

ОЦЕНКА ВЛИЯНИЯ СПОСОБА УСТРАНЕНИЯ ДЕФЕКТА ПРИ ЛЕЧЕНИИ ПЛОСКОКЛЕТОЧНОГО РАКА ПОЛОСТИ РТА НА ЗАВЕРШЕНИЕ КОМБИНИРОВАННОГО/КОМПЛЕКСНОГО ЛЕЧЕНИЯ

Бойко А.А.¹, Карпенко А.В.¹, Трунин Е.М.², Енгибарян М.А.³, Смирнов А.А.², Татаркин В.В.², Сибгатуллин Р.Р.¹, Того И.А.¹, Николаева О.М.¹

¹ ГБУЗ «Ленинградский областной клинический онкологический диспансер», Санкт-Петербург, e-mail: bojko_alex@inbox.ru;

²ФГБОУ ВО Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова Минздрава России, Санкт-Петербург;

³Национальный медицинский исследовательский центр онкологии (ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России), Ростов-на-Дону

Целью данной работы является оценка влияния способа устранения дефекта при хирургическом лечении плоскоклеточного рака полости рта на завершение комбинированного/комплексного лечения. Произведен ретроспективный анализ медицинской документации 114 пациентов с III и IV стадиями заболевания, проходивших хирургическое лечение на базе ГБУЗ «Ленинградский областной клинический онкологический диспансер». Для удаления опухолей использовались трансоральный, комбинированный доступ через шею и рот и доступ с мандибулэктомией; всем пациентам была выполнена шейная диссекция. В зависимости от способов устранения дефектов, образовавшихся после удаления опухолей полости рта, пациенты были разделены на 3 группы: для устранения дефекта полости рта использовались местные ткани (МТ); регионарные лоскуты (РЛ); свободные реvascularизированные аутоотрансплантаты (СРА). 72,7% пациентов в группе МТ получили адъювантный вид лечения. При применении регионарных лоскутов 56,2% пациентов завершили комбинированное/комплексное лечение и вступили в фазу динамического наблюдения. В группе с использованием реvascularизированных лоскутов 46 пациентов (64,7%) получили адъювантное лечение. Результатом данного исследования явилось отсутствие статистически значимых различий в частоте получения адъювантного лечения в зависимости от способа пластики. Таким образом, способ пластики не влияет на завершение комбинированного/комплексного лечения и не снижает онкологические результаты, а использование сложных реконструктивных методик со сравнительно высокими показателями осложнений не ухудшает онкологический прогноз.

Ключевые слова: плоскоклеточный рак, рак полости рта, реконструкция, адъювантное лечение, пластика.

ASSESSMENT OF THE INFLUENCE OF THE METHOD OF ELIMINATING THE DEFECT IN THE TREATMENT OF SQUAMOUS CELL CARCINOMA OF THE ORAL CAVITY ON THE COMPLETENESS OF THE COMBINED / COMPLEX TREATMENT

Boyko A.A.¹, Karpenko A.V.¹, Trunin E.M.², Engibaryan M.A.³, Smirnov A.A.², Tatarkin V.V.², Sibgatullin R.R.¹, Togo I.A.¹, Nikolaeva O.M.¹

¹GBUZ «Leningrad Regional Clinical Oncological Dispensary», St. Petersburg, e-mail: bojko_alex@inbox.ru;

²FSBEI HE North-West State Medical University named after I.I. Mechnikov, Ministry of Health of Russia, Ministry of Health of the Russian Federation, St. Petersburg;

³National Medical Research Center of Oncology (Federal State Budgetary Institution «National Medical Research Center of Oncology» of the Ministry of Health of Russia), Rostov-on-Don

The aim of this work is to assess the influence of the method for eliminating the defect in the surgical treatment of squamous cell carcinoma of the oral cavity on the completeness of the combined / complex treatment. A retrospective analysis of the medical records of 114 patients with III and IV stages of the disease who underwent surgical treatment on the basis of the Leningrad Regional Clinical Oncological Dispensary was carried out. To remove tumors, a transoral, combined approach through the neck and mouth and an approach with mandibulectomy were used; all patients underwent a cervical dissection. Depending on the methods of elimination of defects formed after removal of tumors of the oral cavity, the patients were divided into 3 groups: local tissues (MT) were used to eliminate the defect in the oral cavity; regional flaps (RL); free revascularized autografts (CPA). 72.7% of patients in the MT group received adjuvant treatment. When using regional flaps, 56.2% completed the combined / complex treatment. In the group using revascularized flaps, 46 patients (64.7%) received adjuvant treatment. The result of this study was the absence of statistically significant differences in the frequency of

receiving adjuvant treatment depending on the method of plastic surgery. Thus, the plastic technique does not affect the completeness of the combined / complex treatment and does not reduce oncological results, and the use of complex reconstructive techniques with relatively high rates of complications does not worsen the oncological prognosis.

Keywords: squamous cell carcinoma, oral cancer, reconstruction, adjuvant treatment, plastic.

Плоскоклеточный рак остается частым онкологическим заболеванием в Российской Федерации [1]. Несмотря на визуальную доступность опухолей для оценки, порядка 60-70% больных обращаются на этап специализированного лечения на III-IV стадии заболевания [1, 2]. Основным способом лечения местно-распространенных форм остается хирургический метод с последующей лучевой или химиолучевой терапией [3]. В зависимости от размера, формы и локализации сформировавшегося дефекта полости рта для его устранения используют как первичное закрытие дефекта местными тканями, так и дополнительный пластический материал (регионарные и свободные реваскуляризированные лоскуты). Применение лоскутов значительно усложняет оперативное вмешательство и повышает риски возникновения осложнений, что может отсрочить получение адъювантной терапии или даже сделать последнюю невозможной и тем самым ухудшить онкологический прогноз.

Целью данной статьи является оценка влияния реконструктивных методик на завершение комбинированного/комплексного лечения плоскоклеточного рака полости рта.

Материалы и методы исследования

Произведен ретроспективный анализ медицинской документации 114 пациентов с раком полости рта III и IV стадий заболевания, получавших хирургическое лечение на первом этапе в период с января 2009 г. по июнь 2016 г. на базе отделения опухолей головы и шеи ГБУЗ «Ленинградский областной клинический онкологический диспансер». В исследование включены пациенты с первичным хирургическим лечением. Стадирование пациентов производилось согласно 7-ому изданию TNM.

В качестве доступов для удаления опухолей использовались трансоральный, комбинированный через шею и рот и доступ с мандибулэктомией. Пациенты разделены на 3 группы: для устранения дефекта полости рта использовались местные ткани (МТ); для устранения дефекта полости рта применялись регионарные лоскуты (РЛ); для устранения дефекта полости рта использовались свободные реваскуляризированные аутотрансплантаты (СРА).

Анализ значимости различий в парах групп пластики проводился с использованием точного двустороннего теста Фишера (Fisher's exact test) в программе Statistica, версия 13.5.0.17.

В исследование включены 114 пациентов III и IV стадий заболевания. Средний возраст - $57,8 \pm 8,4$ года (от 36 до 76 лет). Среди них женщин - 39 (34,3%), мужчин - 75 (65,7%).

Группу МТ составили 11 (9,7%) пациентов, группу РЛ - 32 (28,0%) пациента, СРА - 71 (62,3%) пациент. Характеристика пациентов представлена в таблице 1.

Таблица 1

Характеристика пациентов

Параметры	Пластика МТ, абс. число (%)	Пластика РЛ, абс. число (%)	Пластика СРА, абс. число (%)	Всего, абс. число (%)
Возраст, лет	57,7±9,69 (46-69)	60,8±9,35 (38-75)	56,3±7,48 (36-76)	57,7±8,72 (36-76)
Пол				
- мужской	7 (63,6%)	25 (78,2%)	43 (60,6%)	75 (66,7%)
- женский	4 (36,4%)	7 (21,8%)	28 (39,4%)	39 (34,3%)
Локализации первичной опухоли				
Язык	7 (63,6%)	7 (21,8%)	37 (52,1%)	51 (44,7%)
Десны нижней челюсти	1 (9,0%)	5 (15,6%)	6 (8,4%)	12 (10,5%)
Дно полости рта	1 (9,0%)	16 (50%)	23 (32,3%)	40 (35,0%)
Слизистая оболочка щеки	1 (9,0%)	1 (3,1%)	4 (5,6%)	6 (5,2%)
Ретромолярное пространство	1 (9,0%)	3 (9,3%)	1 (1,4%)	5 (4,3%)
TNM-классификация				
T1	6 (54,5%)	4 (12,5%)	0 (0%)	10 (8,7%)
T2	5 (45,4%)	9 (28,1%)	4 (5,6%)	18 (15,7%)
T3	С	3 (3,1%)	18 (25,3%)	21 (18,4%)
T4a	0 (0%)	16 (50%)	49 (69,0%)	65 (57,0%)
N0	0 (0%)	9 (28,1%)	23 (32,3%)	32 (29,0%)
N1	4 (36,3%)	1 (3,1%)	11 (15,4%)	27 (23,6%)
N2a	1 (9,0%)	0 (0%)	2 (2,8%)	3 (2,6%)
N2b	6 (54,5%)	9 (28,1%)	24 (33,8%)	39 (34,2%)
N2c	0 (0%)	2 (6,2%)	11 (15,4%)	13 (11,4%)
N3	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
Распределение больных по стадиям				

III	T3N0M0 T1-3N1M0	4 (36,3%)	9 (28,1%)	6 (8,4%)	19 (16,6%)
IVa	T4aN0- 1M0 T1, T2, T3, T4aN2M0	7 (63,6%)	23 (71,8%)	65 (91,5%)	95 (83,3%)
Итого		11 (9,6%)	32 (28,0%)	71 (62,2%)	114 (100%)

Для замещения дефектов ротовой полости в РЛ были использованы:

- 19 (16,6%) подподъязычных кожно-мышечных лоскутов;
- 8 (7,0%) кожно-мышечных лоскутов с включением большой грудной мышцы;
- 1 (0,8%) кожно-фасциальный супраклавикулярный лоскут;
- 4 (3,5%) кожно-мышечных субментальных лоскута.

При замещении дефектов в СРА были использованы:

- 21 (18,4%) лучевой кожно-фасциальный лоскут;
- 43 (37,7%) кожно-мышечных переднелатеральных бедренных лоскута;
- 3 (2,6%) кожно-костных лоскута с включением лопаточной кости;
- 3 (2,6%) кожно-костных лоскута с включением малоберцовой кости;
- 1 (0,8%) кожно-мышечный лоскут с использованием трапецевидной мышцы.

Характеристика оперативного вмешательства представлена в таблице 2.

Таблица 2

Характеристика оперативного вмешательства

Параметр\группа	МТ	РЛ	СРА
Доступ:			
- через рот	11 (100%)	8 (25%)	2 (2,8%)
- комбинированный	0 (%)	23 (71,8%)	68 (95,7%)
через шею и рот			
- мандибулэктомия	0 (%)	1 (3,1%)	1 (1,4%)
Резекции нижней челюсти:			
- не проводилась	9 (81,8%)	13 (40,6%)	19 (26,7%)
- краевая резекция	2 (18,1%)	12 (37,5%)	40 (56,3%)
- сегментарная резекция	0 (0%)	7 (21,8%)	12 (16,9%)

Структура и характеристика послеоперационных осложнений представлены в таблицах 3 и 4.

Таблица 3

Структура послеоперационных осложнений по группам исследования

Параметр/группа	МТ	РЛ	СРА
Фистулизация	0 (0%)	3 (9,3%)	8 (11,2%)
Кровотечения	1 (9,0%)	5 (15,6%)	4 (5,6%)
Расхождение швов	0 (0%)	7 (21,8%)	18 (25,3%)
Нагноение	0 (0%)	3 (9,3%)	10 (14,0%)
Некроз кожных лоскутов шеи	0 (0%)	3 (9,3%)	12 (16,9%)
Частичный некроз трансплантата	-	6 (18,7%)	2 (2,8%)
Полный некроз трансплантата	-	1 (3,1%)	5 (7,0%)

В связи с разнообразностью имевших место послеоперационных осложнений последние были разделены на «серьезные» и «несерьезные» (классификация хирургических осложнений Clavien-Dindo IIIb) [4].

Таблица 4

Характеристика осложнений

Параметр/группа	МТ	РЛ	СРА
Отсутствие осложнений	10 (90,0%)	19 (59,3%)	43 (60,5%)
«Серьезные осложнения»	0 (0%)	3 (9,3%)	9 (12,6%)
«Несерьезные осложнения»	1 (9,0%)	10 (31,2%)	19 (26,7%)

Результаты исследования и их обсуждение

При анализе факта получения адъювантной лучевой/химиолучевой терапии в зависимости от способа устранения дефекта полости рта у пациентов при устранении дефектов местными тканями 72,7% пациентов получили адъювантный вид лечения, 27,3% не закончили комбинированное/комплексное лечение.

При использовании регионарных лоскутов 56,2% пациентов завершили комбинированное/комплексное лечение.

В группе с использованием реваскуляризированных лоскутов 46 пациентов (64,7%) получили адъювантное лечение.

При использовании дополнительного пластического материала (регионарные и свободные реваскуляризированные лоскуты) терапию получили 62,1% пациентов, не получили - 37,9%.

При статистической оценке типов пластики при получении адъювантной терапии получена статистическая тенденция ($p\text{-value} = 0,69 > 0,05$), и можно сделать вывод об отсутствии статистически значимых различий частоты исхода в зависимости от способа пластики (группы местные ткани или регионарные лоскуты в сравнении с реваскуляризированными лоскутами).

При проведении статистического анализа различий в получении адъювантной терапии получена статистическая тенденция ($p\text{-value} = 0,74 > 0,05$), и можно говорить об отсутствии статистически значимых различий частоты исхода в зависимости от типа пластики (группы местные ткани или регионарные лоскуты в сравнении с дополнительным пластическим материалом).

Для достижения максимально возможных онкологических результатов лечения местно-распространенного рака полости рта необходимо закончить адъювантную лучевую/химиолучевую терапию [3]. Факторами, определяющими окончательные результаты комплексного/комбинированного лечения, являются сроки получения адъювантной терапии, отсутствие перерывов и общее время лечения [5]. В исследовании RTOG 95016 установлено, что адъювантная лучевая должна быть начата в течение 8 недель после операции, но другие исследования предполагают интервалы максимум 6 недель, в то время как некоторые авторы указывают 7 недель [6, 7].

Развитие хирургических технологий при лечении рака полости рта затронуло в основном именно способы реконструкции, целью которой является максимально точно воссоздать анатомию, функции и эстетический компонент утраченного органа или его фрагмента. Усложнение операции неизбежно приводит к возрастанию числа осложнений. Таким образом, надежность реконструктивного этапа имеет большое значение для обеспечения проведения адъювантного лечения в необходимые сроки. Следовательно, реконструктивно-пластический этап является важной составляющей комбинированного и комплексного лечения [8].

Далеко не все пациенты получают адъювантное лечение, и при анализе литературы процент пациентов, получивших адъювантную терапию, достаточно вариабельный (49,1-78%) [9-12]. В исследовании 72 пациента (63,1%) полностью завершили предложенное лечение, что соответствует мировым данным.

Основываясь на анализе литературных данных [9-12], описывающих причины, приводящие к отсутствию получения адъювантной лучевой терапии, авторы предположили,

что реконструктивный этап операции и связанные с ним возможные осложнения могут являться основной причиной незавершения противоопухолевого лечения. Был произведен анализ 114 пациентов с III и IV стадиями заболевания, что является достаточно большой выборкой. Распределение пациентов по группам не очень благоприятно по численному составу, так как в группу с МТ попали только 11 пациентов, что снижает возможности статистической обработки.

При анализе послеоперационного периода было установлено, что наиболее благоприятной является группа МТ, у пациентов которой не было осложнений в 90% случаев. Неосложненный послеоперационный период в группах РЛ и СРА был практически одинаков и составил 59,3% и 60,5% соответственно. Вполне сопоставимы результаты и по «серьезным осложнениям» в группах с использованием дополнительного пластического материала: 9,3% и 12,6% соответственно. А «несерьезные осложнения» преобладали в группе РЛ (31,2%), что незначительно, но больше, чем в группе СРА (26,7%).

Несмотря на низкий процент осложнений в группе МТ, завершить полностью намеченное лечение удалось только 72,7% пациентов. Таким образом, 27,2% больных не завершили лечение, что в 3 раза больше процента осложнений (9%).

В группе РЛ 40,5% пациентов имели осложненный послеоперационный период, а завершить лечение удалось 56,2% больных.

В группе СРА 39,5% больных имели осложненный послеоперационный период, а завершить лечение удалось 64,7% пациентов.

Таким образом, в группах пациентов с дополнительным пластическим материалом процент осложненного послеоперационного периода был практически одинаков (40,5% и 39,5%), но пациенты с реваскуляризированными лоскутами, получившие максимально сложный вид хирургического лечения, на 8,5% чаще завершили полный комплекс запланированного онкологического лечения.

Выводы

Выбор реконструктивных методик для замещения дефектов полости рта при лечении плоскоклеточного рака статистически не влияет на завершение комплексного/комбинированного лечения, а использование сложных реконструктивных методик со сравнительно высокими показателями осложнений не ухудшает онкологический прогноз.

Список литературы

1. Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В. Состояние онкологической помощи населению России в 2018г. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена - филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России, 2019. 236 с.
2. Пачес А.И., Бржезовский В.Ж., Демидов Л.В., Карахан В.Б., Кропотов М.А., Матякин Е.Г., Подвизников С.О., Поляков В.Г., Пустынский И.Н., Салтанов А.И., Сдвижков А.М., Соболевский В.А., Солдатов И.В., Таболиновская Т.Д., Тяньшин С.В. Опухоли головы и шеи. М.: Практическая медицина, 2013. С. 127.
3. Pfister D.G., Spencer S., Adelstein D., Adkins D., Brizel D.M., Bruce J.Y., Busse P.M., Caudell J.J., Cmelak A.J., Colevas A. D., Eisele D.W., Fenton M., Foote R.L., Galloway T., Gillison M.L., Haddad R.I., Hicks W.L., Hitchcock Y.J., Jimeno A., Leizman D., Maghami E., Mell L.K., Mittal B.B., Pinto H.A., Ridge J.A., Rocco J.W., Rodriguez C.P., Shah J.P., Weber R.S., Weinstein G., Witek M., Worden F., Yom S.S., Zhen W., Burns J.L., Darlow S.D. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines). Head and Neck Cancers Version 1. 2021. November 9, 2020. Available from. [Электронный ресурс]. URL: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/default.aspx#site (дата обращения: 02.08.2021).
4. Clavien P.A., Barkun J., de Oliveira M.L., Vauthey J.N., Dindo D., Schulick R.D., de Santibañes E., Pekolj J., Slankamenac K., Bassi C., Graf R., Vonlanthen R., Padbury R., Cameron J.L., Makuuchi M. The Clavien-Dindo classification of surgical complications: five-year experience. *Ann. Surg.* 2009. vol. 250. P. 187-196.
5. Ang K.K., Trotti A, Brown B.W., Garden A.S., Foote R.L., Morrison W.H., Geara F. B., Klotch D. W., Goepfert H., Peters L J: Randomized trial addressing risk features and time factors of surgery plus radiotherapy in advanced head-and-neck cancer. *Int J. Radiat Oncol Biol Phys.* 2001. vol. 51. no. 3. P. 571-578.
6. Schiff P.B., Harrison L.B., Strong E.W., Fass D.E., Shah J.P., Spiro R., Sessions R., Gerold F., Vikram B., Fuks Z.Y. Impact of the time interval between surgery and postoperative radiation therapy on locoregional control in advanced head and neck cancer. *J. Surg Oncol.* 1990. vol. 43. no. 4. P. 203-8.
7. Cheng Y.J., Tsai M.H., Chiang C.J., Tsai S.T., Liu T.W., Lou P.J., Liao C.T., Lin J.C., Chang J.T.C., Tsai M.H., Chu P.Y., Leu Y.S., Tsai K.Y., Terng S.D., Chien C.Y., Yang M.H., Hao S.P., Wang C.C., Tsai M.H., Chen H.I., Kuo C., Wu Y-H. Adjuvant radiotherapy after curative surgery for oral cavity squamous cell carcinoma and treatment effect of timing and duration on outcome—A Taiwan Cancer Registry national database analysis. *Cancer Med.* 2018. vol. 7. no 7. P 3073-3083.
8. Omura K. Current status of oral cancer treatment strategies: surgical treatments for oral squamous cell carcinoma. *Int. J. Clin. Oncol.* 2014. vol. 19. no. 3. P. 423-430.

9. Baddour H. M., Ochsner M.C., Patel M.R., Switchenko J.M., Beitler J.J., Magliocca K., Baugnon K.L., Solares C.A., Steuer C.E., El-Deiry M.W. Surgical Resection is Justifiable for Oral T4b Squamous Cell Cancers With Masticator Space Invasion. *Laryngoscope*. 2021. vol. 131. no. 2. P. 466-472.
10. Bastos de Souza T.R., Pinto C.A., Da Cunha Mercante A.M., Nishimoto I.N., Brasilino de Carvalho M., Kowalski L.P. Long-term results of surgical treatment for advanced oropharyngeal squamous cell carcinoma. *Head Neck*. 2014. vol. 36. P. 1146-1154.
11. Laccourreye O., Benito J., Garcia D., Menard M., Bonfils P., Holsinger C. Lateral pharyngotomy for selected invasive squamous cell carcinoma of the lateral oropharynx. Part II: When and why. *Laryngoscope*. 2013. vol. 123. P. 2718-2722.
12. Thavarool S.B., Muttath G., Nayanar S., Duraisamy K., Bhat P., Shringarpure K., Nayak P., Tripathy J.P., Thaddeus A., Philip S., Satheesan B. Improved survival among oral cancer patients: findings from a retrospective study at a tertiary care cancer centre in rural Kerala, India. *World Journal of Surgical Oncology*. *World J. Surg Oncol*. 2019. vol. 17. No. 15.