

## Анализ эффективности криогенного лечения рака ротоглотки

Т.Д. Таболинская, И.Н. Пустынский

ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» Минздрава России;  
Россия, 115478, Москва, Каширское шоссе, 24

Контакты: Татьяна Дмитриевна Таболинская 9163847739@mail.ru

Материалом для исследования послужили данные историй болезни 40 пациентов с раком ротоглотки, которым проводилось криогенное лечение в РОНЦ им. Н.Н. Блохина в период с 1975 по 2009 г. Анализ отдаленных результатов криогенного лечения (первичный рак, рецидивы и не излеченные традиционными методами опухоли) показал его эффективность у 60 % больных. Рецидивы рака возникли у 25,8 % закончивших лечение пациентов ( $n = 31$ ): у 25,0 % первичных и у 27,3 % больных с предшествующими рецидивами или не излеченными ранее опухолями. Осложнения местного характера (со стороны раны) не отмечены. Криогенный метод рекомендован для применения в онкологической практике, определены показания и противопоказания к нему при раке ротоглотки.

**Ключевые слова:** рак ротоглотки, криохирurgia, эффективность, рецидив, метастазы, продолжительность жизни

DOI: 10.17650/2222-1468-2016-6-2-56-59

### Analysis of the efficiency of cryogenic treatment for oropharyngeal cancer

T.D. Tabolinovskaya, I.N. Pustynskiy

N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center at the Ministry of Health of Russia; 24 Kashirskoe Shosse, Moscow, 115478, Russia

The material for the study was the medical records of 40 patients with oropharyngeal cancer who had undergone cryogenic treatment at the N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center in the period 1975 to 2009. Analysis of the long-term results of cryogenic treatment for primary cancer, recurrences, and traditional therapy-untreated tumor showed its efficacy in 60 % of the patients. Cancer recurrence occurred in 31 (25.8 %) patients who had completed the treatment: in 25.0 % of the primary patients and in 27.3 % of the patients with previous recurrences or previously untreated tumors. No local complications due to ipsilateral wound were noted. The cryogenic technique is recommended for use in oncological practice; its indications and contraindications in oropharyngeal cancer are defined.

**Key words:** oropharyngeal cancer, cryosurgery, efficiency, recurrence, metastases, life expectancy

### Введение

В структуре заболеваемости злокачественными новообразованиями удельный вес рака ротоглотки в 2013 г. среди мужского населения России составил 0,77 %, женского — 0,1 %. Абсолютное число заболевших раком ротоглотки в 2013 г. — 2202 человека; соотношение с раком носоглотки — 4,3:1,0; с раком гортаноглотки — 1,1:1,0. Пик заболеваемости у мужчин (12,3 %) и у женщин (1,1 %) на 100 тыс. населения наблюдался в возрастной группе 55–69 лет; прирост заболеваемости с 2008 по 2013 г. у мужчин составил 0,9 %, у женщин — 10,0 %. У 82,9 % пациентов были выявлены III–IV стадии заболевания. Летальность от рака ротоглотки на первом году после установления диагноза в 2013 г. составила 42,6 % и превысила долю больных с IV стадией [1].

Выбор тактики лечения рака ротоглотки определяется распространенностью, локализацией процесса

и морфологической структурой опухоли. Применяются лучевой (25,3 %), хирургический (12,3 %), химиолучевой (22,8 %), комбинированный или комплексный (39,6 %) методы лечения. Общая 5-летняя выживаемость при раке различных отделов ротоглотки варьирует от 12,5 до 70,0 % [1–4].

В 80-е годы прошлого столетия в клинике опухолей головы и шеи РОНЦ им. Н.Н. Блохина был разработан и внедрен метод лечения посредством повреждения опухоли путем ее глубокого охлаждения жидким азотом до температуры  $-196^{\circ}\text{C}$  с последующим отторжением некротических тканей и заживлением раны. Разработаны методика и техника криогенного воздействия у больных раком полости рта, языка и ротоглотки. Отдаленные результаты показали эффективность данного метода терапии при раке полости рта и языка [5].

**Цель настоящего исследования** — оценка эффективности криогенного лечения рака ротоглотки и опреде-

ление места криохирургии в структуре современных методов терапии опухолевого процесса данной локализации.

### Материалы и методы

В основу работы положены данные историй болезни 40 (35 мужчин и 5 женщин) пациентов с раком ротоглотки в возрасте от 19 до 69 лет, которым в период с 1975 по 2009 г. в РОНЦ им. Н.Н. Блохина проводилось криогенное лечение. Изучены непосредственные и отдаленные результаты. Материал обработан по методу Каплана–Майера.

Опухолевый процесс локализовался в области мягкого неба ( $n = 23$ ), передней небной дужки ( $n = 11$ ), боковой стенки глотки ( $n = 3$ ) и в корне языка ( $n = 3$ ). Первичные опухоли имели место у 52,5 % ( $n = 21$ ) пациентов, рецидивы ( $n = 11$ ) и неизлеченные опухоли ( $n = 8$ ) после традиционных видов лечения составили 47,5 % ( $n = 19$ ). В соответствии с классификацией TNM стадия T1 была у 2, T2 – у 14, T3 – у 5 больных. Регионарные метастазы к моменту обращения диагностированы у 6 (15 %) пациентов (у 2 с опухолью T2, у 3 – с T3, у 1 больного – с рецидивом). По морфологической структуре преобладающей (82,5 %) формой был плоскоклеточный ороговевающий рак, у остальных (17,5 %) – аденогенный рак. В соответствии с характером опухолевого процесса и степенью распространенности методика криогенного лечения первичной опухоли включала:

- криодеструкцию как самостоятельный метод лечения ( $n = 30$ );
- комбинацию химиотерапии (ХТ) на 1-м этапе (2 курса ХТ по традиционной схеме: препараты платины + 5-фторурацил) до регрессии опухоли более 75 % с последующим (через 2–3 нед) криохирургическим воздействием ( $n = 1$ );
- комбинацию лучевой терапии на 1-м этапе (суммарная очаговая доза (СОД) 40–50 Гр) до регрессии опухоли более 75 % с последующим криовоздействием ( $n = 4$ );
- комбинацию химиолучевой терапии на 1-м и 2-м этапах с криовоздействием на остаточную опухоль при наличии противопоказаний для хирургического лечения: преклонный возраст, сопутствующая патология, отказ от операции ( $n = 4$ );
- комбинацию криовоздействия с иссечением опухоли на 1-м этапе, когда операция оказывалась нерадикальной ( $n = 1$ ).

Криогенное лечение выполняли под местной инфильтрационной и проводниковой анестезией. Двум больным, у которых лечение первичной опухоли сопровождалось операцией в области шеи, криодеструкцию осуществляли под общим наркозом. Лечение проводили способом криоаппликации по разработанной в клинике методике (рис. 1). В качестве хладагента



Рис. 1. Методика криогенного лечения рака боковой стенки ротоглотки: наконечник криоаппликатора фиксирован к центру опухоли; видна зона замораживания, включающая опухоль и окружающую ее на 1,5 см от краев ткань. Выполнено 3 цикла криоохлаждения по 3–5 мин каждый

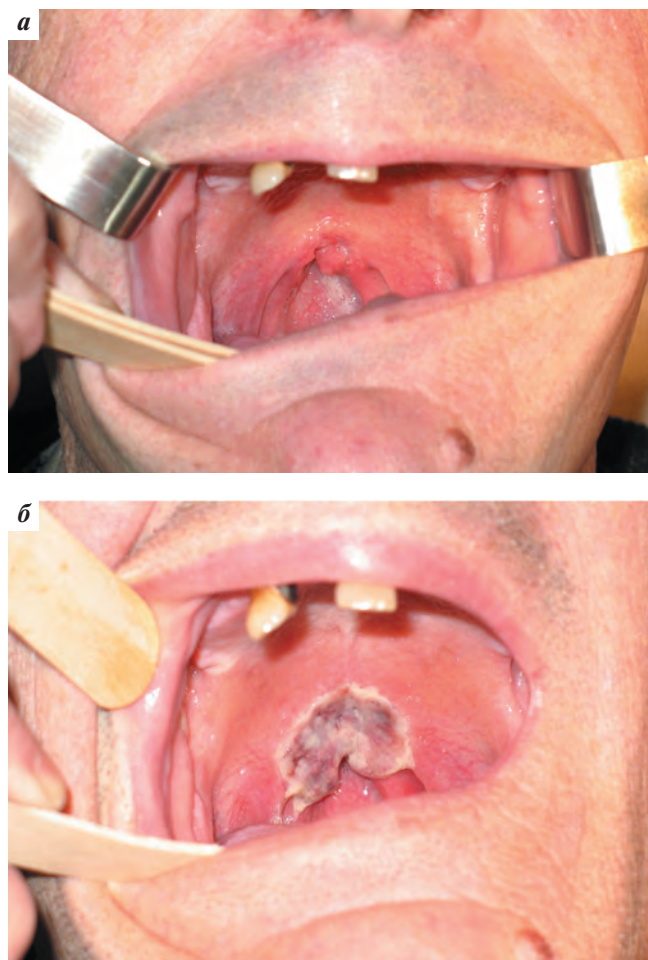


Рис. 2. Рак мягкого неба T2N0M0: а – опухоль разрушает язычок, инфильтрирует окружающую ткань; б – зона крионекроза, видна четкая линия демаркации, воспалительные изменения вокруг отсутствуют; состояние через 5 сут после криодеструкции в самостоятельном варианте (криоохлаждение с 3 перекрещивающихся друг с другом зон, охватывающих всю пораженную область; наконечник криоаппликатора фиксирован по краям опухоли и по центру)

использовался жидкий азот, температура рабочего наконечника криоаппликатора составляла  $-170^{\circ}\text{C}$ . В послеоперационном периоде развивался крионекроз, отторжение которого происходило через 2–3 нед в зависимости от объема некротической ткани (рис. 2а, б). На месте дефекта возникала грануляционная ткань с формированием рубца. Для профилактики осложнений со стороны раны (кровотечение, воспаление) ее ведение осуществлялось под мазевым тампоном, в течение недели проводилось противовоспалительное лечение (инъекции антибиотиков внутримышечно).

#### Непосредственные и отдаленные результаты лечения

Осложнений в процессе криогенного лечения и в послеоперационном периоде со стороны раны не зарегистрировано. Один больной умер от острого нарушения мозгового кровообращения (ОНМК), развившегося в послеоперационном периоде после двусторонней шейной экцизии в объеме операции Крайля и фасциально-футлярной диссекции по поводу регионарных метастазов.

Криогенное лечение было неэффективным у 22,5 % ( $n = 9$ ) больных раком ротоглотки, из них с впервые диагностированной опухолью стадии Т3 – 1, с рецидивами – 3, с ранее неизлеченными процессами – 5. В области мягкого неба опухоль локализовалась у 4 пациентов, в области передней небной дужки и небной миндалины – у 4, в корне языка – у 1.

Из 31 больного раком ротоглотки, у которых лечение было эффективным, рецидивы после криодеструкции возникли у 8 (25,8 %). У 7 пациентов опухоль располагалась в области мягкого неба, у 1 – в области небной миндалины. По поводу первичного рака стадии Т2N0M0 криогенное вмешательство было выполнено 5 больным, по поводу рецидива рака – 1 и остаточной опухоли после консервативного (лучевого и химиолучевого) лечения – 2. Срок возникновения рецидивов был различен: от 8 мес до 9 лет; у 1 пациента с рецидивом и продуктивной лейкоплакией процесс рецидивировал трижды: через 1,8, 2 и 4 года. Повторно криовоздействие проводилось 3 раза, с положительным эффектом. Больной наблюдается без признаков заболевания 13,5 года. От прогрессирования опухолевого процесса умерли 7 пациентов. Продолжительность их жизни варьировала от 1 года до 14 лет и в среднем составила 4,3 года.

Рак ротоглотки метастазировал у 16 (40 %) из всех включенных в исследование больных, из них при локализации опухоли в области мягкого неба – у 11, в корне языка – у 2, на передней небной дужке – у 2, на боковой стенке глотки – у 1. Из группы пациентов с распространенными первичными опухолями Т2 ( $n = 14$ ) метастазы регистрировались у 6 (42,8 %): 2 к моменту лечения уже имели регионарные метастазы, у 4 больных с опухолью Т2N0M0 метастазы появились

после криодеструкции в самостоятельном варианте ( $n = 2$ ) и в комплексе с химиолучевым лечением ( $n = 2$ ). Только 2 пациентам с метастазами, реализовавшимися к моменту лечения, были выполнены вмешательства в области шеи в объеме операции Крайля и фасциально-футлярного иссечения клетчатки шеи, остальным из-за неоперабельности метастатического процесса проводилось паллиативное химиолучевое или симптоматическое лечение. У 2 больных метастазирование сочеталось с рецидивом в сроки 10 мес и 10 лет, у 2 других метастазы возникли через 2 и 4 года без рецидива первичной опухоли. Из 6 пациентов с метастазами 5 умерли (3 – от метастазов, 1 – от рецидива и метастазов, 1 – от ОНМК после двусторонней шейной экцизии в объеме операции Крайля и иссечения шейной клетчатки с другой стороны). Один пациент наблюдается более 17 лет без рецидива и метастазов.

У 3 больных со стадией Т3 ( $n = 5$ ) метастазы регистрировались уже к моменту лечения, у 2 они были удалены одновременно с первичным очагом. От продолженного роста опухоли и регионарного метастазирования через 2 мес умер 1 пациент, 1 – от регионарного рецидива без рецидива первичной опухоли умер через 9 лет, еще 1 больной наблюдается без рецидива и регионарных метастазов более 32 лет.

Из 19 пациентов, поступивших для криогенного лечения с продолженным ростом или рецидивом после химиолучевого лечения без регионарных метастазов, последние появились у 6, у 1 они уже были к моменту лечения. Частота метастазирования в этой группе составила 36,8 % ( $n = 7$ ). Трое больных были оперированы, 2 от хирургического вмешательства отказались. Операция в области шеи не была выполнена еще 2 пациентам в связи с неэффективностью криохирургии первичной опухоли и метастазов: рак мягкого неба стадии Т3N2M0 после химиотерапии, лучевой терапии в СОД 70 Гр и рак корня языка стадии Т4N3M0, продолженный рост опухоли после химиотерапии, лучевой терапии в СОД 68 Гр, резекции языка, операции Крайля. Все больные с метастазами умерли от прогрессирования в сроки от 5 мес до 3 лет.

Наличие регионарных метастазов свидетельствует о распространенном опухолевом процессе. Регионарные метастазы, появившиеся в ранние сроки после криовоздействия, сопутствовали продолженному росту или рецидиву первичной опухоли.

#### Заключение

Анализ непосредственных, ближайших и отдаленных результатов криогенного лечения опухоли ротоглотки показал эффективность криодеструкции у 60 % больных ( $n = 24$ ). Продолженный рост наблюдался у 4,8 % (1 из 21) первичных и у 48,1 % (8 из 19) «вторичных» пациентов. Рецидивы рака ротоглотки возникли в сроки от 8 мес до 9 лет у 25 % (5 из 14) первич-



ных больных с процессом T2 и у 27,3 % (3 из 9) пациентов с рецидивами и неизлеченными ранее опухолями. Повторно криовоздействие было эффективно у 1 из 3 больных в группе рецидивов. По нашему мнению, причинами продолженного роста опухоли и рецидивов являются завышенные показания к криогенному лечению из-за неточного определения границ опухолевого инфильтрата, особенно в группе ранее леченных больных. Ранние рецидивы после терапии небольших опухолей могут свидетельствовать о нарушении методических приемов криовоздействия и необходимости полноценного обезболивания криооперации. Развитие поздних рецидивов не связано с применением криогенного метода лечения и может отражать как биологические особенности организма и опухоли, так и другие причины.

Частота метастазирования и возникновения регионарных рецидивов составила 32,2 % (10 из 31) в срок от 10 мес до 10 лет. Инфильтративный характер метастазов рака ротоглотки значительно ограничивает применение криодеструкции в лечении первичного очага и хирургического лечения регионарных метастазов. Общая выживаемость в течение 5 лет зарегистрирована у  $43,6 \pm 8,7$  % больных, 10 лет — у  $27,8 \pm 8,5$  %, 15 лет — у  $16,8 \pm 9,0$  %. Продолжительность жизни пациентов, завершивших криогенное лечение с непосредственным положительным эффектом ( $n = 31$ ), составила 5 лет у  $59,2 \pm 9,2$  %, 10 лет и более — у  $49,3 \pm 11,8$  %.

Результаты исследования дают основание считать криогенный метод лечения показанным:

- как самостоятельный метод при раке ротоглотки стадии T1N0M0 с локализацией процесса в языке;

- при процессах стадии T1N0M0 мягкого неба, передней небной дужки, стадии T2N0M0 язычка в комбинации с лучевой и/или химиолучевой терапией на завершающем этапе, у больных с противопоказаниями к операции или наркозу при условии положительного ответа со стороны опухоли на предварительное консервативное лечение. При этом объем криодеструкции должен учитывать первичный размер опухоли;

- при ограниченных рецидивах в области мягкого неба после консервативных методов лечения у пациентов с противопоказаниями к операции или наркозу.

Анализ причин неэффективности криогенного лечения выявил ряд факторов, которые являются противопоказаниями:

- неоперабельность первичной опухоли;
- инфильтративный характер роста, плоскоклеточный неороговевающий морфологический тип первичной или рецидивной опухоли;

- продолженный рост опухоли, регионарных метастазов (свидетельства генерализации опухолевого процесса) после хирургического, лучевого или химиолучевого лечения;

- остаточная опухоль с активным опухолевым ростом после традиционного лечения;

- локализация опухоли в корне языка, на задней и боковых стенках ротоглотки;

- наличие метастазов в регионарных лимфатических узлах.

## Л И Т Е Р А Т У Р А / R E F E R E N C E S

1. Статистика злокачественных новообразований в России и странах СНГ в 2013 году. Под ред. М.И. Давыдова, Е.М. Аксель. М., 2015. С. 10–59. [Statistics of malignant neoplasms in Russia and CIS countries in 2013. By eds.: M.I. Davydov, E.M. Aksel'. Moscow, 2015. Pp. 10–59. (In Russ.)].
2. Сдвижков А.М., Кожанов Л.Г., Пачес А.И., Шацкая Н.Х. Некоторые вопросы организации диагностики и лечения рака слизистой оболочки полости рта в городе Москве. Сибирский онкологический журнал 2010; 3(39):81. [Sdvizhkov A.M., Kozhanov L.G., Paches A.I., Shatskaya N.Kh. Some issues of the organization of diagnostics and treatment of the mouth cavity mucous

membrane in the city of Moscow. Sibirskiy onkologicheskii zhurnal = Siberian Oncological Journal 2010;3(39):81. (In Russ.)].

3. Шишкин Д.А., Чойнзонов Е.Л., Шаталова В.А., Осин И.К. Комплексное лечение опухолей орфарингеальной области. В сб.: Материалы 12-го Российского онкологического конгресса. 18–20 ноября 2008 г. М., 2008. С. 178. [Shishkin D.A., Choyznzonov E.L., Shatalova V.A., Osinov I.K. Comprehensive treatment of oropharyngeal tumors. In vol.: Materials of the 12<sup>th</sup> Russian Oncologic Congress, 18–20 November 2008. Moscow, 2008. P. 178. (In Russ.)].
4. Таболинская Т.Д. Криогенный метод лечения рака языка и полости рта (анализ

эффективности по материалам выживаемости за период 1975–2009 гг.). Опухоли головы и шеи 2013;(1):4–16. [Tabolinovskaya T.D. Cryogenic treatment for cancer of the tongue and oral cavity (analysis of its efficiency according to survival rates in the period 1975–2009). Opuholi golovy i shei = Head and Neck Tumors 2013;(1):4–16. (In Russ.)].

5. Пачес А.И., Таболинская Т.Д. Опухоли ротоглотки. В кн.: Опухоли головы и шеи. М.: Практическая медицина, 2013. С. 155–63. [Paches A.I., Tabolinovskaya T.D. Oropharynx tumors. In book: Head and neck tumors. Moscow: Prakticheskaya Meditsina, 2013. Pp. 155–63. (In Russ.)].