

На правах рукописи

ИЛЬКАЕВ КОНСТАНТИН ДМИТРИЕВИЧ

**АНАЛИЗ ЭФФЕКТИВНОСТИ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ
РЕЦИДИВОВ РАКА РОТОГЛОТКИ**

14.01.12 –онкология

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Москва — 2019

Работа выполнена в федеральном государственном бюджетном учреждении «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н.Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации (директор – академик РАН, доктор медицинских наук, профессор Стилиди Иван Сократович).

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, профессор

Азизян Рубен Ильич

Официальные оппоненты:

Новожилова Елена Николаевна, доктор медицинских наук, заведующая отделением опухолей головы и шеи государственного бюджетного учреждения здравоохранения города Москвы «Московская городская онкологическая больница № 62 Департамента здравоохранения города Москвы»

Решульский Сергей Сергеевич, доктор медицинских наук, заведующий онкологическим отделением опухолей головы и шеи федерального государственного бюджетного учреждения «Научно-клинический центр Отоларингологии» федерального медико-биологического агентства России.

Ведущая организация: федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита состоится «06» февраля 2020 года в 14-00 часов на заседании диссертационного совета Д 001.017.01 на базе ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России по адресу: 115478, г. Москва, Каширское шоссе, д. 23.

С диссертацией можно ознакомиться в научной библиотеке ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России по адресу: 115478, г. Москва, Каширское шоссе, д. 24 и на сайте www.ronc.ru.

Автореферат разослан «.....» 2019 года.

Ученый секретарь

диссертационного совета

доктор медицинских наук, профессор

Кадагидзе Заира Григорьевна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы и степень ее разработанности

Злокачественные опухоли полости рта и ротоглотки составляют около 2–5% от всех злокачественных новообразований, и при этом наблюдаются отчетливые тенденции ее роста (Васильев А.Ю., 2013; Давыдов М.И., 2011; Чиссов, В.В., 2011; Bittar Т.О., 2012; Holmes J.D., 2010). Основной причиной смерти больных при лечении первичной опухоли орофаренгиальной зоны является развитие локорегионарных рецидивов (Colevas A.D., 2006; Misiukiewicz К., 2014; Licitra L., 2009), в течение трех лет после возникающих у 24-27% пациентов (Misiukiewicz К., 2010).

Методом выбора лечения рецидивных опухолей являются хирургический или комбинированный методы лечения (Задеренко И.А., 2014). Возможности спасительных операций в подобных случаях ограничены сложностью хирургического доступа и оценки распространенности рецидивной опухоли для радикального удаления, выраженных посттерапевтических изменений, высокой вероятностью серьезных осложнений, близости жизненно важных органов и тканевых структур, общего состояния здоровья пациентов во время рецидива (Кропотов М.А., 2011; Задеренко И.А., 2013; Edelstein D.R., 2009; Lee S.C., 2008; Petrisor D., 2011). Однако, по мнению многих авторов только выполнение хирургического вмешательства дает больному шанс на выживание (Röösli С., 2010; Liao С.Т., 2008; Kreeft А.М., 2011).

Одной из причин отказа от хирургического лечения является невозможность реконструкции и реабилитации больных после обширных хирургических вмешательств (Задеренко И.А., 2010). Выполнение хирургического вмешательства при рецидивных опухолях часто приводит к выраженным функциональным и эстетическим нарушениям. Так по сообщениям ряда авторов значительное число пациентов после перенесенных открытых спасительных операций не может вернуться к обычному, оральному способу питания (Jayaram S.C., 2016; Kostrzewa J.P., 2010; Nichols A.C., 2011; Zafereo M.E., 2009). Для открытых спасительных операций отмечается как не очень хороший прогноз, так и высокая вероятность послеоперационных осложнений (Ho A.S., 2014, Zafereo M.E., 2009).

В настоящее время, в качестве альтернативы трансмандибулярной и трансервикальной открытой хирургии, отмечается развитие трансоральных лазерных резекций, которая, не уменьшая радикализма вмешательства, способна минимизировать

травматичность и ускорить период реабилитации пациента. (Moore E.J., 2013; Dean N.R., 2010; Sinha P., 2014; Williams C.E., 2014; Grant D.G., 2008).

В литературных данных описывается немалое количество исследований, описывающих эффективность хирургического лечения первичного рака ротоглотки. Терапии же рецидивов уделяется значительно меньшее внимание. Остается актуальным вопрос о систематизации результатов лечения, как открытых, так, особенно трансоральных эндоскопических операций, выявление и ранжировании предикторов эффективности и предикторов возникновения осложнений, как открытых, так и эндоскопических операций.

Цель исследования

Повышение эффективности лечения больных с локальными и регионарными рецидивами рака ротоглотки.

Задачи исследования

1. Оценить эффективность методов лучевой диагностики для определения распространенности локальных и регионарных рецидивов рака ротоглотки.
2. Оценить частоту и характер послеоперационных осложнений и выявить факторы способствующий их возникновению.
3. Оценить эффективности хирургического лечения рецидива рака слизистой оболочки ротоглотки, и выявить факторы, способствующие развитию повторного рецидива.
4. Провести сравнительный анализ эффективности трансоральных лазерных резекций и открытых операций у больных с рецидивами рака слизистой оболочки ротоглотки.
5. Провести сравнительный анализ качества жизни после проведения трансоральных лазерных резекций и открытых операций у больных с рецидивами рака ротоглотки.

Методы и методология исследования

Всего по данным медицинского архива с 2003 по 2018 г. в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России наблюдался 141 пациент с рецидивными опухолями ротоглотки. Клинические данные пациентов были проанализированы ретроспективно и проспективно.

У всех пациентов оценивали следующие клинические параметры: пол, возраст на момент постановки диагноза, локализацию первичной опухоли, метод лечения первичной опухоли, морфологические свойства первичной опухоли, наличие адъювантной терапии, дату первого прогрессирования после лечения первичной опухоли, локализацию метастазов, проведение системной химиотерапии по поводу рецидива первичной опухоли и реализованным метастазами как регионарным, так и отдаленным, общую выживаемость и выживаемость без прогрессирования (ВБП) на фоне лечения.

Дату смерти и прогрессирования оценивали по данным, предоставленным отделом оценки отдаленных результатов лечения НИИ клинической онкологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России. Дату последнего контакта устанавливали путём анализа амбулаторных карт по посещению пациентом поликлиники ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России.

Статистический анализ проводили с использованием программ Microsoft Excel 2010, SPSS 21. Продолжительность жизни и время до прогрессирования оценивали с помощью метода Каплана–Майера и сравнивались по лог-ранговому тесту. Для проверки достоверности различий значений признаков в группах использовали тесты «хи-квадрат» и точный критерий Фишера. Различия считались статистически достоверными при $p < 0,05$. Корреляция проводилась с помощью коэффициента корреляции Пирсона и коэффициента ранговой корреляции Спирмена. Для оценки независимости признаков и расчета сравнительного риска (HR) использовалась модель пропорционального регрессионного анализа Кокса.

Научная новизна

1. Выявлены факторы, влияющие на развития гнойно-некротических послеоперационных осложнений при лечении рецидивов рака ротоглотки
2. Проведена сравнительная оценка эффективности трансоральных лазерных резекций и открытых операций при лечении рецидивов рака ротоглотки.
3. Проведена сравнительная оценка качества жизни после проведения трансоральных лазерных резекций и открытых операций при лечении рецидивов рака ротоглотки.

Теоретическая и практическая значимость

Результаты проведенного исследования позволят улучшить прогностическую оценку вероятности развития послеоперационных гнойно-некротических осложнений и вероятности развития вторичных рецидивов.

Проведенный сравнительный анализ позволяет рекомендовать при отсутствии противопоказаний шире использовать трансоральные лазерные резекции у больных с рецидивами рака ротоглотки.

Личный вклад

Автор работал в рамках представленной темы с 2013 года. Все экспериментальные данные и результаты, содержащиеся в диссертации, получены автором лично и представляют собой законченное самостоятельное научное исследование. Текст и выводы диссертации сформулированы и написаны автором.

Соответствие паспорту специальности

Диссертация, выполненная Илькаевым Константином Дмитриевичем, соответствует паспорту специальности 14.01.12 – онкология («медицинские науки»), области исследования п.4 «Дальнейшее развитие оперативных приемов с использованием всех достижений анестезиологии, реаниматологии и хирургии»

Положения, выносимые на защиту

1. Компьютерная томография и магнитно-резонансная томография при диагностике рецидивов рака ротоглотки являются взаимно дополняющими друг друга методами, которые при совместном применении дают наиболее полную информацию о распространенности опухолевого процесса.

2. Достоверными факторами прогноза увеличения частоты возникновения повторных рецидивов рака ротоглотки являются несовпадение интраоперационного диагноза с данными дооперационного КТ и МРТ обследования, а также распространенные рецидивы, требующие выполнения обширных комбинированных резекций мягких тканей в сочетании с резекцией костной ткани.

3. Наибольшее влияние на вероятность возникновения гнойно-некротических послеоперационных осложнений при лечении рецидивов рака ротоглотки оказывает объём оперативных вмешательств.

4. В сопоставимых клинических группах больных выявлена тенденция к увеличению безрецидивной выживаемости после удаления рецидивов рака ротоглотки

при выполнении трансоральных лазерных резекций по сравнению с открытыми операциями, при которых хирургический доступ осуществляется путем рассечения тканей головы и шеи.

5. После выполнения трансоральных лазерных резекций отмечено более быстрое и лучшее восстановление функций верхних дыхательных и пищеварительных путей в послеоперационном периоде, более высокие показатели качества жизни по сравнению с открытыми операциями при сопоставимой распространенности опухолевого процесса.

Внедрение результатов исследования

Полученные данные используются и внедрены в клиническую практику ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России. Полученные результаты используются для обучения студентов, интернов, клинических ординаторов и аспирантов, а также при повышении квалификации профессорско-преподавательского состава.

Апробация

Апробация диссертации состоялась 12 октября 2018 года на совместной научной конференции отделения хирургического № 11 (опухолей головы и шеи), отделения нейрохирургического (онкологического), отделения химиотерапии и комбинированного лечения злокачественных опухолей НИИ клинической онкологии им. академика РАН и РАМН Н.Н. Трапезникова, отделения радиологии НИИ клинической и экспериментальной радиологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, кафедры онкологии и паллиативной медицины ФГБОУ ДПО «РМАНПО» Минздрава России.

Публикации

Материалы диссертационных исследований изложены в 6 научных работах, из них 6 статей опубликовано в журналах, которые внесены в перечень рецензируемых изданий, рекомендованных ВАК при Минобрнауки России. Получено 2 патента на изобретение.

Объём и структура работы

Диссертация изложена на 117 страницах, включает 11 таблиц, 50 рисунков. Работа состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследования, результатов собственных исследований, обсуждения результатов,

выводов. Список литературы содержит 157 источники, из них – 38 отечественных и 119 зарубежных.

СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИОННОЙ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования

В исследование включены 141 больной, проходивший обследование и лечение в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России перенесший хирургическое вмешательство по поводу рецидивных опухолей ротоглотки.

21 (14.9%) пациентов получили первичное лечение в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России и 120 (85.1%) пациентов были пролечены в других медицинских учреждениях.

Из обследованных больных 38 (27,0%) были женщины, 103 (73,0%) – мужчины. Возраст обследованных пациентов составил 57,6 [52,0; 66,5] лет, минимально 18, максимально 86 лет. Большинство пациентов приходилось на период 50-70 лет (Таблица 1).

Таблица 1 - Распределение пациентов в зависимости от пола и возраста

Возраст (лет)	Женщины n=23	Мужчины n=73	Всего
30-40	2 (5,3%)	9(8,7%)	11
41-50	7 (18,4%)	12(11,7%)	19
51-60	10 (26,3%)	43(41,7%)	53
61-70	13 (34,2%)	35(34,0%)	48
>70	6 (15,8%)	4 (3,9%)	10
Me[25%; 75%]	59,7±2,1 [52,0; 67,0]	56,8±1,9 [52,0; 66,0]	57,6 ±2,0[52,0; 66,5]

У 133 (94,3%) больных был диагностирован плоскоклеточный рак, у 6 (6,4%) – аденокистозный рак и в 2 (1,4%) случаев опухоли другого генеза. Высокодифференцированный рак отмечался в 61 (43,3%), умереннодифференцированный – в 63 (44,7%), низкодифференцированный – у 17 (12,1%) пациентов. В 82 (85,4%) рецидивная опухоль развилась ранее, чем через год после терапии первичной опухоли. В 19 (13,5%) случаев рецидивная опухоль поражала мягкое небо, в 80 (56,7%) - боковую стенку ротоглотки, в 39 (27,7%) - корень языка и в 3 (2,1%) – заднюю стенку ротоглотки.

При рестадировании стадия гТ1 выявлена у 14 (9,9%), гТ2 – у 67 (47,5%), гТ3 – у 42 (29,8%), гТ4 – у 18 (12,8%). Стадия N1 выявлена у 8 (8,3%) пациентов, N2 - у 9 (9,4%), N3 – у 3 (3,1%), N4 у 4 (4,2%), N5- у 1 (1,0%), Nx – у 6 (6,3%) и у 65 (67,7%) - регионарные метастазы не отмечались. Размер пораженных лимфатических узлов составил $2,1 \pm 0,9$ [1,5; 3,0] см.

Тризм наблюдался у 14 (9,9%) больных. У 19 (13,5%) больных диагностировалась Т1 стадия первичной опухоли, у 94 (66,7%) - Т2, у 18 (12,8%) - Т3, у 10 (7,1%) - Т4. Регионарные метастазы отсутствовали в 70 (2,9%), стадия N1 наблюдались у 9 (6,4%) пациентов, N2 – у 5 (3,5%), N3 -у 1 (0,7%), N4 – у 3 (3,1%), Nx – у 8 (5,7%).

При лечении первичной опухоли 21 (14,9%) больных получали комплексную терапию (химиолучевое лечение + операция), 10 (7,1%) – комбинированное лечение (лучевая терапия + операция), 81 (57,4%) - химиолучевое лечение, 2 (1,4%) – химиотерапию, 8 (5,7%) лучевая терапия, только открытые операции были проведены у 4 (2,8%) и трансоральная лазерная резекция – у 15 (10,6%). СОД при применении лучевой терапии составил медиана 60 [60; 66] Гр. (среднее $61,0 \pm 7,1$ Гр).

В рамках настоящего исследования все больные проходили обследование, включавшее: сбор жалоб и анамнеза заболевания и физикальное обследование. Локализация рецидивной опухоли распространенность опухолевого процесса, состояние регионарных лимфатических узлов, наличие отдаленных метастазов уточнялась на основании результатов рентгенологического, компьютерного, и магнитно-резонансного томографического исследования.

Были использованы следующие методы исследования:

Компьютерная томография. При проведении компьютерной томографии (КТ) для улучшения визуализации границ опухоли с прилежащими тканями и для дифференциальной диагностики злокачественных и доброкачественных изменений выполняется внутривенное введение контрастного препарата. Перед проведением контрастирования необходимо тщательное выяснение аллергологического анамнеза пациента.

Магнитно-резонансная томография (МРТ). Абсолютными противопоказаниями для магнитно-резонансной томографии (МРТ) являются наличие у исследуемого клаустрофобии, «металла в организме», водителей ритма, т.д. В качестве контраста при проведении МРТ внутривенно с помощью шприца-инжектора вводились обладающие

парамагнитными свойствами препараты на основе хелатов гадолиния, (Омнискан, Магневист), в количестве 0,2 мл/кг массы тела со скоростью 2 мл/сек с физиологическим раствором.

Фибрларингоскопия. Исследование позволяло выявить патологические изменения на слизистых оболочках, оценить распространенность процесса, тип роста опухоли, сопутствующие заболевания смежных органов и провести прицельную биопсию для комплексного морфологического исследования.

УЗИ диагностика. УЗИ диагностика проводится на аппаратах класса Acuson2000 с применением датчиков различной частоты.

ПЭТ/КТ. Метод ПЭТ и КТ (Рисунок 1), сочетает в себе комбинацию позитронно – эмиссионной томографии и компьютерной томографии. Чем интенсивнее энергия поглощения тем агрессивнее опухолевый процесс.

Морфологическое исследование. Гистологическое исследование проводили по стандартной методике. Препараты исследовались с помощью светового микроскопа при 50-ти и 400-от кратном увеличении. Для детализации стромального компонента опухоли срезы окрашивали по Ван-Гизону.

Иммуногистохимическое исследование проводили на срезах с парафиновых блоков. Материал обрабатывался по общепринятой стандартной методике с использованием полимерных систем детекции и моно и поликлональных антител.

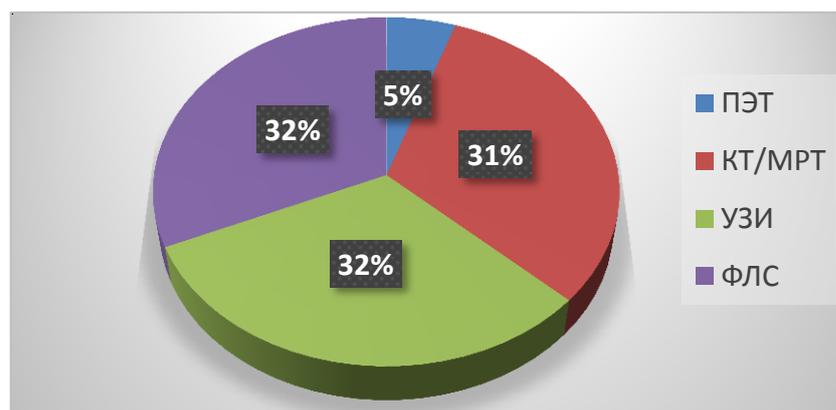


Рисунок 1 - Частота применения методов диагностики

Методы лечения

Всем больным проводилось только хирургическое лечение. Открытые хирургические операции были проведены 69 (48,9%) больным, в 46 (32,6%) случаях осуществлялось трансоральное лазерное вмешательство и микрохирургическое вмешательство – 26 (18,4%) больных (Рисунок 2).



Рисунок 2- Характер проведенного оперативного лечения

Крайне важным является вопрос выбора адекватного оперативного доступа. Наиболее часто в качестве доступа нами применялась срединная мандибулотомия 33 (47,8%) случаев, сегментарная резекция - использовалась в 26 (37,7%) случаев и трансоральный доступ – в 10 (14,5%) (Таблица 2).

Таблица 2 - Используемые хирургические доступы в зависимости от объема операции на мягких тканях

	Трансоральный доступ	Срединная мандибулотомия	Сегментарная резекция	Всего
Резекция боковой стенки глотки	1 3,0%	7 20,0%	4 15,4%	12 17,4%
Резекция корня языка	1 3,0%	2 5,7%	0 0,0%	3 4,3%
Резекция боковой стенки глотки и мягкого неба	1 3,0%	8 22,9%	1 3,9%	10 14,5%
Резекция корня языка и боковой стенки глотки	3 9,1%	9 25,7%	13 50,0%	25 36,2%
Резекция корня языка, боковой стенки глотки и щеки	1 3,0%	1 2,9%	4 15,4%	6 8,7%
Резекция боковой стенки глотки и твердого неба	0 0,0%	1 2,9%	0 0,0%	1 1,4%
Резекция корня языка, боковой стенки глотки, щеки и мягкого неба	1 3,0%	3 8,6%	1 3,9%	5 7,2%
Резекция корня языка, резекция боковой стенки глотки, щеки, мягкого неба и твердого неба	2 6,1%	2 5,7%	3 11,5%	7 10,1%
ИТОГО	10 14,5%	33 47,8%	26 37,7%	69 100%

Фасциально-футлярное иссечение клетчатки шеи (ФФИКШ), было проведено 47 (68,1%) больным, из них 45 с одной стороны, 2 – с двух сторон, операция Крайла выполнена 9 (13,0%) пациентам, с одной стороне – в 8 случаев, с двух сторон – с одной. 13 (18,8%) больных вмешательства на путях лимфоотока не проводились.

В 61 (88,4%) случаев было праведно пластическом замещении образовавшегося дефекта мягких тканей. При этом у 40 (58,0%) использовался лоскут, включающий большую грудную мышцу, в 17 (24,6%) применялись местные ткани, в 6 (8,7%) – височный лоскут, в 9 (1,5%) - микрохирургический лучевой трансплантат и у 5 (7,2%) больных необходимости в замещении дефекта мягких тканей не возникло.

У 26 (37,7%) больных проводилась реконструкция костного дефекта. В 25 случаях использовалась реконструктивная пластина, в 1 - микрохирургический лоскут включающий гребень подвздошной кости, у 9 пациентов в качестве пластического материала выступал лучевой аутоотрансплантат на микрососудистых анастомозах.

Статистическая обработка полученных в ходе исследования результатов проводилась с помощью программы Statistica for Windows 7.1 (StatSoft Inc.).

Для оценки статистической достоверности различий между группами использовали метод Манна-Уитни, метод Краскела-Уоллиса; при необходимости точный критерий Фишера. При проведении корреляционного анализа использовалась τ -корреляция Кендалла. Анализ вероятности появления рецидива в определенный период времени осуществлялся с применением Метода Каплана-Мейера. При сравнении времени до появления рецидива с учетом возможных предикторов использовался критерий Гехана-Вилкоксона. Анализ вероятности появления рецидива в определенный период времени осуществлялся с применением Метода Каплана-Мейера.

РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

Клиника и диагностика рецидивных опухолей ротоглотки

Обследованные больные по поводу первичной опухоли переносили травматичное лечение, последствия которого могут выражаться в ощущаемом дискомфорте, болевом синдроме, нарушением функций разной степени выраженности, что значительно затрудняет выявление симптомов, позволяющих заподозрить рецидив. Признаками позволяющими заподозрить рецидив рака, является изменение этих жалоб или появлений новых ощущений.

Так 41 (42,7%) обследованных по поводу рецидива рака орофарингеальной зоны больных отмечали появление или усиление болей, 17 (17,7%) отмечали появление/усиление дискомфорта и ощущения инородного тела. Характерным симптомом является появление затруднения глотания твердой и/или жидкой пищи. 12 (12,5%) больных предъявляли жалобы на поперхивание и 19 (19,8%) – на затруднение глотания. 22 (22,9%) пациента отметили потерю в весе на фоне обычного образа жизни и характера питания. У 4 (4,2%) больных отмечалось появление крови в полости рта. Не предъявляли жалоб 16 (16,7%) пациентов.

Эндоскопическая картина в 41 (42,7%) случаев представляла собой располагающиеся на фоне рубцовой ткани очаг опухолевой инфильтрации, в 22 (22,9%) – язвенную поверхность и в 12 (12,5%) – опухолевое образование. У 21 (21,9%) эндоскопически не было выявлено изменений, характерных для рецидива опухолевого процесса.

Ведущим методом лучевой диагностики опухоли ротоглотки является компьютерно-томографическое исследование (КТ). Исследование позволяет получать четкое изображение и мягкотканых и костных структур. МРТ же отличается высокой контрастностью мягких тканей, но поражение костных структур может визуализировать лишь опосредованно при поражении костного мозга и замещении его жировой тканью. КТ и МРТ являются методиками, дополняющими друг друга, наиболее полную картину могут дать лишь применяемые совместно.

В нашем исследовании послеоперационные осложнения отмечались в 29 (30,2%) случаях. При этом осложнения общего характера отмечались у 11 пациентов, в 5 случаях развилась пневмония и в 6 – нарушения сердечно-сосудистой системы.

Гнойно-некротические осложнения (ГНО) отмечались у 18 больных, из них у 8 отмечался частичный некроз лоскутов, у 7 – свищи различной локализации и в 3 случаях наблюдалось развитие остеомиелита.

Для выявления предикторов развития послеоперационных ГНО был проведен разведочный корреляционный анализ (Таблица 3).

Все случаи ГНО (18 (100%)) отмечались при вмешательстве на нижней челюсти, отсутствие ГНО в подобных случаях наблюдались у 42 (56,0%) больных, $p < 0,001$, ОШ=15,0 [1,8; 124,3].

Таблица 3 - Предикторы возникновения послеоперационных гнойно-некротических осложнений (по мере снижения значимости)

	τ Кендалла	p
Операции на нижней челюсти	0,36	<0,001*
Реконструкция костного дефекта	0,30	<0,001*
Открытые операции	0,30	<0,001*
Реконструкция дефекта мягких тканей	0,28	<0,001*
Объем операции (общий балл)	0,26	<0,001*
Лучевая терапия первичной опухоли	0,20	0,005*
Ранний рецидив	0,19	0,007
Операции на зоне лимфооттока	0,14	0,042*

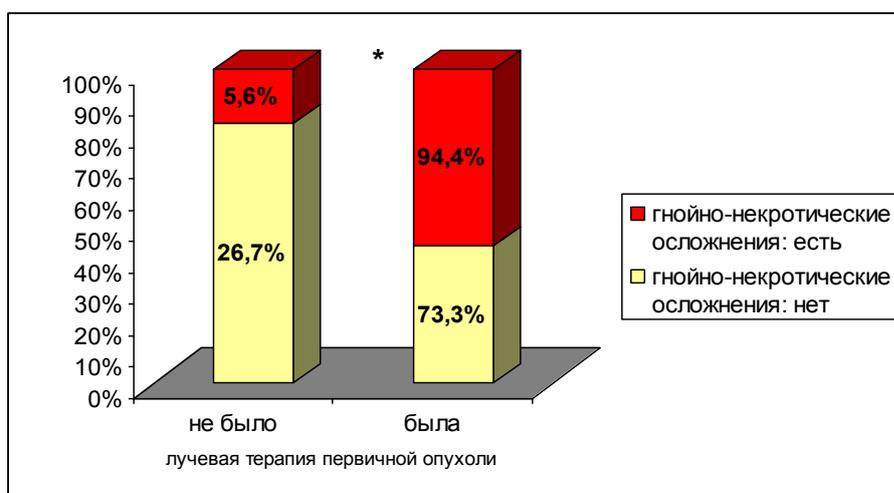
* - достигнут статистически значимый уровень

В 15 (83,3%) ГНО возникли при проведении операции на путях лимфооттока, у 50 (66,7%) больных в данном случае подобных осложнений не отмечалось. Различия, однако, не достигли статистически значимого уровня, $p=0,135$.

У 17 (94,4%) больных с послеоперационных ГНО проводилась реконструкция дефекта мягких тканей, против 46 (61,3%) без ГНО, подвергнутых данному вмешательству, $p=0,005$. ОШ=10,7 [1,3; 89,5].

Реконструкции костных дефектов подверглись 10 (55,6%) пациентов с ГНО, и ГНО отсутствовали у 16 (21,3%), $p=0,004$, ОШ=4,6 [1,5; 13,9].

Так же способствовало развитию ГНО лучевая терапия первичной опухоли. У 17 (94,4%) больных с ГНО проводилась подобная терапия и у 55 (73,4%) ГНО не наблюдалось, $p=0,045$, ОШ=0,16 [0,02; 1,37] (Рисунок 3).



* - достигнут статистически значимый уровень

Рисунок 3 - Влияние лучевой терапии первичной опухоли на вероятность развития гнойно-некротических осложнений

Период времени от окончания лечения первичной опухоли до развития рецидива при наличии ГНО составил 1,0 [1,0; 3,0], при отсутствии 2,0 [1,0; 5,0], $p=0,035$.

Таким образом, можно заключить, что наибольшее влияние на вероятность развития гнойно-некротических послеоперационных осложнений при лечении рецидивов рака ротоглотки влияет объем операции, а именно такие ее этапы как операции на нижней челюсти, реконструкция дефекта мягких тканей, реконструкция костного дефекта. В меньшей степени развитию этих осложнений способствует меньший период времени от окончания лечения первичной опухоли до развития рецидива и лучевая терапия первичной опухоли.

Оценка эффективности хирургического лечения рецидива рака ротоглотки

За время наблюдения от основного заболевания умерло 6 (6,3%) больных. Однолетняя выживаемость составила 97,9%, трехлетняя – 97,9%, пятилетняя – 95,9%.

Из всех больных, прооперированных по поводу рецидивирования первичной опухоли у 20 (20,8%) развился вторичный рецидив. При этом местный рецидив наблюдался у (35,0%) пациентов, рецидивный метастаз – у 10 (50%) и отдаленные метастазы – у 3 (15,0%). Отдаленные метастазы в печень развились в двух случаях, в легкие – в одном.

Большая часть случаев (17 (85%)) развития вторичного рецидива пришлась на первые 2 года после проведения спасительной операции. 1-летняя безрецидивная выживаемость составила 89,5%, 3-летняя – 67,9% и 5-летняя – 69,5%.

Наше исследование не выявило влияния T стадии первичной опухоли на вероятность развития вторичного рецидива. Основная часть рецидивов развивается в первые два года после проведения спасительной операции, то в качестве показателей сравнения нами выбрана 1-летняя и 2-летняя безрецидивная выживаемость. 1-летняя безрецидивная выживаемость составила для пациентов со стадией T1-T2 – 88,7%, T3-T4 – 91,7%, $p=0,516$; 2-летняя – 74,0% и 81,2%, соответственно, $p=0,558$ (Рисунок 4).

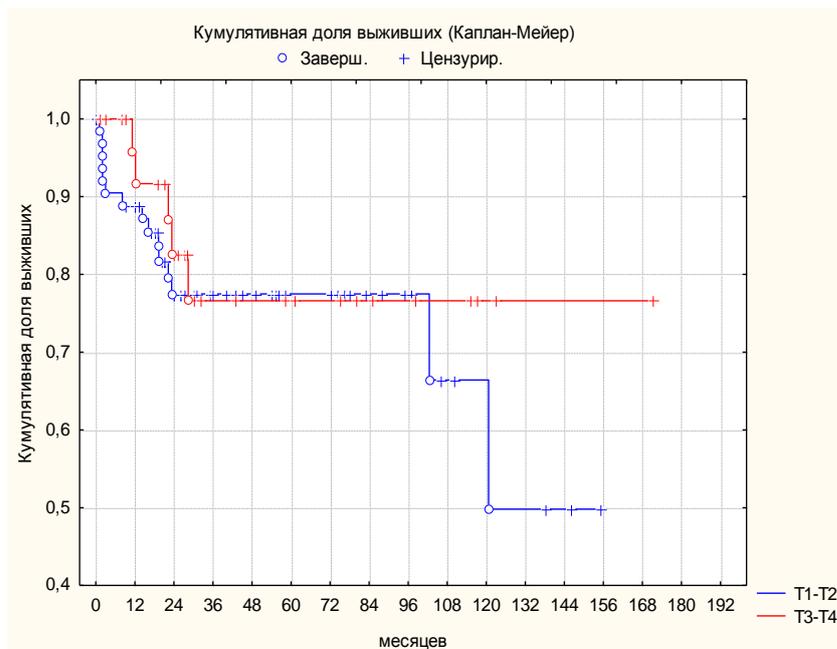


Рисунок 4 -Кривая безрецидивной выживаемости больных в зависимости от Т стадии первичной опухоли

Не отмечалась различий и в развитии вторичного рецидива в зависимости от Т стадии рецидивной опухоли. В подгруппе пациентов с rT2-rT2 1-летняя безрецидивная выживаемость достигла 90,0%, для больных с rT2-rT2 – 88,6%, $p=0,561$; 2-летняя выживаемость составила 71,8% и 81,3%, соответственно, $p=0,353$. Сравнение кривых выживаемости значимых различие не показало, $p=0,637$.

При оценке влияния на развитие вторичных рецидивов поражения лимфатических узлов показал, что при наличии стадии N0-N1 1-летняя безрецидивная выживаемость достигла 90,9%, для больных с N2 – 81,5%, $p=0,368$; 2-летняя выживаемость составила 76,4% и 73,3%, соответственно, $p=0,525$. Сравнение кривых выживаемости значимых различие не показало, $p=0,370$.

Нами был проведен анализ других возможных факторов влияющих на вероятность развития вторичного рецидива плоскоклеточного рака слизистой оболочки ротоглотки.

При оценке влияния реконструкции костного дефекта на вероятность вторичного рецидива выявлено, что у больных, у которых не проводилось данное вмешательство, 1-летняя безрецидивная выживаемость составила 93,6%, при реконструкции костного дефекта – 81,5%, $p=0,064$; 2-летняя выживаемость составила 81,3% и 66,7%, соответственно, $p=0,170$. Визуальный анализ показал различие сравниваемых кривых выживаемости, однако они не достигли статистически значимого уровня ($p=0,063$).

Таким образом, значимость данного предиктора можно расценить как статистическую тенденцию.

Так же на уровне статистической тенденции можно расценить и значимость влияния инфильтрации латеральной крыловидной мышцы. У больных без поражения этой области 1-летняя безрецидивная выживаемость составила 92,0%, в ином случае– 73,7%, $p=0,086$; 2-летняя выживаемость составила 78,7% и 63,6%, соответственно, $p=0,236$. Различие кривых выживаемости не достигли статистически значимого уровня ($p=0,160$).

Также, на уровне статистической тенденции, была выявлена зависимость развития вторичных рецидивов с наличием гнойно-некротических послеоперационных осложнений. В этом случае 1-летняя безрецидивная выживаемость составила 91,3% против 87,5%, $p=0,468$; 2-летняя выживаемость составила 82,1% и 60,0%, соответственно, $p=0,068$. Различие кривых выживаемости не достигли статистически значимого уровня ($p=0,112$).

Так в случае совпадения результатов КТ и интраоперационного диагноза 1-летняя безрецидивная выживаемость составила 92,0% против, 73,7%, $p=0,237$; 2-летняя выживаемость составила 80,3% и 33,3%, соответственно, $p=0,025$. Было выявлено статистически значимое различие кривых выживаемости ($p=0,014$).

Представляется интересным большее число случаев вторичного рецидивирования у больных с несовпадением интраоперационного диагноза и диагнозов, установленных на этапе обследования.

При совпадении результатов МРТ и интраоперационного диагноза 1-летняя безрецидивная выживаемость составила 90,0%, в ином случае– 87,5%, $p=0,530$; 2-летняя выживаемость составила 79,6% и 61,5%, соответственно, $p=0,164$. Визуальный анализ показал различие сравниваемых кривых выживаемости, однако они не достигли статистически значимого уровня ($p=0,183$).

Таким образом, нами не выявлено зависимости частоты вторичных рецидивов плоскоклеточного рака слизистой оболочки ротоглотки от Т стадии первичной или рецидивной опухоли или наличия/степени поражения лимфатических узлов. Однако влияние поражения лимфатических узлов на вероятность рецидива все же исключить нельзя. Возможно, наш результат связан с недостаточным объемом выборки.

В качестве предикторов вторичных рецидивов плоскоклеточного рака слизистой оболочки ротоглотки можно назвать реконструкции костного дефекта, несовпадением интраоперационного диагноза с диагнозами, установленными с помощью КТ и МРТ.

На уровне статистической тенденции можно расценить значимость влияния на вероятность развития вторичных рецидивов наличие инфильтрации латеральной крыловидной мышцы и послеоперационных гнойно-некротических осложнений.

Трансоральные лазерные резекции рецидивов рака ротоглотки

Трансоральные лазерные резекции были проведены 27 (28,2%) больным. Из них было 8 (29,6%) женщин и 19 (70,4%) мужчин, возрастом 30 [52; 67] лет, минимум 30, максимум 76 лет.

В 14 (51,9%) случаях опухоль располагалась на корне языка, в 9 (33,3%) - на боковой стенке ротоглотки и в 1 (3,7%) – на задней стенке ротоглотки. Стадия rT1 отмечалась у 14 (51,9%) пациентов, rT1 – у 9 (33,3%) и rT3 – у 4 (14,8%) (Таблица 4). Стадия N0 наблюдалась у 25 (9,6%), N1 – у 1 (3,7%) и N2 – у 1 (3,7%).

Таблица 4- Распределение пациентов в зависимости локализации опухоли и стадии рецидива

	rT1	rT 2	rT 3	Всего
Корень языка	10 71,4%	5 55,6%	2 50,0%	14 51,9%
Боковая стенка ротоглотки	4 36,4%	4 44,4%	1 25,0%	9 33,3%
Задняя стенка ротоглотки	0	0	1 25,0%	1 3,7%
Всего	14 51,9%	9 33,3%	4 14,8%	27 100%

Для проведения сравнительного анализа эффективности трансоральных лазерных резекций (ТЛР) из больных подвергнутых открытым операциям нами была выделена группа сравнения (ООгс), включившая 25 пациента, чтобы она была максимально сравнима с группой пациентов, перенесших трансоральные лазерные резекции.

Во всех случаях проведения ТЛР отмечался хороший обзор области манипулирования и четкая визуализация границы здоровой и опухолевой ткани. При выполнении резекции мелкие сосуды коагулировались лазером, более крупные – с

помощью электрокоагуляции или лигирования. Кровопотеря во время ТЛР значительно меньше по сравнению с таковой при открытых оперативных вмешательствах (102 [90; 155] мл против 460 [440; 520] мл, $p < 0,001$) (Рисунок 5).

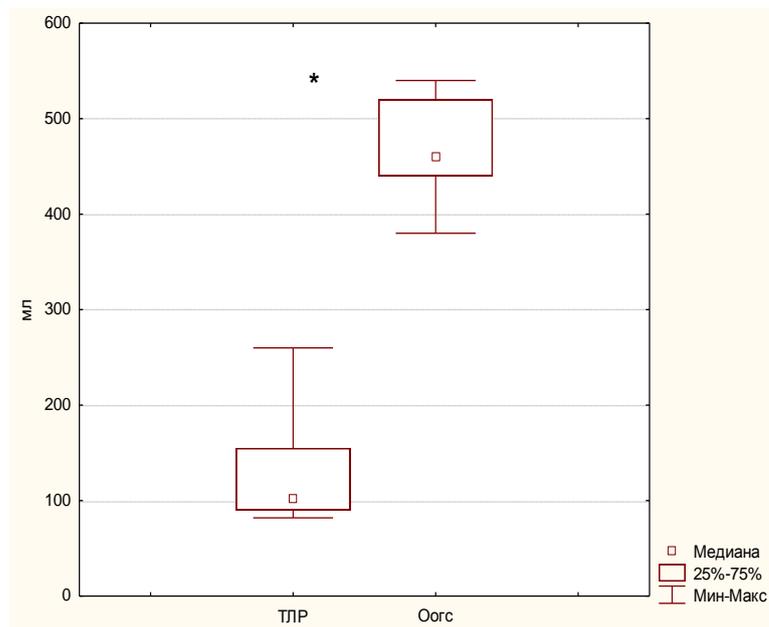


Рисунок 5- Кровопотеря при ТЛР и открытых операциях

Длительность ТЛР достигает 130 [125; 140] мин, открытых операций 285 [270; 310] мин. (Рисунок 6).

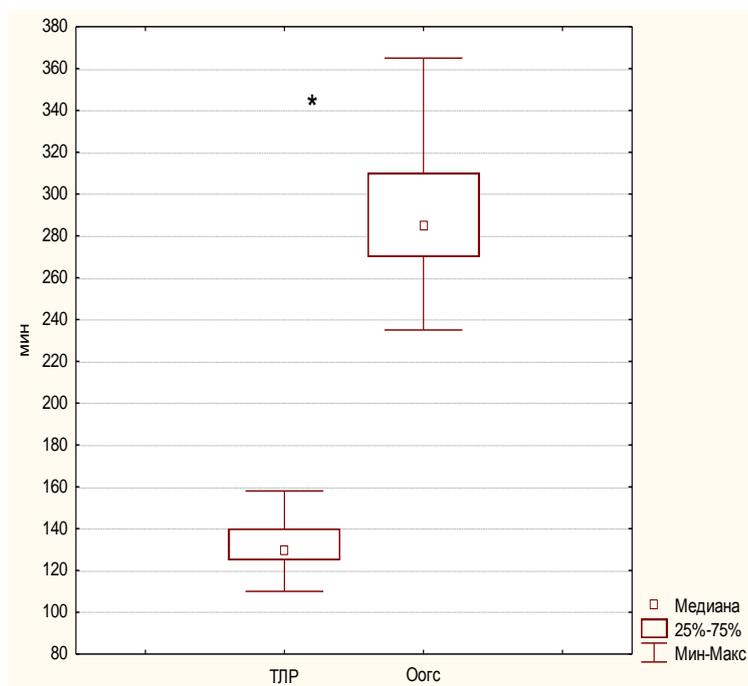


Рисунок 6- Длительность операции при ТЛР и открытых операциях

При проведении ТЛР нами не наблюдалось возникновения гнойно-некротических осложнений, в то время как при открытых операциях таковые развились у 4 (16,0%) больных, $p = 0,047$ (Рисунок 7).

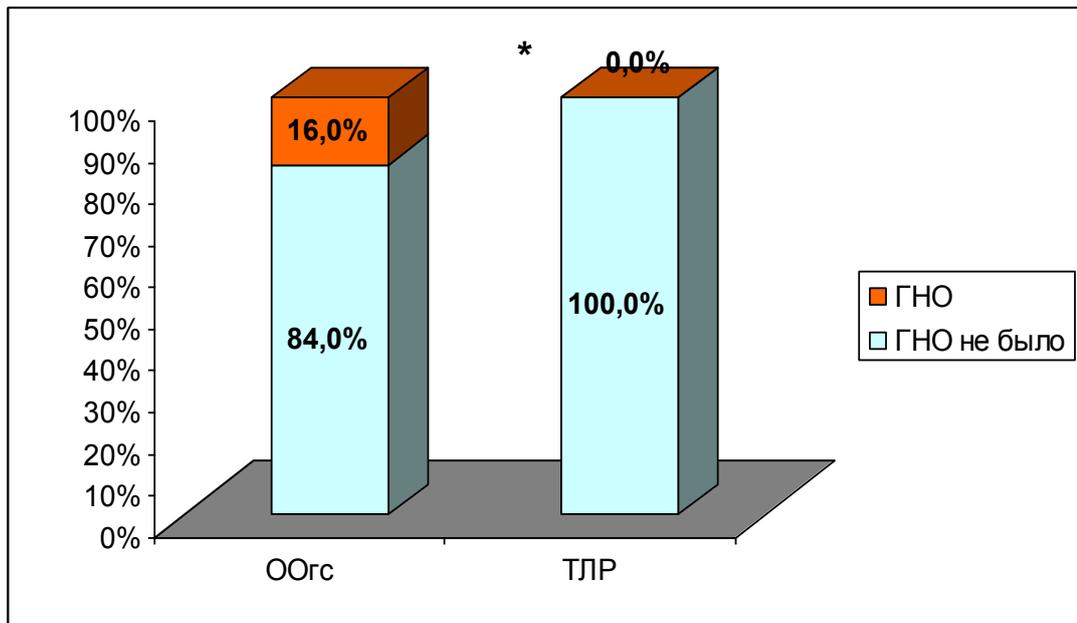


Рисунок 7 - Развитие гнойно-некротических осложнений в зависимости от типа операции

Длительность госпитализации у больных, перенесших ТЛР составила 7,0[5,0; 7,0] суток, при открытых оперативных вмешательствах – 14,0 [11,0; 7,5] суток.

В группе больных подвергнутых лазерному оперативному вмешательству был отмечен только 1 рецидив, развившийся через 12 месяцев после операции.

Таким образом, несмотря на небольшой период наблюдения (21,0 [18,0; 26,0] месяца) можно отметить тенденцию к большей безрецидивной выживаемости при выполнении трансоральных лазерных резекций по сравнению с открытыми операциями. 1-летняя безрецидивная выживаемость не различается в обеих группах и составляет 95,7%, 2-летняя выживаемость составила 95,7% в группе ТЛР и 76,5% в группе открытых операций, $p=0,095$. Различие кривых выживаемости не достигло статистически значимого уровня, $p=0,147$ (Рисунок 8).

Противопоказаниями к выполнению лазерных резекций являются тризм, распространенность опухолевого процесса T4a и T4b, близость к магистральным сосудам. Показаниями же считаются ограниченные и местнораспространенные (rT1–rT2) рецидивы рака ротоглотки. Однако настоящее исследование показало хорошие результаты лазерных резекций и при rT3 стадии.

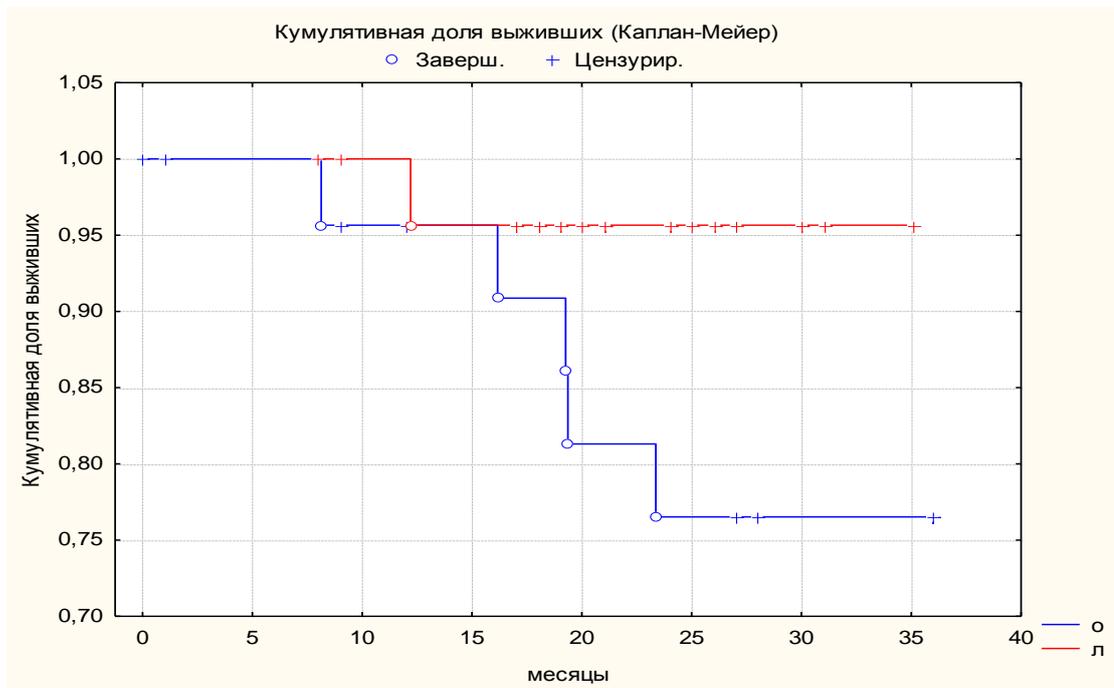


Рисунок 8 - Кривая безрецидивной выживаемости в зависимости от типа операции. л – трансоральные лазерные резекции, о – открытые операции

Нами была проведена сравнительная оценка качества жизни по шкале для пациентов с опухолями головы и шеи FACT-H&N в группах подвергшейся ТЛР и открытого оперативного вмешательства. До начала терапии по всем разделам шкалы показатели в сравниваемых группах статистически не различались, общий балл для группы ТЛР составил 91,4 [87,3; 94,9] балла, для группы открытых операций - 91,3 [87,3; 94,4] балла, $p=0,944$.

На первой неделе после проведения операции по всем разделам в обеих группах наблюдалось снижение качества жизни более выраженной в группе открытых операций. Различия достигли статистически значимого уровня по всем пунктам, за исключением раздела «Социальные отношения». К 1-6 неделе после операции в группе открытых операций качество жизни повысилось, приближаясь к исходному, в группе ТЛР – превысило таковой. Различия и по общему баллу и по отдельным разделам достигло статистически значимого уровня (Рисунок 9).

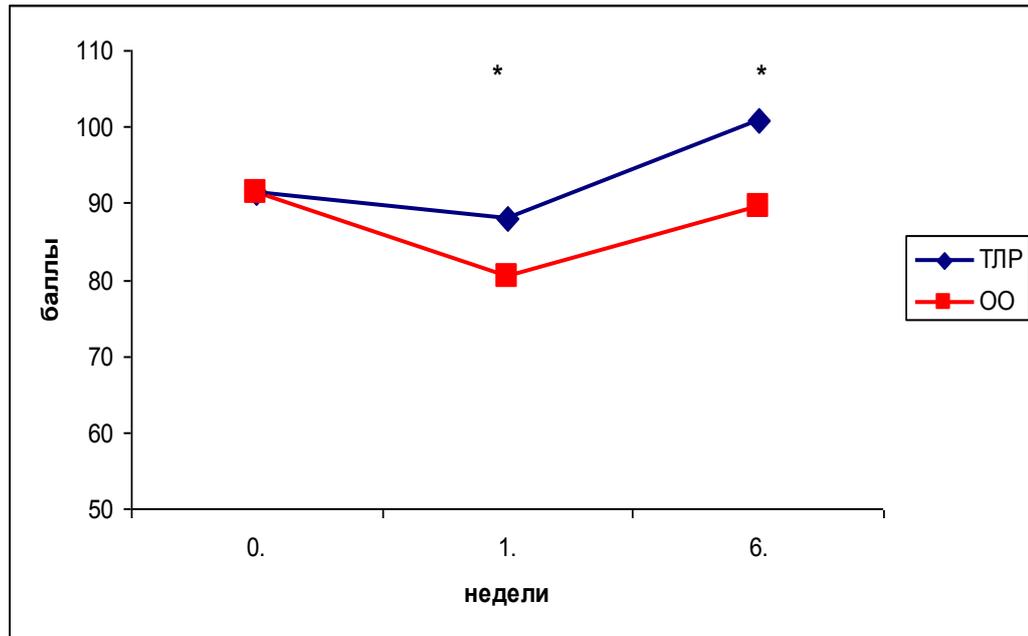


Рисунок 9 - Оценка качества жизни по шкале QLQ-C30 H&N35(общий балл)

Таким образом, можно заключить, что трансоральные лазерные резекции можно рекомендовать для лечения рецидивов рака ротоглотки гТ1–гТ3 стадии и отметить их преимущества перед открытым доступом как в отношении меньшей вероятности развития гнойно-некротических осложнений, так и в отношении функциональных результатов. Можно так же говорить и о, по крайней мере, не меньшей безрецидивной выживаемости. Важным аргументом в пользу проведения ТЛР является значительно более высокое качество жизни, наблюдаемое после этого типа оперативного вмешательства.

ВЫВОДЫ

1. КТ и МРТ являются дополняющими друг друга методиками, наиболее полную картину могут дать лишь применяемые совместно.
2. Пациенты, перенесшие трансоральные лазерные резекции, характеризовались лучшими показателями качества жизни в послеоперационном периоде.
3. Необходимость проведения реконструкции обширных, мягкотканых и костных дефектов, и несовпадение интраоперационного диагноза с диагнозами, установленными при помощи КТ и МРТ явились статистически достоверными предикторами развития вторичных рецидивов рака слизистой оболочки ротоглотки.

4. Наибольшее влияние на вероятность развития гнойно-некротических послеоперационных осложнений при лечении рецидивов рака ротоглотки оказывает объем операции.

5. Выявлена тенденция к увеличению безрецидивной выживаемости при выполнении трансоральных лазерных резекций по сравнению с открытыми операциями.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Больным с малыми размерами рецидивных опухолей rT1- rT2 показано выполнение трансоральных хирургических вмешательств, в виду малой травматичности, малой интраоперационной кровопотери, повреждения окружающих тканей.

2. Адекватный объем хирургического вмешательства по поводу рецидивных опухолей ротоглотки следует выполнять только после тщательного предоперационного планирования.

3. Нами разработаны внедрены алгоритм обследования больных с рецидивами рака ротоглотки, включающий в себя осмотр, пальпацию, Узи первичного очага, Узи регионарных лимфатических узлов, КТ\МРТ, Фиброскопию ВДП, ПЭТ\КТ.

4. При определении объема выполнения хирургического вмешательства по поводу рецидивной опухоли ротоглотки следует учитывать такой фактор прогноза как «Функциональная нерезектабельность».

5. При планировании наиболее адекватного объема операции по поводу рецидива опухоли ротоглотки стоит учитывать тот факт, что при проведении трансоральной резекции глоткине наблюдалось возникновение гнойно – некротических осложнений, в то время как при открытых резекциях таковые развились в 16%случаях.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Романов, И.С. Химиотерапия рецидивов и метастазов плоскоклеточного рака головы и шеи / И.С. Романов, А.Ш. Танеева, Л.П. Яковлева, К.Д. Илькаев // Опухоли головы и шеи. – 2011. - №3. – С.6-11.

2. Кропотов, М.А. Хирургические аспекты лечения рака ротоглотки/ М.А. Кропотов, А.В. Епихина, Илькаев К.Д // Опухоли головы и шеи. - 2011. – № 2. – С. 5-13.

3. Кропотов, М.А. Анализ результатов хирургического лечения рецидивов рака ротоглотки/ М.А. Кропотов, К.Д. Ильяев, Е.Л. Дронова //Опухоли головы и шеи. – 2014. - №2. – С.4-9.
4. Кропотов, М.А. Рак ротоглотки: аспекты хирургического лечения / М.А. Кропотов, А.В. Епихина, Д.К. Удинцов, К.Д. Ильяев // Вестник оториноларингологии. – 2013. - №6. – С. 13-17.
5. Задеренко, И.А. Способ лечения местно-распространенного рака корня языка/ И. А. Задеренко, А. М. Мудунов, С. Ю. Иванов, Р. И. Азизян, А. А. Ахундов, С. Б. Алиева, В. Т. Циклаури, М. Н. Нариманов, А. Э. Казимов, К. Д. Ильяев, А. В. Хромушина // Опухоли головы и шеи. – 2018. - №1. – С. 12-16.
6. Гветадзе, Ш.Р. Возможности ультразвукового исследования с контрастным усилением для предоперационной оценки состояния регионарного лимфатического коллектора у пациентов с ранним плоскоклеточным раком полости рта/ Ш.Р. Гветадзе, П. Сюн, А.Г. Надточий, О.В. Возгомент, К.Д. Ильяев, Д.А. Дидбаридзе, Ц. Сунь //Стоматология. – 2019. - №3. – С. 123-129.
7. Патент №2661011 Российская Федерация. Способ лечения местно-распространенного рака корня языка /Задеренко И.А., Мудунов А.М., Азизян Р.И., Ильяев К. Д. и др. //Бюлл.изобр. – 2018. – 20.
8. Патент № 2489096 Российская Федерация. Способ пластики обширного сквозного дефекта мягких тканей щеки, угла рта, фрагментов верхней и нижней губы /Задеренко, И.А., Дробышев А.Ю., Азизян Р.И., Ильяев К.Д. и др. // Бюлл.изобр. – 2013. - №22.