной эмболизацией и суперселективной внутриартериальной химиоперфузией с выполнением эмболизации всех сосудов, питающих опухолевую ткань. Эмболизацию осуществляют во всех выявленных новообразованных сосудах для осуществления максимальной дevasкуляризации опухоли. Это достигается благодаря использованию широкого спектра эмболизирующих средств, для чего применяются калиброванные эмболы (ивалон, поролон, тефлон), специальные приспособления (клипсы, металлические спирали), разнообразные склерозирующие препараты (например, абсолютный этанол, 60%-ный раствор глюкозы). Одновременно с этим в эмболизируемый сосуд вводят различные цитостатические препараты.

Однако, по нашему мнению, основными недостатками данного способа являются:

- ограничение применения способа в зонах интенсивного кровообращения, в частности языка и полости рта, так как достигаемая тотальная дevasкуляризация и некроз опухолевых клеток неминуемо приведут к появлению постэмболизационного синдрома в тяжелой форме
- массивного кровотечения из распадающейся опухоли данной локализации;
- необходимость выполнять операцию по удалению опухоли не позже чем через 72 часа – до развития некротических изменений в опухоли, распада и кровотечения, минимизируя время для реализации эффекта химиотерапии, – в целях предотвращения кровотечения из опухоли с массивным кровоснабжением при одномоментном проведении эмболизации и перфузии.

Нами разработан новый двухэтапный подход к сочетанному воздействию на опухоль с применением временного интервала между этапами суперселективной интраартериальной химиотерапии и эмболизации сосудов опухоли в качестве компонента, оптимизирующего лечебный эффект каждого этапа, применяемый в качестве подготовительного этапа

хирургического вмешательства злокачественных опухолей языка и полости рта, получен патент на изобретение [14]. После проведенного ангиографического исследования и определения «целевых» артерий, питающих опухоль, первым этапом терапии осуществляют суперселективную интраартериальную химиотерапию, следствием чего является максимальное насыщение зоны опухолевого процесса химиопрепаратом. Через 7 дней выполняют второй этап лечения – эмболизацию всех выявленных новообразованных сосудов опухоли, достигая тем самым максимальной деваскуляризации опухоли. На следующий день выполняется оперативное вмешательство в объеме, обусловленном распространенностью опухолевого процесса. Тем самым оперативное лечение проводится на фоне достигнутой деваскуляризации опухоли, до развития явлений тяжелого постэмболизационного синдрома.

Основные преимущества разработанного подхода:

- наличие временного интервала между суперселективной внутриартериальной химиотерапией и эмболизацией сосудов опухоли дает возможность максимально реализовать эффекты каждого этапа воздействия. Увеличение временного интервала между внутриартериальной химиотерапией и операцией позволяет добиться наиболее полной реализации эффектов химиотерапии. Сокращение временного интервала между эмболизацией опухолевых сосудов и хирургическим лечением дает возможность достичь эффекта деваскуляризации опухоли, предотвратив появление постэмболизационного синдрома в тяжелой форме;
- использование временного фактора как дополнительного компонента лечения дает возможность оптимизировать лечебное действие каждого этапа разработанного способа лечения;
- объем внутриартериальной инфузии не ограничен объемом опухоли, возможно проведение химиотерапии в стандартных дозах, тогда как при одновременном проведении внутриартериальной инфузии химиопрепаратов и дистальной артериальной эмболизации количество вводимого химиопрепарата лимитировано объемом опухолевого кровотока, что диктует необходимость уменьшения объема и дозы химиопрепарата и неминуемо приводит к снижению ожидаемого эффекта химиотерапии.

Способ осуществляется следующим образом. В асептических условиях рентгеноперационной выполняют пункцию бедренной артерии в типичном месте. Артерию катетеризируют по Сельдингеру. Диагностический катетер последовательно проводят в наружную, общую подвздошные артерии, брюшную, грудную аорту. На гидрофильном проводнике катетеризируется общая сонная артерия. На фоне селективно катетеризированной наружной сонной артерии проводится ангиографическое исследование.

Дистальный конец катетера фиксируется в устье язычной артерии. Микрокатетером на микропроводнике осуществляется суперселективная катетеризация язычной артерии и всех выявленных новообразованных сосудов опухоли с последующей химиоперфузией в стандартных дозах цитостатического препарата в масляном контрастном препарате – липиодоле (до 5 мл). Могут применяться препараты платины (цисплатин, карбоплатин) в стандартных дозах.

Через 7 дней проводят суперселективную эмболизацию опухолевых сосудов. В качестве эмболов используют различные эмболизирующие вещества: специальные приспособления (клипсы, металлические спирали, гемостатическую губку), различные склерозирующие вещества (абсолютный этанол, 60%-ный раствор глюкозы).

На следующий день выполняется хирургическое вмешательство в объеме, адекватном распространенности опухолевого процесса.

Клинический пример

Приводим клинический пример проведения лечения с использованием предложенного нами подхода.

Больной К., 68 лет, обратился в клинику «НМИЦ онкологии», предъявляя жалобы на наличие образования на языке справа, боли в области языка, усиливающиеся при приеме пищи, нарушение внятности речи, неприятный запах изо рта.

Установлен диагноз: рак языка, ст. III, T3N0M0, кл. гр. 2. Гистологический анализ – «умеренно дифференцированный плоскоклеточный рак».

Объективно: при осмотре полости рта на боковой поверхности языка справа определяется опухоль смешанного типа роста, распространяющаяся на дно полости рта, размером до 6 см, без четких границ, с глубоким кратерообразным изъязвлением в центре, распадом, покрытая обилием гнойно-некротических масс; язык фиксирован, опухоль не распространяется за среднюю линию языка. Ихорозный запах изо рта (рис. 1).

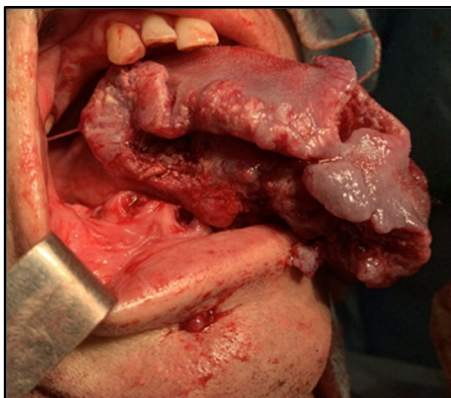


Рис. 1. Больной К. 68 лет. Диагноз: рак языка, ст. III, T3N0M0, кл. гр. 2

30.10.2017 г. проведен I этап лечения: выполнена суперселективная внутриартериальная химиоперфузия правой язычной артерии и новообразованных артерий опухоли. Введено 755 мг карбоплатина (рис. 2а).

Через 5 дней после проведения I этапа лечения больной отметил улучшение общего состояния, уменьшение болей в языке, в том числе при приеме пищи, стал лучше питаться, речь стала более внятной.

Локальный статус через 7 дней после проведения I этапа суперселективной эмболизации: при осмотре полости рта определяется уменьшение опухоли в размерах до 4,0 см, зоны изъязвления до 1,5 см, обозначилась граница опухоли, дно язвы эпителизировалось, появилась подвижность языка. Уменьшился ихорозный запах изо рта.

09.11.2017 г. выполнен II этап суперселективной эмболизации: суперселективная эмболизация правой язычной, правой наружной сонной артерии (рис. 2б).

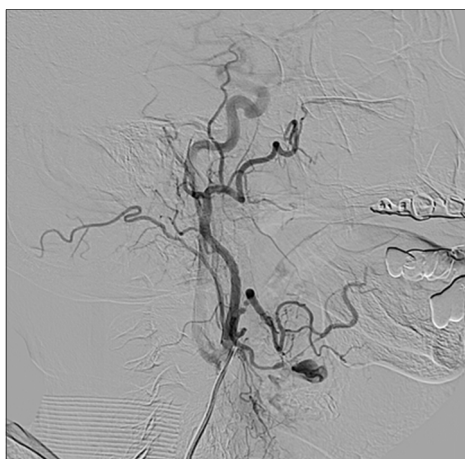


Рис. 2а. Химиоперфузия правой язычной артерии



Рис. 2б. Эмболизация правой язычной артерии. Установка металлического эмбола

10.11.2017 г. выполнена операция: шейная лимфаденэктомия справа, гемирезекция языка, дна полости рта, трахеостомия.

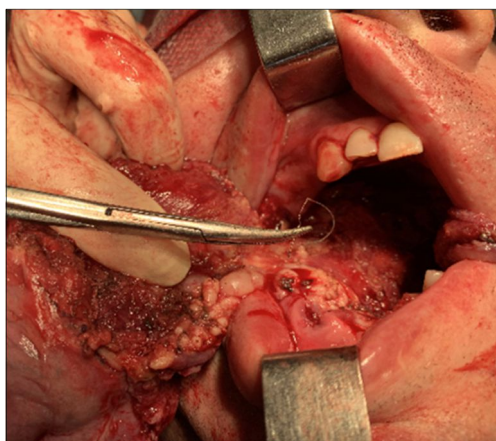


Рис. 3. Этап шейной лимфаденопатии, металлический эмбол в правой язычной артерии

В процессе удаления опухоли отмечена незначительная кровоточивость тканей языка и дна полости рта. Операция проводилась практически на «сухом» операционном поле. Общая кровопотеря составила 100 мл.

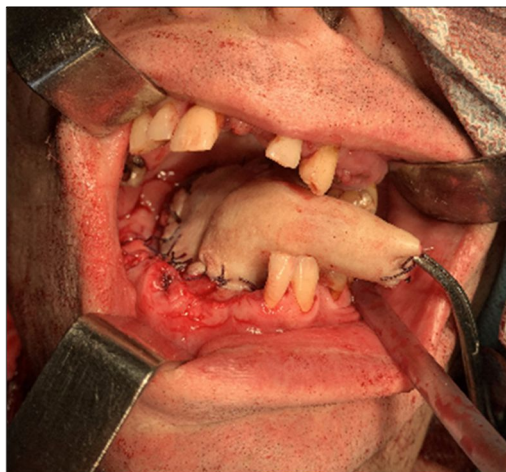


Рис. 4. Вид послеоперационной раны после проведенного хирургического лечения

Больной выписан из стационара в удовлетворительном состоянии. Осложнений не было, разговорная речь сохранена. Питание, дыхание через естественные пути.

Заключение. По нашему мнению, использование разработанного нами подхода к лечению больных местнораспространенным раком языка эффективно и целесообразно. Как известно, наибольшего прогресса можно достичь путем комбинации различных методов и дисциплин. Многокомпонентное воздействие на злокачественный процесс позволяет улучшить результаты лечения этой тяжелой категории пациентов. Благодаря применению суперселективной интраартериальной химиотерапии у 20 (66%) больных при гистологическом исследовании опухоли было отмечено снижение пролиферативной активности опухоли, достижение регресса опухоли различной степени выраженности было выявлено у 30 (100%) пациентов, уменьшение интенсивности болевого синдрома было отмечено у 21 (70%) больных, уменьшение ихорозного запаха изо рта – у 18 пациентов (60%). Уменьшение объема кровопотери во время проведения операции отмечалось у всех 30 (100%) больных, что позволило работать на «сухом» операционном поле, в условиях четкого визуального контроля макроскопических границ опухоли, минимизируя кровопотерю, объем которой составлял 100–110 мл, что является особенно актуальным у больных, имеющих исходные проявления анемии, благодаря чему уменьшаются сроки реабилитации и улучшается качество жизни пациентов.

Список литературы

1. Пачес А.И., Бржезовский В.Ж., Демидов Л.В. Опухоли головы и шеи: клиническое руководство .5-е изд., М.: Практическая медицина, 2013. 478 с.
2. Алиева С.Б. Химиолучевая терапия местно-распространенного плоскоклеточного рака глотки: дис. ... докт. мед. наук. Москва, 2013. 169 с.
3. Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В. Состояние онкологической помощи населению России в 2018 году. МНИОИ им. П.А. Герцена филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, М. 2019, 236 с.
4. Кит О.И., Геворкян Ю.А., Солдаткина Н.В., Колесников В.Е., Харагезов Д.А. Лапароскопические комбинированные оперативные вмешательства при метастатическом колоректальном раке // Колопроктология. 2015. № 4 (54). С. 19-23.
5. Кропотов М.А., Соболевский В.А., Лысов А.А., Яковлева Л.П., Ходос А.В. Использование подбородочного и лучевого лоскутов для реконструкции при раке слизистой оболочки полости рта // Злокачественные опухоли. 2018. Т. 8. № 3. С. 39-48. DOI: 10.18027/2224.
6. Мудунов А.М. Сравнительная оценка эффективности неoadъювантной химиотерапии в комплексном и комбинированном лечении плоскоклеточного рака слизистой оболочки полости рта и ротоглотки: дис. ... докт. мед. наук. Москва, 2002. 215 с.
7. Шенталь В.В. Регионарная внутриартериальная химиотерапия рака слизистой оболочки полости рта: дис. ... докт. мед. наук. Москва, 1970. 276 с.
8. Kitajima H., Oshima M., Ohhara Y., Yajima Y., Mitsudo K., Tohnai I. Computational fluid dynamics study of intra-arterial chemotherapy for oral cancer. Biomed. Eng. Online. 2017. Vol. 16 (1). P. 57. DOI: 10.1186/s12938-017-0348-5.
9. Савенок Э.В., Панов Е.Д., Ольшанский М.С., Мельникова Н.А., Минакова Е.С., Подоскина А.А., Карапетян Е.А., Коровин В.В., Мануковская О.В. Место внутриартериальной химиотерапии (ВАХТ) в комплексном лечении местно-распространенного рака языка: материалы первого международного форума онкологии и радиологии. М., 2018. Т. 5. С. 188.
10. Кит О.И., Енгибарян М.А., Гварамия А.К., Черняк М.Н., Чертова Н.А., Волкова В.Л., Ульянова Ю.В., Баужадзе М.В., Аединова И.В. Перспективы использования эндоваскулярной хирургии в лечении рака языка // Современные проблемы науки и образования. 2019. № 3. [Электронный ресурс]. URL: <http://www.science-education.ru/ru/article/view?id=28761> (дата обращения: 24.11.2020). DOI: 10.17513/spno.28761.

11. Mitsudo K., Koizumi T., Masaki I., Toshinori I., Nakashima H., Oguri S., Kioi M., Hirota M., Izumi K., Hata M., Tohnai I. Retrograde superselective intra-arterial chemotherapy and daily concurrent radiotherapy for stage III and IV oral cancer: analysis of therapeutic results in 112 cases *Radiother Oncol.* 2014. Vol. 111 (2). P. 306-310. DOI: 10.1016/j.radonc.2014.03.005.
12. Minamiyama S., Mitsudo K., Nakashima H., Oguri S., Ozawa T. Koizumi T., Hirota M., Kioi M. Retrograde superselective intra-arterial chemotherapy and daily concurrent radiotherapy for T2-4N0 tongue cancer: control of occult neck metastasis *Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol. Oral Radiol.* 2017. Vol. 124 (1). P. 16-23.
13. Ii N., Fuwa N., Toyomasu Y., Takada A., Nomura M., Kawamura T., Sakuma H., Nomoto Y. A Novel External Carotid Arterial Sheath System for Intra-arterial Infusion Chemotherapy of Head and Neck Cancer. *Cardiovasc Intervent Radiol.* 2017. Vol. 40 (7). P. 1099-1104. DOI: 10.1007/s00270-017-1635-z.
14. Кит О.И., Енгибарян М.А., Гварамя А.К., Черняк М.А. Национальный исследовательский медицинский центр онкологии .Способ лечения больных местно-распространенными опухолями полости рта и языка. Патент №2685796.РФ, МПК51 А61М 25/01,А61В 17/00,А61Р 35/00,А61К31/282. № 2018112348 Заявл. 05.04.2018; Оpubл. 23.04.2019, Бюл. № 12.
15. Протопопов А.В., Кочкина Т.А., Константинов Е.П., Путилин А.В. Красноярская государственная медицинская академия. Способ химиоэмболизации при первичных злокачественных и метастатических опухолях. Патент № 2138204 РФ,МПК51 А61В 17/00, А61М 5/00.№96108668/14; Заяв. 22.04.1996; Оpubл. 27.09.1999.