



УДК 616-066.6.153.455.01:611.311

**COMPARISON OF THE RESULTS OF THE TREATMENT OF PATIENTS
WITH LOCALLY ADVANCED CANCER OF THE ORAL CAVITY
ПОРІВНЯННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ НА МІСЦЕВО-ПОШИРЕНИЙ
РАК ПОРОЖНИНИ РОТА**

Lungu V.I. / Лунгу В.І.*s.m.s., as. prof. / к.м.н., доц.*

ORCID: 0000-0002-4096-2058

Lungu K.V. / Лунгу К.В.*assistant/ асистент.*

ORCID: 0000-0002-4121-940X

Odessa National Medical University,

Odessa, Valihovsky Lane, 2, 65000

Одеський національний медичний університет,

м. Одеса, пров.Валіховський, 2, 65000

Анотація. В роботі розглядається порівняння показників ефективності лікування хворих на місцево поширений рак порожнини рота та язика

Ключові слова: рак порожнини рота, ускладнення після лікування раку порожнини рота, місцево-поширений рак, поліхіміотерапія, порівняння показників

Вступ.

Порівняння показників ефективності лікування хворих на місцево поширений рак порожнини рота та язика виявило обнадійливі безпосередні і найближчі результати при застосуванні сполучення селективної внутрішньо артеріальної поліхіміотерапії, регіонарної гіперглікемії та телегаматерапії на першому етапі лікування. Проведення на другому етапі лікування органозберігаючих операцій дозволило покращити якість життя, отримані показники виживаності хворих даної групи значно відрізняються в порівнянні з показниками при традиційних методах лікування хворих на рак порожнини рота.

На підставі порівняння показників ефективності лікування хворих з місцеворозповсюдженими раковими пухлинами порожнини рота та язика були отримані обнадійливі безпосередні та найближчі результати при поєднанні селективної внутрішньоартеріальної поліхіміотерапії, регіонарної гіперглікемії та телегаматерапії на першому етапі лікування. При проведенні на другому етапі органозберігаючих операцій якість життя та показники виживання хворих вищі порівняно з традиційними методами лікування хворих на рак порожнини рота.

Введення. Найважливішим критерієм ефективності лікування онкологічних хворих є дані про тривалість виживання. П'ятирічне виживання цієї категорії хворих в Україні, в середньому, складає 15-17%, цей самий показник в США дорівнює 60,0% [1, 2, 3]. За даними Національного канцер-реєстру України захворюваність на злоякісні пухлини ротової порожнини складає в середньому 5,3 на 100 тис. населення: 9,4 – чоловіки і 1,8 – жінки. В Україні 60-70% хворих на рак порожнини рота поступають на лікування з місцево-поширеними пухлинними процесами III-VI стадії, незважаючи на так



звану «візуальну» локалізацію даних новоутворень [1,2]. Близько 90% хворих це особи працездатного віку 30-60 років. Летальність до року серед таких хворих в Україні складає 50,9%, в той самий час в США цей показник дорівнює 21% [3].

На сучасному етапі розвитку медичної науки для лікування хворих на рак порожнини рота і язика застосовуються променево, хірургічне, комбіноване та комплексне лікування з використанням хіміо- та гормонотерапії. Як показав досвід вітчизняних та закордонних вчених, хірургічне втручання при цій патології не забезпечує належної радикальності лікування і спричиняє каліцтва. Оскільки більшість хворих звертаються за медичною допомогою переважно із III-IV стадіями захворювання, це різко знижує можливості хірургічного методу лікування [4]. Ефективність хіміотерапії, як самостійного методу є невеликою. Загальна і місцева токсичність лімітує проведення хіміотерапії в повному обсязі, призводить до редукації запланованої дози хіміопрепаратів та перерв в сеансах променевої терапії. Комбінована терапія з різною послідовністю променевого та хіміотерапевтичного впливу на пухлину є основним методом лікування місцево-поширеного інкурабельного раку порожнини рота. Однак результати лікування хворих залишаються незадовільними та, в середньому, через 2 роки після закінчення основного лікування у 50-60% хворих розвивається локо-регіонарний рецидив пухлини, а в 20-70% – віддалене метастазування. За критеріями локо-регіонарного контролю та результатами виживання більш ефективним є безперервний курс опромінення внаслідок небезпеки репопуляції життєздатної пухлинної паренхіми [5,6]. Підвищення ефективності лікування вдалося досягти при використанні нетрадиційних засобів терапії з застосуванням магніто- та гіпертермії, низькочастотного ультразвуку, кріогенного впливу, регіонарної гіперглікемії тощо [7]. Якщо з метою впливу на первинне пухлинне вогнище розроблені і впроваджені в широку практику адекватні методи хірургічного, променевого, комбінованого і комплексного лікування, то наявність регіонарних метастазів в значній мірі ускладнює перебіг захворювання та погіршує його прогноз. Досягти стійкого вилікування метастазів плоскоклітинного раку завдяки впливу променевої та хіміотерапії не вдається. Саме тому при комбінованому методі лікування шляхом опромінення і хірургічного втручання виконується видалення первинного вогнища та регіонарних метастазів. Загальноприйнятими видами операцій при ураженні регіонарних шийних лімфатичних вузлів являються операція Ванаха, футлярно-фасціальна дисекція шийної клітковини, операція Крайля [8, 9]. Гостроти та актуальності проблема підвищення ефективності лікування хворих зі злоякісними пухлинами порожнини рота набуває в останні роки в зв'язку з потенціальною можливістю збільшення чисельності цієї категорії хворих внаслідок погіршення якості харчових продуктів та старіння нації.

Головною метою нашої роботи було порівняння показників ефективності лікування, показників безрецидивного періоду у хворих на місцевопоширений рак порожнини рота при використанні різних варіантів комбінованого та комплексного лікування.



Матеріали та методи. Основу дослідження по вивченню ефективності різних методів лікування склали спостереження за 143 хворими на рак порожнини рота та язика, які знаходились на лікуванні у відділенні хірургічної стоматології Інституту стоматології АМН України. В залежності від методу лікування всі хворі розподілені на три групи. Основна і дві контрольні групи подібні між собою за загальними прогностичними показниками. Морфологічними дослідженнями перед початком лікування у всіх хворих було встановлено діагноз плоскоклітинного раку з різною схильністю клітин до ороговіння.

Першу групу дослідження склали 68 хворих, яким проводилась комбінована терапія – передопераційна дистанційна телегамматерапія в режимі звичайного фракціонування – РВД 2 Гр (підсумкова вогнищева доза 62-76 Гр) та радикальне хірургічне втручання за умов досягнення часткової регресії пухлинного процесу. Променева терапія проводилась в статичному режимі 5 фракцій за тиждень в два етапи до отримання дози в 60-76 Гр. Ефективність променевої терапії визначалась за ступенем регресії пухлинного вогнища після 3-4-тижневої перерви, що зумовлено місцевими післяпроменевими реакціями (стоматит, епітеліт, лімфостаз) опромінених тканин.

Хворих 2-ї групи (51 хворий) лікували по комплексній схемі. Променевій терапії передувала селективна внутрішньо-артеріальна поліхіміотерапія (СВАПХТ) в самостійному режимі. Ретроградним або антеградним доступом катетеризувались гілки зовнішньої сонної артерії з однієї чи двох сторін – в залежності від розташування пухлини. Перев'язка та катетеризація гілок зовнішньої сонної артерії супроводжувалась додатково перев'язкою загальної лицевої вени та її гілок для запобігання відтоку крові від пухлини і кумуляції в цій зоні хіміопрепаратів. Препарати вводились інфузійно щоденно однократно на протязі 10-30 днів, починаючи з наступного дня після операції перев'язки зовнішньої сонної артерії і катетеризації її гілок. Через 5 днів міняли препарат, не змінюючи кратності і дози введення. Використовувались розчини цисплатину 10% (СД-150мг) та 5-фторурцилу 5% (СД-1000мг) по 5мг і 10мг, відповідно. Оперативне втручання проводилось за показаннями через 4 тижні після закінчення променевої терапії і проведення ультразвукового дослідження шляхів регіонарного метастазування.

Розроблена в клініці методика лікування хворих 3-ї групи (24 особи) включала одночасне проведення на першому етапі лікування передопераційної селективної внутрішньо-артеріальної поліхіміотерапії (сполучення тих же препаратів, що і в 2-й групі) на фоні регіонарної гіперглікемії (РГГ) та променевої терапії і на другому етапі – хірургічне втручання. До розчину хіміопрепарата додавали 5-10 мл 20% розчину глюкози. Сеанс опромінення розпочинався не пізніше 1 години після інфузії цитостатика. Подальша тактика визначалась в залежності від локалізації пухлини, ступеню її регресії і загального соматичного стану хворого. При повній регресії первинного вогнища виконувалась інцизійна біопсія зони пухлини і футлярно-фасціальне висікання клітковини ший.

Ефективність лікувальної дії на первинне пухлинне вогнище оцінювали по



безпосереднім (ступінь регресії пухлини, ступінь лікувального патоморфозу за Лавніковою) і віддаленим (безрецидивне і загальне виживання) результатам лікування.

Отримані результати та їх обговорення. Насамперед, потрібно відзначити, що нами не помічено побічних явищ загального характеру, що супроводжують системну хіміотерапію (нефротоксичність, ототоксичність, кардіотоксичність та порушення функцій печінки і нирок). Для хворих на рак порожнини рота є характерним поступовий розвиток анемії з зниженням гемоглобіну, прискоренням ШОЕ, зниження кількості тромбоцитів, а також зменшення лейкоцитів в порівнянні з нормою. Проведення внутрішньо-артеріальної поліхіміотерапії у всіх досліджених хворих не мало високих проявів токсичності. Побічні ефекти, що супроводжували внутрішньо-артеріальну поліхіміотерапію були оцінені згідно класифікації ВООЗ (1991). В 1-й групі хворих (68 осіб), що на першому етапі лікування отримали тільки дистанційну променевою терапію (в сумарній дозі 60-70 Гр) спостерігалась виражена анемія ($E=2,7\pm 0,7 \times 10^2/\text{л}$), пришвидчення ШОЕ як наслідок негативного впливу застосованого методу на гемопоез. Падіння кількості лейкоцитів менш ніж $4,0 \times 10^3$ потребувало припинення сеансів променевої терапії і проведення дезітоксикаційної і стимулюючої терапії. Нами помічено у хворих даної групи зменшення кількості тромбоцитів (до $116,0 \times 10^9/\text{л}$) порівняно з рівнем на початку лікування. Необхідно відзначити, що радіоепітеліти відмічено у 42 (29,4%) хворих з трьох груп, що отримували променевою терапію. Серед хворих 1-ої групи, що отримали передопераційний курс радіотерапії (60-70Гр.) післяпроменевий остеомієліт нижньої щелепи діагностовано у 19 (27,9%) хворих. Після хіміопротонної терапії з внутрішньо-артеріальним введенням хіміопрепарату (2-а гр.) післяпроменевий остеомієліт діагностовано у 4 хворих (7,8%). При використанні на I етапі селективної внутрішньо артеріальної полі хіміотерапії разом з внутрішньо-артеріальною інфузією розчину глюкози (3-я гр.) пізні променеві ускладнення (остеомієліт) серед хворих, які отримали променевою терапію на другому етапі лікування діагностовано у 2 (8,3%) випадках. Ймовірно, це було пов'язано з меншою сумарною вогнищевою дозою (40-45 Гр.), за рахунок якої вдалося досягти повної редукції первинного пухлинного вогнища у більшості хворих з 2-ої і 3-ої груп (62,7% і 83,3%, відповідно).

Сполучення СВАПХТ разом з РГГ і променевою терапією (3-я гр.) дозволило отримати безпосередній позитивний результат у вигляді повної регресії у 83,3% хворих, що на 21,4% вище, ніж у 2-й групі хворих (62,7%) і майже на 60% вище, ніж у 1-й групі (23,5%).

Аналіз безпосередніх та віддалених результатів лікування хворих трьох груп на рак порожнини рота показав, що використання селективної внутрішньоартеріальної поліхіміотерапії на фоні регіонарної гіперглікемії разом з проведенням телегамма-терапії дозволяє збільшити термін трирічного виживання з 17,5% при застосуванні традиційного комбінованого методу лікування з послідуочим проведенням комбіновано-розширеного хірургічного втручання (1-а гр.) до 52,5% в 3-й групі хворих, пролікованих за методикою



запропонованою в клініці. П'ятирічний термін безрецидивного періоду виживання в 3-й групі спостерігався у 11,5% хворих, тоді як в 1-й групі жоден хворий не уникнув появи рецидива або метастазування протягом перших трьох років після закінчення основного лікування. В зв'язку появою рецидивів та метастазів пухлинного процесу виникала потреба продовження лікування.

Звертає увагу відсутність достовірної зміни показників гемопоезу, хоча в результаті лікування хворих 2-ої групи з використанням тільки внутрішньо-артеріальної хіміотерапії відмічено наявність помірної анемії, котра має нормохромний характер ($E - 3,6 \pm 0,005 \times 10^{12}/л$, гемоглобін - $107,5 \pm 2,1 г/л$), на відміну від показників, отриманих у хворих з 1-ої групи. Загальна кількість лейкоцитів ($5,5 \pm 0,3 \times 10^3/л$) відповідає нормі, хоча спостерігається виражена тенденція до їх зменшення. Важливо відзначити наявність моноцитозу $6,08 \pm 0,4\%$, прискорення ШОЕ до $19,6 \pm 1,1$ мм/год. Загальна кількість тромбоцитів, що відповідала нижній межі норми ($187,6 \pm 2,6$), дещо зменшилась після лікування ($166,0 \pm 3,2$). Кількість еритроцитів, що була на рівні $4,1 \pm 0,1 \times 10^{12}/л$, після лікування дорівнювала $4,3 \pm 0,1 \times 10^{12}/л$, рівень гемоглобіну піднявся з $109,3 \pm 2,0$ г/л до $113,4 \pm 2,0$. З'явилась тенденція до збільшення кількості тромбоцитів з $190,8 \pm 11,5 \times 10^9/л$ до $216,9 \pm 10 \times 10^9/л$.

При порівняльному аналізі загального виживання хворих на рак порожнини рота III і IV стадією захворювання при використанні СВАПХТ на фоні РГГ цей показник при III стадії був у 1,75 рази більший, ніж при IV стадії. Слід звернути увагу на поліпшення «якості життя» цієї категорії хворих, оскільки переважна більшість цих пацієнтів пережили цей термін без функціональних та косметичних дефектів, до виникнення яких мало привести проведення комбіновано-розширених хірургічних втручань.

Висновки. Таким чином, прогностично виправданим на першому етапі лікування хворих на рак слизової порожнини рота є поєднання селективної внутрішньо-артеріальної поліхіміотерапії та променевої терапії на фоні регіонарної гіперглікемії в залежності від локалізації та поширеності пухлинного процесу. Традиційний стандарт онкології – телегамма-терапія+операція – має незадовільні віддалені результати виживання. На підставі аналізу результатів проведеного дослідження, передумовою до якого послужила низька ефективність загальноприйнятих методів лікування, ми вважаємо: для лікування хворих на місцево-поширений рак порожнини рота методом вибору може бути така схема: селективна внутрішньо-артеріальна поліхіміотерапія на фоні регіонарної гіперглікемії разом з променевою терапією на першому етапі і операція, при необхідності, на другому етапі. Розроблена методика достовірно підвищує ефективність лікування, дозволяє соціально реабілітувати хворих завдяки уникненню розширених оперативних втручань, покращити якість життя при проведенні органозберігаючих операцій.

Література

1. Федоренко З.П., Гулак Л.О., Горох Є.П. та інш. «Рак в Україні 2019-2020 роки». К., С.13-14
2. Соколовська М.В. Порівняльна характеристика методів радіо



модифікації пухлини при променевому лікуванні хворих на рак слизової оболонки ротової порожнини. Дис. канд. мед. наук. Томськ, 2008 рік

3. Шалімов С.О., Литвиненко О.О., Федоренко З.П., Ліщишина О.М. Концептуальні питання оптимізації онкологічної допомоги населенню на основі запровадження державної підтримки осіб з онкологічними захворюваннями. //Український медичний часопис. №4(54)-2006. К., С.33-39

4. Лунгу В.І. Порівняння ефективності варіантів лікування хворих на місцево поширений рак порожнини рота. / Матеріали І з'їзду черепно-щелепно-лицевих хірургів, м. Київ, 15-16 травня 2009 р. С.115-116

5. Дейнеко І.В. Застосування модифікованої внутрішньо-артеріальної селективної поліхіміотерапії в комбінованому лікуванні хворих на рак ротової частини глотки. Автореф. дис. канд. мед. наук – 14.01.19 – К., 2003

6. Центіло В.Г., Крайнікова Е.В. Топографія клітковинних просторів під'язикової ділянки в прикладному відношенні до операцій шийної дисекції у хворих на рак щелепно-лищевої ділянки. //Новини стоматології. №1(58), 2009. С.47-49.

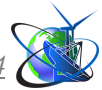
Abstract. Summary: *A comparison of the effectiveness of the treatment of patients with locally advanced cancer of the oral cavity and tongue revealed encouraging immediate and immediate results when using a combination of selective intra-arterial poly chemotherapy, regional hyperglycemia and telegamotherapy at the first stage of treatment. performing organ-sparing operations at the second stage of treatment made it possible to improve the quality of life, the obtained survival rates of patients of this group are significantly different compared to the rates of traditional methods of treatment of patients with oral cavity cancer.*

Introduction. *The most important criterion for the effectiveness of treatment of cancer patients is data on the cost of living. The five-year prevalence of this category of diseases in Ukraine, on average, is 15-17%, while the same figure in the USA is 60.0% [1, 2, 3] . According to data from the National Cancer Registry of Ukraine, the incidence of illness due to malignant oral fluids is on average 5.3 per 100 thousand. population: 9.4 – men and 1.8 – women.*

Stable elimination of metastases of squamous cell carcinoma cannot be achieved with an infusion of chemotherapy or chemotherapy. Moreover, with the combined method of debridement and surgical insertion, the removal of the primary cavity and regional metastases is achieved. Common types of operations for affected regional cervical lymph nodes are the Vanach operation, sheath-fascial dissection of the cervical tissue, and the Krail operation [8, 9]. The urgency and urgency of the problem of increasing the effectiveness of the treatment of patients with malignant fluff in the empty company continues to rise due to the potential for an increase in the number of this category of illness Their legacy is the richness of grub products and the ancient nation.

The main goal *of our work was to equalize the indicators of the effectiveness of treatment, the indicators of a disease-free period in patients with mesenteric cancer of the empty mouth with a variety of different options for combined and complex treatment.*

Materials and methods. *The basis of the study on the effectiveness of various methods of treatment was based on the observation of 143 patients with cancer of the oral cavity and tongue, which were treated at the Department of Dental Surgery at the Institute of Dentistry ii Academy of Medical Sciences of Ukraine. Depending on the method of treatment, all diseases are divided into three groups. The main and two control groups are similar to each other for the original prognostic indicators. Based on morphological studies, before the start of treatment, a diagnosis of squamous cell carcinoma was established in all patients with varying degrees of cell differentiation to the cornea.*



The clinical treatment method for patients of the 3rd group (24 individuals) included the same time treatment at the first stage of preoperative selective internal arterial polychemotherapy (receipt of the same drugs, as in the 2nd group) against the background of regional hyperglycemia (RHG) and hyperglycemia therapy and at another stage – surgical treatment. Before administration of the chemical drug, 5-10 ml of 20% glucose were added. The test session began no later than 1 year after the infusion of the cytostatic agent. Subsequently, the tactics began with the localization of swelling, the stage of regression and the final somatic stage of the patient. With further regression of the primary cavity, an incisional biopsy of the swelling area and sheath-fascial growth of the tissue was performed.

Conclusions. Thus, a combination of selective intra-arterial polychemotherapy and radiation therapy against the background of regional hyperglycemia is prognostically justified at the first stage of treatment of patients with oral mucosal cancer, depending on the localization and spread of the tumor process. The traditional standard of oncology – telegamma therapy + surgery – has unsatisfactory long-term survival results. Based on the analysis of the results of the conducted research, the premise of which was the low efficiency of generally accepted treatment methods, we believe that the following scheme may be the method of choice for the treatment of patients with locally advanced cancer of the oral cavity: selective intra-arterial polychemotherapy against the background of regional hyperglycemia together with radiation therapy at the first stage and the operation, if necessary, at the second stage. The developed technique reliably increases the effectiveness of treatment, allows to socially rehabilitate patients due to the avoidance of extensive surgical interventions, and to improve the quality of life during organ-sparing operations.

Key words: oral cancer, complications after oral cancer treatment, locally advanced cancer, polychemotherapy, comparison of indicators