

<sup>1</sup>Национальная медицинская академия последиplomного образования им. П.Л. Шупика, Киев<sup>2</sup>Национальный институт рака, Киев

# КРИОХИРУРГИЯ С ЛОКАЛЬНОЙ СВЧ-ГИПЕРТЕРМИЕЙ В ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ РАКОМ СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ ПОЛОСТИ РТА



В. Х. Самедов<sup>1</sup>, В. Д. Захарычев<sup>1</sup>,  
О. А. Мосин<sup>2</sup>

Адрес:

Самедов Вусал Хормет-оглы  
04112, Киев, ул. Дорогожичская, 9  
Национальная медицинская академия  
последиplomного образования  
им. П.Л. Шупика  
Тел.: (063) 123-10-23  
E-mail: vusal\_sh@mail.ru

**Ключевые слова:** криодеструкция, локальная СВЧ-гипертермия, противоопухолевая эффективность, рак слизистой оболочки полости рта.

Разработан и применен комплексный метод лечения при раке слизистой оболочки полости рта и языка с использованием химиолучевой терапии (ХЛТ), криодеструкции (КД) опухоли с последующей через 24 ч локальной СВЧ-гипертермией (СВЧ — сверхвысокочастотная). Проведен сравнительный анализ результатов лечения в 2 группах больных. Контрольную группу составили 38 пациентов с раком слизистой оболочки полости рта и языка, комплексное лечение у которых включало ХЛТ и КД опухоли. В опытной группе из 20 аналогичных больных к ХЛТ+КД добавлена локальная СВЧ-гипертермия через 24 ч после КД. Частота рецидивов рака в первые 12 мес наблюдения в контрольной группе составила  $31,6 \pm 7,54\%$ , в опытной группе —  $7,70 \pm 5,96\%$ . Частота регионарных метастазов за весь период наблюдения составила  $34,2 \pm 7,96\%$  в контрольной группе и  $0\%$  в опытной.

## ВВЕДЕНИЕ

Анатомическое строение и функция слизистой оболочки (СО) полости рта обуславливают особенности клинического проявления злокачественных опухолей, которые имеют в большинстве случаев форму плоскоклеточного рака.

В связи с высокой частотой первично-распространенных злокачественных опухолей полости рта и появлением форм раковых опухолей, резистентных к химиотерапии, остается актуальной проблема совершенствования методов лечения рака этой локализации.

Основным методом лечения больных плоскоклеточным раком полости рта остается хирургическое, целью которого является удаления локальной опухоли и шейных лимфатических узлов. Однако комбинированные или расширенные операции, которые выполняют у больных с местно-распространенным раком полости рта, приводят к тяжелым функциональным нарушениям и ухудшению качества жизни пациентов. Это определяет необходимость использования на первом этапе лечения лучевой и химиотерапии. Операцию применяют для лечения небольших первичных опухолей, устойчивых к химиотерапии, или рецидивных опухолей. Несмотря на радикальную локальную резекцию плоскоклеточного рака полости рта, частота рецидивирования составляет от 25 до 48% [1, 2]. Рецидив рака ротовой полости имеет тенденцию появляться на первичном участке, возможно, из устойчивых злокачественных клеток в локаль-

ной лимфе или клеток на границе резекции и обычно развивается в течение первых 36 мес после начала лечения [3]. Одна из самых важных причин рецидива — наличие опухолевых клеток в краях резекции [4]. P. Slootweg и соавторы [5] исследовали края резекции у 394 оперированных пациентов и выявили частоту рецидивов у 3,9% пациентов с отрицательными и у 21,9% с положительными результатами определяемых раковых клеток в краях резекции.

Поэтому наиболее оптимальным подходом к выбору лечения больных с местно-распространенным раком ротовой полости является комплексное, или комбинированное лечение, включающее лучевую терапию, химиотерапию и оперативное вмешательство. Лучевая терапия не является адекватным методом первичного лечения поздних стадий плоскоклеточного рака полости рта по причине развития осложнений, обусловленных высоким риском некроза СО и костных структур, вызванных высокими дозами облучения, необходимыми для девитализации опухоли [6, 7].

Химиотерапию применяют чаще как радиосенсибилизатор у пациентов с локально-регионарным рецидивом или отдаленными метастазами, а также как неoadъювантное лечение, чтобы улучшить резектабельность у больных с Т4.

При лечении злокачественных опухолей головы и шеи в настоящее время используют также криохирургию как самостоятельный или составной метод в комплексном лечении [8]. Криохирур-

гия — метод лечения, основанный на использовании биологических эффектов, возникающих в тканях в ответ на охлаждение до ультранизких температур. Криодеструкция (КД) обеспечивает сохранение анатомической формы и функций пораженных органов, что имеет особое значение при локализации новообразования в ротовой полости [9].

Преимущества криохирургических операций по сравнению с традиционными очевидны: простота выполнения и в тоже время высокая точность, бескровность и безболезненность.

Вместе с тем возможности криогенного метода при лечении больных с опухолевым процессом не гарантируют полной гибели патологической ткани [10]. Среди методов усиления эффекта КД получило распространение использование повторных циклов замораживания — оттаивания, создание предварительной ишемии, сочетание с ультразвуком, перегреванием опухоли в виде общей или локальной гипертермии.

По мнению В.В. Шаfranова и соавторов [10], среди многочисленных методов усиления повреждающего эффекта криовоздействия наиболее эффективным является предварительное облучение полем сверхвысокой частоты с последующей аппаратной КД. СВЧ-гипертермия (СВЧ — сверхвысокочастотная) достигается с помощью специальной аппаратуры сантиметрового диапазона типа «Парус-1», «Яхта-3». В опубликованных работах не приведены четкие методики применения локальной СВЧ-гипертермии с учетом анатомии челюстно-лицевой области и стадии развития процесса, не определены оптимальное количество сеансов, длительность и режим работы прибора.

**МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ**

Нами проведен анализ результатов комплексного лечения с использованием КД у 58 больных плоскоклеточным раком полости рта, в том числе у 27 пациентов с раком языка и 31 с раком СО полости рта различной локализации. Во всех случаях диагноз подтвержден гистологическим исследованием опухоли. Новообразования, соответствовавшие Т1, были у 2, Т2 — у 23, Т3 — у 24, Т4 — у 9 пациентов. Распределение больных в зависимости от локализации опухоли, возраста и пола представлено в табл. 1.

**Таблица 1.** Распределение больных в зависимости от локализации опухоли, возраста и пола

Локализация	Пол	Возраст больного, годы						Всего
		30-40	41-50	51-60	61-70	71-80	>80	
СО полости рта	М	1	5	6	10	5	-	27
	Ж	-	-	2	-	1	1	4
Язык	М	2	2	12	6	2	-	24
	Ж	1	1	1	-	-	-	3
Всего		4	8	21	16	8	1	58

Примечание: М — мужчины; Ж — женщины.

Все пациенты разделены на 2 группы. Первую (контрольную) группу из 38 пациентов составили те, комплексное лечение у которых включало химиолучевую терапию (ХЛТ) и КД опухоли. Во второй (опытной) группе из 20 аналогичных пациентов к ХЛТ с КД добавлена локальная СВЧ-гипертермия, выполняемая через 24 ч после КД.

Криогенное воздействие осуществляли способом криоапликации по разработанному в клинике лечебным методикам с помощью отечественных медицинских криогенных аппаратов «Криоэлектроника» (Украина) или «Криотон-3» (Украина). КД как начальный этап комплексного лечения применена лишь у 2 больных; у 29 пациентов с раком СО полости рта и у 27 с раком языка — в плане комплексного лечения после ХЛТ при полученной частичной регрессии опухоли. Показаниями к проведению КД при раке СО полости рта и раке языка являлись новообразования с четкими границами при поверхностном и экзофитном типе роста. Применение КД считаем противопоказанным при инфильтративном характере новообразования, нечетких границах поражения.

КД не приводила к нарушению общего состояния больных. Лечение, как правило, выполняли под местным обезболиванием, что легко переносилось даже лицами пожилого возраста с тяжелыми сопутствующими заболеваниями. С целью усиления противоопухолевого эффекта криовоздействия мы применяли облучение опухоли СВЧ полем через сутки после проведенной КД.

КД опухоли с последующей локальной СВЧ-гипертермией выполнена у 20 пациентов в возрасте от 39 до 78 лет, 9 из них — старше 62 лет. У 7 диагностирован рак языка, у 13 — рак СО полости рта. У 18 пациентов КД с СВЧ-гипертермией проведено в среднем через 1,5 мес после ХЛТ, что было оптимальным промежуточным временем для стихания постлучевой воспалительной реакции тканей. У 2 пациентов первым этапом в комплексном лечении стала КД опухоли с локальной СВЧ-гипертермией. Интервал между КД с СВЧ-гипертермией и последующей ХЛТ составлял около 1 мес — время, необходимое для эпителизации СО после проведенного криогенного лечения.

Локальную СВЧ-гипертермию проводили с помощью аппарата «Яхта-3» (Россия). В начале работы температуру нагрева измеряли инвазивным датчиком (медь-константановая термопара).

Время воздействия гипертермии зависит от размеров опухоли и формы ее роста и составляет в среднем 15–20 мин при температуре в опухолевой ткани в среднем 42–43 °С. Методика применения СВЧ-гипертермии заключается в следующем: специальные антенны для подведения СВЧ-энергии вводят в полость рта непосредственно к опухоли, СВЧ-гипертермию осуществляют контактными способом.

**РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ**

При последующем наблюдении 38 больных контрольной группы после КД опухоли в сочетании с неoadьювантной и адьювантной ХЛТ в сроки до 5 лет полное излечение отмечено у 18 (47,4%) больных, в том числе при раке СО полости рта — у 10 (55,5%) пациентов, раке языка — у 8 (40,0%).

Отмечены хорошие функциональные и эстетические результаты без дополнительных восстановительных вмешательств. При возникновении регионарных метастазов в лимфатических узлах шеи у 13 (34,2%) больных выполнено иссечение клетчатки и лимфатических узлов на стороне поражения. Из этого числа пациентов регионарные метастазы преимущественно диагностированы при раке языка у 9 (69,2%). В период наблюдения больных после КД регионарные метастазы развились только у 3 (23,0%) из 13 пациентов, причем все 3 имели рак языка. Рецидивы опухолевого роста диагностированы у 20 (52,6%) больных в сроки от 3 до 48 мес, из них у 12 был рак языка, у 8 — рак СО полости рта. В первые 12 мес рецидивы рака языка выявлены у 6 (30,0%) пациентов, рецидивы рака СО полости рта — тоже у 6 (33,3%). За весь период наблюдения рецидивы отмечены при II стадии заболевания в 46,6% случаев, III — в 66,7%, IV — в 37,5%.

Сроки наблюдения 20 больных после комплексного лечения с применением неoadьювантной ХЛТ, КД опухоли и последующей локальной СВЧ-гипертермией составили от 1 года до 2 лет. Рецидив опухоли выявлен у 1 (7,70%) пациента с раком III стадии СО полости рта через 6 мес после КД и СВЧ-гипертермии. За указанный период наблюдения регионарных метастазов не выявлено (табл. 2).

В качестве теоретического обоснования такой последовательности (КД опухоли, локальная СВЧ-гипертермия) мы использовали результаты проведенного нами

**Таблица 2.** Частота рецидивов и регионарных метастазов в исследуемых группах пациентов

Комплексное лечение	Локализация опухоли	Количество больных	Рецидивы		Регионарные метастазы, %
			Всего, %	За 12 мес, %	
ХЛТ + КД	Рак языка	20	12 (60,0±10,9)	6 (30,0)	9 (45,0)
	Рак СО полости рта	18	8 (44,4±11,7)	6 (33,3)	4 (22,2)
ХЛТ + КД + СВЧ-гипертермия	Рак языка	7	-	-	-
	Рак СО полости рта	13	1 (7,7±7,4)	1 (7,7±7,4)	-

Pearlman N.W. (1979) Treatment outcome in recurrent head and neck cancer. Arch. Surg. 114: 39–42.

Nathanson A., Agren K., Bjorklund A. et al. (1989) Evolution of some prognostic factors in small squamous cell carcinoma of the mobile tongue: a multicenter study in Sweden. Head and neck, 11: 387–92.

Kademani D. (2007) Oral cancer. Mayo Clinic Proceedings; ProQuest Medical Library, 82(7): 878–87.

Van Es R.J., Van Nieuw Amerongen N., Slootweg P.J. et al. (1996) Resection margin as a predictor of recurrence at the primary site for T1 and T2 oral cancers: evaluation of histopathologic variables. Arch Otolaryngol Head and Neck Surg., 122: 521–25.

Slootweg P.J., Horstijk G.L., Schade Y. et al. (2002) Treatment failure and margin status in head and neck carcinoma a critical view of the potential value of molecular pathology. Oral Oncol., 38: 500–03.

Cooper J.S., Pajak T.F., Forastiere A.A. et al. (2004) Radiation Therapy Oncology Group 9501. Intergroup Post-operative concurrent radiotherapy and chemotherapy for high-risk squamous-cell carcinoma of the head and neck. N. Engl. J. Med., 350: 1937–44.

McGuirt W.F., Johnson J.T., Myers E.N. et al. (1995) Floor of mouth carcinoma: the management of the clinically negative neck. Arch Otolaryngol Head Neck Surg., 121: 278–82.

Пачес А.И., Брюзгин В.В., Патютко Ю.И. и др. (2008) Современные возможности криогенного метода в онкологии. Вестник Московского онкологического общества, 3: 3–6.

Пачес А.И., Пустынский И.Н., Таболинская Т.Д. (2010) Криодеструкция рака орофарингеальной области. Сиб. онкол. журн. 3(39): 71–72.

Шафранов В.В., Борхунова Е.Н., Таганов А.В. и др. (2010) Концепция первичного повреждения биотканей при локальном криовоздействии. Мед. альманах, 2(11): 289–92.

Самедов В.Х., Кузьменко А.П., Захарычев В.Д. (2012) Оценка противоопухолевой эффективности комбинированного использования криодеструкции и СВЧ-гипертермии в эксперименте. Проблемы криобиологии, 22, 4: 484–490.

Жаврид Э.А., Осинский С.П., Фрадкин С.З. (1987) Гипертермия и гипергликемия в онкологии. Наук. думка, Киев, 256.

Ablin R.J. (2007) Cryo-immunology: Wandering in the desert for 40 years. Proceedings of XIV World Congress, 146

Sabel M. (2009) Cryo-immunology: A review of the literature and proposed mechanisms for stimulatory versus suppressive immune responses. Cryobiology, 58(1): 1–11.

Самедов В.Х., Захарычев В.Д., Кузьменко А.П. (2012). Влияние криодеструкции, локальной СВЧ-гипертермии и их комбинации на показатели иммунной системы у мышей с саркомой 37. Клин. онкология, 8(4): 126–29.

экспериментального исследования [11], в результате которого установлено, что уровень рО<sub>2</sub> в опухолевой ткани после КД резко снижается до нулевых значений. Результаты полярографических исследований через 24 и 48 ч после КД подтвердили, что изучаемая ткань находится в условиях глубокой гипоксии, обусловленной сосудистым стазом. Снижение рН также повышает чувствительность к гипертермии. Эксперименты, проведенные на животных, показали, что гипертермия и ее комбинация с облучением вызывали гибель клеток, если клетки находились в щелочной среде [12]. В наших исследованиях при определении уровня рН гомогената опухолевой ткани отмечено, что через 1 ч после КД достоверные отличия по сравнению с контролем отсутствовали. Через 24 ч этот показатель повысился, а через 48 ч достоверно возрос с  $6,5 \pm 0,07$  до  $7,0 \pm 0,04$  ( $p < 0,05$ ). Эти результаты свидетельствуют о том, что замораживание опухоли сопровождается выраженным стазом сосудов, что приводит к увеличению некробиотических изменений в тканях и их зашлачиванию. Таким образом, в опухолевой ткани, подвергнутой КД, через сутки возникают благоприятные условия для осуществления гипертермии [11]. Полученные данные проведенных экспериментальных исследований нашли подтверждения в результатах клинических наблюдений за больными раком СО полости рта и языка.

Так, при сравнении результатов комплексного лечения пациентов с использованием КД опухоли и больных после КД с последующей СВЧ-гипертермией частота рецидивов опухоли в первой группе в 7 раз превышала таковую во второй группе (52,6 против 7,70%). Частота

регионарных метастазов в первой группе больных составила 34,2%, во второй регионарные метастазы опухоли не определялись.

Улучшение показателей безрецидивного периода после комбинированного применения низких температур и СВЧ-гипертермии, вероятно, связано с изменениями реактивности иммунной системы вследствие возникновения и резорбции крионекроза. Возникновение и постепенная резорбция опухолевой ткани может существенно влиять на цитотоксическую активность клеток иммунной системы [13–15].

### Выводы

1. При выборе метода комплексного лечения больных раком СО полости рта и языка II–IV стадии заболевания целесообразно через 1–1,5 мес после проведенной ХЛТ выполнять КД опухоли с последующей через 24 ч локальной СВЧ-гипертермией.

2. Применение комплексного лечения по предлагаемой схеме позволило значительно снизить частоту рецидивов и регионарных метастазов опухоли. За первые 12 мес наблюдения частота рецидивов уменьшилась с 31,6 до 7,7%. За период наблюдения от 1 до 2 лет не было выявлено регионарных метастазов в исследуемой группе больных. В контрольной группе частота регионарных метастазов составила 34,2%.

3. Сочетание двух физических факторов позволило значительно увеличить степень деструкции опухоли, снизить частоту их рецидивирования и тем самым повысить радикальность лечения.

## Кріохірургія з місцевою НВЧ-гіпертермією в лікуванні хворих на рак слизової оболонки порожнини рота

В.Х. Самедов<sup>1</sup>, В.Д. Захаричев<sup>1</sup>, О.А. Мосін<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Національна медична академія післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика, Київ

<sup>2</sup>Національний інститут раку, Київ

**Резюме.** Розроблено та застосовано комплексний метод лікування хворих на рак слизової оболонки порожнини рота та язика з використанням хіміопроменевої терапії (ХЛТ), криодеструкції (КД) пухлини та через 24 год — місцевої НВЧ-гіпертермії (НВЧ — надвисокочастотна). Проведено порівняльний аналіз результатів лікування у 2 групах пацієнтів. Контрольну групу становили 38 хворих на рак слизової оболонки порожнини рота та язика, комплексне лікування яких включало ХЛТ та КД пухлини. У дослідній групі, яка включала 20 аналогічних пацієнтів, до ХЛТ та КД додано місцеву НВЧ-гіпертермію через 24 год після КД. Частота рецидивів раку у перші 12 міс спостереження в контрольній групі становила  $31,6 \pm 7,54\%$ , дослідній —  $7,7 \pm 5,96\%$ . Частота регіонарних метастазів протягом усього періоду спостереження становила  $34,2 \pm 7,69\%$  у контрольній групі та  $0\%$  у дослідній.

**Ключові слова:** криодеструкція, місцева НВЧ-гіпертермія, протипухлинна ефективність, рак слизової оболонки порожнини рота.

## Cryosurgery with local microwave hyperthermia in oral cavity cancer treatment

V.H. Samedov<sup>1</sup>, V.D. Zakharychev<sup>1</sup>, O.A. Mosyn<sup>2</sup>

<sup>1</sup>National medical academy of postgraduate education named after P.L. Shupyk, Kyiv

<sup>2</sup>National cancer institute, Kyiv

**Summary.** Complex treatment method employing chemo-radiation therapy (CRT), tumor cryodestruction (CD) followed by local microwave hyperthermia in 24 hours was developed and applied at cancer of mucous membrane of oral cavity and tongue. Treatment results comparative analysis was made for two groups of patients. Control group included 38 patients with cancer of mucous membrane of oral cavity and tongue, whose complex treatment included chemo-radiation therapy (CRT) and tumor cryodestruction (CD). In experimental group of 20 analogous patients, local microwave hyperthermia in 24 hours following CD was added to CRT and CD. Cancer relapse rate in first 12 months of follow-up was - in control group  $31.6 \pm 7.54\%$ , in experimental group  $7.7 \pm 5.96\%$ . Regional metastases rate for all observation period was  $34.2 \pm 7.69\%$  in control group and  $0\%$  in experimental group.

**Key words:** cryodestruction, local microwave hyperthermia, antitumor efficiency, cancer of mucous membrane of oral cavity