

Регионарная внутриартериальная полихимиотерапия как метод повышения эффективности консервативного лечения местно-распространенного плоскоклеточного рака слизистой оболочки полости рта

А.М. Мудунов¹, Б.И. Долгушин¹, А.А. Ахундов¹, М.Н. Нариманов²,
Д.А. Сафаров¹, И.А. Трофимов¹, Б.Г. Пхешхова¹

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России;
Россия, 115478 Москва, Каширское шоссе, 24;

²ГБУЗ МО «Подольская городская клиническая больница»; Россия, 142100 Московская область, Подольск, ул. Кирова, 38

Контакты: Али Мурадович Мудунов ali.mudunov@inbox.ru

Цель работы — на клиническом примере продемонстрировать возможности внутриартериальной полихимиотерапии (ПХТ) в комбинированном лечении плоскоклеточного рака слизистой оболочки полости рта.

Клиническое наблюдение. У пациента 43 лет с диагнозом плоскоклеточного рака слизистой оболочки дна полости рта с метастазами в лимфатические узлы шеи слева (T3N2bM0, IV стадия) провели 2 курса неoadъювантной регионарной внутриартериальной ПХТ (доцетаксел в дозе 105 мг, цисплатин в дозе 105 мг). Доступ осуществляли через а. lingualis. Выполнена также 96-часовая внутривенная инфузия 5-фторурацила в дозе 6800 мг. На фоне ПХТ развился мукозит слизистой оболочки полости рта II степени, гематологических побочных эффектов не наблюдалось. При клиническом обследовании установлено уменьшение объема опухоли на 60 %. По данным ультразвукового исследования измененные лимфатические узлы не обнаружены. На 2-м этапе проведены резекция тканей дна полости рта, атипичная резекция языка, краевая резекция нижней челюсти слева, фасциально-фулярное иссечение клетчатки шеи слева. По данным гистологического исследования операционного материала как в области первичной опухоли, так и в метастазах в регионарных лимфатических узлах шеи на стороне первичного опухолевого очага выявлен патоморфоз IV степени. В послеоперационном периоде проведено облучение полости рта и шеи с 2 сторон. Признаком заболевания в течение 9 мес после комплексного лечения не зарегистрировано.

Заключение. Данный клинический случай демонстрирует высокую эффективность регионарной внутриартериальной ПХТ у пациентов с местно-распространенным плоскоклеточным раком слизистой оболочки полости рта. Представляется актуальным дальнейшее изучение возможностей этого метода в комбинированном лечении местно-распространенных форм плоскоклеточного рака полости рта.

Ключевые слова: внутриартериальная химиотерапия, местно-распространенный плоскоклеточный рак, опухоли полости рта

Для цитирования: Мудунов А.М., Долгушин Б.И., Ахундов А.А. и др. Регионарная внутриартериальная полихимиотерапия как метод повышения эффективности консервативного лечения местно-распространенного плоскоклеточного рака слизистой оболочки полости рта. Опухоли головы и шеи 2019;9(3):24–8.

DOI: 10.17650/2222-1468-2019-9-3-24-28

Regional intra-arterial polychemotherapy to increase the effectiveness of conservative treatment of locally invasive oral squamous cell carcinoma

A.M. Mudunov¹, B.I. Dolgushin¹, A.A. Akhundov¹, M.N. Narimanov², D.A. Safarov¹, I.A. Trofimov¹, B.G. Pkeshkhova¹

¹N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia; 24 Kashirskoe Shosse, Moscow 115478, Russia;

²Podolsk City Clinical Hospital; 38 Kirova St., Podolsk 142100, Moscow Region, Russia

The objective is using a clinical example to demonstrate the possibilities of intra-arterial polychemotherapy (PCT) in the combined treatment of oral squamous cell carcinoma.

Clinical case. A 43-year-old oral squamous cell carcinoma patient with metastases to cervical lymph nodes, left side (T3N2bM0, stage IV) underwent 2 courses of regional neoadjuvant intra-arterial PCT (docetaxel at a dose of 105 mg, cisplatin at a dose of 105 mg), accessed through a. lingualis. A total dose of 6,800 mg of 5-fluorouracil was administered as a 96-hour infusion. PCT induced oral mucositis of grade 2, no hematological side effects were observed. Clinical examination revealed that tumor volume decreased by 60 %. Ultrasound detected no changes in lymph nodes. Second step included resection of oral cavity bottom tissues, atypical tongue resection, marginal resection of the lower jaw on the left, radical neck dissection on the left. Histological study of the surgical material of primary tumor region as well as metastases

of the cervical lymph nodes on the tumor side revealed pathomorphism of 4 grade. In the postoperative period, oral cavity and neck were irradiated from 2 sides. No signs of the disease were detected within 9 months after the combined treatment.

Conclusion. The clinical case demonstrates the high efficiency of regional intra-arterial PCT in patients with locally invasive oral squamous cell carcinoma. It seems relevant to further study its possibilities in the combined treatment of locally invasive forms of oral squamous cell carcinoma.

Key words: intra-arterial polychemotherapy, locally invasive squamous cell carcinoma, oral tumors

For citation: Mudunov A.M., Dolgushin B.I., Akhundov A.A. et al. Regional intra-arterial polychemotherapy to increase the effectiveness of conservative treatment of locally invasive oral squamous cell carcinoma. *Opukholi golovy i shei* = Head and Neck Tumors 2019;9(3):24–8. (In Russ.).

Введение

В структуре общей заболеваемости злокачественными опухолями головы и шеи плоскоклеточный рак слизистой оболочки полости рта занимает 4-е место. В 25 % случаев он локализуется в области дна полости рта. Данное заболевание у 35–40 % пациентов диагностируется на III или IV стадиях, при которых необходимо проведение комбинированного или комплексного лечения [1].

Несмотря на прогресс в лечении данной нозологии, 5-летняя общая выживаемость при местно-распространенном плоскоклеточном раке слизистой оболочки полости рта, по данным разных авторов, варьирует от 50 до 60 %, как при комбинированном лечении с применением хирургического вмешательства, так и при проведении самостоятельной химиолучевой терапии [2–4].

Особенность опухолей данной локализации — раннее распространение на функционально важные структуры, такие как язык, альвеолярный отросток нижней челюсти. Часто наблюдается поражение регионарных лимфатических узлов шеи. Операция на I-м этапе лечения в данных условиях характеризуется высокой травматичностью и обуславливает появление выраженных функциональных нарушений, что заставляет искать новые методы консервативного органосохраняющего лечения.

Консервативное лечение местно-распространенного плоскоклеточного рака слизистой оболочки полости рта в настоящее время считается экспериментальным подходом. Оно заключается в проведении индукционной полихимиотерапии (ПХТ) с последующей лучевой терапией. В ряде исследований было продемонстрировано, что частота получения полного клинического ответа опухоли после 2 курсов индукционной ПХТ достигает 10 %, а после химиолучевой терапии — 50–60 %. Интересен тот факт, что регресс регионарных метастазов в лимфатических узлах шеи регистрируется значительно реже: частота получения полного клинического ответа после 2 курсов ПХТ — не более 6 %, после окончания комбинированного химиолучевого лечения — 25 % [5–7].

В то же время имеющиеся на сегодняшний день варианты консервативного лечения местно-распространенного плоскоклеточного рака слизистой обо-

лочка полости рта не обладают достаточной эффективностью, если судить по отдаленным результатам, в сравнении с комбинированным лечением, на I-м этапе которого проводится хирургическое вмешательство [4, 8].

Одним из новых подходов к консервативному лечению опухолей слизистой оболочки полости рта с распространенностью T3–4, который может повысить его эффективность, может быть комбинация регионарной внутриартериальной ПХТ с последующей лучевой терапией.

В данной статье мы представляем клинический случай применения регионарной внутриартериальной ПХТ у пациента с местно-распространенным плоскоклеточным раком слизистой оболочки дна полости рта.

Клиническое наблюдение

Пациент С., 43 лет, обратился в клинику опухолей головы и шеи Национального медицинского исследовательского центра онкологии им. Н.Н. Блохина с жалобами на болезненную язву под языком. При объективном обследовании в области слизистой оболочки дна полости рта выявлена болезненная при пальпации опухоль инфильтративно-язвенного характера размерами до 4,5 × 3,0 см с переходом на нижнебоковую поверхность языка, слизистую оболочку альвеолярного отростка нижней челюсти (рис. 1). Пальпаторно в подчелюстной области слева обнаружен лимфатический узел до 2,0 × 1,5 см, на шее в нижней трети — лимфатический узел плотной консистенции размером до 1,5 см, смещаемый, безболезненный.

После комплексного обследования пациенту установлен диагноз «плоскоклеточный рак слизистой оболочки дна полости рта с метастазами в лимфатических узлах шеи слева T3N2bM0, IV стадия».

В нашей клинике с 2018 г. проводится исследование эффективности регионарной внутриартериальной ПХТ у пациентов с местно-распространенными формами плоскоклеточного рака слизистой оболочки полости рта III–IV стадий. Цель исследования — оценить влияние регионарной внутриартериальной ПХТ на радикальность хирургических вмешательств и частоту рецидивов после стандартного комбинированного лечения.

Согласно протоколу пациент проходит 2–3 курса индукционной регионарной внутриартериальной ПХТ



Рис. 1. Вид плоскоклеточной карциномы у пациента 43 лет при первичном обследовании

Fig. 1. Squamous cell carcinoma in a 43-year-old patient at the initial examination



Рис. 2. Вид плоскоклеточной карциномы у пациента 43 лет после 2 курсов регионарной внутриартериальной полихимиотерапии

Fig. 2. Squamous cell carcinoma in a 43-year-old patient after 2 courses of regional intra-arterial polychemotherapy

с последующей лучевой терапией (при достижении полного клинического ответа) либо хирургическим вмешательством.

Пациент С. прошел 2 курса неoadъювантной регионарной внутриартериальной ПХТ по схеме DCF (доцетаксел в дозе 105 мг, цисплатин в дозе 105 мг). Доступ осуществляли через *a. lingualis*. Проведена также 96-часовая внутривенная инфузия 5-фторурацила (6800 мг). Пациент перенес лечение удовлетворительно. На фоне лечения развился мукозит слизистой оболочки полости рта II степени, гематологических побочных эффектов не зарегистрировано.

При контрольном обследовании после 2 курсов регионарной внутриартериальной ПХТ выявлены клинические признаки уменьшения объема опухоли на 60 % (рис. 2). При УЗИ визуализированы неизмененные лимфатические узлы шеи.

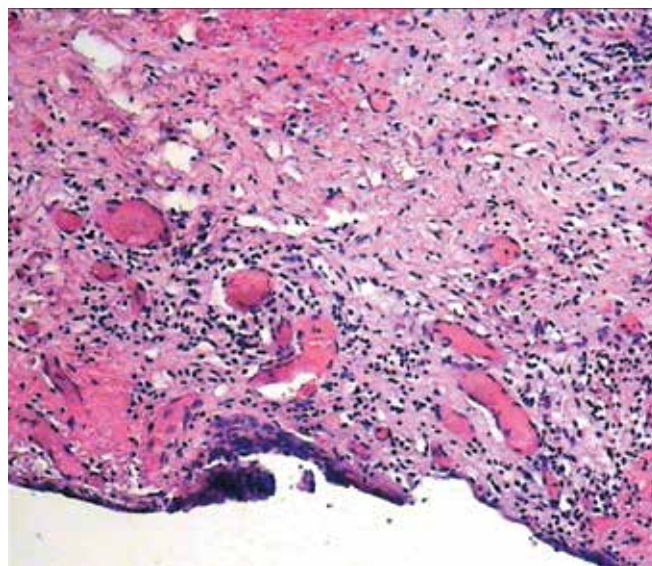
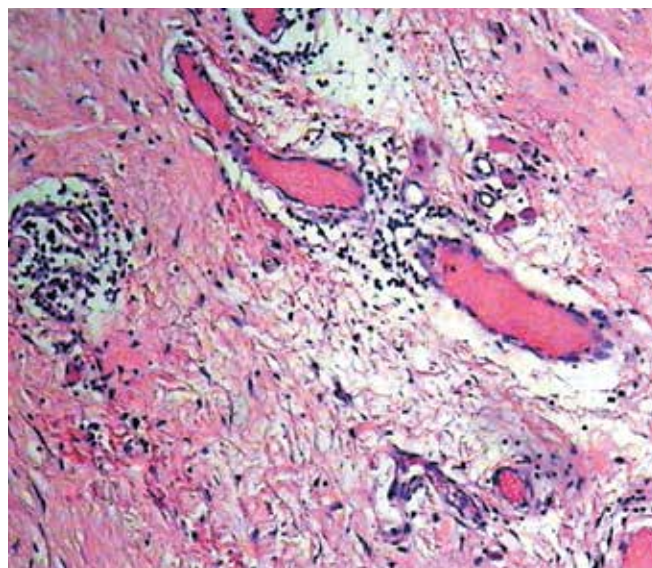


Рис. 3. Гистологическое исследование операционного материала первичного опухолевого очага. Патоморфоз IV степени по Г.А. Лавниковой

Fig. 3. Histological study of the primary tumor surgical material. Pathomorphosis, 4 grade according to G.A. Lavnikova's classification

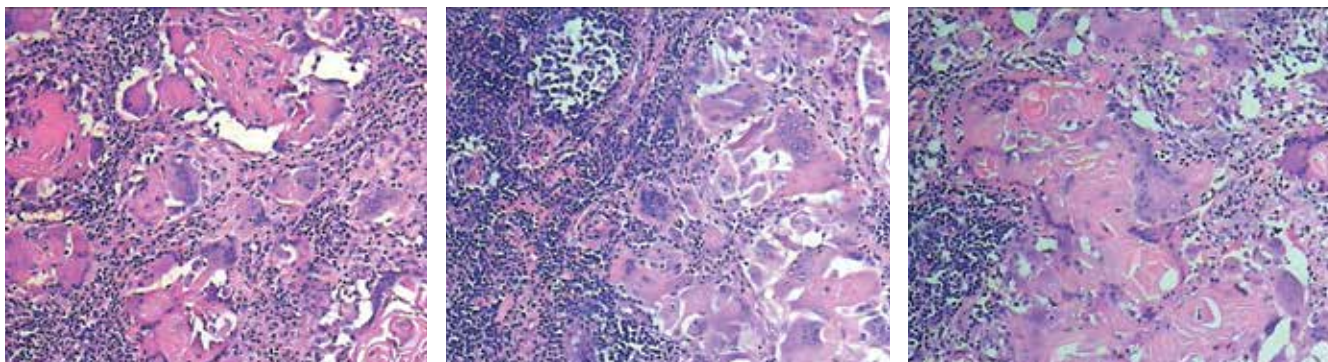


Рис. 4. Гистологическое исследование операционного материала лимфатических узлов шеи. Патоморфоз IV степени по Г.А. Лавниковой
Fig. 4. Histological study of the surgical material of cervical lymph nodes. Pathomorphosis, 4 grade according to G.A. Lavnikova's classification



Рис. 5. Вид полости рта пациента 43 лет через 9 мес после комплексного лечения плоскоклеточного рака слизистой оболочки
Fig. 5. The oral cavity of a 43-year-old patient 9 months after the combined treatment of oral squamous cell carcinoma

На 2-м этапе выполнено хирургическое вмешательство в объеме резекции тканей дна полости рта, атипичной резекции языка, краевой резекции нижней челюсти слева, фасциально-фулярного иссечения клетчатки шеи слева.

Послеоперационный период протекал без особенностей. Первые 5 сут после операции пациент получал питание через назогастральный зонд, затем зонд был удален. Произошло первичное заживление раны в полости рта и на шее без признаков воспаления. Швы на коже шеи удалены на 10-е сутки. Осложнений не зарегистрировано.

По данным гистологического исследования операционного материала как в области первичной опухоли (рис. 3), так и в метастазах в регионарных лимфатических узлах шеи на стороне первичного опухолевого очага

(рис. 4) выявлен патоморфоз IV степени (по Г.А. Лавниковой).

В послеоперационном периоде проведено облучение полости рта и шеи с 2 сторон (суммарная очаговая доза 50 Гр, разовая очаговая доза 2 Гр). Признаков заболевания в течение 9 мес после комплексного лечения не отмечено (рис. 5).

Заключение

Данный клинический случай демонстрирует высокую эффективность регионарной внутриартериальной ПХТ у пациентов с местно-распространенным плоскоклеточным раком слизистой оболочки полости рта. Представляется актуальным дальнейшее изучение возможностей этого метода в комбинированном лечении местно-распространенных форм плоскоклеточного рака полости рта.

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

1. Cooper J.S., Porter K., Mallin K. et al. National Cancer Database report on cancer of the head and neck: 10-year update. *Head Neck* 2009;31(6):748–58. DOI: 10.1002/hed.21022.
2. National Cancer Institute. Surveillance, epidemiology, and end results program. Cancer stat facts: oral cavity and pharynx cancer. Available at: <http://seer.cancer.gov/statfacts/html/oralcav.html>.
3. Ampil F.L., Caldito G., Mills G.M. Is chemoradiation as effective as surgery with postoperative radiotherapy for locally advanced (operable) head and neck cancer? A retrospective observational study. *Radiat Med* 2002;20(4):217–9.
4. Iyer N.G., Tan D.S., Tan V.K. Randomized trial comparing surgery and adjuvant radiotherapy versus concurrent chemoradiotherapy in patients with advanced, nonmetastatic squamous cell carcinoma of the head and neck: 10-year update and subset analysis. *Cancer* 2015;121(10):1599–607. DOI: 10.1002/cncr.29251.
5. Мудунов А.М. Сравнительная оценка эффективности неoadъювантной химиотерапии в комплексном и комбинированном лечении плоскоклеточного рака слизистой оболочки полости рта и ротоглотки. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2002. 25 с. [Mudunov A.M. Comparative evaluation of the effectiveness of neoadjuvant chemotherapy in the complex and combined treatment of squamous cell carcinoma of the oral mucosa and oropharynx. Abstract of the dis. ... cand. of med. sciences. Moscow, 2002. 25 p. (In Russ.)].
6. Paccagnella A., Ghi M.G., Loreggian L. Concomitant chemoradiotherapy versus induction docetaxel, cisplatin and 5 fluorouracil (TPF) followed by concomitant chemoradiotherapy in locally advanced head and neck cancer: a phase II randomized study. *Ann Oncol* 2010;21(7):1515–22. DOI: 10.1093/annonc/mdp573.
7. Cohen E.E., Karrison T.G., Kocherginsky M. et al. Phase III randomized trial of induction chemotherapy in patients with N2 or N3 locally advanced head and neck cancer. *J Clin Oncol* 2014;32(25):2735–43. DOI: 10.1200/JCO.2013.54.6309.
8. Gore S.M., Crombie A.K., Batstone M.D., Clark J.R. Concurrent chemoradiotherapy compared with surgery and adjuvant radiotherapy for oral cavity squamous cell carcinoma. *Head Neck* 2015;37(4):518–23. DOI: 10.1002/hed.23626.

Вклад авторов

А.М. Мудунов: проведение исследовательской работы, руководство исследовательской группой;
Б.И. Долгушин: анализ публикаций по теме статьи;
А.А. Ахундов: получение данных для анализа, экспертная оценка;
М.Н. Нариманов: анализ полученных данных;
Д.А. Сафаров: написание текста статьи;
И.А. Трофимов: работа в рентгенооперационной, определение тактики проведения процедуры;
Б.Г. Пхешхова: подготовка иллюстраций, подготовка итогового варианта статьи.

Authors' contributions

A.M. Mudunov: research work, leadership of the research team;
B.I. Dolgushin: reviewing of publications of the article's theme;
A.A. Akhundov: obtaining data for analysis, expert evaluation;
M.N. Narimanov: data analysis;
D.A. Safarov: article writing;
I.A. Trofimov: work in x-ray operating room, determining the tactics of the procedure;
B.G. Pkheshkhova: preparation of illustrations, preparation of the final version of the article.

ORCID авторов/ORCID of authors

А.М. Мудунов/A.M. Mudunov: <https://orcid.org/0000-0002-0918-3857>
Б.И. Долгушин/B.I. Dolgushin: <https://orcid.org/0000-0001-7185-7165>
А.А. Ахундов/A.A. Akhundov: <https://orcid.org/0000-0002-9543-990X>
М.Н. Нариманов/M.N. Narimanov: <https://orcid.org/0000-0003-1806-8401>
Д.А. Сафаров/D.A. Safarov: <https://orcid.org/0000-0003-2793-5597>
И.А. Трофимов/I.A. Trofimov: <https://orcid.org/0000-0002-5800-8684>
Б.Г. Пхешхова/B.G. Pkheshkhova: orcid.org/0000-0003-1448-1733

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Financing. The study was performed without external funding.

Информированное согласие. Пациент подписал информированное согласие на публикацию своих данных.

Informed consent. The patient gave written informed consent to the publication of his data.

Статья поступила: 02.09.2019. **Принята к публикации:** 10.10.2019.

Article submitted: 02.09.2019. **Accepted for publication:** 10.10.2019.