

ОПТИМИЗАЦИЯ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ МЕСТНОРАСПРОСТРАНЕННОГО РАКА ПОЛОСТИ РТА

Комарова Е.Ю.¹, Енгибарян М.А.¹, Альникин А.Б.², Волкова В.Л.¹, Кит О.И.¹

¹ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, Ростов-на-Дону, e-mail: lil_liza777@mail.ru;

²ФГБОУ ВО «РостГМУ» Минздрава России, Ростов-на-Дону.

Несмотря на доступность для визуального осмотра злокачественных новообразований полости рта и языка, подавляющее число больных начинают специальное противоопухолевое лечение при диагностированном местнораспространенном процессе, что влечет за собой высокое количество местных рецидивов. В связи с этим обоснована необходимость улучшения результатов лечения местнораспространенных злокачественных опухолей полости рта. В статье освещены основные трудности хирургического лечения данной категории больных, изучены причины неудовлетворительных результатов. Проанализированы работы, посвященные использованию фотодинамической терапии в различных областях медицины, таких как: дерматология, пластическая хирургия, гинекология, челюстно-лицевая хирургия, травматология. Выделены и описаны основные эффекты фотодинамического воздействия, изложены этапы его проведения, преимущества и недостатки. Особое внимание уделено возможности использования фотодинамической терапии в комплексном лечении онкологических пациентов. Целью исследования явилась разработка способа интраоперационной фотодинамической терапии для лечения пациентов с местнораспространенными злокачественными опухолями языка и полости рта. Проведено клинико-экспериментальное обоснование возможности использования фотодинамической терапии в комплексном лечении рака полости рта. Сформулированы и детально освещены основные этапы проведения оптимизированного оперативного лечения у онкологических пациентов данной нозологии.

Ключевые слова: рак полости рта, хирургическое лечение, фотодинамическая терапия.

OPTIMIZATION OF SURGICAL TREATMENT OF LOCALLY ADVANCED ORAL CANCER

Komarova E.Yu.¹, Engibaryan M.A.¹, Alnikin A.B.², Volkova V.L.¹, Kit O.I.¹

¹National Medical Research Centre for Oncology, Rostov-on-Don, e-mail: lil_liza777@mail.ru;

²Rostov State Medical University, Rostov-on-Do

Despite the availability for visual examination of malignant neoplasms of the oral cavity and tongue, the overwhelming number of patients begin special antitumor treatment with a locally diagnosed process, which entails a high number of local relapses. In this connection, the need to improve the results of treatment of locally common malignant tumors of the oral cavity is justified. The article highlights the main difficulties of surgical treatment of this category of patients, analyzes the causes of unsatisfactory results. The literature sources devoted to the use of photodynamic therapy in various fields of medicine, such as dermatology, plastic surgery, gynecology, maxillofacial surgery, traumatology, are analyzed. The main effects of photodynamic exposure are highlighted and described, the stages of its implementation, advantages and disadvantages are outlined. Special attention is paid to the possibility of using photodynamic therapy in the complex treatment of cancer patients. The aim of the study was to develop a method of intraoperative photodynamic therapy for the treatment of patients with locally advanced malignant tumors of the tongue and oral cavity. Clinical and experimental substantiation of the possibility of using photodynamic therapy in the complex treatment of oral cancer has been carried out. The main stages of optimized surgical treatment in oncological patients of this nosology are formulated and highlighted in detail.

Keywords: oral cancer, surgical treatment, photodynamic therapy.

Ежегодно в мире выявляется порядка 650–700 000 новых случаев опухолей органов головы и шеи. Злокачественные новообразования полости рта и языка на протяжении многих лет сохраняют лидирующие позиции в структуре заболеваемости злокачественных опухолей органов головы и шеи. Распространенность рака языка и полости рта неуклонно возрастает; так, если в 2011 г. на 100 000 населения приходилось 21,3 больного со злокачественными

опухолями языка и полости рта, то в 2021 г. этот показатель составил уже 30,8 человека. Абсолютное число больных (мужчин и женщин) в 2010 г. составило 5251, а в 2020 г. – 6089. Динамика показателей заболеваемости в данные сроки составила 5,18 и 6,18 соответственно при приросте в 28,58%. При этом грубый показатель заболеваемости раком полости рта и языка в РФ на 100 000 населения в 2010 г. составлял 5,18, а в 2020 г. – 6,18. Среднегодовой темп прироста данной патологии составил 2,47 при приросте в 28,58%. Грубый показатель смертности у больных раком губы, полости рта и глотки в 2010 г. составил 6,36, а в 2020 г. – 6,50 при среднегодовом темпе прироста за данный период 0,46 и приросте 4,77. Вместе с тем в начальных стадиях опухолевого процесса, соответствующих I–II стадиям по системе TNM, в 2021 г. выявлено всего 34,7% [1].

Таким образом, несмотря на доступность опухоли для визуального осмотра, подавляющее число больных начинают специальное противоопухолевое лечение при диагностированном местнораспространенном процессе.

В настоящее время основным методом лечения рака языка и полости рта является комбинированный с проведением на первом этапе хирургического лечения в объеме, адекватном распространенности опухолевого процесса. Учитывая эстетическую и функциональную значимость оперируемой области, необходимо одномоментное выполнение реконструктивно-пластического этапа с целью скорейшей реабилитации пациентов и улучшения качества жизни. [2]. Однако начало лечения на III–V стадиях обуславливает высокое количество местных рецидивов, по данным различных авторов – до 70% [3, 4]. Сложность анатомического строения оперируемой области, отсутствие четких границ опухоли, отсутствие анатомических структур, обеспечивающих соблюдение принципа футлярности, – все эти факторы в совокупности оказывают негативное влияние на онкологические результаты лечения злокачественных новообразований полости рта, обуславливая высокий процент местного рецидивирования.

Необходим поиск путей по улучшению результатов хирургического лечения, остается актуальным поиск способов воздействия на ткани, окружающие опухоль и являющиеся впоследствии источником развития рецидива.

Цель исследования – разработать способ интраоперационной фотодинамической терапии для лечения пациентов с местнораспространенными злокачественными опухолями языка и полости рта.

Материалы и методы исследования

Материалом для работы послужили данные исследований, посвященные использованию фотодинамической терапии в различных областях медицины. После изучения данных литературы был проведен ее анализ и сформулированы основные положения нового способа,

оптимизирующего хирургического лечение местнораспространенных опухолей полости рта и языка на III–IVa стадиях заболевания. Способ был апробирован на 30 пациентах, средний возраст которых составил 64 ± 7 лет. Данное исследование было одобрено этическим комитетом ФГБУ «НМИЦ онкологии» МЗ РФ.

Результаты исследования и их обсуждение

На современном этапе достаточно хорошо изучено и активно применяется в клинической онкологии лазерное излучение, в том числе быстро развивается фотодинамическая терапия (ФДТ) опухолей [5].

Применение ФДТ у пациенток с патологией гениталий неопухолевого генеза показало значительный лечебный эффект с минимальным количеством осложнений и побочных действий. Простота выполнения фотодинамической терапии, отсутствие необходимости осуществления анестезиологического пособия делают возможным проведение лечения в амбулаторных условиях [6]. Анализ литературы, проведенный А.Н. Токтоналиевой с соавт. [7], показал, что фотодинамическое воздействие является эффективным методом лечения интраэпителиальной неоплазии вульвы, инвазивного и преинвазивного рака шейки матки. Применение фотодинамической терапии позволило добиться частоты полных ответов до 85% при лечении рецидивов злокачественных опухолей и облегчить симптомы гинекологических злокачественных заболеваний. Группой исследователей был проведен анализ эффективности фотодинамического воздействия при лечении цервикальной интраэпителиальной неоплазии [8]. Авторами установлено, что использование фотодинамической терапии в качестве метода выбора обуславливает высокую эффективность благодаря способности селективно разрушать пораженные ткани, что, в свою очередь сохраняет структурно-функциональную особенность шейки матки и позволяет уменьшить неблагоприятное влияние на течение последующих беременностей у данных пациенток, а также высокую степень противовирусной эффективности за счет «точечного» воздействия на вирусный геном, что подтверждается высоким процентом элиминации ДНК вируса папилломы человека по результатам ПЦР-анализа после лечения; а совокупность данных эффектов является высокопатогенетически обоснованной и обеспечивает снижение частоты рецидивов заболевания в группе молодых женщин, заинтересованных в успешной реализации репродуктивной функции.

Активно используется фотодинамическая терапия в стоматологии для лечения различных воспалительных, вирусных и грибковых заболеваний слизистой оболочки полости рта и языка [9].

Получены хорошие результаты при лечении артрозов и артритов с использованием фотодинамической терапии. Была отмечена выраженная положительная динамика в виде

уменьшения выпота в полости сустава по данным рентгенологического и ультразвукового исследований, купированы основные клинические симптомы заболевания [10].

С успехом фотодинамическое воздействие применяется в косметологии и пластической хирургии как в самостоятельном варианте, так и в сочетании с другими методиками воздействия, улучшая и повышая эффективность их действия: значительно уменьшает отечность ран, способствует скорейшей ликвидации воспалительных изменений, ускоряет процессы регенерации. Оно широко используется в качестве одного из методов омоложения кожи, лечения акне, купероза, псориаза, пигментных пятен, грибковой инфекции кожи.

В настоящее время все больше исследователей сообщают об успешном использовании фотодинамического воздействия при лечении опухолей различной локализации [11–14]. Суть метода заключается в использовании лекарственных препаратов-фотосенсибилизаторов, то есть препаратов, чувствительных к свету, и лазерного излучения низкой интенсивности, длина волны которого соответствует пику поглощения фотосенсибилизатора. В результате фотохимической реакции образуется синглетный кислород, с цитотоксическими эффектами которого и связано противоопухолевое действие на клетки новообразования. Происходит регрессия опухоли и замещение клеток рака соединительной тканью. Помимо прямого цитотоксического действия, фотодинамическое воздействие приводит к нарушению кровоснабжения опухоли за счет повреждения эндотелия сосудов опухолевой ткани с развитием зон гипоксии и некроза.

А.Д. Каприн совместно с группой авторов предложили использовать для лечения начальных стадий рака полости рта и губы глубиной инвазии не более 7 мм фотодинамическое воздействие с последующим хирургическим вмешательством. Суть способа заключается во введении фотосенсибилизатора и лазерном дистанционном облучении. За сутки до проведения операции выполняют перитуморальное введение радиофармпрепарата Технефит^{99m}Tc с активностью 40–60 МБк с определением локализации сторожевого лимфоузла посредством однофотонной эмиссионной компьютерной томографии, за 2–4 часа до операции вводят фотосенсибилизатор фотолон или фотодитазин в объеме 0,8–1,2 мг/кг массы тела, затем после ревизии опухоли интраоперационно выполняют однократное лазерное дистанционное облучение, имеющее максимум излучения на длине волны 662 нм, плотностью мощности 200–400 мВт/см² и суммарной дозой 100–300 Дж/см² на зоны опухолевого роста, при этом длительность светового воздействия определяют по формуле $T=D/P$, где T – время светового воздействия (с), D – требуемая плотность энергии (Дж/см²), P – плотность мощности (Вт/см²); после окончания фотодинамического воздействия под контролем радиоизотопного отображения выполняют хирургическое удаление сторожевого лимфоузла с окружающей его тканью, проводят патоморфологическое исследование удаленного сторожевого лимфоузла.

По мнению авторов, описанный способ обеспечивает эффективное лечение с сохранением функционального состояния пораженного органа при начальных стадиях рака полости рта, позволяет осуществлять патоморфологический контроль зон локорегионарного метастазирования при раке полости рта в случае клинического N0 статуса и улучшает качество жизни пациентов после перенесенного радикального лечения [15].

Таким образом, основными преимуществами метода фотодинамической терапии являются высокая избирательность поражения (точечное облучение опухоли с минимальным вовлечением здоровых тканей), низкая вероятность возникновения осложнений во время лечения, отсутствие риска тяжелых местных и системных осложнений, возможность проведения процедуры у пациентов пожилого возраста.

Основным фактором, лимитирующим эффективность фотодинамической терапии, является глубина проникновения света, определяющаяся, в свою очередь, отражением, рассеиванием и поглощением его мягкими тканями [16]. Известно, что глубина проникновения видимого света напрямую зависит от длины волны: длинноволновый свет проникает лучше, чем коротковолновый. В клинической практике используют источники света с длиной волны от 600 до 800 нм, это обусловлено тем, что при меньшей длине волны эндогенные красители организма поглощают значительную долю света. Так, например, гемоглобин поглощает световые волны длиной 580 нм, а при использовании более длинных волн энергетически не выгодно образование активных форм кислорода. Для диапазона же длины волны от 600 до 800 нм глубина проникновения света находится в пределах 3–8 мм [17], что снижает показания для лечения распространенных опухолевых процессов с использованием фотодинамических методов.

После тщательного изучения основных преимуществ метода фотодинамической терапии, эффективности его использования в различных областях медицины, анализа его положительных и отрицательных свойств, физических характеристик, лимитирующих его воздействие, нами был разработан способ фотодинамической терапии в лечении больных местнораспространенным раком языка [18].

Суть разработанного способа заключается в том, что пациенту выполняется шейная лимфаденэктомия в объеме, адекватном распространенности опухолевого процесса, далее осуществляется радикальное удаление опухоли языка и слизистой оболочки полости рта в пределах видимых неизмененных тканей. За 3–3,5 часа до предполагаемого времени окончания удаления опухоли, внутривенно капельно вводится фотосенсибилизатор хлорин Е6 в дозе 1,4 мг/кг. Проводится фотодинамическая терапия лампой для фотодинамической терапии с заданными параметрами: длиной волны 662 нм, плотностью мощности 45 мВт, со световой энергией в дозе 200–300 Дж/см² на ложе удаленной опухоли до закрытия раневого

дефекта, продолжительность воздействия зависит от размера ложа удаленной местнораспространенной опухоли полости рта. Время воздействия фотодинамической терапии рассчитывается по формуле: $T = T_0 \times nw / k_p$, где T_0 – табличное значение времени облучения, nw – коэффициент, показывающий, во сколько раз плотность энергии WS (Дж/см²), которую необходимо набрать поверхности, отличается от табличной $WS/0 = 100$ Дж/см²: $nw = WS/100$, k_p – коэффициент, показывающий, во сколько раз мощность лазера отличается от табличной $P_0 = 100$ мВт: $k_p = P/100$.

Новизной предлагаемого способа является то, что фотодинамическая терапия проводится интраоперационно больным первичным местнораспространенным раком языка с воздействием на хирургическое ложе до закрытия раневого дефекта с помощью лампы для фотодинамической терапии, позволяющей воздействовать на большую площадь раневой поверхности без перемещения излучателя, а также при применении фотосенсибилизатора хлорина Е6, имеющего высокую степень абсорбции света в красной части спектра.

Разработанный авторами способ проводится в несколько этапов. На первом этапе лечения за 3–3,5 часа до предполагаемого времени окончания удаления опухоли внутривенно капельно вводят фотосенсибилизатор хлорин Е6, дозу которого подбирают индивидуально для каждого пациента из расчета 1,4 мг фотосенсибилизатора на 1 кг веса больного. Рассчитанную дозу препарата растворяют в 100–250 мл физиологического раствора непосредственно перед введением препарата. Перед введением фотосенсибилизатора с целью профилактики аллергических реакций внутримышечно вводят 1 мл 2%-ного раствора хлоропирамина. Пациент сразу после введения защищает глаза солнцезащитными очками и снимает их через 3 суток после введения фотосенсибилизатора, а также снимает на ночь при отсутствии искусственного освещения.

На втором этапе лечения выполняют комбинированную операцию по удалению местнораспространенной опухоли языка и полости рта в пределах здоровых тканей с одновременным выполнением шейной лимфаденэктомии на стороне поражения в объеме I, II, III уровней или I–IV уровней в зависимости от наличия или отсутствия верифицированного метастатического поражения лимфатического аппарата шеи. Вид операционной раны до фотодинамического воздействия представлен на рисунке 1.



Рис. 1. Вид раны после комбинированной операции – радикального удаления опухоли языка и полости рта, шейной лимфаденэктомии 1–5-го уровня шеи

На третьем этапе лечения проводилось фотодинамическое воздействие. Для защиты окружающих здоровых тканей экранировали стерильными восьмислойными марлевыми салфетками кожу и мягкие ткани лица вокруг операционного поля, крупные сосуды и нервы. Проводили воздействие на ложе опухоли до закрытия раневого дефекта с помощью лампы для фотодинамической терапии с заданными параметрами: длиной волны 662 нм, плотностью мощности 45 мВт, со световой энергией в дозе 200–300 Дж/см², продолжительность воздействия зависела от размера ложа удаленной опухоли. Время воздействия фотодинамической терапии рассчитывалось нами по формуле: $T = T_0 \times nw / kp$, где T_0 – табличное значение времени облучения, nw – коэффициент, показывающий, во сколько раз плотность энергии WS (Дж/см²), которую необходимо набрать поверхности, отличается от табличной: $WS/0 = 100$ Дж/см²: $nw = WS/100$, kp – коэффициент, показывающий, во сколько раз мощность лазера отличается от табличной: $P_0 = 100$ мВт: $kp = P/100$. Сеанс проведения фотодинамической интраоперационной терапии представлен на рисунке 2.



Рис. 2. Сеанс интраоперационной фотодинамической терапии

Далее по завершении фотодинамического воздействия выполнялся гемостаз в послеоперационной ране, производилась реконструкция образовавшегося дефекта.

Заключение

Разработан способ, позволяющий оптимизировать лечение больных с местнораспространенным раком языка и полости рта, дающий возможность использовать все преимущества фотодинамического воздействия с максимальным нивелированием лимитирующих факторов лазерного излучения. Авторам представляется необходимым продолжение клинических исследований для изучения эффективности разработанного способа оптимизации хирургического лечения и обоснования целесообразности его использования при комбинированной терапии местнораспространенных опухолей языка и полости рта, определения его места в иерархии методов противоопухолевой терапии.

Список литературы

1. Состояние онкологической помощи населению России в 2021 году / Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, А.О. Шахзадовой Состояние онкологической помощи населению России в 2021 году. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена, филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2022. 239 с.
2. Светицкий П.В., Пустовая И.В., Енгибарян М.А., Баужадзе М.В., Донская А.К. Собственный опыт хирургического лечения распространенного рака языка и дна полости рта // Южно-Российский онкологический журнал. 2022. Т. 3(4). С. 6-13. DOI: 10.37748/2686-9039-2022-3-4-1.
3. Задеренко И.А., Алиева С.Б., Дробышев А.Ю., Азизян Р.И. Рецидивы рака слизистой оболочки полости рта и ротоглотки: клиника, диагностика и лечение // Клиницист. 2013. №1. С. 48-55.
4. Chow LQM. Head and Neck Cancer // N. Engl. J. Med. 2020. Vol. 382(1). P. 60-72. DOI: 10.1056/NEJMra1715715.
5. Странадко Е.Ф. Основные этапы развития фотодинамической терапии в России // Фотодинамическая терапия и фотодиагностика. 2015. №1. С. 3-10.
6. Van Straten D., Mashayekhi V., De Bruijn H.S., Oliveira S., Robinson D.J. Oncologic Photodynamic Therapy: Basic Principles, Current Clinical Status and Future Directions // Cancers. 2017. Vol. 9(2). P. 19. DOI: 10.3390/cancers9020019.

7. Токтоналиева А.Н., Султангазиева Б.Б., Макиева К.Б., Туманбаев А.М., Макимбетов Э.К. Фотодинамическая терапия при онкогинекологических образованиях // Современные проблемы науки и образования. 2022. № 3. URL: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=31702> (дата обращения: 10.10.2023). DOI: 10.17513/spno.31702.
8. Ищенко А.И., Решетов И.В., Соснова Е.А., Унанян А.Л., Ищенко А.А., Клюкина Л.А. Фотодинамическая терапия и цервикальная интраэпителиальная неоплазия: современные достижения и перспективы развития // Акушерство, гинекология и репродукция. 2022. Vol. 16(5). P. 600-610. DOI: 10.17749/2313-7347/ob.gyn.rep.2022.287.
9. Мишутина О.Л., Волченкова Г.В., Ковалева Н.С., Васильцова О.А., Фахрадова В.А. Фотодинамическая терапия в стоматологии (обзор литературы) // Смоленский медицинский альманах. №3. 2019. С.102-111.
10. Курченко С.Н., Дудин М.Г., Шашко А.А. Фотодинамическая терапия в лечении воспалительных заболеваний суставов у детей и подростков // Фотодинамическая терапия и фотодиагностика. 2013. № 3. С. 70-71.
11. Коршунова О.В., Плехова Н.Г. Фотодинамическая терапия в онкологии: настоящее и будущее // Тихоокеанский медицинский журнал. 2020. № 4. P. 15–19. DOI: 10.34215/1609-1175-2020-4-15-19.
12. Huis In 't Veld R.V., Heuts J., Ma S., Cruz L.J., Ossendorp F.A., Jager M.J. Current Challenges and Opportunities of Photodynamic Therapy against Cancer // *Pharmaceutics*. 2023. Vol. 15(2). P. 330. DOI: 10.3390/pharmaceutics15020330.
13. Sobhani N., Samadani A.A. Implications of photodynamic cancer therapy: an overview of PDT mechanisms basically and practically // *J. Egypt Natl. Canc. Inst.* 2021. Vol. 33(1). P. 34. DOI: 10.1186/s43046-021-00093-1.
14. Yanovsky R.L., Bartenstein D.W., Rogers G.S., Isakoff S.J., Chen S.T. Photodynamic therapy for solid tumors: A review of the literature // *Photodermatol Photoimmunol Photomed.* 2019. Vol. 35(5). P. 295-303. DOI: 10.1111/phpp.12489.
15. Каприн А.Д., Иванов А.А., Севрюков Ф.Е., Панасейкин Ю.А., Каплан М.А., Капинус В.Н., Спиченкова И.С., Медведев В.С., Полькин В.В., Семин Д.Ю., Дербуггов Д.Н., Васильков С.В., Рожнов В.А., Барышев В.В., Давыдов Г.А., Олейник Н.А. Способ лечения рака полости рта. Патент РФ №2713530. 2020 г.
16. Наумович С.А., Кувшинов А.В. Лазерная фотодинамическая терапия: основные аспекты и собственное исследование // *Современная стоматология*. 2017. №2. С. 44–48.
17. Каплан М.А., Капинус В.Н., Попучиев В.В., Романко Ю.С., Ярославцева-Исаева Е.В., Спиченкова И.С., Шубина А.М., Боргуль О.В., Горанская Е.В. Фотодинамическая терапия: результаты и перспективы // *Радиация и риск*. 2013. №22(3). С.115–123.

18. Патент РФ № 2797433 Российская Федерация, МПК А61В 18/20 (2006.1), А61N 5/067 (2006.01), А61К 6/00 (2006.01), А61Р 35/00 (2006.01) Способ интраоперационной фотодинамической терапии в комбинированном лечении первичного местнораспространенного рака языка: N 2022118036: заявл. 01.07.2022: опубликовано 05.06.2023 / Кит О.И., Комарова Е.Ю., Енгибарян М.А., Волкова В.Л., Чертова Н.А., Комарова Е.Ф., Легостаев В.М.; заявитель ФГБУ НМИЦ онкологии МЗ РФ. 10 с.