

ISBN: 978-93-46464-34-5



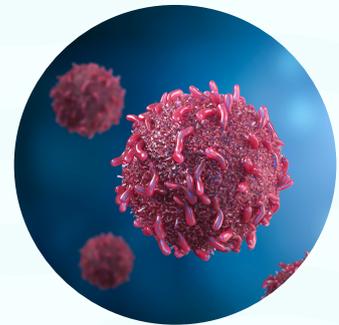
COMPREHENSIVE TREATMENT OF LOCALLY ADVANCED CANCER OF THE TONGUE AND THE FLOOR OF THE ORAL CAVITY

Authors

RIZAEV JASUR ALIMJANOVICH

GANIEV ABDUVAZ ABDULAKHATOVICH

HAZRATOV ALISHER ISAMIDDINOVICH



Published by
Novateur Publication
466, Sadashiv Peth, M.S.India-411030
novateurpublication.org

**Министерство здравоохранения Республики Узбекистан
Самаркандский государственный медицинский университет**

**РИЗАЕВ ЖАСУР АЛИМЖАНОВИЧ
ГАНИЕВ АБДУАВАЗ АБДУЛАХАТОВИЧ
ХАЗРАТОВ АЛИШЕР ИСАМИДДИНОВИЧ**

**КОМПЛЕКСНОЕ ЛЕЧЕНИЕ МЕСТНО -РАСПРОСТРАНЕННОГО
РАКА ЯЗЫКА И ДНА ПОЛОСТИ РТА**

Монография

INDIA- 2023

Комплексное лечение местно -распространенного рака языка и дна полости рта / Монография. Ризаев Ж.А., Ганиев А.А., Хазратов А.И. – INDIA, 2023. 118 стр.

Рецензенты:

Азимов М.И.– доктор медицинских наук, профессор кафедры детской хирургической стоматологии ТашГСИ

Рахимов Н.М.-Доцент кафедры онкологии СамГМУ

В монографии представлены современные данные в диагностике и лечении с оптимизацией тактики ведения пациентов с местно-распространённого рака языка и дна полости рта. Несмотря на большие достижения, все же наблюдаются рецидивы и осложнения, особенно важно, что растет смертность из-за позднего диагностирования и лечения. Они приводят к повторным манипуляциям, неудовлетворительным результатам и ухудшают прогноз.

В монографии описываются причины опухолевых поражений, их классификация, клинические проявления, диагностика в том числе и лечение алгоритм ведения пациентов. На основании анализа собственных клинических наблюдений и литературных сведений о ведение данных пациентов разработан алгоритм мероприятий.

Монография предназначена для онкологов, стоматологов, врачей общего профиля, научных сотрудников, магистров и клинических ординаторов медицинских вузов.

ОГЛАВЛЕНИЕ

| | |
|---|-----------|
| Предисловие | 5 |
| ГЛАВА 1. Диагностика и лечение больных раком органов полости рта. | 7 |
| 1.1. Эпидемиология рака органов полости рта | 7 |
| 1.2. Современные подходы в диагностике и лечении рака органов полости рта. | 9 |
| 1.3. Методы лечения больных раком органов полости рта | 13 |
| 1.3.1 Хирургический метод. | 13 |
| 1.3.2. Лучевая терапия. | 15 |
| 1.3.3. Химиотерапия | 18 |
| 1.4. Роль цитокинов в развитии опухолей | 29 |
| 1.4.1. Значение исследования цитокинов при онкологических процессах. | 31 |
| 1.4.2. Метод определения цитокинов у больных с местно- распространенным раком языка и дна полости рта. | 33 |
| ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ | 35 |
| 2.1. Характеристика клинического материала, методов исследования | и 35 |
| лечения..... | |
| 2.2. Методы исследования. | 39 |
| 2.2.1. Клинические методы | 40 |
| 2.2.2. Гистологическое и цитологическое исследование. | 41 |
| 2.2.3. Определение цитокинов в сыворотке периферической крови и в слюне. | 42 |
| | |
| 2.2.4. Анализ полученных результатов | 43 |
| ГЛАВА 3. ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ РАКОМ ОРГАНОВ ПОЛОСТИ РТА ПО ПРЕДЛАГАЕМОМУ МЕТОДУ..... | 45 |
| 3.1. Методики проведения регионарной внутриартериальной | |

| | |
|--|------------|
| химиотерапии. | 45 |
| 3.2. Методика интраоперационной химиотерапии. | 49 |
| ГЛАВА 4. Результаты лечения с использованием регионарной внутриартериальной и интраоперационной аутоплазмохимиотерапии. | 52 |
| | |
| 4.1. Непосредственные результаты лечения. | 52 |
| 4.2. Клинические наблюдения | 57 |
| 4.3. Ближайшие результаты лечения | 61 |
| 4.4. Динамика показателей цитокинов | 70 |
| ГЛАВА 5. Лечебный патоморфоз опухоли | 76 |
| 5.1. Патоморфоз раковых опухолей до лечения | 76 |
| 5.2. Патоморфоз опухолей после регионарной внутриартериальной химиотерапии. | 79 |
| | |
| ЗАКЛЮЧЕНИЕ | 85 |
| ВЫВОДЫ | 99 |
| ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ | 101 |
| Список литературы | 102 |

Предисловие

Данная монография является результатом научного труда – диссертационной работы для ученой степени доктора философии по медицинским наукам по шифру 14.01.12- онкология.

В монографии детально рассмотрены литературные данные местно-распространённого рака языка и дна полости рта с методами диагностики и лечения. Первая глава монографии посвящена современным аспектам эпидемиологии, лечения больных с данной патологией с подробным литературным обзором данных. Первая глава сама подразделена на 4 подглавы которые также имеют структурные построения.

Во второй главе представлены методы диагностики и лечения, проведенные в ходе собственных исследований в условиях города Самарканд, и состоит из четырех подглав.

Третья глава описывает методики проведения регионарной внутриартериальной химиотерапии и интраоперационной химиотерапии, включает в себя две подглав. В данной главе описаны результаты проведенного исследования, сравниваются показатели групп исследования и приводятся статистически значимые показатели.

Четвертая глава состоит из четырех подглав и описывает лечебно-диагностический алгоритм предложенный и научно обоснованный в ходе исследования. Показано соответствие результатов автора мировым данным, предложена оптимальная тактика лечения и динамика цитокинов.

Пятая глава посвящена патоморфозу опухоли и дан в двух подглавах.

В конце монографии даны выводы по результатам работы и приведены практические рекомендации.

СПИСОК УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

| | |
|--------------------------------|---|
| АЛТ | - аминокислоттрансаминаза |
| АЛХТ- | - аутолимфохимиотерапия |
| ЕКК | - естественные киллерные клетки |
| ИЛ - | - интерлейкин |
| ИЛ-18 | - интерлейкин-18 |
| ИЛ-2 | - интерлейкин-2 |
| ИОЛТ | - интраоперационная лучевая терапия |
| ИПХТ- | - интраоперационная полихимиотерапия |
| ИФН | - интерферон |
| ЛТ | - лучевая терапия |
| ПХТ | - полихимиотерапия |
| РВААПХТ | - регионарная внутриартериальная аутоплазмахимиотерапия |
| СОД | - суммарно очаговая доза |
| СПИ | - стромально – паренхиматозный индекс |
| ФНО-α | - фактор некроза опухолей альфа |
| ХЛТ | - химио - лучевая терапия |

ГЛАВА 1

ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ БОЛЬНЫХ РАКОМ ОРГАНОВ ПОЛОСТИ РТА

1.1. Эпидемиология рака органов полости рта

Проблема диагностики и лечения, больных раком слизистой оболочки органов полости рта остается актуальной в современной онкологии. Эпидемиологические исследования показывают, что на протяжении последних десятилетий во всем мире неуклонно растет заболеваемость и смертность от рака органов полости рта (Чиссов В.И., 2000; Давыдов М.И., Аксель Е.М., 2009; Ang K.K. et.al. 2005).

Ежегодно в мире регистрируется 90 тысяч больных с впервые диагностированными опухолями данной локализации (Holmes JD. et.al., 2010).

Стандартизированный показатель заболеваемости в Европе равен 1,6 на 100 тысяч населения, а в мире этот показатель составляет 1,15 (Ang K.K., et.al., 2005; Holmes JD. et.al., 2010). В России заболеваемость раком полости рта и ротоглотки в 2007 году находилась на уровне 10,4 на 100 тысяч мужского и 2,0 на 100 тысяч женского населения, что позволило занять ей 13-место в структуре заболеваний злокачественными новообразованиями и 2-е место среди опухолей органов головы и шеи, уступая только раку гортани. Прирост стандартизованных показателей заболеваемости при раке полости рта и глотки в 2007 году по сравнению с 2002 годом составил 5,1% у мужчин и 25,0% у женщин. По уровню прироста рак полости рта и ротоглотки занимает 11 место у мужчин и 1 место у женщин.

По данным Ростовского канцеррегистра, абсолютное число больных с впервые диагностированным раком органов полости рта и глотки за период с 1970 по 2004 увеличилось в 2,5 раза. Наиболее высокие показатели заболеваемости населения раком полости рта и глотки отмечены в Мурманской, Орловской, Калужской, Курской, Сахалинский, Камчатский областях, а также в республике Северная Осетия (Трапезников Н.Н., Аксель

Е.М., 2001). В 2003 году в Ростове и Ростовской области в структуре первичной заболеваемости раком данных локализации мужчины составили 80,8%, а женщины -19,0 %.

В целом по стране заболеваемость раком органов полости рта и глотки занимает 2- место среди опухолей органов головы и шеи после рака гортани, то в Ростовской области в 1990 году заболеваемость опухолями этих локализаций сравнилась и составила 6,5 на 100 тысяч населения. С 1995 года заболеваемость постоянно лидирует, занимая 1-е место среди опухолей головы и шеи и 12 место в общей структуре заболеваемости (Светицкий П.В., 2006).

В республике Узбекистан за 2007 показатель заболеваемости раком органов полости рта составил 2,37 на 100 тысяч населения, из которого 53% приходится на мужское население, а 47% - на женское. (Давыдов М.И, Аксель Е.М., 2009).

По данным Всемирной Организации Здравоохранения летальность при раке орофарингеальной зоны в 1993 году занимала 4-е место после рака легкого, желудка и колоректальной зоны, и эта тенденция продолжает сохраняться и в настоящее время (Чиссов В.И. и соавт., 2002; Rai V. et.al., 2010). Показатели смертности населения России от злокачественных новообразований полости рта и ротоглотки в 2007 году составил 8,1 на 100 тысяч населения у мужчин, и 1,1 у женщин. По уровню смертности опухоль данной локализации занимают 7 место у мужчин, и 16-е у женщин. Показатель смертности в течение года с момента установления диагноза злокачественного новообразования полости рта и языка в России остается на протяжении последних 30 лет на уровне 40% (Чиссов В.И. и соавт., 2002; Давыдов М.И, Аксель Е.М., 2009). В Республике Узбекистан показатели смертности от опухолей данной локализации у мужчин составляет 2,8 на 100 тысяч населения (5-6 место по уровню смертности, и 4 место по величине прироста), у женщин этот показатель составляет 1,6 и занимает 7-8 место по уровню смертности и 6-е место - по уровню прироста (Давыдов

М.И, Аксель Е.М., 2009). Это свидетельствует о неудовлетворительных результатах ранней диагностики и лечения данной патологии и может быть обусловлено высоким числом запущенных стадий заболевания (Чиссов В.И. и соавт., 2002; Naikal F.et.al., 2010; Tucci R. et.al., 2010).

В последние десятилетия удельный вес больных злокачественными новообразованиями полости рта и глотки, выставленными уже при наличии метастазов в регионарные лимфатические узлы шеи, составил 50% (Кропотов М.А. и соавт., 1999; Айдарбекова А.А., Любаев В.Л., 2006; Clark J. et.al., 2005; Jerjes W.et.al., 2010). У 70-90% больных раком полости рта и глотки диагноз впервые устанавливается в III – IV стадии заболевания (Карасева В.В. и соавт., 2000; Чиссов и соавт., 2000; Гладилина И.А., Шабанов М.А., 2001; Трапезников Н.Н., Аксель Е.М., 2001).

1.2. Современные подходы диагностики и лечения рака органов полости рта

По данным Ростовского канцеррегистра в 85,3% случаев причиной запущенности является несвоевременное обращение больных за специализированной помощью. Среди причин запущенности немаловажное значение имеют анатомические и клинические особенности рака органов полости рта, обуславливающие длительный бессимптомный период течения болезни при быстром росте опухоли. Это определяет его агрессивность и злокачественность.

Средние показатели пятилетней выживаемости при этих опухолях, без учета детализированной локализации, не превышают для различных клинических стадий 12-40% (Пачес А.И., 1997., Воробьев Ю.Н. и соавт., 2000; Peters L.L., 1996; Pernot M. et al., 1996).

При использовании комбинированного метода лечения рака слизистой оболочки дна полости и глотки пятилетняя выживаемость у больных в I стадии заболевания составляет 60-85%, во II стадии 50-60% (Светицкий П.В., 2006; Sun T.P. et.al., 2010). Намного хуже результаты лечения у больных с III стадией заболевания: пятилетняя выживаемость при

использовании комбинированного и комплексного методов лечения у них составляет не более 10-12% (Рубцов В.Р. и соавт., 1999). П.Ю. Поляков с соавторами (1997) приводит сведения о 3-летней выживаемости в пределах 5,0 – 10,9 % при IV стадии опухоли независимо от методов лечения. Кроме того, наличие пальпируемых лимфатических узлов на шее уменьшает 5 – летнюю выживаемость на половину (Шенталь В.В., 1995; Lefebvre J.L. et al., 1997).

В ВОНЦ (г. Москва) были проведены исследования по изучению тактики лечения и прогноза у больных местно-распространенным раком слизистой оболочки полости рта. Был осуществлен анализ литературы по данной патологии и осуществлены собственные исследования (324 больных). Было задействовано до 160 единиц клинической и лабораторной информации на каждого больного. На основании собственных и литературных наблюдений К.М. Мардалейшвили (1985) выявил комплекс клинических признаков, которые отягощают прогноз и наиболее часто встречаются у больных с III – IV стадиями заболевания. По его мнению, наличие таких признаков как размеры опухоли более 4 см, эндофитный рост, распространение опухоли на 2-3 отдела, болевой синдром, наличие хотя бы одного метастаза размером до 2см, поражение трех и более анатомических областей полости рта. Все это не дает шансов больным прожить более 2-х лет. Выводы данных исследований легли в основу нашего решения проследить выживаемость больных в пределах 18 мес. При этом вычислялись как общая, так и безрецидивная выживаемость.

Следует отметить, что рак полости рта и языка характеризуется быстрым темпом роста, агрессивным течением, ранним лимфогенным и гематогенным метастазированием (Двойрин В.В. и соавт., 1995). Поэтому современные подходы к лечению местно-распространенного рака данной локализации должны включать воздействие, как на первичный очаг, так и зоны регионарного метастазирования с использованием всех известных

видов воздействия на опухоль: хирургического, криодеструкции, лучевого, химиотерапии, а так же комбинированного и комплексного лечения.

До 90% заболевших раком органов полости рта находятся в возрастном интервале от 30 до 60 лет, то есть это пациенты трудоспособного возраста. Подавляющее их число поступают на специализированное лечение в стационары с III – IV стадией заболевания (68,7% всех выявленных больных) (Давыдов М.И, Аксель Е.М., 2009).

Принято считать, что основным методом лечения местно – распространенного рака слизистой оболочки дна полости рта и языка является комбинированный, ведущая роль в котором отводится операции. Ряд авторов на первом этапе лечения рекомендуют лучевую терапию, а затем оперативное вмешательство (Пачес А.И., 1997; Гулидов Н.А., 2000).

Laramore G.E. (2001) в своих исследованиях показал, что 3- и 5-летняя выживаемость при размерах опухоли T3 составляет 27% и 19%, а T4 – 21% и 13% соответственно, а П.Ю. Поляков с соавторами (1996) приводит сведения о 3-летней выживаемости в пределах 5,0 – 10,9% при IV стадии опухоли независимо от методов лечения. Кроме того, наличие пальпируемых лимфатических узлов на шее уменьшает 5-летнюю выживаемость наполовину (Lefebvre J.L. et al., 1997). В 2001 году этот же автор представляет результаты расчета медианы выживаемости у 3714 больных плоскоклеточными опухолями головы и шеи при IV стадии, которая была на уровне 11 месяцев. Если учесть, что процент больных, впервые обратившихся с запущенными формами заболевания, на протяжении последних десятилетий не только не уменьшается, но и имеет тенденцию к росту, составляя в настоящее время 70 - 90%, то становится понятным, что в ближайшее время онкологам придется сталкиваться, в основном, с этой категорией больных. Поэтому поиск новых и совершенствование имеющихся методов лечения при местно-распространенных процессах не утрачивает своей актуальности.

Таким образом, многообразие методов лечения больных, раком полости рта, не позволяет дать однозначные рекомендации по выбору вида лечения и дает возможность для каждого конкретного больного максимально индивидуализировать выбор метода и тактики лечения еще на стадии их планирования. На основании исследований по изучению возможностей прогнозирования исходов плоскоклеточного рака слизистой оболочки полости рта, появления регионарных метастазов и эффективности различных видов противоопухолевого лечения, проведенных в клинике опухолей головы и шеи Всесоюзного онкологического центра АМН в 1979-1983 гг., появилась возможность выбора наиболее оптимального в каждом конкретном случае метода лечения: лучевого, химиолучевого, комбинированного и хирургического (Мардалейшвили К.М., 1985). Этими исследованиями было установлено, что наиболее информативными являются 6 клинических и 5 морфологических критериев.

К клиническим критериям автор относит: форму роста и размеры опухоли, распространенность на другие анатомические части, инфильтрация окружающих тканей, распространенность опухоли за среднюю линию и длительность существования опухоли. Использование принципов индивидуального моделирования тактики лечения больных с T3N0M0 распространенностью процесса позволило улучшить результаты лечения на 16% за счет выбора наиболее адекватного лечения в каждом конкретном случае. При местно-распространенных формах рака значительная часть опухолей оказалась малочувствительной или резистентной к лучевой терапии (Пачес А.И. и соавт., 1997). Индивидуальное прогнозирование позволило выявить больных, которым не была показана лучевая и химиолучевая терапия. Остается спорным вопрос о целесообразности превентивных вмешательств на зонах регионарного метастазирования.

Новый толчок в поиске высокоэффективных методик лечения произошел после открытия чувствительности плоскоклеточных раков

полости рта, языка и глотки к препаратам платины (Горбунова В.А. и соавт., 2001). Большинство последних работ по оптимизации лечения местно-распространенного рака слизистой оболочки органов полости рта посвящено комплексному методу с обязательным использованием различных схем химиотерапии (Воробьев Ю.И. и соавт., 1999; Карасева В.В. и соавт., 2000; Бяшимов А.Я., 2002; Елишев В.Г., 2002; Мудунов А.М., 2002).

С целью достижения лучшего локального эффекта, более высокой частоты объективных ответов и улучшения показателей выживаемости при лечении местно-распространенного рака слизистой оболочки органов полости рта используются все три метода лечения в различной последовательности.

1.3. Методы лечения больных раком органов полости рта

1.3.1. Хирургический метод

Хирургический метод был и остается одним из основных компонентов комбинированного и комплексного лечения местно-распространенного рака органов полости рта. Ряд авторов признают самостоятельное значение хирургического метода при лечении данной категории больных. Так, Любаев В.Л. с соавторами (1990; 1992) считают, что при адекватном объеме операции на первичном опухолевом очаге результаты не зависят от эффективности предшествующих видов лечения, что указывает на самостоятельное значение хирургического метода в лечении плоскоклеточного рака слизистой оболочки полости рта III стадии. Анализируя отдаленные результаты лечения больных раком полости рта и языка в зависимости от вида лечения, Кицманюк З.Д. с соавторами (1988) пришли к выводу, что хирургическое лечение опухолей ротоглотки играет определяющую роль, а включение лучевой терапии в схему лечения не имеет существенных преимуществ в сравнении с хирургическим методом (Стадин Г.И. и соавт., 1988). В последние годы рекомендуется применение

химиолучевой терапии при лечении данной категории больных (Карасева В.В. и соавт., 2000).

В настоящее время можно выделить три основных направления хирургических вмешательств: 1. совершенствование хирургических доступов и выполнение стандартных по объему операций; 2. разработка функционально сохраняющих операций; 3. применение расширенно-комбинированных операций, с проведением этапов реконструкции.

Любое хирургическое вмешательство должно иметь адекватный хирургический доступ, позволяющий точно оценить истинную распространенность опухоли, выполнить радикальное оперативное вмешательство и пластическое возмещение дефекта. Существуют большое количество доступов, осуществляемых через рот с дополнительным рассечением тканей щеки или нижней губы и различными видами остеотомий (срединная, боковая). Применяются подчелюстные доступы с выведением тканей полости рта в рану. Все они имеют ряд недостатков, в связи с чем предлагаются новые варианты хирургического доступа (Попов С.Л., Битюцкий П.Г., 1995; Кропотов М.А., 2002). В РНИОИ разработан и используется способ лечения местно-распространенных форм злокачественных опухолей языка и слизистой оболочки дна полости рта через подчелюстной доступ с подшиванием культи резецированного языка к двубрюшной мышце, что обеспечивает излечения и реабилитацию функций органов полости рта (Светицкий П.В. и соавт., 1999; Исламова Е.Ф., 2001).

С целью уменьшения функциональных нарушений и тяжести течения послеоперационного периода, активно разрабатываются методы функционально-сохраняющих операций и показания к ним. К функционально-сохраняющим следует относить операции, производимые в пределах одной анатомической области полости рта, не приводящие к функциональным и косметическим нарушениям и не требующие дополнительных хирургических или ортопедических пособий (Любаев В.Л., 1990).

Предварительное проведение консервативных методов лечения позволило расширить показания к органосохранным операциям без уменьшения объема последующего хирургического вмешательства (Laramore G.E. et al., 2001).

Однако данный подход неприемлем без реконструктивно-пластического этапа. Наносимые при расширенно-комбинированных операциях дефекты носят подчас калечащий характер, при которых необходимо стремиться к реконструкции удаленных тканей. Проведение расширенно - комбинированных операций – сложный двухкомпонентный процесс, складывающийся из удаления опухоли, для чего могут привлекаться специалисты различного профиля (челюстно-лицевые хирурги, нейрохирурги, офтальмологи), и реконструктивного этапа, который может быть одномоментным и отсроченным.

Проблема полноценной реконструкции орофарингиальной зоны посвящено большое количество публикаций (Матякин Е.Г., 1997; Вавилов В.Н. и соавт., 1998; Решетов И.В., 2003; Светицкий П.В. и соавт., 2006). Существуют методы орофарингопластики с использованием пластического материала из покровных тканей, включающих кожу (Аржанцев П.З., Александров Н.М., 1997; Матякин Е.Г., 1997; Иванов В.М., 2002). Ряд авторов рекомендуют применение лоскутов из покровных тканей лишь при пластике незначительных по размеру дефектов полости рта и глотки (Матякин Е.Г., 1997; Pasnikowski T. et al., 1990; Keidan R.D., 1992).

Таким образом, хирургическое лечение является важным компонентом в комплексном лечении местно-распространенного рака органов полости рта. Обоснованное применение органосохранных и расширенно-комбинированных операций с реконструктивно-пластическим этапом позволяет провести радикальное лечение таким больным с минимальными косметическими и функциональными дефектами.

1.3.2. Лучевая терапия

Лучевая терапия (ЛТ) является одним из основных компонентов лечения больных местно-распространенным раком органов полости рта (Поляков П.Ю. и соавт., 1996; Мак-Креггар S. et al., 1995). По данным Чиссов В.И. и соавт. (1999) у 58% больных она используется как самостоятельный метод лечения. Согласно заключению экспертов ВОЗ, успех ЛТ примерно на 50% зависит от радиочувствительности опухоли, на 25% - от аппаратного оснащения, на 25% - от выбора рационального плана лечения и точности его воспроизведения от сеанса к сеансу. На основе представлений об особенностях реакции опухоли и окружающих нормальных тканей на радиационное воздействие в настоящее время продолжают разрабатываться и совершенствоваться способы повышения эффективности противоопухолевого воздействия ионизирующих излучений. При облучении главной целью является расширение радиотерапевтического интервала, то есть максимального разрушения опухоли с минимальным повреждением прилежащих тканей (Бойко А.В. и соавт., 1995).

Харченко В.П. и соавт. (1999), анализируя как непосредственные результаты, так и 5-летнюю выживаемость, показали, что эффективность стандартной ЛТ (СОД 65-70 Гр) при местно-распространенном раке органов полости рта как самостоятельного метода лечения оказалась неудовлетворительной и рекомендовали использовать ХЛТ, что увеличивает эффективность лечения и безрецидивный период.

Кроме стандартного фракционирования, когда ежедневно к опухоли подводится доза в 1,8-2,0 Гр 5 раз в неделю до общей дозы 65-70 Гр за 6,5-7 недель (Ang К.К., 2005), наиболее перспективными способами радиомодификации являются нетрадиционные режимы её фракционирования. Это гиперфракционное облучение, квазигиперфракционирование и режим ускоренного фракционирования дозы (Ang К.К., 2005).

Для расширения возможностей комбинированного метода лечения больных местно-распространенным раком органов полости рта был разработан и применяется новый метод лучевого воздействия – итраоперационная ЛТ (ИОЛТ). Применение ИОЛТ позволяет увеличить очаговую дозу непосредственно в области очага-мишени, где наиболее всего вероятен риск развития рецидива (Adelstein D.J. et al., 1986). Исследования по применению ИОЛТ в комбинированном лечении местно-распространенных опухолей слизистой оболочки органов полости рта и ротоглотки, проведенные в НИИ онкологии Томского Научного Центра РАМН, показали повышение эффективности комбинированного лечения с использованием ИОЛТ на 16-18% по сравнению с традиционным методом (Попович В.И. и соавт., 1999).

Другим известным методом лучевого воздействия на первичную опухоль является внутритканевая лучевая терапия (ВТЛТ) (Замятин О.А. и соавт., 1995; Медведев В.С., 1997; Медведев В.С. и соавт., 1999). ВТЛТ в силу присущих физико-технических особенностей позволяет сконцентрировать в зоне опухолевого роста полости рта, достаточно высокие терапевтические дозы при одновременном сохранении жизнеспособности соседних здоровых тканей. При злокачественных опухолях слизистой оболочки полости рта лечение не ограничивается только облучением, поскольку в зону воздействия должны входить не только первичный очаг, но и области потенциального распространения микрометастазов и регионарного метастазирования.

С учетом анатомических и онкологических особенностей злокачественных опухолей слизистой полости рта, группой авторов (Замятин О.А. и соавт., 1995; Харченко В.П. и соавт., 1999) была разработана «3-этажная» методика лечения с дифференцированным пространственно-временным подведением доз от дистанционной, так и внутритканевой ЛТ, составляющих единый комплекс. Полученные результаты лечения позволили авторам сделать выводы о том, что ВТЛТ в

рамках «3-этажной» методики является радикальным методом лечения рака языка и слизистой оболочки дна полости рта по эффективности не уступающим хирургическим вмешательствам, а по органосохраняющим показателям, не имеющим себе равных. Эта методика показана при всех стадиях рака языка и слизистой оболочки дна полости рта, допускающих технические решения физико-дозиметрической задачи, и может быть использована для повторного лечения при рецидивах и метастазах в регионарных областях (Замятин О.А. и соавт., 1995).

Таким образом, на основании литературных данных можно утверждать что, ЛТ является обязательным компонентом комплексного лечения больных местно-распространенным раком слизистой оболочки органов полости рта. Выбор режима ЛТ, целесообразность применения радиомодификаторов и сочетания ЛТ с лекарственным лечением определяется клинической ситуацией в каждом конкретном случае.

1.3.3. Химиотерапия

Положительные результаты лечения больных раком полости рта отмечаются в основном при ограниченном опухолевом процессе, тогда как при распространенном не столь удовлетворительного. Смертность при распространенном раке остается на высоком уровне. К сожалению, за врачебной специализированной помощью основное количество больных (70-80%) обращается при запущенных формах рака полости рта (Пачес А.И.,1997., Соловьев М.М., 2003).

Основа успеха современной онкологической помощи без применения калечащих операций лежит в поиске эффективного использования консервативного лечения и в первую очередь химиотерапии. В настоящее время клиницисты располагают большим разнообразием противоопухолевых препаратов, которые с определенным успехом применяется при лечении злокачественных опухолей различных локализаций. Применение традиционной системной химиотерапии при

злокачественных опухолях головы и шеи, к сожалению, в ряде случаев приводит к регрессии опухоли с непродолжительным периодом ремиссии.

Противоопухолевая химиотерапия используется как компонент комплексной терапии, либо в виде самостоятельного метода лечения (Al-Sarraf M. et al, 1987; Armand J.P. et al. 1999; Pignon J.P. et al., 1999). По данным Н.И Переводчиковой (1993), химиотерапия при злокачественных опухолях головы и шеи показана больным с распространенными опухолями, имеющими метастазы и рецидивы, при неоперабельных или нерадикально удаленных опухолях, а также в тех случаях, когда лучевая терапия не дает позитивного эффекта (Jeremic B. et al, 1997; Nordmark M. et al., 1999).

Включение в план лечения предоперационной полихимиотерапии местно-распространенного рака органов полости рта позволило в большинстве случаев повысить эффективность комплексного лечения путем облегчения условий для выполнения радикальных операций (Бяхов М.Ю и соавт., 2000; Карасева В.В. и соавт., 2000; Kawahara M., 1995; Nordmark M. et al., 1999).

Целью неоадьювантной химиотерапии является уменьшение размеров первичной опухоли и регионарных метастазов, а также воспалительных изменений и, как следствие, улучшение общего состояния больных (Schuller D/E.,1998; Jeremic B., et al., 1999). Обоснованность проведения неоадьювантной химиотерапии, предшествующей любому другому методу лечения этого контингента больных, обусловлено: лучшим проникновением цитостатиков в неповрежденную опухоль; уменьшением массы опухоли, позволяющим сократить объем операции или лучевой терапии; определением чувствительности опухоли к используемым химиопрепаратам для последующего рационального назначения полихимиотерапии.

К настоящему времени при химиотерапии клинике лечения больных опухолями головы и шеи подтверждена эффективность применения

метотрексата, блеомицина, цисплатина и 5-фторурацила (Бяхов М.Ю. и соавт., 2000; Bachaud J. et al, 1991; Taylor S.G. et al, 1994). По рекомендации (Carcia Carbonero I., 1997), целесообразно введение цисплатина $100\text{мг}/\text{м}^2$ в первый день и 5 – фторурацил по $1000\text{ мг}/\text{м}^2$ с 2 по 6 день и ее модификация, предусматривающая назначение цисплатина в дозе $100\text{мг}/\text{м}^2$ в первый день и 5 – фторурацила по $300\text{ мг}/\text{м}^2$ с 2 по 20 день, это позволяет достичь полной непосредственной регрессии у 18,7% пациентов и частичной у 52,9 % больных, общий процент токсических осложнений при использовании этой схемы составил 88,2. Схема предложенная Bachaud J, et al. (1991), предусматривает введение цисплатина $100\text{мг}/\text{м}^2$ в 1и8 дни, блеомицина $60\text{мг}/\text{м}^2$ в 1и8 дни и 5- фторурацил по $1000\text{ мг}/\text{м}^2$ с 2 по 6 дни. Она продемонстрировала эффективность в 83% наблюдениях. Авторы указывают, что проведение этой схемы лечения предусматривает серьезный контроль за изменениями периферической крови для коррекции возникающих осложнений, которые в виде нейтропении отмечены в 85% наблюдений.

Использования регионарной ХТ при лечении злокачественных новообразований головы и шеи, проведенной В.В. Шенталем (1987) показало, что эффективность внутриартериальной химиотерапии зависит от ряда факторов, среди которых главным являются:

- 1) величина опухолевого поражения;
- 2) предшествующее лучевое или хирургическое лечение (так как изменение кровоснабжения опухоли ухудшает результаты);
- 3) наличие выраженного сопутствующего воспалительного процесса в пораженной области;
- 4) методика катетеризации артериальных сосудов, с выбором химиотерапевтических препаратов, их доз и режимов введения.

Перечисленные факторы, влияющие на эффективность химиотерапии, должны учитываться при определении показаний и противопоказаний к использованию данного метода лечения (Любаев В.Л.,1996).

Эти обстоятельства послужили основанием для разработки регионарной внутриартериальной ХТ в лечении злокачественных новообразований. При внутриартериальном регионарном введении химиопрепарата к опухоли подводились значительно большие дозы лекарства, чем при внутривенном введении. Вместе с тем, в общем кровотоке концентрация препарата была меньше. Таким образом, регионарная внутриартериальная ХТ решала две проблемы: с одной стороны в опухоли достигалась большая доза цитостатика, а с другой, число системных побочных осложнений уменьшалось.

Начиная с 1950 года, Клопп и соавт. впервые использовали введение противоопухолевых препаратов в артерию, которая снабжает кровью область расположения злокачественной опухоли. До сегодняшних дней метод регионарной внутриартериальной ХТ не потерял своей актуальности и продолжает совершенствоваться (Бронштейн Б.Л., 1964; Чойнзонов Е.П., 1988; Гаспарян С.А. и соавт., 1970; Бычков А.Б., 1993; Ядгарова Н.С., 1986; Ходжаев В.Г., 1996).

В настоящее время широко используются методы катетеризации регионарного сосуда с применением различных схем и доз химиопрепаратов. Для потенцирования эффекта регионарной внутриартериальной химиотерапии применяются локальная СВЧ-гипертермия в самостоятельном варианте и в условиях ингибирования кровотока. Вводятся химиопрепараты на аутолимфе, адекватная ХТ после определения индивидуальной чувствительности опухоли к цитостатикам (Кисличко А.Г. и соавт., 1996; Светицкий П.В., 1996; Пустовая И.В., 1999; Альникин А.Б., 2001).

Первые работы по применению регионарной химиотерапии при опухолях головы и шеи были проведены Б.Л. Бронштейном и В.Г. Ходжаевым (1963), показавшие высокую эффективность данного метода.

В.Г. Ходжаев (1974) применял регионарную полихимиотерапию при лечении запущенных форм рака органов полости рта и получил

непосредственный лечебный эффект в 72% случаев. В последующем больному производилась операция или подключалась лучевая терапия.

Авторы считают, что предпочтительнее проводить химиотерапию и облучение не одновременно, а последовательно, потому что после поглощенной дозы радиации в 22 Гр у многих больных наблюдался сливной эпителиит, из-за чего приходилось прерывать лечение.

Для повышения эффективности воздействия химиопрепаратов и уменьшение частоты и тяжести побочных токсических явлений наиболее приемлемым следует считать метод регионарного внутриартериального введения лекарственных препаратов (Гаспарян С.А., 1992; Бычков А.Б., 1993). Были проведены исследования (Пачес А.И. и соавт., 1997; Simunek A. et al, 1993), подтверждающие повышенное накопление химиопрепарата меченного изотопом при регионарном внутриартериальном введении в наружную сонную артерию или ее ветви. По сведениям ряда авторов (Скворцов И.М., 1996; Simunek A. et al., 1993; Suba Z., Szabo G., 1993), регионарное внутриартериальное введение одного или комбинации нескольких химиопрепаратов позволяет в 31,5% добиться регрессии опухоли более чем на 50% (Ядгарова Н.С., 1986).

Методы регионарной внутриартериальной ХТ при лечении опухолей головы и шеи широко применялся в РНИОИ Гозуловым И.Г. (1988). После определения индивидуальной чувствительности опухоли к химиопрепаратам применил регионарную внутриартериальную ХТ при комплексном лечении злокачественных опухолей полости носа и околоносовых пазух. Бирина Л.М. (1982), после определения степени васкуляризации инфузируемой зоны, применяла регионарную внутриартериальную ХТ при лечении рака гортани. При этом у 72,5% больных с хорошо выраженной васкуляризацией, после химиолучевого лечения отмечена регрессия опухоли больше чем на 50%, а в группе со сниженной васкуляризацией зоны патологического процесса, регрессия опухоли больше чем на 50% была отмечена только у 38,9% больных. В 1999

году Пустовая И.В. использовала способ лечения местно-распространенного рака слизистой оболочки органов полости рта и ротоглотки с предоперационной регионарной внутриартериальной ХТ, дистанционной γ -терапии и локальной СВЧ - гипертермии на фоне ингибирования опухолевого кровотока. После проведенного лечения в половине случаев при морфологическом исследовании опухоли была отмечена IV степень повреждения. При этом продолжительность безрецидивного периода удалось увеличить до 11,0 месяцев, тогда как при традиционном лечении она составляла лишь 5,75 месяцев. Средняя продолжительность жизни больных составляла 21,7 месяцев, тогда как при традиционном методе - 11,5 месяцев. А.Б. Альникиным (2001) в комплексном лечении местно-распространенного рака слизистой оболочки органов полости рта и ротоглотки был применен метод внутриартериальной аутолимфохимиотерапии (АЛХТ), позволивший улучшить непосредственные результаты ХТ. Полная регрессия опухоли по данным автора составила 14,9%. Случаев прогрессирования заболевания отмечено не было, тогда как в группе больных, получивших традиционное лечение, полную регрессию опухоли удалось получить лишь в 3,8% случаях.

Естественно, что внутриартериальная регионарная химиотерапия, как и любой другой вид лечения имеет свои недостатки: такие как определенные сложности осуществления катетеризации регионарного сосуда наблюдаемые при метастатическом поражении регионарных шейных лимфатических узлов, при незапланированном удалении катетера и в ряде других случаев. На опухоль химиопрепаратами. Geddes A.S. (2000) считает, что ко времени начала лечения у большинства больных опухолевые клетки выходят за пределы региона первичной опухоли, что немаловажно для насыщения региона цитостатиками, именно способом их регионарного введения

Одним из перспективных путей и повышения эффективности лекарственных препаратов и снижения токсичности является использование

для их транспортировки в организме переносчиков отвечающих оптимальным требованиям химиотерапии (Сидоренко Ю.С., 1998, 2002; Скороход А.А. и соавт., 1999). Среди основных являются достижение высокой концентрации цитостатиков в опухоли, лимфатических коллекторах и регионарных лимфатических узлах, что обеспечивает профилактику лимфогенного метастазирования. Необходимым условиям являются пролонгированное пребывание препарата в зоне опухоли, что элиминирует микрометастазы и предотвращает рецидивирование процесса. Необходимо уменьшение концентрации химиопрепаратов в крови и других органах, что позволяет снизить их токсичность.

Следует отметить, что при осуществлении регионарной химиотерапии наиболее выраженный терапевтический эффект достигается в случаях, когда опухоль находится в зоне кровоснабжения артерии, через которую вводится противоопухолевый препарат. Искусственно создавая условия относительно замкнутого кровообращения, мы осуществляем максимальную концентрацию цитостатического препарата в опухоли и окружающих ее тканях. Эта ситуация легла в основу применяемого нами метода химиотерапии. Для каждой локализации опухоли разработанная методика катетеризации различна и поэтому мы считаем, необходимым, изложить эти особенности. В отделение опухолей головы и шеи НИИОиР МЗ УзССР была использована усовершенствованная методика катетеризации наружной сонной артерии (рац. Предложение №26 от 06.02.1979г.), которая будет изложена ниже.

Для реализации данных требований задач в качестве носителей химиопрепаратов было предложено использовать синтетические и природные органические полимерные носители (Вайнштейн Э.Ф., Лившиц В.С., 1987; Чиссов В.И и соавт., 1988, 1990; Дудниченко А.С., Краснопольский Ю.М., 2000). Были разработаны принципиально новые формы лекарственных средств – макромолекулярные терапевтические системы, в которых активное начало не связано с полимерным носителем.

Такие системы имеют макро размеры, помещение их в полости организма или имплантация вблизи органа-мишени обеспечивает непрерывное контролируемое высвобождение активного химиопрепарата (Плате Н.А., Васильев А.Е., 1980).

Особый интерес вызывает использование компонентов естественных сред организма человека в качестве переносчиков лекарственных препаратов. Munerati et al. (1994) сообщают об эффективности использования макрофагов, нагруженных химиопрепаратом, как носителей противоопухолевых лекарств. При эндолимфатической химиотерапии носителями противоопухолевых препаратов являются ингредиенты лимфы, в частности лимфоциты (Сидоренко Ю.С., 1998). Многочисленные работы посвящены успешному применению нагруженных антрациклиновыми антибиотиками эритроцитов при лечении злокачественных новообразований (Куликова Е.В. и соавт., 1998; Mahterne С.М. et al., 1994).

В настоящее время активно развивается новое направление в лечении злокачественных опухолей – гемокомпонентная экстракорпоральная фармакотерапия, предусматривающая реинфузию клеток крови после их искусственного депонирования *in vitro* с лекарственными средствами для изменения свойств крови и направленного транспорта препаратов к органам-мишеням (Сидоренко Ю.С., 2002) Академиком РАН и РАМН Сидоренко Ю.С. разработаны методы аутогемохимиотерпии, аутоплазмохимиотерапии, аутоэритротромболекохимиотерапии, аутолимфохимиотерапии, аутомиело-химиотерапии и другие. Данные методы химиотерапии отличает высокая противоопухолевая эффективность и низкая токсичность для организма больных. Проведенные исследования показали, что переносчиками химиопрепаратов при аутотромболекохимиотерапии являются эритроциты (Попова И.Л., 1999), при аутоплазмохимиотерапии – альбумин (Владимирова Л.Ю., 2000), при аутогемохимиотерапии – эритроциты и альбумин (Сидоренко Ю.С., 2002).

Результаты экспериментальных исследований показали, что аутобиосферы организма являются уникальными биорастворителями химиопрепаратов, модулирующими их основные свойства. Связывание химиопрепарата с различными компонентами крови во время их совместной инкубации изменяет судьбу химиопрепарата в организме. Имеются сообщения о том, что сами эритроциты могут быть причиной нестабильности химиопрепаратов (Wattanatorn et al., 1997). Вместе с тем найдено, что плазма крови и сыворотный альбумин человека, исследованные в статистических и динамических условиях, имитирующих инфузию препаратов, напротив, не изменяют физико-химических свойств препаратов (Rubino et al., 1997).

Предложенный и апробированный в ФГУ «РНИОИ Росмедтехнологий» ряд оригинальных методов введения химиопрепаратов на биологических средах цитостатиков почти не сопровождается общетоксическими проявлениями, не приводит к выраженной лейкопении, позволяет проводить лечение в полных дозах, а также обладает иммуностимулирующим действием (Сидоренко Ю.С. и соавт., 1999, 2000; Долматова О.К., 1995; Лазутин Ю.Н., 1996; Малейко М.Л., 1998; Орловская Л.А. и соавт., 2000; Владимирова Л.Ю., 2000, 2005; Зинькович С.А., 2005).

Влияние интраоперационной химиотерапии на аутосредах организма на уровень эндогенной интоксикации по показателям индексов интоксикации, характер и структуру общих неспецифических адаптационных реакций организма изучила в своей работе Н.В.Солдаткина (2006). Исследования показали, что интраоперационная химиотерапия на аутосредах организма не только не усугубляет эндогенную интоксикацию, а напротив обладает некоторым дезинтоксикационным эффектом. Применение интраоперационной химиотерапии на аутосредах хозяина оказало положительное воздействие. Интраоперационная химиотерапия на аутосредах организма способствует сохранению значений индекса сдвига лейкоцитов на исходном уровне в послеоперационном периоде, что

свидетельствует о благоприятном влиянии реинфузии аутосред организма во время операции на течение послеоперационного периода. Показатели индекса соотношения нейтрофилов и лимфоцитов свидетельствуют о том, что применение интраоперационной химиотерапии на аутосредах организма уменьшает выраженность проявлений иммунодефицита в раннем послеоперационном периоде с последующей стимуляцией иммунной системы.

Как показали исследования при интраоперационном внутритканевом введении химиопрепарата на аутоплазме, обеспечивается поддержание его максимальной концентрации в течение часа после введения, с последующим снижением и исчезновением из места введения и сыворотки крови через 3 часа. Показано, что максимальная концентрация химиопрепарата в месте внутритканевого введения зависит от величины связываемой части химиопрепарата компонентами крови во время инкубации, а продолжительность депонирования химиопрепарата зависит от связывания с конкретными компонентами крови. Так, резорбция связанного с альбумином химиопрепарата из места введения будет происходить быстрее, чем связанного с клетками крови (в частности, с лимфоцитами), что и определяет продолжительность депонирования химиопрепарата в месте введения.

Депонирование химиопрепарата, введенного на аутосредах организма, в месте введения создает и поддерживает эффективную концентрацию лекарственного вещества в течение достаточного промежутка времени в месте его полезного действия. В тоже время это не наблюдается с интактными тканями, что выполняет одну из важнейших задач химиотерапии – повышение избирательности и эффективности противоопухолевого лечения.

В исследованиях на лабораторных животных было показано, что аутоплазма является депонирующим агентом для внутритканевого введения цитостатиков, модулирующими основные противоопухолевые и

токсические свойства химиопрепаратов. Именно после внутритканевого введения инкубированного с аутоплазмой химиопрепарата концентрация его в месте введения наибольшая. Связывание химиопрепарата с белками плазмы во время инкубации с плазмой обеспечивает депонирование химиопрепарата в месте его внутритканевого введения. Создание депо химиопрепарата во время операции в ложе удаленной опухоли позволяет снизить вероятность возникновения местного рецидива опухоли (Солдаткина Н.В., 2006).

Депонирование химиопрепарата, связанного с клетками и белками крови, в месте введения и воздействие на, возможно, рассеянные во время операции опухолевые клетки является одним из механизмов лечебного действия внутритканевой химиотерапии на аутосредах организма.

Полагаем, что другой механизм связан с влиянием на так называемое «опухолевое поле». Согласно концепции Ивашкина В.Т и соавт. (1987) «опухолевое поле» рассматривается как «тканевой регион, пространственно окружающий злокачественную опухоль, не имеющий морфологических признаков злокачественной перестройки, не обладающий определенными биохимическими признаками, присущими злокачественной опухоли». Считается, что изменения показателей метаболизма в этом регионе происходят значительно быстрее и интенсивнее, чем в отдаленных от опухоли частях организма. Этому способствует комплекс неслучайных обстоятельств и, прежде всего, опухолевой ангиогенез, как необходимое условие для поддержания в периферийных клетках опухоли прооксидантного состояния, ее развития вдоль заранее подготовленных сосудистых путей метастазирования отдельных опухолевых клеток (Любаев Б.Н., 2003).

Воздействие местной химиотерапии на аутосредах организма на «опухолевое поле» складывается из воздействия собственно аутосреды организма и связанного компонентами крови химиопрепарата.

Была выявлена способность аутокрови, перелитой из сосудистого русла в ткани, стимулировать регенераторные процессы, укреплять защитные силы организма и оказывать противовоспалительное действие (Русаков В.И., 1953). Положительным влиянием на состояние тканей организма обладают и компоненты крови, например аутоплазма (Скрипниченко О.В., 2005).

О нормализации биохимических процессов в «опухолевом поле» посредством интраоперационной химиотерапии на аутосредах организма сообщает Емельянова Л.Э. (2006), обнаружившая перестройку свободно радикальных процессов, нормализацию уровня содержания витаминов А и Е в периферической зоне опухоли.

Таким образом, анализ данных литературы выявляет многогранное лечебное воздействие внутритканевой химиотерапии на аутосредах организма на ткань, окружающую опухоль. Описанные свойства введенных на аутосредах химиопрепаратов в условиях их применения во время операции по поводу злокачественной опухоли блокируют основные пути интраоперационного рассеивания опухолевых клеток. Длительное пребывание химиопрепарата в высокой концентрации в кровеносном русле обеспечивает профилактику гематогенного метастазирования. Пролонгированное пребывание в зоне опухоли элиминирует опухолевые клетки и предотвращает рецидивирование злокачественного процесса. Все это позволяет считать, что введение химиопрепаратов на аутосредах организма во время операции позволит повысить эффективность противоопухолевого лечения рака полости рта.

1.4. Роль цитокинов в развитии опухолей

1.4.1. Значение исследования цитокинов при онкологических процессах

Идея существования иммунологического надзора за развитием опухолей возникла еще в первой половине 20 века и впоследствии получила

бурное развитие в результате проведения экспериментов по отторжению индуцированных опухолей у мышей. Было показано, что иммунная система млекопитающих может быть активирована растущей опухолью и генерировать иммунный ответ, контролирующей рост опухоли. Опухоли у человека обычно имеют очень низкую антигенность в силу минимальных отличий антигенов опухолевых и нормальных клеток.

Благодаря исследованиям последних лет стало очевидно, что цитокины являются медиаторами сложных взаимоотношений между иммунной системой организма и растущей опухолью. С одной стороны, цитокины принимают участие в активации противоопухолевого иммунитета, направленного на лизис опухолевых клеток, с другой стороны, цитокины синтезируются опухолевыми клетками, участвуют в прогрессии и метастазировании опухолей.

Наступил период осознания неоспоримой важности в клинической деятельности врача проблемы цитокинов. Патогенез и диагностика онкологических заболеваний, а также терапия и прогнозирование результатов лечения не могут развиваться без знания роли комплекса цитокинов. На сегодняшний день цитокины могут быть выделены в новую самостоятельную систему регуляции основных функций организма, существующую наряду с нервной и эндокринной системами регуляции и связанную в первую очередь с поддержанием гомеостаза при внедрении патогенов и нарушении целостности тканей (Возианов А.Ф. и соавт., 1998; Ветра Я.Я. и соавт., 2000; Витковский Ю.А., 2001; Умарова А.А., 2008).

Прогрессия появляющихся в организме опухолевых клеток и формирование опухоли, способной к нелимитированному самоподдержанию, индукции неоангиогенеза и инвазии в другие органы, зависит не только от самой изменившейся клетки, но и от состояния окружающих тканей. Известно, что хроническое воспаление в шейке матки, толстом кишечнике, печени, слизистой желудка, коже и других органах служит предрасполагающим фактором для развития рака, хотя с точки

зрения существования иммунологического надзора такое воспаление должно вести к активации иммунологических механизмов отторжения возникающих опухолей в самом начале их развития. Однако при подобной активации иммунной системы происходит хронический локальный синтез целого ряда цитокинов, обладающих пролиферативными, ангиогенными, хемотактическими и другими свойствами (Умарова А.А., 2006; Barlett N et.al., 2004, Arpino G. et.al., 2007; Asford C. et.al., 2007). Цитокины, которые продуцируются макрофагами и Т-лимфоцитами, в норме регулирующих пролиферацию костномозговых предшественников и дифференцировку моноцитов/макрофагов и их производных, также могут способствовать развитию ряда опухолей.

Среди противовоспалительных цитокинов, синтезируемых в тканях при развитии хронического воспаления, главными являются члены семейства интерлейкинов-1 (ИЛ-1), семейства интерлейкинов-6 (ИЛ-6) и фактор некроза опухолей (ФНО). Вследствие своих плеiotропных свойств и стимуляции практически всех сторон развития воспалительной, реакции эти цитокины могут иметь важное значение в инициации роста опухолей. ИЛ-1 и ФНО обладают синергичным влиянием на пролиферацию клеток и усиливают карциногенез. Выполненные исследования показали, что цитокины могут выступать в роли ростовых факторов для трансформированных в тканях клеток. Более того, иногда при их отсутствии в организме, опухоли не развиваются. Противовоспалительные цитокины могут не только усиливать рост, но и стимулировать метастазирование опухолевых клеток.

Развиваясь опухоль нуждается в четырех основных составляющих своей прогрессии: факторов роста для пролиферации; ремоделировании окружающих тканей для инвазивного роста; ангиогенных и хемотактических факторов для роста новых, питающих тканей опухоли сосудов и блокирования воздействия иммунной системы. Все это практически полностью осуществляется синтезом различных цитокинов

самими опухолевыми клетками и привлеченными в зону роста опухоли лейкоцитами и другими клетками (Дранник Г.Н., 2003, Bergella A.M.et.al., 1998; Banchereau J. et.al., 2003, Chuthapisith S., et.al., 2007, Ciardiello F. et.al., 2001).

Интерлейкин-2 (ИЛ-2)

Клетками-мишенями для действия ИЛ-2 служат Т- и В-лимфоциты, НК-клетки, моноциты и тканевые макрофагоподобные клетки, например олигодендроциты. Основой биологического эффекта ИЛ-2, благодаря которому он получил название ростового фактора лимфоцитов, заключается в стимуляции пролиферации всех перечисленных клеточных типов. ИЛ-2 стимулирует клеточное деление как Т-лимфоцитов хелперов, синтезирующих его в ответ на антигенную стимуляцию, так и Т-лимфоцитов киллеров, действуя по аутокринному и по паракринному типу. Кроме того, ИЛ-2 вызывает функциональную активацию всех перечисленных клеток, в каждом случае направленную на выполнение их главных функций в защитных реакциях организма.

Интерлейкин-18 (ИЛ-18)

ИЛ-18 – негликозилированный полипептид, у которого нет классической сигнальной последовательности. ИЛ-18 синтезируется в виде неактивного пропептида с массой 24 кДа. ИЛ-18, также известный как ИФН- γ -индуцирующий фактор, первично был охарактеризован как потенциальный индуктор синтеза ИФН- γ Т и ЕКК (Возианов А.Ф. и соавт., 1994, Кадагидзе З.Г., 1994, Камалов З.С. и соавт., 2000, Gilliet M. et.al., 2002). Сам ИЛ-18 индуцируется стрессовыми сигналами (нейрогенными или бактериального происхождения). Считается, что индуцированное стрессом высвобождение ИЛ-18 может вести к усилению цикла ИФН- γ /ИЛ-18: вслед за первой волной образования ИФН- γ лимфоцитами, индуцированного ИЛ-18, вновь синтезированный ИФН- γ , в свою очередь, стимулирует моноциты/макрофаги, что ведет к увеличению их активности (Камалов З.С. и соавт., 2000). ИЛ-18 не только стимулирует синтез ИФН- γ ,

но и модулирует его функциональную активность (Нестерова И.В. и соавт., 2000, Daing Y., Lee J.F. et.al., 2006). Показано, что экспрессия Fas-лиганда CD4 + - Th 1 и ЕКК также происходит под влиянием ИЛ-18 (Kroger A. et.al., 2007). С другой стороны, показано, что ИФН- γ участвует в активации экспрессии самого Fas.

Таким образом, можно сделать вывод, что ИЛ-18 самостоятельно (FasL) или посредством ИФН- γ (Fas) стимулирует инициализацию процессов апоптоза. ИЛ-18, подобно ИЛ-1, осуществляет связь между иммунной, эндокринной и нервной системами (Нестерова И.В. и соавт., 2000; Махов В.А., 2004, Якушенко Е.В. и соавт., 2004;). ИЛ-18 экспрессируется различными органами и тканями, включая поджелудочную железу, скелетную мышцу, кожу и почку (Нестерова И.В.и соавт.,2000, Daing Y. et.al., 2006). Активированный ИЛ-18 нарабатывается в тканях при различных патологических состояниях.

Обоснованием того, что в нашем исследовании из большого количества существующих цитокинов, наш выбор остановился на ИЛ-2 и ИЛ-18 является то, что ИЛ-2 является цитокином, принимающим непосредственное участие в реализации механизмов противоопухолевой защиты, и что еще не маловажно, ИЛ-2 усиливая пролиферацию лимфоцитов с одной стороны, т.е. стимулируя клеточное звено иммунитета, с другой блокирует развитие самой опухолевой клетки. ИЛ-18, самостоятельно (FasL) или посредством ИФН- γ (Fas) стимулирует инициализацию процессов апоптоза, а также ИЛ-18, подобно ИЛ-1, осуществляет связь между иммунной, эндокринной и нервной системами, что обеспечивает более полный ответ со стороны организма на развивающийся пролиферативный процесс. Самым важным свойством ИЛ-18 является то, что он индуцирует синтез ИФН- γ , механизм действия которого связан с активацией специфического противоопухолевого иммунитета (усиление экспрессии антигенов гистосовместимости на опухолевых клетках, т.е. по сути повышение иммуногенности опухоли и

лизиса Т-киллерами), а также с усилением лизиса опухолей НК-клетками, т.е. происходит стимуляция гуморального звена иммунитета (Street S. et al., 2002).

Поэтому цитокины и их рецепторы являются объектом пристального внимания не только как маркеры активности протекающего пролиферативного процесса, но и как объект изучения на предмет возможного появления новых подходов к терапии рака.

1.4.2. Метод определения цитокинов у больных с местно-распространенным раком языка и дна полости рта

В последние десятилетия возрос интерес исследователей к изучению свойств слюнного секрета человека (Носков В.Б., 2008). Это связано не только с бурным развитием аналитической техники, но и с растущим интересом к уникальным свойствам слюны и диагностическим возможностям, связанным с ней. Особенности настоящего времени делают остро необходимым поиск новых, неинвазивных и безопасных методов диагностики и контроля состояния пациентов (Кирсанов А.И. и соавт., 2001; Бутабоев М.Т. и соавт., 2005). В этом отношении анализ слюны представляет собой одну из наиболее значительных альтернатив анализу крови, в ряде случаев не только дополняя его, но даже заменяя (Носков В.Б., 2008). Медиков привлекают также простота взятия и анализа проб слюнной жидкости, возможность частого взятия проб и полная безопасность при этом для здоровья пациента. Основное внимание исследователей привлекают возможности диагностирования патологических состояний разнообразных систем организма (Кирсанов А.И. и соавт., 2001; Григорьев И.В. и соавт., 2002; Носков В.Б., 2008).

Если раньше слюну исследовали преимущественно, для того чтобы получить диагностическую информацию о состоянии полости рта и пищевого тракта, то сегодня интерес к слюнной диагностике значительно расширился, что объясняется как поиском новых неинвазивных методов оценки состояния пациентов, так и появлением большого количества

разнообразных данных о взаимосвязи функций слюнных желез со многими системами организма.

Слюнной секрет остается одним из самых интересных и перспективных объектов исследования. Слюна является единственной биологической жидкостью с уникальным набором исследовательских возможностей, включающих полную неинвазивность, многократный и почти неограниченный по объёму забор материала и т.п. Основное внимание клиницистов привлекают новые лабораторные методы анализа слюны с целью получения разнообразной диагностической информации (Григорьев И.В. и соавт., 1998; Кирсанов А.И. и соавт., 2001; Носков В.Б., 2008).

В нашем исследовании мы задались целью исследовать диагностическую ценность определения цитокинов в слюне больных раком органов полости рта. В доступной нам литературе мы не нашли исследований, изучавших данную проблему онкологии, что явилось для нас основанием к её изучению.

ГЛАВА 2

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Характеристика клинического материала, методов исследования и лечения

Настоящая работа основана на изучении непосредственных и ближайших результатов комплексного лечения 60 первичных больных местно-распространенным раком языка и дна полости рта III и IV стадий, находившихся на лечении в отделении опухолей головы и шеи Ростовского научно - исследовательского онкологического института и в Ташкентском областном онкологическом диспансере МЗ РУз за 2007-2010 гг.

Под нашим наблюдением находилось 60 больных с местно-распространенным раком языка и дна полости рта III и IV стадий. Все больные были разделены на 2 группы (рис.1).

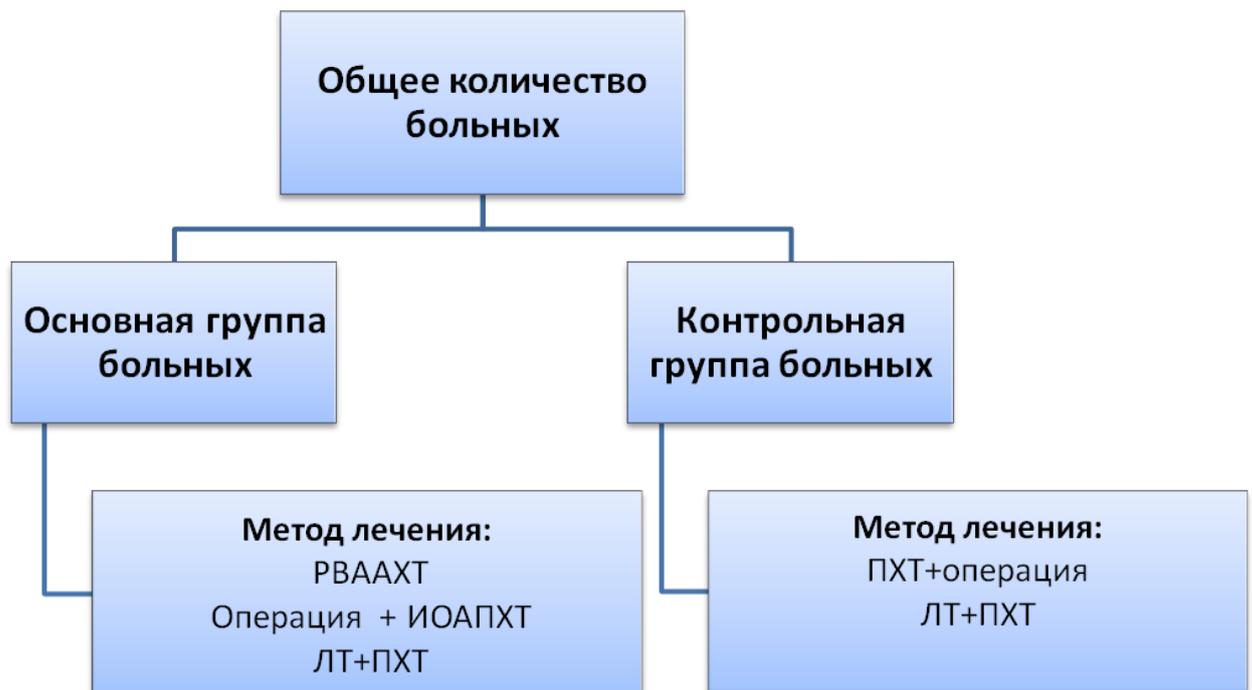


Рис. 1. Распределение больных по исследуемым группам в зависимости от применяемого лечения

В основную группу вошло 20, в контрольную 40 больных (проспективная группа). В условиях РНИОИ 8 больных основной группы

получили лечение, тогда как 12 – Ташкентском областном онкологическом диспансере Республики Узбекистан.

Распределение больных по полу представлено в таблицах 1 и 2.

Таблица 1

Распределение больных с местно-распространенным раком языка и дна полости рта по полу.

| Группы больных | Распределение по полу | | | | P |
|-----------------------------|-----------------------|-------------|-----|-------------|-------|
| | Муж | | Жен | | |
| | Абс | P% ± m° | Абс | P% ± m° | |
| Основная группа n =20 | 13 | 65,0 ± 10,4 | 7 | 35,0 ± 10,4 | <0,05 |
| Контрольная группа n =40 | 33 | 82,5 ± 10,2 | 7 | 17,5 ± 10,2 | <0,05 |
| Всего n =60 | 46 | 76,6 ± 10,4 | 14 | 35,4 ± 10,4 | <0,05 |

Примечание: ° - процент от общего количества больных в группе;

P – достоверность различий между сравниваемыми группами.

Как видно, из таблицы 1. в основной и контрольной группах распределение больных по полу было одинаковым.

Таблица 2

Распределение больных местно-распространенным раком языка и дна полости рта исследуемых подгрупп по возрасту

| Возрастные группы | Распределение по группам | | | |
|-------------------|--------------------------|------|-----------------------------|------|
| | Основная группа n =20 | | Контрольная группа n =40 | |
| | абс | P% | Абс | P% |
| До 40 лет | 2 | 10,0 | - | - |
| 41-50 лет | 3 | 15,0 | 7 | 17,5 |
| 51-60 лет | 6 | 30,0 | 19 | 47,5 |
| 61-70 лет | 5 | 25,0 | 13 | 32,5 |
| Старше 70 лет | 4 | 20,0 | 1 | 2,5 |

Средний возраст больных в группах составил: в основной – 55,5 ± 2,9, в контрольной – 58,0 ± 1,2 лет.

Пик заболевания отмечался в возрастной группе от 51 до 60 лет – 30% больных основной и 47,5% больных контрольной групп.

По данным рисунка 2. видно, что 2 (10%) больных основной группы составили лица до 40 лет, тогда как в контрольной группе таких больных не выявлено. По возрастам 41-50, 51-60 и 61-70 лет в обеих сравниваемых группах отмечается примерно равное количество больных, не имеющее достоверных отличий ($p>0,05$), из чего следует, что в основном распределение больных сравниваемых групп по возрасту являлось равнозначным.

В основной группе было 13 (65%) мужчин, в контрольной – 33 (82,5%). Женщин в основной группе было 7 (35%), в контрольной – 7 (17,5%).

Распределение по локализации опухолевого процесса представлены в таблице 3.

Таблица 3

Распределение больных местно-распространенным раком языка и дна полости рта основной и контрольной групп по локализации первичной опухоли

| Группы больных | Язык | | Дно полости рта | | P |
|-----------------------------|------|-------------|-----------------|-------------|-------|
| | абс | P% ± m° | абс | P% ± m° | |
| Основная группа n =20 | 15 | 75,0 ± 10,4 | 5 | 25,0 ± 10,4 | >0,05 |
| Контрольная группа n =40 | 20 | 50,0 ± 10,2 | 20 | 50,0 ± 10,2 | >0,05 |
| Всего n =60 | 35 | 58,3 ± 10,4 | 25 | 41,7 ± 10,4 | >0,05 |

Примечание: P – достоверность различий между сравниваемыми группами;

Из 20 больных основной группы рак языка диагностирован у 15 (75%), дна полости рта – 5 (25%). В контрольной группе рак языка - 20 (50,0%), дна полости рта – 20 (50,0%) больных.

Распространенность опухолевого процесса определялась по системе TNM (классификация Международного противоракового союза, 2003). В соответствии с распространением опухоли, согласно системе TNM, все обследованные больные с местно-распространенным раком языка и дна полости рта имели III и IV стадию заболевания: T3-4N0-1M0 (табл. 4).

Распределение больных местно-распространенным раком языка и дна полости рта исследуемых групп по стадиям заболевания

| TNM | Основная группа | | Контрольная группа | | Всего |
|--------|-----------------|-----------------|--------------------|-----------------|------------|
| | язык | дна полости рта | язык | дна полости рта | |
| T3N0M0 | 7 (53.3%) | 2 (40%) | 7 (35%) | 4 (20%) | 21 (35%) |
| T3N1M0 | 4 (26,6%) | 3 (60%) | 7 (35%) | 8 (40%) | 22 (36,7%) |
| T4N0M0 | 1 (6.6%) | - | 4 (20%) | 4 (20%) | 9 (15%) |
| T4N1M0 | 3 (13.3%) | - | 2 (10%) | 4 (20%) | 8 (13.3%) |
| Итого | 15 (100%) | 5 (100%) | 20 (100%) | 20 (100%) | 60 (100%) |

Из представленной таблицы 4 следует, что среди больных как основной, так и контрольной группы распространенность опухолевого процесса III стадии заболевания (T3N0M0, T3N1M0) встречалась в 71,6 %, а при IV стадии заболевания (T4N0M0, T4N1M0) отмечалась в 28,3% соответственно.

Таким образом, характеризуя распределение больных по системе TNM, необходимо отметить, что больных с III стадией заболевания было 2 раза больше чем с IV стадией.

У всех больных до начала лечения процесс был верифицирован морфологическими (цитологическим и гистологическим) методами. Все больные имели плоскоклеточный рак различной степени дифференцировки. В основной группе преобладал плоскоклеточный рак высокой степени дифференцировки - у 40,0%, умеренно-дифференцированный плоскоклеточный рак встречался – у 15,0% больных, плоскоклеточный рак с ороговением – у 45,0% больных. В контрольной группе преобладал плоскоклеточный рак умеренной степени дифференцировки - у 45,0%, рак высокой степени дифференцировки у 12,5%, низкодифференцированный рак у 5,0%, плоскоклеточный рак с ороговением – у 37,5% больных (табл 5.).

Распределение больных по морфологическому варианту опухоли

| Плоскоклеточный рак | Основная группа, n =20 | | Контрольная группа, n=40 | | Всего n=60 | |
|-------------------------------|------------------------|------|--------------------------|------|------------|------|
| | абс. | % | абс. | % | абс. | % |
| Высоко-дифференцированный | 8 | 40,0 | 5 | 12,5 | 13 | 22,0 |
| Умеренно-дифференцированный | 3 | 15,0 | 18 | 45,0 | 21 | 35,0 |
| Низко-дифференцированный | - | - | 2 | 5,0 | 2 | 3,0 |
| Плоскоклеточный с орогованием | 9 | 45,0 | 15 | 37,5 | 24 | 40,0 |

Из таблицы 5 видно, что достоверной разницы по этому признаку в основной и контрольной группах не наблюдалось.

Таким образом, на основании сравнительной характеристики обеих групп следует, что эти больные были сопоставимы.

Больным основной группы, на первом этапе лечения была проведена регионарная внутриартериальная аутоплазмохимиотерапия (РВААПХТ) по схеме: цисплатин 50 мг + 10 мл аутоплазмы в/а и 500 мг 5-фторурацила на 10 мл аутоплазмы в/а 1-й день, далее во 2,3,4 и 5 дни только пользовались препаратом 5-фторурацил по 500 мг + 10 мл аутоплазмы в/а.

Спустя 3 недели оценивались непосредственные результаты неoadьювантной терапии, после которой проводилось оперативное вмешательство с интраоперационной аутоплазмохимиотерапией: метотрексат 30мг + аутоплазма 10мл в ложе опухоли и последующим (через 3-4 недели) послеоперационным облучением по 2 Гр СОД 40 Гр на аппарате АГАТ – С.

40 больным контрольной группы на первом этапе лечения была применена традиционная неoadьювантная полихимиотерапия (ПХТ) по стандартной схеме: цисплатин 100 мг в/в 1 й день и 5-фторурацил по 1000мг 2,3,4 и 5 дни с дальнейшим (через 3-4 недели) оперативным вмешательством и последующим (через 3-4 недели) облучением по 2 Гр - СОД 40 Гр на аппарате АГАТ - С в адьювантном режиме.

В основной группе все 20 (100%), тогда как в контрольной - 35 (87,5%) больных были изначально нерезектабельны. Нерезектабельность была вследствие распространенности процесса, отсутствия четких границ образования, вовлеченности в процесс нескольких анатомических областей или сочетания вышеуказанных признаков.

В процессе исследований, для оценки эффективности проводимого лечения, определялся уровень цитокинов в крови и в слюне по общепринятой методике. Исследования были проведены у 12 больных основной группы и у 12 здоровых лиц.

2.2. МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.2.1. Клинические методы.

Все больные прошли комплексное клинико-инструментальное обследование с верификацией диагноза заболевания и определением сопутствующей патологии. Для этого проводили сбор анамнестических данных, клиническое обследование больных с пальпацией первичной опухоли и регионарных лимфатических узлов и обычное рентгенологическое и КТ исследования.

При изучении анамнеза больных было установлено, что в большинстве случаев злокачественным новообразованиям органов полости рта сопутствовали ряд вредных привычек: курение, злоупотребление алкоголем, пользование некачественными зубными протезами, отсутствие гигиены полости рта. У большинства больных начало заболевания проходило бессимптомно, не причиняя им каких-либо неприятных субъективных ощущений. Со слов больных, они обратились к врачу для диагностики и лечения только при возникновении боли, кровотечения, повышенной саливации и появления гнилостного запаха изо рта.

В комплекс методов исследования больных входили общеклиническое исследование крови и мочи, биохимический анализ крови, электрокардиография, которые проводились перед началом лечения и после его завершения.

Исследование и оценку состояния периферической крови проводили по данным общего анализа крови, включающего определение концентрации гемоглобина, абсолютного количества эритроцитов, лейкоцитов, тромбоцитов в единице объема крови, лейкоцитарной формулы, скорости оседания эритроцитов.

Кроме того, всем больным был проведен биохимический анализ крови, который включал определение уровня глюкозы, мочевины, остаточного азота и аминотрансферазы (АЛТ).

2.2.2. Гистологическое и цитологическое исследования

Для подтверждения клинических наблюдений нами были проведены гистологическое и цитологическое исследования биопсийного и операционного материала до лечения и после него. Также проводили пункционную биопсию регионарных лимфатических узлов.

Из каждой опухоли для гистологического исследования брали не менее 3 кусочков. Материал фиксировали в 10% растворе нейтрального формалина и после соответствующей обработки заливали в парафин. Срезы толщиной 7-10мкм окрашивали гематоксиллин - эозином (микроскоп, микрофотография).

Проводили морфометрическое исследования срезов точечным методом А.А. Глаголева в модификации Г.Г. Автандилова с помощью окулярной сетки (*). Площадь различных компонентов опухоли определяли, используя 500 точек, по формуле

$$P=m/n*100,$$

где m – число точек, совпадающих с изучаемым объектом,

n – общее число точек,

p – площадь в процентах.

Получение данных обрабатывали методом вариационной статистики.

2.2.3. Определение цитокинов в сыворотке периферической крови и в слюне

Определение уровня цитокинов проводилось методом иммуноферментного анализа с использованием коммерческих тест-систем «Вектор-Бест», Россия, Новосибирск. Тест-системы основаны на сэндвич-методе твердофазного иммуноферментного анализа с применением пероксидазы хрена в качестве индикаторного фермента. Количественная оценка результатов проводилась с использованием программы на Excel 2007, отражающих зависимость оптической плотности от концентрации для стандартного антигена. Чувствительность метода при использовании данных тест-систем – 2-30 пг/мл.

Необходимое для постановки метода оборудование:

- прецизионные микропипетки на 10, 5, 200 и 1000 мкл высокой точности;
- шейкер (встряхиватель) для микропланшетов;
- фотометр для микропланшетов с длиной волны 492 нм.

Определение IL-2, IL-18

Наборы реагентов представляют собой комплект, основными реагентами которого являются моноклональные антитела к исследуемым цитокинам, сорбированные на поверхности лунок разборного полистирольного планшета. Наборы предназначены для количественного определения человеческих цитокинов в сыворотке периферической крови и в биологических жидкостях.

Для реализации метода использовались два моноклональных антитела с различной эпитопной специфичностью к цитокинам. Одно из них иммобилизовано на твердой фазе (внутренняя поверхность лунок), второе конъюгировано с пероксидазой. На первой стадии анализа цитокинов, которые содержатся в калибровочных и в исследуемых пробах, связываются с антителами, иммобилизованными на внутренней поверхности лунок. Во второй стадии анализа, иммобилизованные novateurpublication.org

цитокины взаимодействуют с конъюгатом вторых антител - пероксидазы. Количество связавшегося конъюгата прямо пропорционально количеству определяемых цитокинов в исследуемых образцах. Во время инкубации с субстратной смесью происходит окрашивание раствора в лунках. Степень окраски прямо пропорциональна количеству связавшихся меченых антител.

Измерение оптической плотности в каждой лунке проводили с использованием автоматического фотометра для микропланшета при длине волны 450 нм.

2.2.4. Анализ полученных результатов

Для клинической оценки результатов применявшихся методов лечения выполнялся визуальный осмотр органов полости рта с определением размеров и границ опухоли. Распространенность опухолевого процесса определялась по 2 размерам (горизонтальном и вертикальном). Для морфологического и цитологического исследования до и после лечения производились биопсия первичной опухоли и пункционная биопсия увеличенных лимфатических узлов.

Результаты предоперационной полихимиотерапии, независимо от схемы применяемого лечения, оценивали по единому протоколу, включающем изучения следующих показателей:

1. Эффективность проводимого лечения по критериям RECIST (Тюляндина С.А., Поддубная И.В., 2009);

2. Характер, частоту и тяжесть токсических реакций, сопровождающих полихимиотерапию по шкале токсичности NCIC TC (Переводчикова Н.И., 2010);

3. Уровень цитокинов в исследуемых средах до и после лечения.

При этом *полная регрессия опухоли* расценивалась при исчезновении всех признаков опухолевого поражения: полная регрессия опухолевых образований и регионарных лимфатических узлов, исчезновение

инфильтрации слизистой органов полости рта, исчезновение болевого синдрома.

Частичная регрессия – уменьшение всех измеряемых образований более 50% от исходного размера, значительное уменьшение инфильтрации слизистой органов полости рта.

Стабилизация процесса – уменьшение всех измеряемых образований менее чем на 50% от исходного размера или отсутствие динамики.

Прогрессирование роста – увеличение измеряемых образований, увеличение отека, инфильтрации слизистой органов полости рта, появление признаков отдаленного метастазирования на фоне проводимого лечения.

Учитывались также изменения субъективных проявлений заболевания.

Изучалась частота возникновения побочных явлений и осложнений в процессе лечения.

Полученные данные были подвергнуты статистической обработке на персональном компьютере Pentium - 4 с помощью программного пакета Microsoft Office Excel-2007, включая использование встроенных функций статистической обработки. Использовались методы вариационной параметрической и непараметрической статистики с расчетом средней арифметической изучаемого показателя (M), среднего квадратического отклонения (σ), стандартной ошибки среднего (m), относительных величин (частота, %). Статистическая значимость полученных измерений при сравнении средних величин определялась по критерию Стьюдента (t) с вычислением вероятности ошибки (P). Анализ общей и бессобытийной выживаемости по Каплану-Майеру проводили, используя программу STATISTICA 6.0, за более чем двухлетний период в основной и контрольной группах больных. Статистическую значимость различий в выживаемости оценивали, используя Log-Rank тест, а также тест Вилкоксона (Wilcoxon). Бессобытийная выживаемость (EFS – event free

novateurpublication.org

survival) в данном исследовании включала полное событие (рецидив заболевания и смерть). За статистически значимые изменения принимали уровень достоверности $P < 0,05$ по Каплану Мейеру.

ГЛАВА 3

ЛЕЧЕНИЕ БОЛЬНЫХ РАКОМ ОРГАНОВ ПОЛОСТИ РТА ПО ПРЕДЛАГАЕМОМУ МЕТОДУ

3.1. Методики проведения регионарной внутриартериальной химиотерапии

Согласно стандартной ПХТ больным в контрольной группе на первом этапе проводилось 2 курса ПХТ по схеме: цисплатин 100мг в/в 1-й день, 5-фторурацил по 750 мг в/в 2, 3, 4, 5; метотрексат 50мг 1 и 15 дни. Блеомицин 15мг 1, 8, 15 дни. Карбоплатин 300мг в\в на фоне гипергидратационной, дезинтоксикационной, противорвотной, общеукрепляющей терапий. Затем проводилась оперативное вмешательство с последующей лучевой терапией по 2 Гр (суммарная очаговая доза 40 Гр.).

Больным основной группы на первом этапе лечения была проведена регионарная внутриартериальная аутоплазмохимиотерапия.

Нами разработана схема регионарной внутриартериальной аутоплазмохимиотерапии (РВААПХТ). Методика регионарной внутриартериальной аутоплазмохимиотерапии (РВААПХТ) заключается в следующем: натошак у больного из локтевой вены производится забор крови в объеме 200-250 мл. Затем осуществляется центрифугирование на аппарате ТС - 1 со скоростью 1500 оборотов в минуту. В результате происходит сепарация форменных элементов и плазмы.

Берутся 7 шприцов: 1 по 50 мл и 6 по 20 мл. В эти шприцы распределяют по 10 мл полученной плазмы. Шприцы помещаются в морозильную камеру для замораживания. Оставшуюся клеточную взвесь разбавляют стерильным физиологическим раствором в объеме 150 мл и внутривенно капельно вводят обратно этому же больному.

На следующий день под местной анестезией больному производится операция: катетеризация язычной артерии по обще принятой методике (Пачес А.И., 2000).

При осуществлении регионарной химиотерапии наиболее выраженный терапевтический эффект достигается в случаях, когда опухоль находится в зоне кровоснабжения артерии, через которую вводится противоопухолевый препарат. Искусственно создавая условия относительно замкнутого кровообращения, мы осуществляем максимальную концентрацию цитостатического препарата в опухоли и окружающих ее тканях. Катетеризация язычной артерий проводится всем больным независимо от наличия или отсутствия увеличения шейных лимфатических узлов.

Методика операции по катетеризации язычной артерий

На операционном столе больного укладывают на спину с подложенным под плечи валиком, голову поворачивают в сторону противоположную операции. С пораженной стороны производят вертикальный разрез кожи длиной 6-8см от угла нижней челюсти параллельно переднему краю грудинно-ключично-сосцевидной мышцы в верхней и средней трети ее (рис. 2). Обнажают развилку общей сонной артерий. Затем между двумя лигатурами изолируется отрезок наружной сонной артерий с отходящей от нее язычной артерией. Катетеризация язычной артерий осуществляется через разрез куда вводится стандартный сосудистый полиэтиленовый катетер для катетеризации подключичных вен. Последний, при послойном ушивании раны, фиксирует 3-4 капроновыми обвивными лигатурами к стенке язычной артерии (рис.3). Зона распределения противоопухолевого препарата определяется путем введения 1% раствора метиленового синего (рис.4). Рану послойно ушивают. Катетер

выводится наружу и фиксируется к коже (рис.5). Дистальный отрезок катетера соединяется со шприцем (рис.6), заполненным раствором гепарина (2500 ед. гепарина на 100 мл физиологического раствора).



Рис. 2. Проекция разреза кожи на шее для выделения сосудистого пучка

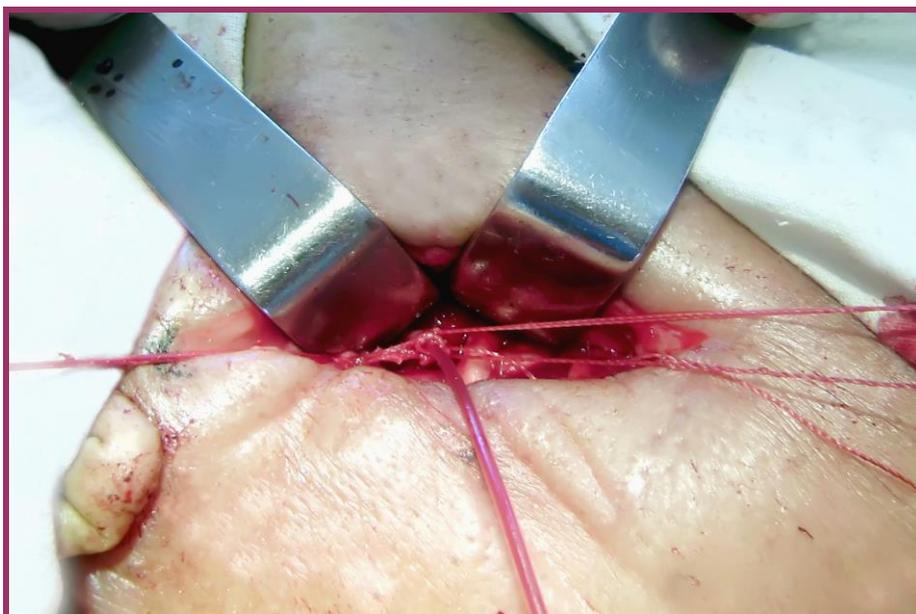


Рис. 3. Выделены наружная и язычная артерии. В последующем введен и фиксирован катетер



Рис. 4. Введенный через катетер раствор метиленового синего окрашивает зону опухоли



Рис. 5. Рана ушита, катетер выведен, на его дистальный конец наложена «заглушка»



Рис. 6. Проведение сеанса управляемой регионарной химиотерапии посредством аппарата «Инфузиомат»– шприца для контролируемого введения медикаментов

Предварительно утром, 2 шприца (50мл и 20мл) с плазмой берут из морозильной камеры и размораживают при температуре $+8^{\circ}\text{C}$. Шприцы помещают на стерильный стол для полного размораживания плазмы при комнатной температуре. В 50мл шприц добавляется 50 мг цисплатина, а в 20 мл - 500мг 5-фторурацила. Растворы смешивают и ставят в термостат для инкубирования при температуре $+ 37^{\circ}\text{C}$ в течение 30-40 минут. Затем

цитостатики с аутоплазмой вводят в язычную артерию посредством шприцевого насоса (помпы) для инфузии (SEP-10S). Введение химиопрепаратов производится в течение 60 мин. Аналогичным способом химиопрепараты вводятся в последующие четыре дня.

3.2. Методика интраоперационной химиотерапии

После проведения неoadьювантной химиотерапии и оценки ее эффективности, через 3 недели после последнего введения цитостатиков, вторым этапом осуществляется основное оперативное вмешательство - радикальное удаление опухоли с интраоперационной аутоплазмoxимиотерапией (рис. 7).

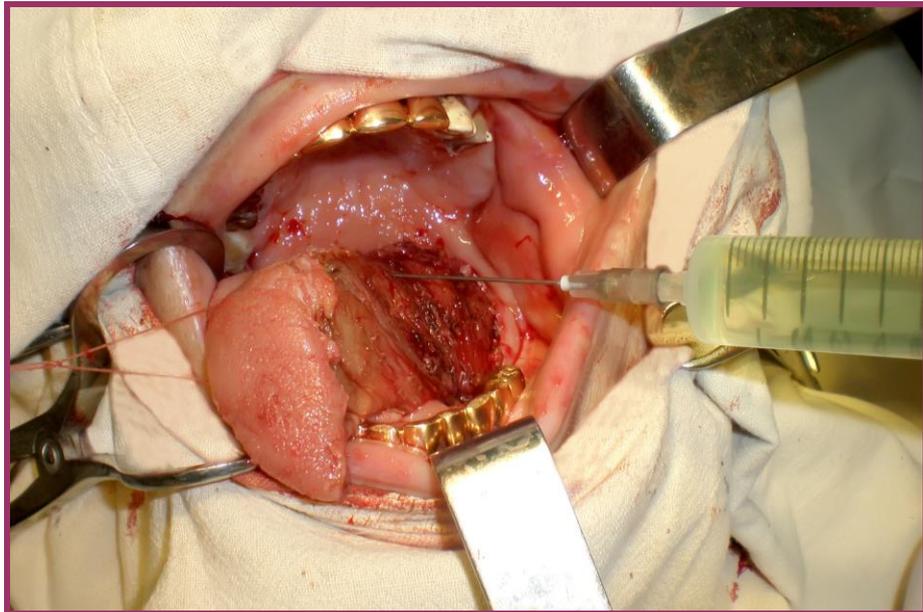


Рис. 7. Интраоперационная аутоплазмoxимиотерапия

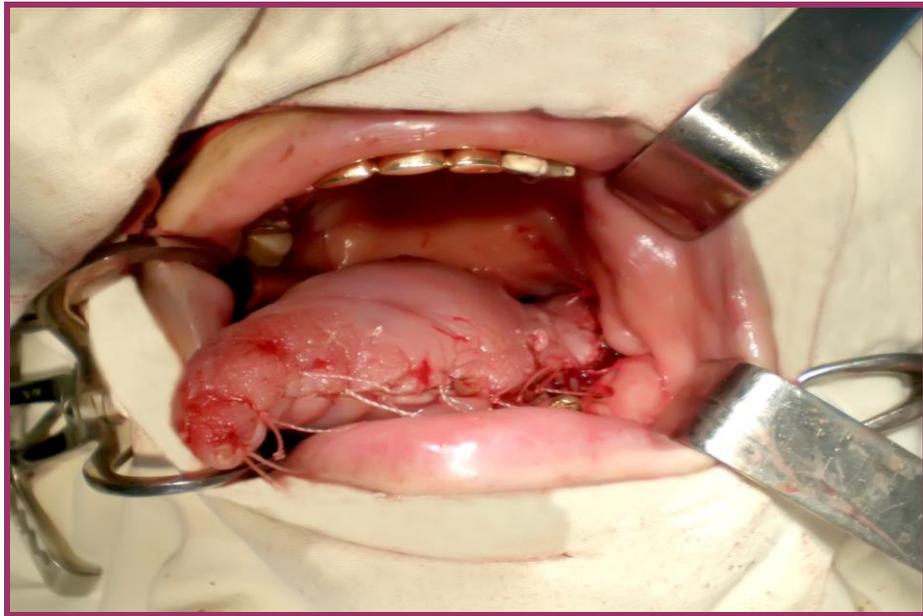


Рис. 8. Операция закончена пластикой языка и дна полости рта

Методика интраоперационной аутоплазмохимиотерапии заключается в следующем: плазма в оставшемся шприце (10мл) обрабатывается вышеприведенным способом (цикл замораживания - оттаивания). Затем в шприц с плазмой добавляют 30 мг метотрексата и помещают в термостат для инкубирования в течение 30-ти минут. Осуществляется операция с соблюдением принципов абластики. После удаления опухоли посредством шприца, проводят введение цитостатика - метотрексат 30мг на 10мл аутоплазмы в раневую зону путем обкалывания периметра «ложа опухоли» т.е. в интактные послеоперационные ткани (рис. 7), охватывая всю раневую поверхность. Рану ушивают с соблюдением принципов пластики (рис. 8).

Спустя 3 недели после окончания послеоперационного облучения больные обеих группы получают 2 курса, с интервалом 3 недели, адъювантную системную химиотерапию по стандартной схеме (цисплатин 40мг/м² – в 1й день, фторурацил 300мг/м² – во 2,3,4,5 дни, метотрексат 20мг/м² в 1 и 5 дни (Переводчикова Н.И., 2005).

Химиотерапию проводят на фоне контроля показателей периферической крови.

ГЛАВА 4
РЕЗУЛЬТАТЫ ЛЕЧЕНИЯ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ РЕГИОНАРНОЙ
ВНУТРИАРТЕРИАЛЬНОЙ И ИНТРАОПЕРАЦИОННОЙ
АУТОПЛАЗМОХИМИОТЕРАПИИ

4.1. Непосредственные результаты лечения

Для оценки эффективности регионарной внутриартериальной аутоплазмохимиотерапии (РВААПХТ) мы использовали как субъективные так и объективные показатели.

К субъективным критериям оценки результатов лечения относили изменения частоты и выраженности таких клинических симптомов заболевания, как общая слабость, уменьшение или прекращение болей, уменьшение слюноотделения, ихорозного запаха изо рта.

Субъективные ощущения пациентов, свидетельствующие об улучшении их состояния, как правило, опережали объективно регистрируемую регрессию опухоли.

Клинические наблюдения в процессе лечения позволили отметить изменение клинической симптоматики после проводимой терапии. Уже в первые дни после применения РВААПХТ у 12 (60,0%) больных отмечалось улучшение общего состояния: уменьшение интенсивности болей у 8 (40,0%) из 20 пациентов, снижение саливации у 4 (20,0%) из 6.

Боль, являющаяся одним из самых частых симптомов заболевания, до лечения отмечалась у 20 (100%) больных основной группы и у 38 (95%) больных контрольной группы. Этот симптом сразу же после начала лечения имел выраженную тенденцию к уменьшению, а после лечения сохранился лишь у 12 (60%) больных основной группы, а в контрольной группе этот показатель составил 33 (82,5%) больных.

Результаты изменения жалоб больных основной и контрольной групп до и после лечения представлены в таблице 6.

Таблица 6

Характеристика основных жалоб больных до и после лечения

| Жалобы | Сравниваемые группы по методу лечения | | | | | | | |
|-----------------|---------------------------------------|------|---------------|------|----------------------------------|------|---------------|------|
| | Основная группа (n=20) РВААПХТ | | | | Контрольная группа (n=40) ПХТ | | | |
| | До лечения | | После лечения | | До лечения | | После лечения | |
| | абс.ч. | % | абс.ч. | % | абс.ч. | % | абс.ч. | % |
| Общая слабость | 18 | 90,0 | 15 | 75,0 | 35 | 87,5 | 33 | 82,5 |
| Боль | 20 | 100 | 12* | 60,0 | 38 | 95,0 | 33 | 82,5 |
| Гиперсаливация | 6 | 30,0 | 2 | 10,0 | 14 | 35,0 | 10 | 25,0 |
| Ихорозный запах | 12 | 60,0 | 8* | 40,0 | 30 | 75,0 | 28 | 70,0 |

Примечание: * - достоверное отличие от контрольной группы (<0,05)

Из данных таблицы 6 видно, что в динамике отмечается уменьшение частоты выявления общей слабости в основной группе с 90,0% до 75,0%, в то время как в контрольной группе с 87,5% до 82,5%.

Повышенная саливация, связанная с нарушением целостности слизистой оболочки и раздражения продуктами распада опухоли, до лечения имела место у 6 (30%) больных основной и 14 (35%) больных контрольной групп соответственно. После проведения первого этапа комплексного лечения этот симптом сохранился только у 2 (10%) больных основной группы и у 10 (25%) больных контрольной.

Значительное уменьшение (на 20%) ихорозного запаха у больных основной группы, получивших РВААПХТ говорит о местном корригирующем действии химиотерапии, примененной на аутосредах организма, особенно если учитывать, что в контрольной группе этот показатель изменился лишь на 5%.

Общее состояния больных в основной группе до лечения была удовлетворительной у 85% и средней тяжести - 15%. После лечения общее состояние всех больных было удовлетворительным. В контрольной группе больных также были выявлены некоторые улучшения в общем состоянии больных, однако эти изменения были незначительными.

Кровоточивость опухоли у больных основной группы наблюдалась до лечения у 10,0% больных, временами – у 45%. После лечения кровоточивость уменьшилась, и наблюдалась временами только у 35% больных. В контрольной группе отмечалось снижение этого показателя в процессе лечения с 17,5% до 15,0%.

Кроме того, при применении ВААПХТ отмечалось небольшое уменьшение частоты наблюдения лимфаденита (50,0% до лечения и 40,0% после лечения), в группе принимавшей ПХТ этот показатель остался без изменений (47,5% и 47,5% соответственно). Положительная динамика отмечалась не только в отношении субъективных признаков (жалоб

больных), но и в отношении объективных признаков (клинической симптоматики) (табл. 7 и 8).

Таблица 7

Характеристика динамики основных симптомов заболевания до и после лечения в зависимости от примененной схемы терапии (РВААПХТ)

| | Основная группа (n=20) РВААПХТ | | | |
|-------------------------|-----------------------------------|------|---------------|-------|
| | До лечения | | После лечения | |
| | абс.ч. | % | абс.ч. | % |
| Общее состояние: | | | | |
| удовлетворительное | 17 | 85,0 | 20 | 100,0 |
| средней тяжести | 3 | 15,0 | -- | -- |
| Бледность | 13 | 65,0 | 10 | 50,0 |
| Сердечные тоны: | | | | |
| ритмичные | 11 | 55,0 | 13 | 65,0 |
| приглушены | 9 | 45 | 7 | 35,0 |
| Гепатоспленомегалия | 3 | 15,0 | 3 | 15,0 |
| Кровоточивость опухоли: | | | | |
| есть | 2 | 10,0 | - | - |
| временами | 9 | 45,0 | 7 | 35,0 |
| нет | 9 | 45,0 | 12 | 60,0 |
| Лимфаденит | 10 | 50,0 | 8 | 40,0 |

Таблица 8

Характеристика динамики основных симптомов заболевания до и после лечения в зависимости от примененной схемы терапии (ПХТ).

| | Контрольная группа (n=40) ПХТ | | | |
|--------------------|----------------------------------|------|---------------|------|
| | До лечения | | После лечения | |
| | абс.ч. | % | абс.ч. | % |
| Общее состояние: | | | | |
| удовлетворительное | 38 | 95,0 | 39 | 97,5 |
| средней тяжести | 2 | 5,0 | 1 | 2,5 |
| Бледность | 30 | 75,0 | 30 | 75,0 |
| Сердечные тоны: | | | | |

| | | | | |
|-------------------------|----|------|----|------|
| ритмичные | 19 | 47,5 | 20 | 50,0 |
| приглушены | 21 | 52,5 | 20 | 50,0 |
| Гепатоспленомегалия | 8 | 20,0 | 8 | 20,0 |
| Кровоточивость опухоли: | | | | |
| есть | 7 | 17,5 | 6 | 15,0 |
| временами | 15 | 37,5 | 14 | 35,0 |
| нет | 18 | 45,0 | 20 | 50,0 |
| Лимфаденит | 19 | 47,5 | 19 | 47,5 |

Таким образом, данные представленные в таблицах 6, 7 и 8 свидетельствуют о том, что аутоплазмохимиотерапия приводит к значительному улучшению общего состояния, что подтверждается уменьшением частоты и выраженности основных клинических симптомов заболевания.

Прежде чем перейти к анализу токсических побочных осложнений РВААПХТ и ПХТ, необходимо подчеркнуть, что их спектр чрезвычайно широк и отличается по механизму и срокам развития, что имеет большое клиническое значение, определяя не только тактику лечения, но и возможность проведения полноценного курса терапии.

Для оценки токсичности химиотерапии ежедневно в процессе лечения определяли общий и биохимические анализы крови (табл. 9 и 10).

Таблица 9

Средние показатели гематологической токсичности

| Показатели | Сравниваемые группы по методу лечения | | | |
|--------------------------------|---------------------------------------|---------------|----------------------------------|---------------|
| | Основная группа (n=20) РВААПХТ | | Контрольная группа (n=40) ПХТ | |
| | До лечения | После лечения | До лечения | После лечения |
| Гемоглобин, г/л | 108 ± 2,1 | 104 ± 3,2 | 98,3 ± 2,6 | 90,0 ± 6,1 |
| Эритроциты, $\times 10^{12}/л$ | 3,7 ± 0,2 | 3,6 ± 0,4 | 3,5 ± 0,1 | 3,4 ± 0,3 |
| Тромбоциты, $\times 10^9/л$ | 263,5 ± 6,1 | 260,3 ± 6,8 | 254,6 ± 5,5 | 243,5 ± 15,5 |
| Лейкоциты, $\times 10^9/л$ | 5,9 ± 0,7 | 6,0 ± 0,5 | 5,7 ± 0,6 | 6,0 ± 1,0 |
| Лимфоциты, % | 24,1 ± 1,1 | 23,8 ± 1,2 | 22,3 ± 0,7 | 21,5 ± 1,5 |

| | | | | |
|-------------|------------|------------|------------|-----------|
| СОЭ, мм/час | 12,6 ± 2,1 | 10,1 ± 1,8 | 13,3 ± 1,9 | 7,5 ± 2,5 |
|-------------|------------|------------|------------|-----------|

Примечание: * - достоверное отличие от контрольной группы (P>0,05)

° - достоверное отличие от данных до лечения в той же группе

Оценка уровня гемоглобина показала, что в контрольной группе в процессе лечения отмечалось его снижение с 98,3 ± 4,6 до 90,0 ± 6,9 г/л, в то время как в основной группе этот показатель оставался практически неизменным (p>0,05).

Уровень лейкоцитов в основной группе до и после лечения составил 5,9±0,7 и 6,0±0,5, а в контрольной - 5,7±0,6 и 6,3±1,2 соответственно (p>0,05).

Количество эритроцитов в основной группе до и после лечения 3,7±0,2 и 3,6±0,4, а в контрольной 3,5±0,1 и 3,4±0,3 соответственно (p>0,05).

Скорость оседание эритроцитов (СОЭ) в основной группе до и после лечения 12,6±3,1 и 10,1±1,8, а в контрольной 13,3±1,9 и 7,5±2,5 соответственно (p>0,05).

Уровень тромбоцитов в основной группе до и после лечения составил 263,5±6,1 и 260,3± 6,8 x10⁹/л соответственно (p>0,05). В контрольной группе эти показатели были равны 254,6±5,5 и 243,5±15,5 x10⁹/л (p>0,05).

Средние показатели негематологической токсичности у больных в основной и контрольной группы представлены в таблице 10.

Таблица 10

Средние показатели негематологической токсичности

| Показатели | Сравниваемые группы по методу лечения | | | |
|--------------------------|---------------------------------------|---------------|----------------------------------|---------------|
| | Основная группа (n=20) РВААПХТ | | Контрольная группа (n=40) ПХТ | |
| | До лечения | После лечения | До лечения | После лечения |
| Мочевина, ммоль/л | 6,1 ± 0,3 | 5,5 ± 0,2 | 5,9 ± 0,2 | 5,6 ± 0,2 |
| АЛТ, ммоль/л | 0,82 ± 0,2 | 0,68 ± 0,4 | 0,78 ± 0,1 | 0,9 ± 0,1 |
| Остаточный азот, ммоль/л | 3,2 ± 0,1 | 2,2 ± 0,4 | 2,9 ± 0,1 | 1,6 ± 1,0 |
| Глюкоза | 5,1 ± 0,7 | 4,0 ± 0,3 | 4,6 ± 0,6 | 3,3 ± 1,1 |

Примечание: * - достоверное отличие от контрольной группы (P<0,05)

° - достоверное отличие от данных до лечения в той же группе

При анализе биохимических показателей выявлено снижение уровня мочевины с $6,1 \pm 0,3$ до $5,5 \pm 0,2$ ммоль/л в процессе лечения у больных основной группы. В контрольной группе уровень мочевины оставался на прежних цифрах ($5,8 \pm 0,2$ и $5,7 \pm 0,3$). Уровень АЛТ у больных основной группы в процессе лечения несколько снизился (с $0,82 \pm 0,2$ до $0,68 \pm 0,4$ ммоль/л), тогда как у больных контрольной группы отмечалось некоторое его повышение (с $0,78 \pm 0,1$ до $0,9 \pm 0,1$ ммоль/л). Электрокардиографическое исследование до и после лечения в обеих исследуемых группах не выявило существенных различий.

Таким образом полученные результаты указывают, что РВААПХТ на аутосредах организма не обладает гематологической и негематологической токсичностью.

4.2. КЛИНИЧЕСКИЕ НАБЛЮДЕНИЯ

Оценку непосредственных клинических результатов лечения проводили, руководствуясь рекомендациями ВОЗ по стандартизации оценки результатов лечения (Тюляндин С.А., И.В Поддубной, 2009).

Непосредственные результаты лечения при использовании внутриартериальной аутоплазмохимиотерапии в зависимости от применяемого метода лечения представлены в таблице 11.

Таблица 11

Сравнительная характеристика непосредственных результатов лечения

| Метод лечения | Непосредственные результаты лечения | | | | | | | |
|-------------------|-------------------------------------|----|------------------|-------|--------------|-------|------------------|-------|
| | Полный эффект | | Частичный эффект | | Стабилизация | | Прогрессирование | |
| | абс.ч. | % | абс.ч. | % | абс.ч. | % | абс.ч. | % |
| РВААПХТ (n=20) | -- | -- | 13 | 65,0* | 5 | 25,0* | 2 | 10,0* |
| ПХТ (n=40) | -- | -- | 10 | 25,0 | 21 | 52,5 | 9 | 22,5 |

Примечание: * - достоверное отличие от контрольной группы ($p < 0,05$)

Как видно из таблицы 11 полный эффект не был получен ни у одного больного, тогда как частичный эффект в основной группе наблюдался в novateurpublication.org

65,0% случаев, в контрольной – в 25%. Стабилизация процесса выявлена в основной группе в 25%, а в контрольной – в 52,5%. Прогрессирование процесса наблюдается в основной группе наблюдалось лишь у 2 (10,0%) больных, в то время как в контрольной группе отмечено у 9 (22,5%) больных ($p < 0,05$).

В основной группе 20 (100%) больных были изначально нерезектабельны, вследствие распространенности процесса, отсутствия четких границ образования, вовлеченности в процесс нескольких областей или сочетания вышеуказанных признаков. В результате проведения РВААПХТ все больные основной группы были переведены в резектабельное состояние, тогда как в контрольной группе, системная ХТ позволила выполнить радикальное хирургическое вмешательство 29 (72,5%) больным.

Побочные токсические реакции после интраоперационной химиотерапии проводили посредством клинико-лабораторного обследования больных. Изучались общий анализ крови и мочи, уровень основных биохимических показателей крови – аминотрансферазы (АЛТ), глюкозы, мочевины и остаточного азота. Результаты исследования представлены в таблице 12 и 13.

Таблица 12

Средние показатели гематологической токсичности

| Показатели | Сравниваемые группы по методу лечения | | | |
|-----------------------------|---------------------------------------|----------------------------|----------------------------------|----------------------------|
| | Основная группа (n=20) РВААХТ | | Контрольная группа (n=40) ПХТ | |
| | До лечения | После комплексного лечения | До лечения | После комплексного лечения |
| Гемоглобин, г/л | 108 ± 2,1 | 98 ± 3,2 | 98,3 ± 2,6 | 89,0 ± 5,1 |
| Эритроциты, $10^{12}/л$ | 3,7 ± 0,2 | 3,5 ± 0,4 | 3,5 ± 0,1 | 3,2 ± 0,3 |
| Тромбоциты, $\times 10^9/л$ | 263,5 ± 6,1 | 254,3 ± 6,8 | 254,6 ± 5,5 | 240,1 ± 17,3 |
| Лейкоциты, $\times 10^9/л$ | 5,9 ± 0,7 | 6,0 ± 0,5 | 5,7 ± 0,6 | 6,3 ± 1,2 |

| | | | | |
|--------------|------------|------------|------------|------------|
| Лимфоциты, % | 24,1 ± 1,1 | 20,8 ± 1,4 | 22,3 ± 0,7 | 20,1 ± 1,8 |
| СОЭ, мм/час | 12,6 ± 2,1 | 8,1 ± 1,8 | 13,3 ± 1,9 | 7,7 ± 2,8 |

Примечание: * - достоверное отличие от контрольной группы (P<0,05);

° - достоверное отличие от данных до лечения в той же группе

Таблица 13

Средние показатели негематологической токсичности

| Показатели | Сравниваемые группы по методу лечения | | | |
|--------------------------|---------------------------------------|----------------------------|----------------------------------|----------------------------|
| | Основная группа (n=20) РВААХТ | | Контрольная группа (n=40) ПХТ | |
| | До лечения | После комплексного лечения | До лечения | После комплексного лечения |
| Мочевина, ммоль/л | 6,1 ± 0,3 | 5,6 ± 0,2 | 5,9 ± 0,2 | 6,8 ± 0,2 |
| АЛТ, ммоль/л | 0,82 ± 0,2 | 0,61 ± 0,4 | 0,78 ± 0,1 | 1,2 ± 0,2 |
| Остаточный азот, ммоль/л | 3,2 ± 0,1 | 2,0 ± 0,2 | 2,9 ± 0,1 | 2,6 ± 1,5 |
| Глюкоза | 5,1 ± 0,7 | 4,2 ± 0,3 | 4,6 ± 0,6 | 5,9 ± 1,1 |

Примечание: * - достоверное отличие от контрольной группы (P<0,05);

° - достоверное отличие от данных до лечения в той же группе

Анализ данных, представленных в таблицах 12 и 13, показал, что РВААПХТ и ИОАПХТ на аутосредах организма не обладает гематологической и негематологической токсичностью.

Результаты хирургического лечения оценивались по следующим критериям:

1. наличие или отсутствие осложнений при заживлении раны
2. сроки заживления раны по линии швов (на какие сутки сняты швы).

Послеоперационные осложнения делятся на ранние (в первые 2 недели после проведения операции) и поздние. К ранним осложнениям после операции при местно-распространенном раке языка и дна полости рта относят инфицирование послеоперационной раны, гематома. Частота и характер развития ранних послеоперационных осложнений в основной и контрольной группах представлены в таблице 14.

Частота и характер развития ранних послеоперационных осложнений

| Послеоперационные осложнения | Сравниваемые группы по методу лечения | | | |
|--------------------------------------|---------------------------------------|---|----------------------------------|-----------|
| | Основная группа (n=20) РВААПХТ | | Контрольная группа (n=40) ПХТ | |
| | Абс. | % | Абс. | % |
| Инфицирование послеоперационной раны | - | - | 1 | 2,5 ± 1,1 |
| Послеоперационная гематома | - | - | 2 | 5,0 ± 1,3 |
| Всего | - | - | 3 | 7,5 ± 1,5 |

Как видно, из таблицы 14 общее число ранних послеоперационных осложнений в основной группе ниже, чем в контрольной. Послеоперационные осложнения в виде инфицирования раны и появление гематом наблюдались только в контрольной группе у 1 (2,5%) и 2 (5,0%) больных соответственно.

Эти данные свидетельствуют о снижении частоты ранних послеоперационных осложнений при интраоперационном использовании химиотерапии на аутоплазме, что связано с тем, что аутокровь и ее компоненты, перелитые из сосудистого русла в ткани, стимулируют регенераторные процессы, оказывают противовоспалительное действие, укрепляют защитные силы организма и улучшают состояние местного тканевого иммунитета (Айрапетов К.Г., 2002; Сидоренко Ю.С., 2002; Николаева Н.В., 2003; Скрипченко О.В., 2005). Все это способствует снижению количеству послеоперационных осложнений.

Также оценивалось изменение общего состояния больных. Было отмечено некоторое субъективное улучшение общего состояния больных. Полученные результаты показали выраженную тенденцию к улучшению, однако статистически достоверных отличий нам выявить не удалось.

Исходя из результатов исследования, можно прийти к выводу, что применение местной интраоперационной химиотерапии на аутоплазме при

novateurpublication.org

раке языка и дна полости рта не сопровождается явлениями гематологической и негематологической токсичности, не влияет на результаты хирургического лечения.

Применение данной методики лечения способствует снижению частоты послеоперационных осложнений и положительной динамике течения послеоперационного периода.

4.3. Ближайшие результаты лечения после комбинированного лечения

Нами рассчитаны показатели общей и бессобытийной выживаемости среди больных местно-распространенным раком языка и дна полости рта в основной и контрольной группах (за период наблюдения 30 месяцев от начала лечения) по истечении 18 месяцев от начала лечения (рис. 9 и 10).

Как видно из рисунка 9, показатель общей выживаемости в основной группе к 18 мес. составлял 85,0%, а в контрольной группе - 69,0%. Медиана общей выживаемости в основной группе составила 26 мес., в контрольной – 24 мес. Различия между группами были статистически значимы, $p=0,0194$ (LogRank test).

Из рисунка 10 следует, что показатель бессобытийной выживаемости в основной группе составил 18 мес. (71,0%), тогда как в контрольной группе к данному сроку он был равен 51,0%. Различия между группами статистически были значимы $p=0,0186$ по тесту Wilcoxon test.

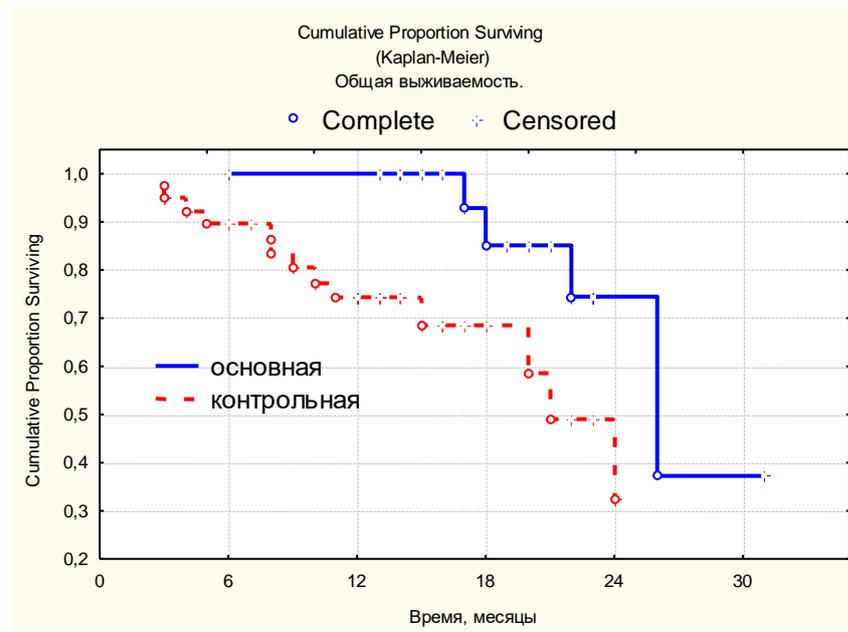


Рис. 9. Показатели общей выживаемости больных двух групп лечения: основной (n=20) и контрольной (n=40)

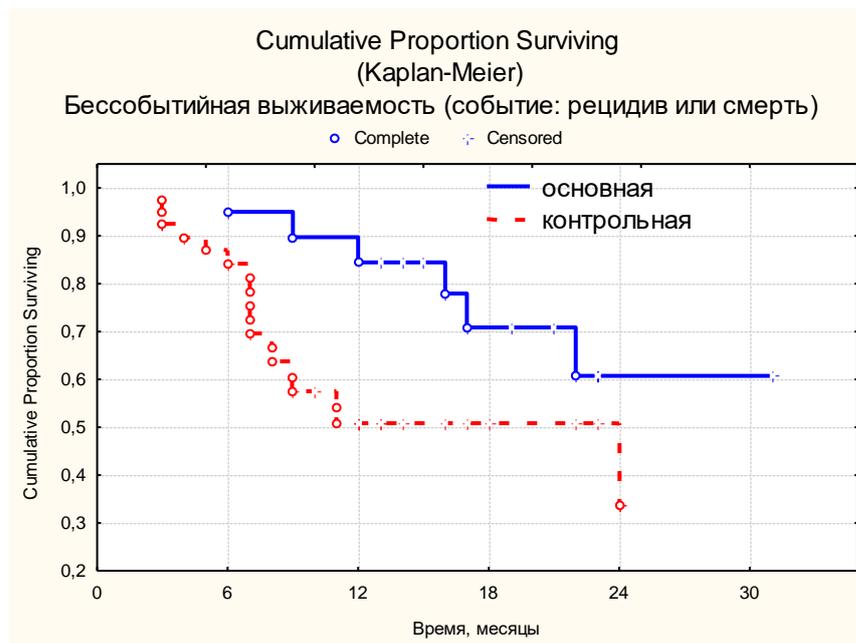


Рис. 10. Показатели бессобытийной выживаемости больных двух групп лечения: основной (n=20) и контрольной (n=40)

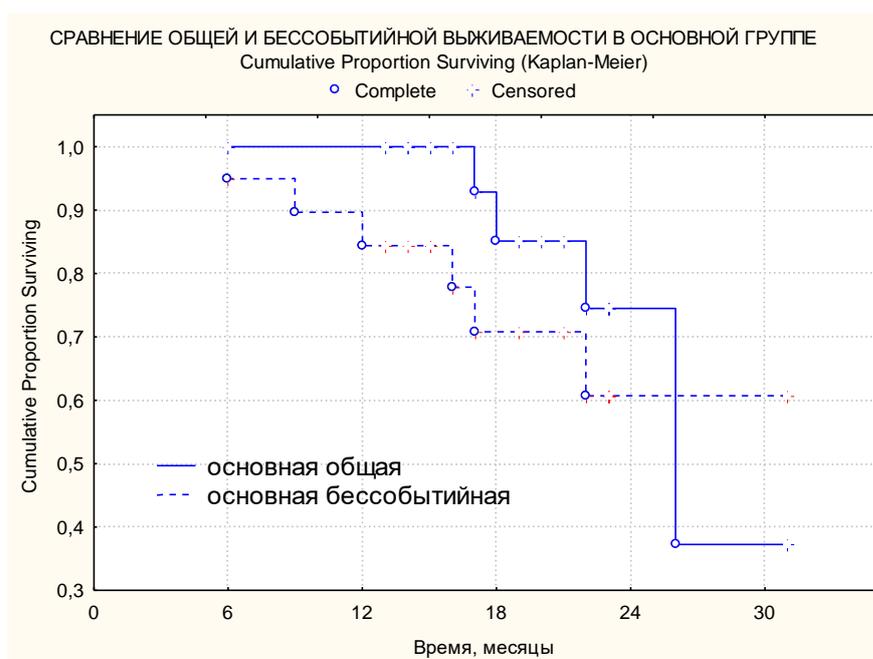


Рис. 11. Показатели общей и бессобытийной выживаемости больных основной группы лечения (n=20)

Как видно из рисунка. 11. бессобытийная выживаемость была короче общей.

Таблица 15

Показатели сравнительной оценки онкологической летальности больных местно-распространенным раком языка и дна полости рта основной и контрольной групп

| Основная группа | Время наблюдения (n = 20) | | | | | | | | Всего |
|--------------------|---------------------------|------|--------|-----|---------|-----|--------|-----|-------|
| | 6 мес. | | 9 мес. | | 12 мес. | | 18мес. | | |
| | Стадия | | | | | | | | |
| | III | IV | III | IV | III | IV | III | IV | |
| abs | - | 2 | 1 | 1 | - | - | - | - | 4 |
| % | - | 10.0 | 5.0 | 5.0 | - | - | - | - | 20.0 |
| ИТОГО | 2 | | 2 | | - | | - | | 4 |
| | 10 | | 10 | | - | | - | | 20 |
| Контрольная группа | Время наблюдения (n = 40) | | | | | | | | Всего |
| | 6 мес. | | 9 мес. | | 12 мес. | | 18мес. | | |
| | Стадия | | | | | | | | |
| | III | IV | III | IV | III | IV | III | IV | |
| abs | 2 | 5 | 1 | - | 1 | 3 | - | 2 | 14 |
| % | 5.0 | 12.5 | 2,5 | - | 2,5 | 7,5 | - | 5.0 | 35.0 |
| ИТОГО | 7 | | 1 | | 4 | | 2 | | 14 |
| | 17.5 | | 2.5 | | 10.0 | | 5.0 | | 35.0 |

Из таблицы 15 видно, что в основной группе за период от 6 до 9 мес. умерло 4 (20%) пациентов, а в контрольной группе за период от 6 до 18 мес. 14 (35%) больных.

На основании проведенного анализа результатов полугодовой общей, бессобытийной выживаемости больных местно-распространенным раком языка и дна полости рта после различных вариантов комплексного лечения можно сказать, что проведение метода традиционной ХТ наименее эффективно, о чем свидетельствуют достоверно более низкие показатели полугодовой бессобытийной выживаемости, чем при применении метода АПХТ.

Таким образом, вышеприведенные данные указывают, что из всех исследуемых вариантов комплексного лечения больных местно-распространенным раком языка и дна полости рта, наиболее высокие показатели полугодовой общей и бессобытийной выживаемости отмечены после комплексного лечения с проведением неoadьювантной АПХТ и интраоперационным введением цитостатиков на аутоплазме (основная группа) по сравнению с традиционным противоопухолевым лечением (контрольная группа).

Одновременно с эффективностью лечения была произведена оценка токсичности химиотерапевтического лечения. Она проводилась путем наблюдения за общим состоянием больного, анализа его субъективных ощущений, визуального осмотра слизистой полости рта и языка, изучением картины изменений периферической крови до, во время и после окончания лечения.

Определение степени токсичности применявшихся химиопрепаратов проводили согласно рекомендациям ВОЗ и Международного противоракового союза (Тюляндин С.А., И.В. Поддубной, 2009) с отражением основных видов побочного действия противоопухолевых лекарственных препаратов. Переносимость применяемых химиопрепаратов в сравниваемых группах представлена в таблице 16.

Таблица 16

Переносимость применяемых химиопрепаратов в сравниваемых группах больных

| Побочные явления | Основная группа n=20 | Контрольная группа n=40 |
|------------------|-------------------------|----------------------------|
| Общая слабость | 2 (10,0%) | 10 (25,0%) |
| Тошнота | 4 (20,0%) | 12 (30,0%) |
| Рвота | 2 (10,0%) | 8 (20,0%) |
| Гипертермия | -- | 4 (10,0%) |
| Лейкопения | 1 (5,0%) | 4 (10,0%) |
| Анемия | 3 (15,0%) | 10 (25,0%) |
| Нефротоксичность | -- | 3 (7,5%) |
| Всего: | 20 (100%) | 40 (100%) |

Было установлено что, частота проявления побочных реакций в основной группе наблюдалась значительно реже, чем в контрольной. Так, гипертермия и нефротоксичность в основной группе не отмечались, в то время как в контрольной группе они наблюдались у 4 (10,0%) и 3 (7,5%) больных соответственно. Побочные проявления (как общая слабость, тошнота, рвота) были в основной группе в 1,5 раз реже по сравнению контрольной группой. Лейкопения в основной группе по сравнению с контрольной наблюдалась в 2 раза реже 1 (5,0%) больных против 4 (10,0%) случаев.

Таким образом, использование химиотерапии на аутоплазме проявилось меньшими побочными реакциями по сравнению с традиционной химиотерапией.

Для иллюстрации эффективности предлагаемого метода регионарной внутриартериальной аутоплазмохимиотерапии приводим клинические примеры:

Больная А., 1939 г.р, и.б. № 4681/516

Поступила в отделение «опухолей головы и шеи» Ташкентского областного онкологического диспансера 25.12.08г жалобами на наличие

опухолевидно-язвенного образования в левой боковой поверхности языка, боли с иррадиацией в левое ухо, слюнотечение.

Из анамнеза: Пациентка больна в течение нескольких месяцев. Когда заметила опухолевидное образование в области левой боковой поверхности языка обратилась к стоматологу по месту жительства и длительное время лечилась у стоматологов в клиниках г. Ташкента, но без эффекта. Последнее время опухоль стало увеличиваться в размере и беспокоить. Была направлена в Ташкентский областной онкологический диспансер. В условиях диспансера обследована и был верифицирован диагноз – плоскоклеточный рак.

Общее состояние больной относительно удовлетворительное. Кожа и видимые слизистые оболочки бледноватые, при аускультации в легких везикулярное дыхание. Хрипов нет. Сердечные тоны приглушены, АД 120/80 мм.рт.ст., пульс 82 уд. в 1-мин. Язык влажный, живот мягкий безболезненно, печень и селезенка не пальпируется. Симптом поколачивания отрицательный. Стул и диурез регулярный.

При осмотре полости рта в проекции средней трети левой боковой поверхности языка определяется опухолевидно-язвенное образование, которое имеет инфильтративный рост в толщу языка. Размер опухоли 3,0 x 3,5 см, нечеткими контурами, бугристой поверхностью, плотной консистенции, болезненная. При манипулировании кровоточить (рис.12-А) Регионарные лимфатические узлы шеи не увеличены.

Клинический диагноз: Рак левой боковой поверхности языка Т3N0M0 III ст II кл.гр.

Биопсия опухоли языка Гистология № 3207-2086 от 03.11.2008г: ороговевающий плоскоклеточный рак.

Взят мазок отпечаток из опухоли языка (цитологический) плоскоклеточный рак.

Учитывая распространенность опухолевого процесса, нерезектабельность опухоли боковой поверхности языка, больной решено

провести комплексное лечение с проведением на первом этапе регионарной внутриартериальной аутоплазмохимиотерапией.

27.12.08 г. выполнена катетеризация язычной артерий слева под внутривенным обезболиванием. После катетеризации язычной артерий пациентке проведена регионарная внутриартериальная аутоплазмохимиотерапия по схеме: Цисплатин 50 мг + 10 мл плазмы и 5-фторурацил по 500 мг на 10мл плазмы в/а 1 й день, а в последующем 2,3,4 и 5 дни проводился препаратом 5 – фторурацил по 500мг + 10мл плазмы в/а в течение 60-90 минут с помощью аппарата инфузиомат.

В результате проведенного лечения через 1 недели после его окончания у больной исчезли боли, неприятный запах изо рта, обильное слюнотечение. По критериям ВОЗ эффект расценен как частичная регрессия более 50% (рис.12 А и Б).

Вторым этапом комплексного лечения пациентке 04.02.09г. произведено оперативное вмешательство, в объёме гемирезекция языка слева с интраоперационным аутоплазмохимиотерапии по схеме: метотрексат 30мг + 10мл плазмы путем обкалывания «на ложе опухоли» расстоянии друг от друга на 2.0 см. в послеоперационном периоде пациентка получила лучевую терапию по 2 Гр СОД 40 Гр на область первичного очага и путей лимфооттока.



А

Б

Рис. 12. Больная А., 71 лет, диагноз – рак левой боковой поверхности языка Т3N0M0, III ст II кл.гр.

А) – до лечения;

Б) – после проведения регионарной внутриартериальной аутоплазмохимиотерапии

Больной М. 1946г.р. 492/63

Поступил в отделение «опухолей головы и шеи» Ташкентского областного онкологического диспансера 03.02.09г с жалобами на наличие опухолевидного образование в области слизистой дна полости рта, боли в ней, общую слабость.

Из анамнеза: Болен в течение нескольких месяцев. Когда появился опухолевидное образование, пациент занимался самолечением разными мазями, но без эффекта. Пациент обратился в Ташкентский областной онкологический диспансер, где был обследован и установлен и верифицирован диагноз.

Общее состояние больной удовлетворительное. Кожа и видимые слизистые оболочки обычной окраски. В легких везикулярное дыхание. Хрипов нет. Сердечные тоны приглушены, АД 110/80 мм.рт.ст., пульс 80 уд. в мин. Язык влажный, живот мягкий безболезненный, печень и селезенка не пальпируется. Поколачивание поясничной области безболезненное. Стул регулярный.

При осмотре в области слизистой дна полости рта определяется опухолевидное образование с бугристой поверхностью, изъязвленная, при дотрагивании кровоточить (рис. 13-А). Регионарные лимфатические узлы не увеличены.

Клинический диагноз: Рак слизистой дна полости рта T3N0M0 III ст II кл.гр.

Биопсия опухоли дна полости рта Гистология № плоскоклеточный ороговевающий рак. Взят мазок отпечаток из опухоли дна полости рта (цитологический) плоскоклеточный рак.

Учитывая распространенность опухолевого процесса, нерезектабельность опухоли дна полости рта, больной решено провести комплексное лечение с проведением на первом этапе регионарной внутриартериальной аутоплазмохимиотерапией.

Учитывая распространенность опухолевого процесса, нерезектабельность опухоли боковой поверхности языка, больной решено провести комплексное лечение с проведением на первом этапе регионарной внутриартериальной аутоплазмохимиотерапией.

07.02.09 г. выполнена катетеризация язычной артерий справа под внутривенным обезболиванием. После катетеризации язычной артерий пациенту проведена регионарная внутриартериальная аутоплазмохимиотерапия по схеме: Цисплатин 50 мг + 10 мл плазмы и 5-фторурацил по 500 мг на 10мл плазмы в/а 1 й день, а в последующем 2,3,4 и 5 дни проводился с препаратом 5 – фторурацил по 500мг + 10мл плазмы в/а в течение 60-90 минут с помощью аппарата инфузиомат.

В результате проведенного лечения через 1 недели после его окончания у больной исчезли боли, неприятный запах изо рта, обильное слюнотечение. По критериям ВОЗ эффект расценен как частичная регрессия более 50% (рис.13А-Б).



А

Б

Рис. 13. Больной М., 44 лет, диагноз – рак слизистой дна полости рта Т3N0M0, III ст II кл.гр.

А) – до лечения;

Б) – после проведения регионарной внутриартериальной аутоплазмохимиотерапии

Вторым этапом комплексного лечения больному 11.03.09г произведена оперативное вмешательство в объеме - Электрорезекция дна

novateurpublication.org

полости рта. Фасциально - футлярное иссечение шейной клетчатки справа. Интраоперационная аутоплазмохимиотерапия по схеме: метотрексат 30мг + плазма 10.0 на ложа опухоли Пластика дефекта кожно - мышечным лоскутом на кивательной мышце. В послеоперационном периоде пациентка получила лучевую терапию по 2 Гр СОД 40 Гр на область первичного очага и путей лимфооттока.

4.4. Динамика показателей цитокинов

Для контроля за динамикой опухолевого роста и оценки эффективности проводимого лечения используются показатели иммунной системы - цитокины в периферической крови. Цитокины являются молекулами короткодистальных межклеточных взаимодействий. По данным литературы у здоровых лиц в сыворотке крови их содержание незначительно. Они выявляются ни всегда и не у всех людей, причем вариабельность их значений весьма высока. При развитии злокачественного образования цитокины оказывают неоднозначное влияние на опухолевую прогрессию, стимулируя или ингибируя её цитокины участвуют в распознавании злокачественно трансформированных клеток, усиливая экспрессию молекул главного комплекса гисто совместимости на антиген презентующих клетках, что введет к развитию клеточного иммунного ответа на опухолевые антигены, преимущественно с помощью Т-лимфоцитов. Дифференцировка и функциональная активность Т-лимфоцитов стимулируется ИЛ-2, а поляризация – некоторыми цитокинами, включая ИЛ-18. ИЛ-2 и ИЛ -18 наряду с интерферонами и фактором некроза опухоли вызывают повышение функциональной активности естественных киллеров – основных эффекторов противоопухолевого иммунитета (Ярилин А.А., 1999; Бережная Н.М. и соавт.,2005). Гиперпродукция цитокинов в биологических жидкостях организма, в частности, в крови, характеризует различные патологические

novateurpublication.org

процессы (воспаление, интоксикацию, опухолевый рост), а их снижение в динамике лечения расценивается как позитивные изменения. Исследование уровней цитокинов в биологических жидкостях, имеющих непосредственный контакт с опухолевым очагом, немногочисленный.

Учитывая специфику изучаемой зоны – полость рта, нами изучена возможность определения цитокинов в слюне контактирующей с опухолью больного. В настоящее время в клинической практике большинство тест-систем адаптированы для работ с различными биологическими жидкостями (Носков Б.Б., 2008), что позволяет по новому подойти к изучению состояния иммунной системы организма, и что самое главное помогает найти точки практического приложения этих знаний.

ИЛ-2 является цитокином, имеющим важную роль в реализации механизмов иммунного ответа. Продуцентами ИЛ-2 являются Th 1-клетки. Помимо участия ИЛ-2 в дифференцировке и пролиферации Т-лимфоцитов, этот лимфокин принимает непосредственное участие в реализации механизмов противоопухолевой защиты. Так, ИЛ-2 повышает литическую активность НК-клеток, а также индуцирует клетки системы ЛАК (лимфокинактивированные киллеры). ИЛ-2 был первым интерлейкином, который был применён Стивеном А. Розенбергом и его сотрудниками для иммунотерапии рака.

Известно, что ИЛ-18 относится к семейству ИЛ-1, подобно ИЛ-1 β и ФНО- α является противовоспалительным цитокином, и играет важную роль в иммунных и воспалительных реакциях, и особенно при злокачественных процессах. ИЛ-18 быстро активирует клетки моноцитарно-макрофагальной системы, что ведет к активации множества антибактериальных, антиопухолевых и противовирусных ответных реакций. Самым важным свойством ИЛ-18 для нас явилось то, что этот интерлейкин осуществляя

взаимосвязь между иммунной, эндокринной и нервной системами, играет важную роль в иммунной защите организма от опухолевых клеток.

Для объективной оценки уровня ИЛ-2 и ИЛ-18 определялись одновременно в крови и в слюне у здоровых лиц (12 человек) и 12 больных основной группы. Исследования проводились до и после лечения.

В рисунке 14 представлены данные по изучению средних значений основных провоспалительных цитокинов в группе здоровых и в основной группе больных до и после проведенного лечения, как в сыворотке крови, так и в слюне.

Вначале работы, нами изучены значения уровня цитокинов в сыворотке крови и слюне практически здоровых лиц с целью сопоставления полученных данных со значениями больных с местно-распространенным раком языка и дна полости рта. Так, нами показано, что в группе практически здоровых лиц сывороточные концентрации цитокинов, таких как ИЛ-2 и ИЛ-18 составили $9,45 \pm 0,96$ пг/мл и $75,8 \pm 1,96$ пг/мл, в слюне их уровень составил $4,7 \pm 0,9$ пг/мл и $18,1 \pm 0,7$ пг/мл, соответственно, что показано в рисунке 14. Уровни указанных цитокинов в сыворотке крови и в слюне до лечения были выше этих же показателей в группе здоровых. Высокое содержание обоих исследуемых цитокинов в биологических жидкостях организма говорит о активности пролиферативного процесса и выраженности иммунного ответа организма на присутствие чужеродных антигенов.

Нами выявлены достоверные отличия в содержании изученных цитокинов в динамике лечения с данными группы здоровых и между собой.

Иммунологические исследования с определением уровня цитокинов в сыворотке крови и в слюнной жидкости представлены рисунке 14.

Исследования показали, что уровень ИЛ-2 в сыворотке крови и в слюне в основной группе больных до лечения достоверно различался

относительно группы здоровых ($p < 0,05$), и был в крови в 7,7 раза, в слюне в 2,5 раза выше показателя в группе здоровых.

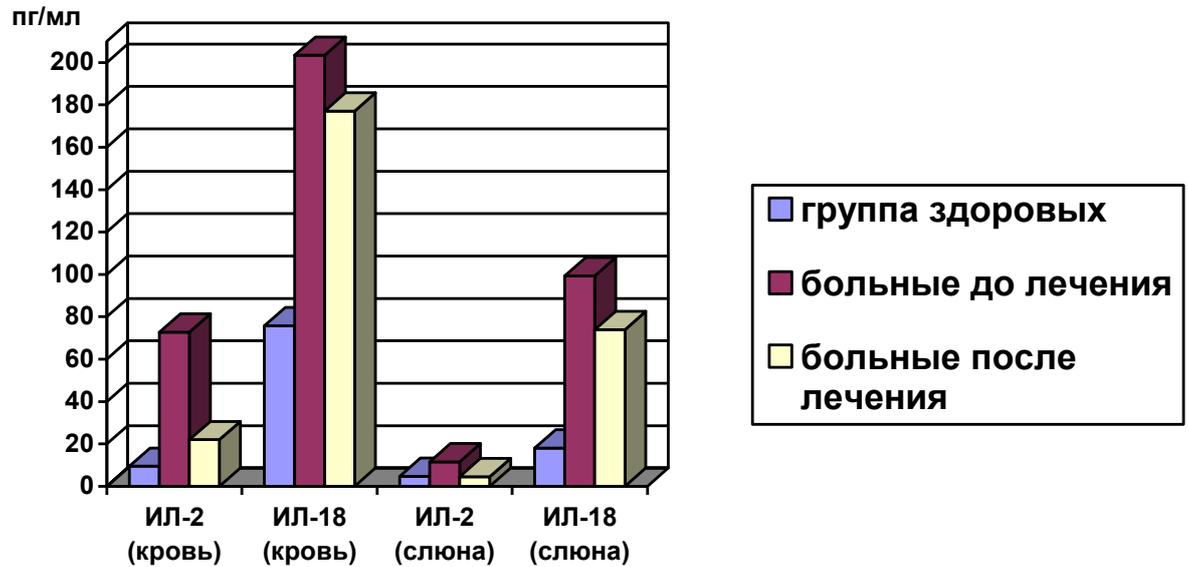


Рис. 14. Показатели концентрации ИЛ-2 и ИЛ-18 в слюне и в периферической крови больных на фоне РВААПХТ

Из рисунка 14 видно, что уровень ИЛ-2 в крови и слюне у больных основной группы после лечения составил $22,0 \pm 8,9$ пг/мл и $4,5 \pm 0,7$ пг/мл соответственно, приближаясь к показателям группы здоровых. При сравнении показателя ИЛ-2 в исследуемой группе до и после лечения отмечено снижение его уровня в 3,3 раза в сыворотке крови и в 2,6 раза в слюне больных.

Уровень ИЛ-18 в сыворотке крови у больных основной группы до лечения составил $203,4 \pm 29,4$ пг/мл, в слюне – $99,3 \pm 23,2$ пг/мл, что также достоверно отличалось от показателя в группе здоровых ($P < 0,05$), и был в крови в 2,7 раза, в слюне в 5,5 раза выше показателя в группе здоровых. При сравнении показателя ИЛ-18 в исследуемой группе до и после лечения между собой отмечено снижение его уровня в 1,2 раза в сыворотке крови и в 1,3 раза в слюне больных.

Таким образом, после проведения лечения больным, спонтанная продукция цитокинов ИЛ-2 и ИЛ-18 значительно уменьшилась. Так, после novateurpublication.org

лечения концентрации ИЛ-2 и ИЛ-18 в сыворотке периферической крови были понижены по сравнению с данными до лечения в 3,3 и 1,2 раза. В слюнной жидкости уровни ИЛ-2 и ИЛ-18 также были понижены по сравнению с данными до лечения в 2,6 и 1,3 раза соответственно. Снижение уровня экспрессии ИЛ-2 связано с тем, что регуляция ИЛ-2-зависимой пролиферации лимфоцитов прямо связана с присутствием специфического антигена, элиминация вызвавшего активацию лимфоцитов антигена приводит к снижению синтеза ИЛ-2 и к затуханию пролиферативного процесса. О той же направленности процесса говорит и снижение уровня ИЛ-18, который выступает в роли поликлонального активатора, действующего совместно с другими более избирательно действующими, цитокинами.

Результаты изучения межмолекулярных взаимодействий на уровне цитокинов, которые на начальном этапе лечения показывали нам на чрезмерную продукцию основных цитокинов иммунной системы, что проявляется повышением ИЛ-2 и ИЛ-18 как в сыворотке периферической крови, так и в слюнной жидкости, что указывало на повышенную активность пролиферативного процесса, так как вследствие своих плеiotропных свойств и стимуляции практически всех сторон развития воспалительной, реакции эти цитокины имеют важное значение в инициации роста опухолей. Однако, полученная нами информация об динамическом уровне ИЛ-2 и ИЛ-18 позволила выявить достоверное подавление экспрессии указанных цитокинов в биологических жидкостях (кровь, слюна) после комплексного лечения с применением химиотерапии на аутосредах организма, что говорит о эффективности применяемого лечения, которое привело к значительному снижению активности пролиферативного процесса.

Таким образом, промежуточные результаты нашего исследования свидетельствуют о достаточно высокой эффективности, безопасном токсическом профиле и положительной динамике иммунорегуляторных

белков при регионарной внутриартериальной аутоплазмохимиотерапии (РВААПХТ) как компонента комплексного противоопухолевого лечения у больных раком языка и дна полости рта.

Кроме того, полученные нами результаты позволяют использовать уровень экспрессии ИЛ-2 и ИЛ-18 в качестве для контроля за динамикой опухоли в процессе лечения. Положительная сторона предлагаемого подхода заключается в простоте исполнения непосредственно в зоне опухолевого роста.

ГЛАВА 5

ЛЕЧЕБНЫЙ ПАТОМОРФОЗ ОПУХОЛИ

5.1. Патоморфоз раковых опухолей до лечения

Гистологические исследования раковых опухолей языка и дна полости рта выявили во всех случаях инвазивную опухоль с наличием плоскоклеточной дифференцировки. По классификации ВОЗ (1996) верифицированный плоскоклеточный рак по степени дифференцировки был распределен следующим образом:

- высокодифференцированный плоскоклеточный рак – 8 (40,0%);
- умеренодифференцированный плоскоклеточный рак – 3 (15,0%);
- плоскоклеточный рак с ороговением - 9 (45,0%).
- низкодифференцированный плоскоклеточный рак - 0

Морфологическая картина раковых опухолей языка и дна полости рта (плоскоклеточного ороговевающего и неороговевающего) в настоящее время достаточно изучена. Выявленные нами структурные изменения в основном соответствуют данным литературы (Пачес А.И., Любаев В.Л 2001). Приведем результаты собственных исследований патоморфоза рака органов полости рта наблюдаемых нами у больных получивших противоопухолевое лечения и в частности после применения внутриартериальной регионарной аутоплазмохимиотерапии.

До лечения гистологическая структура опухоли была представлена пластами раковых клеток разной величины с преобладанием крупных массивов, между которыми определялись узкие прослойки соединительно – тканной стромы (рис. 15).

Дистрофические изменения в клетках опухоли были слабо выражены. В высокодифференцированных раках сохранялись признаки вертикальной анизоморфности. Несмотря на клеточный и ядерный атипизм наблюдалась дифференцировка клеток с явлениями избыточной кератинизации, что сопровождалось появлением так называемых роговых жемчужин – очагов ороговения, округлой формы с признаками незавершенной кератинизации в центре эпителиальных пластов, так и по периферии (рис. 16).

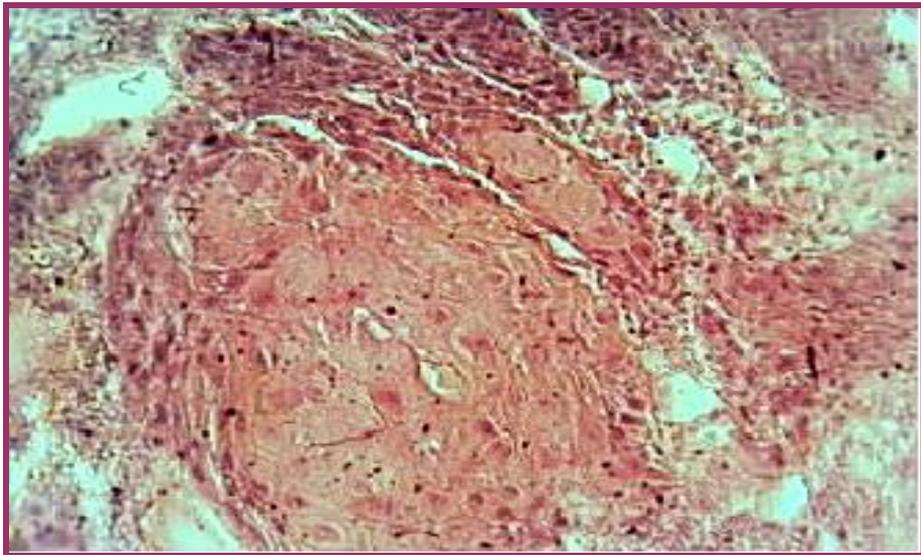


Рис. 15. Фрагмент высокодифференцированного плоскоклеточного рака дна полости рта у больных до лечения. Пласты раковых клеток с очагами ороговения и узкими прослойками соединительной ткани между пластами. Окраска гематоксилин – эозином, x 160

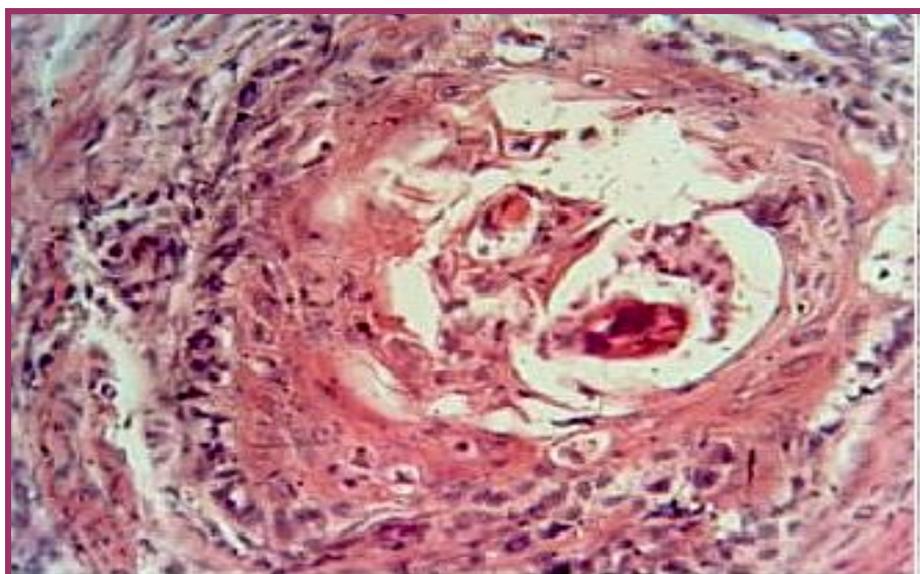


Рис. 16. Плоскоклеточный рак с ороговением у больных до лечения. Появление роговых жемчужин округлой формы с признаками незавершенной кератинизации. Окраска гематоксилин – эозином, х 160

Лимфоплазмоцитарная инфильтрация в опухоли и окружающей ткани была выражена незначительно.

В отдельных опухолях на небольших участках отмечались изъязвления с незначительной лимфо - лейкоцитарной инфильтрацией. Подлежащая ткань в большинстве наблюдений отсутствовала, что объясняется локализацией опухоли и трудностью взятия больших участков биопсийного материала для исследования чреватого кровотоком.

Умеренно-дифференцированный плоскоклеточный рак с ороговением был представлен солидными пластами клеток средних размеров с единичными фигурами патологических митозов, прилегающими друг к другу.

Большинство опухолей имели очаги ороговения, которые располагались как в центре, так и по периферии ракового пласта.

При морфометрической обработке гистологических препаратов были изучены соотношения паренхимы и стромы, наличие некрозов, а также стромально – паренхиматозный индекс (СПИ), что представлено в табл. 17.

Таблица 17

Морфометрические показатели в опухолях языка и дна полости до лечения

| № | Паренхима % | Строма % | Некроз % | СПИ Стромально- паренхиматозный индекс |
|---|-------------|----------|----------|---|
| 1 | 80,5 | 19,5 | 0 | 4,12 |
| 2 | 56,8 | 43,2 | 0 | 1,31 |
| 3 | 32,5 | 67,5 | 0 | 0,48 |
| 4 | 86,8 | 13,2 | 0 | 6,57 |
| 5 | 34,7 | 65,3 | 0 | 0,53 |
| 6 | 77,6 | 22,4 | 0 | 3,46 |
| 7 | 92,6 | 7,4 | 0 | 12,5 |

| | | | | |
|-----|------------|-----------|---|------|
| 8 | 73,5 | 96,5 | 0 | 2,77 |
| 9 | 42,4 | 57,6 | 0 | 0,73 |
| 10 | 29,8 | 71,2 | 0 | 0,41 |
| 11 | 63,3 | 38,2 | 0 | 2,3 |
| 12 | 58,6 | 42,1 | 0 | 4,1 |
| M±m | 60,72± 6,2 | 40,3 ±3,8 | 0 | 3,2 |

Примечание: $p \leq 0,05$

Из данной таблицы видно, что по среднестатистическим показателям паренхима опухоли до лечения составляет 60,72±6,2%, а соединительная ткань занимает 40,3±3,8%. Соответственно паренхиматозно–стромальный индекс был равен 3,2.

Следует отметить, что до лечения в исследованных опухолях языка и дна полости рта спонтанные некротические изменения отсутствовали.

5.2. Патоморфоз опухолей после регионарной внутриартериальной химиотерапии.

Морфологическому исследованию были подвергнуты опухоли после хирургического удаления. Было установлено, что опухоли имели строение плоскоклеточного рака различной степени дифференцировки. При этом в 7-ми случаях был выявлен высокодифференцированный ороговевающий рак, а в 13-ти умеренно-дифференцированный рак с ороговением.

При морфологическом исследовании опухолей языка и дна полости рта после применения регионарной внутриартериальной аутоплазмохимиотерапии было выявлено, что опухоли были представлены эпителиальными пластами плоскоклеточного рака высокой и умеренной степени дифференцировки с различной степенью кератинизации. Они состояли из беспорядочно расположенных комплексов атипичных клеток преимущественно высокодифференцированного плоскоклеточного рака с очагами ороговения. Эти клетки располагались как в центральных отделах

пласта, так и по периферии, выявлялись различные степени выраженности дистрофические и дегенеративные изменения эпителиальных и соединительно- тканых компонентов (рис. 17).

В большинстве случаев наблюдения имело место отчетливое нарастание очагов ороговения (рис 18).

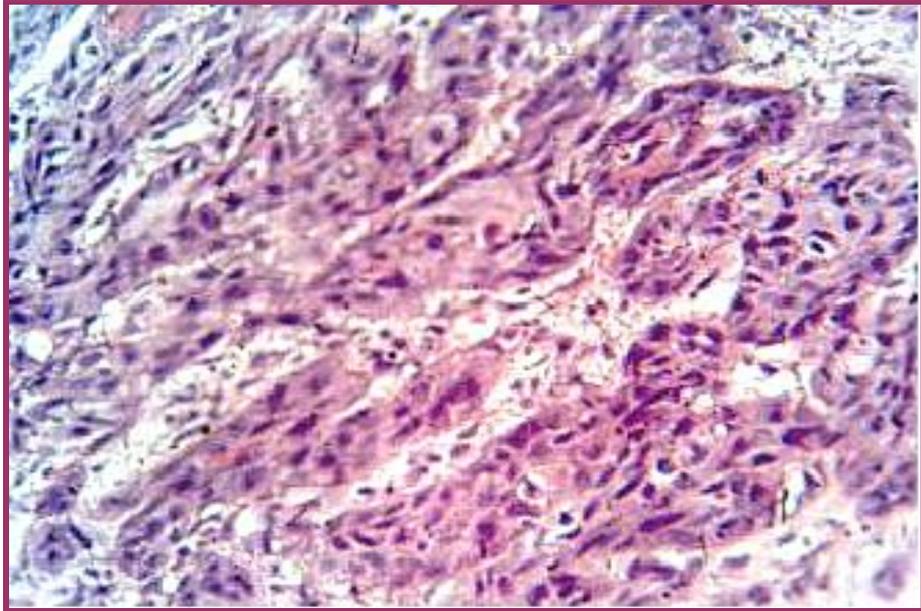


Рис. 17. Пласты плоскоклеточного рака с участками ороговения, дистрофическими и дегенеративными изменениями эпителия состояние после РВААПХТ. Окраска гематоксилин – эозином, х 160



Рис. 18. Плоскоклеточный рак с ороговением у больных после лечения. Клетки опухоли с явлениями дистрофии. Выявляется дисконкомплексация пластов эпителия, гибель клеток и их комплексов, явления дистрофии в виде кариопикноза и кариорексиса их ядер,

вакуолизация цитоплазмы и цитолизис, а также морфологические признаки апоптоза и апоптозных тел. Окраска гематоксилин – эозином, х 160

При световой микроскопии клетки с признаками апоптоза имели ядра преимущественно с маргинальным расположением конденсированного хроматина и плотной цитоплазмой. В части клеток наблюдались фрагментация ядра и цитоплазмы, образование апоптозных тел лежащих свободно или в остатках цитоплазмы, как в опухоли так и на границе опухоли с окружающей тканью. Отчетливой была реакция сосудов в виде паретического их состояния, лейкостаза, очагов кровоизлияния, заметного увеличения количество клеток лимфоидного инфильтрата (рис.19)

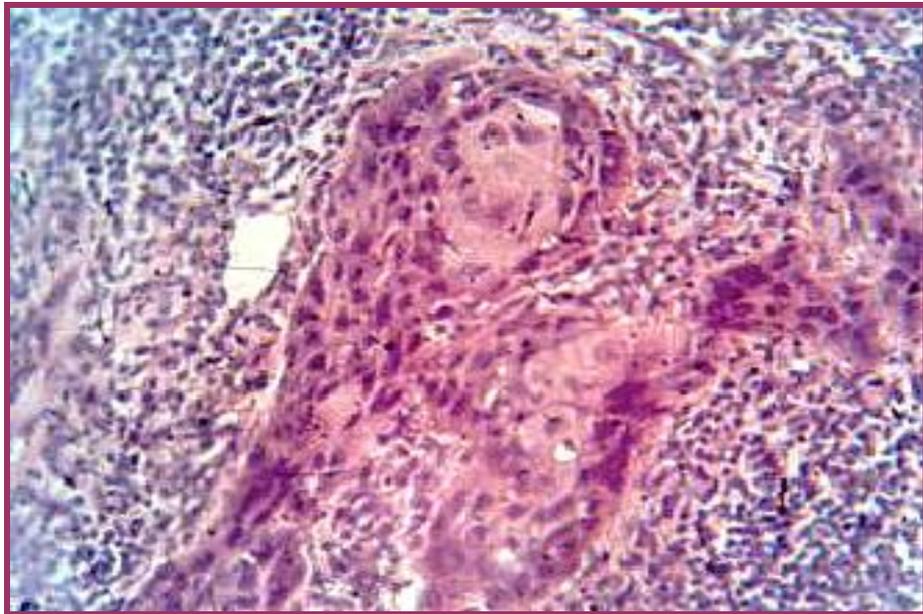


Рис. 19. Умереннодифференцированный плоскоклеточный рак с ороговением у больных после лечения с заметным увеличением количества клеток лимфоидного ряда. Окраска гематоксилин – эозином, х 160

Выявлялись различных размеров поля некроза опухоли. Степень некротических изменений и воспалительная реакция в каждом наблюдении была различной. Митозы опухолевых клеток были единичные. Были обнаружены явления фиброза и склероза стромы опухоли, появление в некоторых опухолях резко катаплазированных «лечебных» форм гигантских клеток, участки скопления макрофагов поглощающих продукты распада опухоли.

В отдельных наблюдениях материал был представлен в основном плотной волокнистой соединительной и молодой грануляционной тканью, среди которой располагались пласты и комплексы раковых клеток с наличием сосудов капиллярного и синусоидного типа заполненных эритроцитами. Наблюдалась незначительная лимфо-лейкоцитарная инфильтрация (рис. 20).

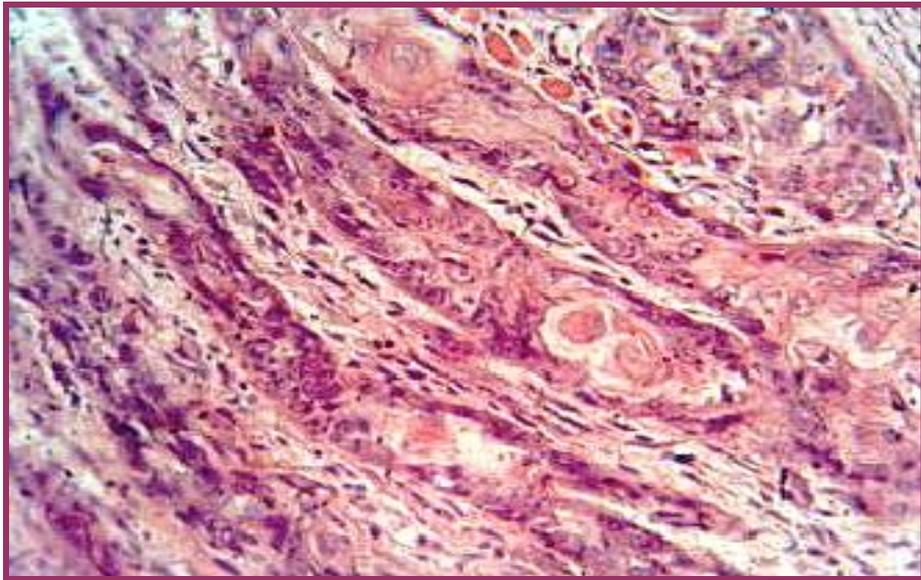


Рис. 20. Умереннодифференцированный плоскоклеточный рак у больных после лечения. Увеличение количество клеток лимфоидного ряда, некроз на границе опухоли с окружающей тканью. Окраска гематоксилин – эозином, x 160

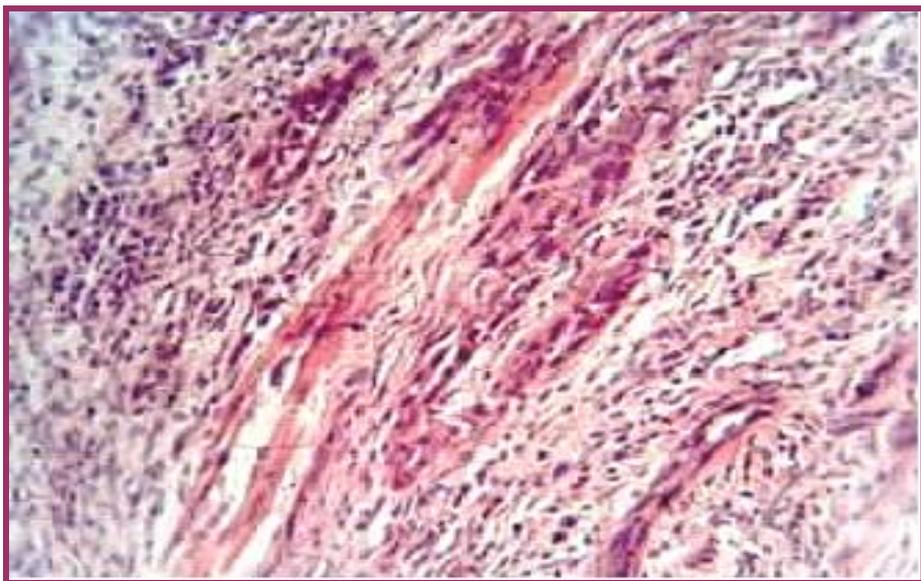


Рис. 21. Плоскоклеточный рак с ороговением после РВААПХТ. Стереотипные морфологические изменения эпителиального пласта и стромы. (Окраска гематоксилин – эозином, x 160)

Следует отметить, что выявленные морфологические изменения в опухолевой ткани и реакция клеток эпителия и стромы являются стереотипными и неспецифическими на проведенную химиотерапию (рис 21).

Таким образом, качественная оценка состояния опухолей языка и дна полости рта после проведенной регионарной аутоплазмохимиотерапии может быть оценена как состояние лечебного патоморфоза. Наиболее выраженные изменения были в строме опухоли и эпителиальном пласте. Дифференцировка клеток шла с явлением избыточной кератинизации, что сопровождалось появлением в паренхиматозном компоненте опухоли очагов завершенной кератинизации ороговевающих клеток. Паренхиматозный компонент опухоли был снижен, а стромальный увеличен. Имели место выраженные дистрофические процессы.

Оценка лечебного патоморфоза опухоли была подтверждена морфометрическим изучением структур опухоли. Общая характеристика состояния основных структур опухолей по морфометрическим показателям в исследованной группе представлена в таблице 18.

Таблица 18

Морфометрические показатели в опухолях языка и дна полости рта после применения регионарной внутриартериальной аутоплазмохимиотерапии

| № | Паренхима % | Строма % | Некроз % | СПИ Стромально- паренхиматозный индекс |
|---|-------------|----------|----------|---|
| 1 | 37,8 | 50,7 | 11,5 | 0,74 |
| 2 | 43,0 | 51,5 | 5,5 | 0,83 |
| 3 | 70,0 | 30,0 | 0 | 2,33 |
| 4 | 18,0 | 77,0 | 5,0 | 0,23 |
| 5 | 86,0 | 14,0 | 0 | 6,14 |
| 6 | 26,8 | 64,2 | 9,0 | 0,41 |
| 7 | 19,2 | 79,0 | 1,8 | 0,24 |
| 8 | 68,0 | 29,0 | 3,0 | 2,34 |
| 9 | 5,9 | 94,1 | 0 | 0,06 |

| | | | | |
|-----|----------|-----------|---------|-------|
| 10 | 8,0 | 92,0 | 0 | 0,086 |
| 11 | 8,5 | 91,5 | 0 | 0,092 |
| 12 | 39,3 | 57,7 | 3,0 | 0,68 |
| M±m | 41,5±2,9 | 55,3±2,25 | 3,2±1,5 | 1,18 |

Примечание: $p \leq 0,05$

Из данной таблицы следует, что по средним статическим показателям паренхима в опухолях у больных после применения аутоплазмохимиотерапии составила в среднем $41,5 \pm 2,9\%$ против $60,72 \pm 6,2$ в контроле (табл. 18). Строма опухоли до лечения занимала в среднем $40,28 \pm 3,8$, после лечения $55,3 \pm 2,25\%$. Стромально-паренхиматозный индекс (СПИ) в этой группе был равен $1,18 \pm 0,5\%$. Под влиянием лечения в более половины случаев (в 7 из 12) были отмечены некротические изменения, что составили $3,2 \pm 0,9\%$. В контрольной группе (см. табл. 18) в опухолях некрозы отсутствовали.

Таким образом, морфологическое и морфометрическое исследование опухолей языка и дна полости рта после аутоплазмохимиотерапии у всех больных выявило различной степени выраженности, патоморфологические изменения раковых опухолей в виде дистрофических, дегенеративных, некротических и склеротических изменений эпителиальных и стромальных компонентов опухоли.

Патоморфоз опухоли у исследуемых ($n=12$) больных по степени выраженности соответствовал I-II или II-III степени. Ни в одном из наблюдений не была выявлена IV степень патоморфоза.

Морфологические особенности опухоли и ее клиническое поведение имело устойчивую корреляцию: уменьшение размеров опухоли, улучшение общего состояния больных.

Приложение: Сведения, а также макро и микро описания операционного материала касаются всех 12 больных, а морфологические данные по биопсиям до лечения только 10 больных).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проблема лечения больных раком органов полости рта остается актуальной в современной онкологии. Злокачественные опухоли полости рта и ротоглотки составляют около 1,5 % всех опухолей у человека (Аксель Е.М., 2007; Genden E.M. et.al, 2010). Рак органов полости рта занимает 2 место среди опухолей головы и шеи после рака гортани (Пачес А.И., 2000). Заболеваемость населения Российской Федерации раком органов полости рта в 2009г (на 100 тысяч населения) составила 5,08 (Чиссов В.И. и соавт., 2010).

Несмотря на доступность клиническому осмотру и хорошую визуализацию этой области, до 70% больных с данным заболеванием впервые обращаются к специалистам лишь в III-IV стадиях заболевания (Давыдов М.И, Аксель Е.М., 2010; Tucci R. Et. al., 2010). Увеличивается темп прироста стандартизированных показателей смертности от рака полости рта и глотки (Тамаркина Е.И. и соавт., 2006).

Заболеваемость данной патологией в Ростовской области постоянно растет и составляла в 2006г-6,5; 2007г-7,2; 2008г -7,5; 2009г- 7,9 на 100 тыс. населения.

Показатель смертности в течение года с момента установления диагноза злокачественного новообразования полости рта и языка в России остается на протяжении последних 30 лет на уровне 40% (Чиссов В.И. и

соавт., 2002; Давыдов М.И, Аксель Е.М., 2007). Это обусловлено запущенными стадиями заболевания при первичном обращении и неудовлетворительными результатами лечения (Чиссов В.И. и соавт., 2000).

В 2007г в России рак органов полости рта занимал 7-е место (4,3%) в структуре смертности мужчин от злокачественных новообразований, а у женщин - 16-е (1,2%) (Давыдов М.И, Аксель Е.М., 2007).

В Республике Узбекистан этот показатель составил 5,7% (5-6 место) у мужчин и 3,5% (9-11 место) у женщин (Юсупов Б.Ю., 2007).

В лечении местно-распространенного рака органов полости рта преобладает комбинированный метод, сочетающий в различных комбинациях операцию и лучевую терапию (Мудунов А.М., 2002; Вихлянов И., 2009; Джумабаев А., 2009). Однако, результаты лечения остаются неудовлетворительными. Так, 5-летняя выживаемость, с учетом всех стадий, за последние 10 лет не превышает 50% (Аксель Е.М; 2010). При этом в 30-55% наблюдений развивается местный рецидив (Kruaysawat W; et. Al. 2010), а у 30-52% появляются регионарные метастазы (Романов И.С., 2000; Айдарбекова А.А. и соавт., 2006).

Операции у таких больных носят калечащий характер, приводящий больных к инвалидности. Поэтому поиск новых способов лечения, обеспечивающих выздоровление и сохранность функции пораженных органов, является актуальным требованием времени. В этом плане заслуживает внимания сочетание локальных методов воздействия с системной химиотерапией (Бяшимов А.Я., 2002).

Появление химиопрепаратов, к которым оказались чувствительны плоскоклеточные карциномы головы и шеи, позитивно определило место химиотерапии в лечении опухолей данной локализации (Тамаркина Е.И.; 2006; Jegannathen A. et.al., 2010). Достижения химиотерапии последних лет связаны, главным образом, с развитием интенсивных режимов лечения, в частности, с применением высоких доз цитостатических препаратов. В то же время, увеличение дозы химиопрепаратов сопровождается увеличением

токсичности проводимой терапии. На определенном этапе токсичность начинает представлять опасность для жизни пациента и препятствует дальнейшей эскалации дозы, ограничивая тем самым возможности химиотерапии (Badzek S. et.al., 2010).

В последнее время для снижения частоты и выраженности побочных реакций, а также для увеличения эффективности проводимой химиотерапии разработаны и широко применяются методы аутобиотерапии, когда цитостатики вводятся на естественных средах организма – крови, лимфе, плазме, костномозговой взвеси (Сидоренко Ю.С., 1982, 1985; Владимирова Л.Ю., 2000; Козель Ю.Ю., 2001; Николаева Н.В., 2003). Предложенный академиком РАН и РАМН Ю.С. Сидоренко метод аутоплазмохимиотерапии показал высокую противоопухолевую эффективность при низкой токсичности (Сидоренко Ю.С., 2002).

В тоже время, крайне патогенная микрофлора изучаемой зоны, отрицательное влияние антибактериальных медикаментов и химиопрепаратов на иммунный статус больного, обуславливают поиск новых подходов к этиотропной терапии вторичного иммунодефицита и инфекционных осложнений у онкологических больных (Zheng M. et. al., 2010).

Положительные результаты лечения больных раком органов полости рта методом аутобиохимиотерапии, явились для нас основание к его применению при лечении местно-распространенного рака языка и дна полости рта.

Целью исследования явилось улучшение непосредственные и ближайшие результаты лечения больных местно-распространенным раком языка и дна полости рта путем использования регионарной внутриартериальной и интраоперационной аутоплазмохимиотерапии как компонента комплексного противоопухолевого лечения.

Для достижения цели были поставлены следующие **задачи**:

1. Разработать методику регионарной внутриартериальной и интраоперационной аутоплазмохимиотерапии рака языка и дна полости рта.
2. Оценить эффективность регионарной внутриартериальной аутоплазмохимиотерапии.
3. Определить показания и противопоказания к проведению разработанного метода.
4. Изучить характер и выраженность побочных реакций проводимого лечения.
5. Изучить ближайшие результаты лечения по разработанному методу в сравнении с традиционными.
6. Оценить патоморфоз опухолей под воздействием регионарной внутриартериальной аутоплазмохимиотерапии.
7. Изучить цитокиновый спектр в биологических жидкостях организма (кровь, слюна) под воздействием аутоплазмохимиотерапии.

Настоящая работа основана на изучении непосредственных и ближайших результатов комплексного лечения 60 первичных больных местно-распространенным раком языка и дна полости рта III и IV стадий, находившихся на лечении в отделении опухолей головы и шеи Ростовского научно - исследовательского онкологического института и в Ташкентском областном онкологическом диспансере МЗ РУз за 2007-2010 гг.

Все больные были разделены на 2 группы. В основную группу вошло 20, в контрольную 40 больных (проспективная группа). В условиях РНЮИ 8 больных основной группы получили лечение, тогда как 12 – Ташкентском областном онкологическом диспансере Республики Узбекистан.

По возрасту, полу, стадиям заболевания группы больных были репрезентативны.

Больным основной группы, на первом этапе лечения была проведена регионарная внутриартериальная аутоплазмохимиотерапия (РВААПХТ) по схеме: цисплатин 50 мг + 10 мл аутоплазмы в/а и 500 мг 5-фторурацила на

10 мл аутоплазмы в/а 1-й день, далее во 2,3,4 и 5 дни только пользовались препаратом 5-фторурацил по 500 мг + 10 мл аутоплазмы в/а.

Спустя 3 недели оценивались непосредственные результаты неoadьювантной терапии, после которой проводилось оперативное вмешательство с интраоперационной аутоплазмохимиотерапией: метотрексат 30мг + аутоплазма 10мл в ложе опухоли и последующим (через 3-4 недели) послеоперационным облучением по 2 Гр СОД 40 Гр на аппарате АГАТ – С.

40 больным контрольной группы на первом этапе лечения была применена традиционная неoadьювантная полихимиотерапия (ПХТ) по стандартной схеме: цисплатин 100 мг в/в 1 й день и 5-фторурацил по 1000мг 2,3,4 и 5 дни с дальнейшим (через 3-4 недели) оперативным вмешательством и последующим (через 3-4 недели) облучением по 2 Гр - СОД 40 Гр на аппарате АГАТ - С в адьювантном режиме.

В основной группе все 20 (100%), тогда как в контрольной - 35 (87,5%) больных были изначально нерезектабельны. Нерезектабельность была вследствие распространенности процесса, отсутствия четких границ образования, вовлеченности в процесс нескольких анатомических областей или сочетания вышеуказанных признаков.

В процессе исследований, для оценки эффективности проводимого лечения, определялся уровень цитокинов в крови и в слюне по общепринятой методике. Исследования были проведены у 12 больных основной группы и у 12- здоровых лиц.

Все больные прошли комплексное клинико-инструментальное обследование с верификацией диагноза заболевания и определением сопутствующей патологии. Для этого проводили сбор анамнестических данных, клиническое обследование больных с пальпацией первичной опухоли и регионарных лимфатических узлов, рентгенологическое и КТ исследования.

Для подтверждения клинических наблюдений были проведены гистологическое и цитологическое исследования биопсийного и

novateurpublication.org

операционного материала до лечения и после него. Из каждой опухоли для гистологического исследования брали не менее 3 образцов опухолевой ткани. Материал фиксировали в 10% растворе нейтрального формалина и, после соответствующей обработки, заливали в парафин. Срезы толщиной 7-10мкм окрашивали гематоксиллин - эозином.

Для контроля за динамикой опухолевого роста и оценки эффективности проводимого лечения используется показатели иммунной системы - цитокины в периферической крови. Цитокины являются молекулами короткодистальных межклеточных взаимодействий. По данным литературы у здоровых лиц в сыворотке крови их содержание незначительно. Они выявляются не всегда и не у всех людей, причем вариабельность их значений весьма высока. При развитии злокачественного образования цитокины оказывают неоднозначное влияние на опухолевую прогрессию, стимулируя или ингибируя её. Цитокины участвуют в распознавании злокачественно трансформированных клеток, усиливая экспрессию молекул главного комплекса гистосовместимости на антигенпрезентирующих клетках, что вводит к развитию клеточного иммунного ответа на опухолевые антигены, преимущественно с помощью Т-лимфоцитов. Дифференцировка и функциональная активность Т-лимфоцитов стимулируется ИЛ-2, а поляризация – некоторыми цитокинами, включая ИЛ-18. ИЛ-2 и ИЛ-18 наряду с интерферонами и фактором некроза опухоли вызывают повышение функциональной активности естественных киллеров – основных эффекторов противоопухолевого иммунитета (Ярилин А.А., 1999; Бережная Н.М. и соавт., 2005). Гиперпродукция цитокинов в биологических жидкостях организма, в частности, в крови, характеризует различные патологические процессы (воспаление, интоксикацию, опухолевый рост), а их снижение в динамике лечения расценивается как позитивные изменения. Исследование уровней цитокинов в биологических жидкостях, имеющих непосредственный контакт с опухолевым очагом, немногочисленный.

Учитывая специфику изучаемой зоны – полость рта, нами изучена возможность определения цитокинов в слюне контактирующей с опухолью больного. Для объективной оценки уровень цитокинов определялся одновременно в крови и в слюне у здоровых лиц (12 человек) и 12 больных основной группы. Исследования проводилось до и после лечения. Определение уровня цитокинов в биологических жидкостях организма (сыворотка крови, слюна) проводилось методом иммуноферментного анализа с использованием коммерческих тест-систем «Вектор-Бест» (Россия, Новосибирск). Тест-системы основаны на сэндвич–методе твердофазного иммуноферментного анализа с применением пероксидазы хрена в качестве индикаторного фермента. Количественная оценка результатов проводилась с использованием программы Excel 2007, отражающих зависимость оптической плотности от концентрации для стандартного антигена. Чувствительность методов определялась с помощью тест-систем – 2-30 пг/мл.

Для клинической оценки результатов применявшихся методов лечения выполнялся осмотр органов полости рта с определением площади опухоли. Площадь опухоли определялась по двум взаимно перпендикулярным размерам. Производилась биопсия первичной опухоли и пункционная биопсия увеличенных лимфатических узлов для морфологического и цитологического исследования полученных образцов до и после лечения.

Результаты предоперационной полихимиотерапии, независимо от схемы применяемого лечения, оценивали по единому протоколу, включающем изучение следующих показателей:

1. Эффективность проводимого лечения по критериям RECIST (Тюляндина С.А., Поддубная И.В., 2009);
2. Характер, частоту и тяжесть токсических реакций, сопровождающих

полихимиотерапию по шкале токсичности NCICTC (Переводчикова Н.И.,2010);

3. Уровень цитокинов в исследуемых средах до и после лечения.

Учитывались также изменения субъективных проявлений заболевания.

Изучалась частота возникновения побочных явлений и осложнений в процессе лечения.

Больным основной группы на первом этапе лечения была проведена регионарная внутриартериальная химиотерапия.

Методика регионарной внутриартериальной аутоплазмохимиотерапии (РВААПХТ) заключается в следующем: натошак у больного из локтевой вены производится забор крови в объеме 200-250 мл. Затем осуществляется центрифугирование на аппарате ТС -1 со скоростью 1500 оборотов в минуту. В результате происходит сепарация форменных элементов и плазмы.

Берутся 7 шприцов: 1 по 50 мл и 6 по 20 мл. В эти шприцы распределяют по 10 мл полученной плазмы. Шприцы помещаются в морозильную камеру для замораживания. Оставшуюся клеточную взвесь разбавляют стерильным физиологическим раствором в объеме 150мл и внутривенно капельно вводят обратно этому же больному.

На следующий день под местной анестезией больному производится операция: катетеризация язычной артерии по обще принятой методике (Пачес А.И., 2000).

Катетеризация язычной артерий осуществляется через сосудистую стенку, куда вводится стандартный сосудистый катетер для катетеризации под- ключичных вен. Последний, перед послойным ушиванием раны, фиксируют 3-4 капроновыми обвивными лигатурами к стенке язычной артерии. Зона распределения противоопухолевого препарата определяется путем введения 1% раствора метиленового синего. Рану послойно ушивают. Катетер выводится наружу и фиксируется к коже. Дистальный отрезок

катетера соединяется со шприцем, заполненным раствором гепарина (2500 ед. гепарина на 100мл физиологического раствора).

Предварительно утром, 2 шприца (50мл и 20мл) с плазмой берут из морозильной камеры и размораживают при температуре +8°C. Шприцы помещают на стерильный стол для полного размораживания плазмы при комнатной температуре.

В 50мл шприц добавляется 50 мг цисплатина, а в 20 мл - 500мг 5-фторурацила. Растворы смешивают и ставят в термостат для инкубирования при температуре + 37°C в течение 30-40 минут. Затем цитостатики с аутоплазмой вводят в язычную артерию посредством шприцевого насоса (помпы) для инфузии (SEP-10S). Введение химиопрепаратов производится в течение 60мин. Аналогичным способом химиопрепараты вводятся в последующие четыре дня, т.е. в течение пяти дней больной получает РВААПХТ.

После проведения неoadъювантной химиотерапии и оценки ее эффективности, через 3 недели после последнего введения цитостатиков, вторым этапом осуществляется основное оперативное вмешательство - радикальное удаление опухоли с интраоперационной аутоплазмохимиотерапией.

Интраоперационная аутоплазмохимиотерапия заключается в следующем: плазма в оставшемся шприце (10мл) обрабатывается вышеприведенным способом. Затем в шприц с плазмой добавляют 30 мг метотрексата и помещают в термостат для инкубирования в течение 30-ти минут. Осуществляется операция с соблюдением принципов абластики. После удаления опухоли посредством шприца, проводят введение цитостатика - метотрексат 30мг на 10мл аутоплазмы в раневую зону путем обкалывания периметра «ложа опухоли» т.е. в интактные послеоперационные ткани, охватывая всю раневую поверхность. Рану ушивают с соблюдением принципов пластики.

Спустя 3 недели после окончания послеоперационного облучения больные обеих группы получают 2 курса, с интервалом 3 недели, адъювантную системную химиотерапию по стандартной схеме (цисплатин 40мг/м² – в 1й день, фторурацил 300мг/м² – во 2,3,4,5 дни, метотрексат 20мг/м² в 1 и 5 дни (Переводчикова Н.И., 2005).

Для выяснения токсичности проводимого лечения проводилась оценка состояния периферической крови. Изучались данные общего анализа крови, включающего определение концентрации гемоглобина, абсолютного количества эритроцитов, лейкоцитов, тромбоцитов в единице объема крови, лейкоцитарную формулу, скорость оседания эритроцитов. Биохимический анализ крови, включал определение уровней глюкозы, мочевины, остаточного азота и аминокислоттрансаминазы (АЛТ).

Клинические наблюдения в процессе лечения позволили отметить положительные изменения клинической симптоматики проводимой терапии. Уже в первые дни после применения РВААПХТ у 12 (60,0%) больных отмечалось улучшение общего состояния: уменьшение интенсивности болей у 8 (40,0%) , снижение саливации у 4 (20,0%).

Анализ клинического наблюдения за больными сравниваемых групп в динамике показал, что аутоплазмохимиотерапия приводит к значительному улучшению общего состояния, что подтверждается уменьшением частоты и выраженности основных клинических симптомов заболевания.

Оценку непосредственных клинических результатов лечения проводили, руководствуясь рекомендациями ВОЗ по стандартизации оценки результатов лечения (С.А. Тюляндин, И.В Поддубной, 2009).

Полный лечебный непосредственный эффект не был получен в обеих группах.

Частичный лечебный эффект в основной группе наблюдался в 65,0% случаев, тогда как в контрольной – в 25%. Стабилизация процесса выявлена в основной группе в 25%, а в контрольной – в 52,5%. Прогрессирование процесса наблюдалось в основной группе лишь у 2 (10,0%) больных, в то

время как в контрольной группе отмечено у 9 (22,5%) больных ($p < 0,05$ – различия статистически достоверны).

В основной группе 20 (100,0%) больных были изначально нерезектабельны вследствие распространенности процесса, отсутствия четких границ образования, вовлеченности в процесс нескольких областей или сочетания вышеуказанных признаков. В результате проведения РВААПХТ все больные основной группы были переведены в резектабельное состояние, тогда как в контрольной группе, системная ХТ позволила выполнить радикальное хирургическое вмешательство 29 (72,5%) больным.

Было установлено, что интраоперационная аутоплазмохимиотерапия не обладает токсичностью.

Послеоперационные осложнения в виде инфицирования раны и появление гематом наблюдались только в контрольной группе у 1 (2,5%) и 2 (5,0%) больных соответственно.

Отсутствие осложнений в основной группе можно объяснить тем, что аутокровь и ее компоненты, используемые для растворения цитостатиков, стимулируют регенераторные процессы, оказывает противовоспалительное действие, укрепляя защитные силы организма и улучшает состояние местного тканевого иммунитета.

Оценка уровня гемоглобина показала, что в контрольной группе в процессе лечения отмечалось его снижение с $98,3 \pm 4,6$ до $90,0 \pm 6,9$ г/л, в то время как в основной группе этот показатель оставался практически неизменным ($p > 0,05$).

Уровень лейкоцитов в основной группе до и после лечения составил $5,9 \pm 0,7$ и $6,0 \pm 0,5$, а в контрольной - $5,7 \pm 0,6$ и $6,3 \pm 1,2$ соответственно ($p > 0,05$).

Количество эритроцитов в основной группе до и после лечения $3,7 \pm 0,2$ и $3,6 \pm 0,4$, а в контрольной $3,5 \pm 0,1$ и $3,4 \pm 0,3$ соответственно ($p > 0,05$).

Скорость оседания эритроцитов (СОЭ) в основной группе до и после лечения $12,6 \pm 3,1$ и $10,1 \pm 1,8$, а в контрольной $13,3 \pm 1,9$ и $7,5 \pm 2,5$ соответственно ($p > 0,05$).

Уровень тромбоцитов в основной группе до и после лечения составил $263,5 \pm 6,1$ и $260,3 \pm 6,8 \times 10^9/\text{л}$ соответственно ($p > 0,05$). В контрольной группе эти показатели были равны $254,6 \pm 5,5$ и $243,5 \pm 15,5 \times 10^9/\text{л}$ ($p > 0,05$).

При анализе биохимических показателей выявлено снижение уровня мочевины с $6,1 \pm 0,3$ до $5,5 \pm 0,2$ ммоль/л в процессе лечения у больных основной группы. В контрольной группе уровень мочевины оставался на прежних цифрах ($5,8 \pm 0,2$ и $5,7 \pm 0,3$). Уровень АЛТ у больных основной группы в процессе лечения несколько снизился (с $0,82 \pm 0,2$ до $0,68 \pm 0,4$ ммоль/л), тогда как у больных контрольной группы отмечалось некоторое его повышение (с $0,78 \pm 0,1$ до $0,9 \pm 0,1$ ммоль/л). Электрокардиографическое исследование до и после лечения в обеих исследуемых группах не выявило существенных различий.

Было установлено что, частота проявления побочных реакций в основной группе наблюдалась значительно реже, чем в контрольной. Так, гипертермия и нефротоксичность в основной группе не отмечались, в то время как в контрольной группе они наблюдались у 4 (10,0%) и 3 (7,5%) больных соответственно. Побочные проявления (как общая слабость, тошнота, рвота) были в основной группе в 1,5 раз реже по сравнению контрольной группой. Лейкопения в основной группе по сравнению с контрольной наблюдалась в 2 раза реже 1 (5,0%) больных против 4 (10,0%) случаев.

Исходя из результатов исследования, можно прийти к выводу, что применение местной интраоперационной химиотерапии на аутоплазме при раке языка и дна полости рта не сопровождается явлениями гематологической и негематологической токсичности, не влияет на результаты хирургического лечения. Применение данной методики лечения

способствует снижению частоты послеоперационных осложнений и положительной динамике течения послеоперационного периода.

Показатель бессобытийной выживаемости в основной группе составил 18 мес. (71,0%), тогда как в контрольной группе к данному сроку он был равен 51,0%. Различия между группами статистически были значимы $p=0,0186$ по тесту Wilcoxon test.

В основной группе за период от 6 до 9 мес. умерло 4 (20%) пациентов, а в контрольной группе за период от 6 до 18 мес. 14 (35%) больных.

Таким образом, показатели общей и бессобытийной выживаемости после комплексного лечения с проведением неoadьювантной АПХТ и интраоперационным введением цитостатиков на аутоплазме (основная группа) были лучше по сравнению с традиционным противоопухолевым лечением.

Таким образом, использование химиотерапии на аутоплазме проявилось меньшими побочными реакциями по сравнению с традиционной химиотерапией.

По средне статическим показателям паренхима в опухолях у больных после применения аутоплазмохимиотерапии составила в среднем $41,5 \pm 2,9\%$ против $60,72 \pm 6,2$ в контроле. Строма опухоли до лечения занимала в среднем $40,28 \pm 3,8$, после лечения $55,3 \pm 2,25\%$. Стромально-паренхиматозный индекс (СПИ) в этой группе был равен $1,18 \pm 0,5\%$. Под влиянием лечения в более половины случаев (в 7 из 12) были отмечены некротические изменения, что составили $3,2 \pm 0,9\%$. В контрольной группе в опухолях некрозы отсутствовали.

Таким образом, морфологическое и морфометрическое исследование опухолей языка и дна полости рта после аутоплазмохимиотерапии у всех больных выявило различной степени выраженности, патоморфологические изменения раковых опухолей в виде дистрофических, дегенеративных, некротических и склеротических изменений эпителиальных и стромальных компонентов опухоли.

Патоморфоз опухоли у исследуемых (n=12) больных по степени выраженности соответствовал I-II или II –III степени. Ни в одном из наблюдений не была выявлено IV степень патоморфоза.

Морфологические особенности опухоли и ее клиническое поведение имело устойчивую корреляцию: уменьшение размеров опухоли, улучшение общего состояния больных.

Полученные положительные результаты наших исследований подтверждены не только морфологическими исследованиями, но и результатами изучения межмолекулярных взаимодействий на уровне цитокинов. Результаты изучения межмолекулярных взаимодействий на уровне цитокинов, которые на начальном этапе лечения показывали нам на чрезмерную продукцию основных цитокинов иммунной системы, что проявляется повышением ИЛ-2 и ИЛ-18 как в сыворотке периферической крови, так и в слюнной жидкости, что указывало на повышенную активность пролиферативного процесса, так как вследствие своих плеiotропных свойств и стимуляции практически всех сторон развития воспалительной, реакции эти цитокины имеют важное значение в инициации роста опухолей. Однако, полученная нами информация об динамическом уровне ИЛ-2 и ИЛ-18 позволила выявить достоверное подавление экспрессии указанных цитокинов в биологических жидкостях (кровь, слюна) после комплексного лечения с применением химиотерапии на аутосредах организма, что говорит о эффективности применяемого лечения, которое привело к значительному снижению активности пролиферативного процесса.

Таким образом, промежуточные результаты нашего исследования свидетельствуют о достаточно высокой эффективности, безопасном токсическом профиле и положительной динамике иммунорегуляторных белков при регионарной внутриартериальной аутоплазмохимиотерапии (РВААПХТ) как компонента комплексного противоопухолевого лечения у больных раком языка и дна полости рта.

Кроме того, полученные нами результаты позволяют использовать уровень экспрессии ИЛ-2 и ИЛ-18 в качестве для контроля за динамикой опухоли в процессе лечения. Положительная сторона предлагаемого подхода заключается в простоте исполнения непосредственно в зоне опухолевого роста.

ВЫВОДЫ

1. Разработанный метод аутоплазмохимиотерапии является эффективным компонентом комплексного лечения больных местно-распространенным раком языка и дна полости рта.
2. Регионарная внутриартериальная аутоплазмохимиотерапия позволяет достичь частичной регрессии опухоли в 65,0%, стабилизации – 25,0%, тогда как при традиционной химиотерапии – в 25,0% и 52,5% соответственно ($P < 0,05$). Достоверно снижена частота прогрессирования роста опухоли по сравнению с системной химиотерапией ($10,0 \pm 6,7\%$ против $22,5 \pm 6,6\%$), что позволило провести радикальную операцию всем 20 (100%) больным основной группы, тогда как в контрольной - 29 (72,5%).
3. Показаниями для выполнения разработанного способа лечения являются распространенность опухолевого процесса, ограниченного языком и дном полости рта в III –IV стадиях заболевания.
4. Введение цитостатиков на аутоплазме снижает по сравнению с системной химиотерапией токсичность: уменьшается степень выраженности диспептического синдрома (20% в основной и 30% в контрольной группах), лейкопении (5% и 10%) и анемии (15% и 25%) соответственно. Нефротоксичность наблюдалась только у 7 больных контрольной группы.
5. Использование разработанного метода лечения повышает общую выживаемость больных до 85,0%, бессобытийную до 71,0%, тогда как в контрольной они составляли 69,0% и 51,0% соответственно ($p=0,0194$).
6. Разработанный способ лечения вызывает лекарственный патоморфоз в опухоли заключающийся в достоверном изменении паренхиматозно – стромальных соотношений ($1,18 \pm 0,5\%$ до лечения и $3,2 \pm 0,9\%$ после лечения ($p < 0,05$)).
7. Спонтанная продукция цитокинов ИЛ-2 и ИЛ-18 в сыворотке крови и в слюнной жидкости выявила их значительное повышение до лечения в крови ($72,8 \pm 32,4$ и $203,4 \pm 29,4$ пг/мл), в слюне ($11,6 \pm 5,0$ и $99,3 \pm 23,2$ пг/мл) и

снижение после лечения в крови ($22,0 \pm 8,9$ и $177,0 \pm 35,6$ пг/мл) и в слюне ($4,5 \pm 0,7$ и $73,9 \pm 22,3$ пг/мл). При этом статистически значимыми являлись показатели ИЛ- 2 в слюне.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Больным с местно-распространенным раком языка и дна полости рта III – IV ст. рекомендовано в качестве неoadъювантного компонента комплексного лечения использовать регионарную внутриартериальную аутоплазмохимиотерапию.
2. Интраоперационное введение цитостатиков на аутоплазме в ткани раневой поверхности улучшает абластичность.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Айдарбекова А.А., Любаев В.Л., Ткачев С.И. Эффективность химиолучевой терапии при регионарных метастазах у больных раком слизистой оболочки полости рта и ротоглотки // Вестник Российского онкологического научного центра имени Н. Н. Блохина РАМН: Ежеквартальный научно-практический журнал. - 2006. - № 1.- С. 7-10.
2. Айрапетов К.Г. Традиционная и модифицированная аутогемохимиотерапия в комплексном лечении больных неходжкинскими лимфомами: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. - М., - 2002. - С. 29.
3. Альникин А.Б. Аутолимфохимиотерапия в комплексном лечении местно-распространенного рака органов полости рта и ротоглотки: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. - Ростов н/Д, - 2001. - С-158.
4. Аксель Е.М. Динамика и компоненты прироста заболеваемости злокачественными новообразованиями и смертность от них населения стран СНГ в 2005 году. / Под ред. Н.Н. Трапезникова, Аксель Е.М. - М., - 2007. - С. 302.
5. Аржанцев П.З., Александров Н.М. Травмы челюстно-лицевой области. - М., - 1997. - С. 46.
6. Богуш Т.А., Богуш Е.А. Повышение эффективности лечения злокачественных опухолей путем уменьшения токсичности противоопухолевых препаратов // Проблемы современной онкологии. Тез. докл. IV Всерос. съезда онкологов. - Ростов н/Д, - 1995. - Т.1. - С. 159-161.
7. Бойко А.В., Голдобенко Г.В., Канаев С.В. и соавт. Современная лучевая терапия: достижения и перспективы // Вопросы онкологии. - 1995. - Т.41. - №2. - С. 83-90.
8. Борисов В.И., Ольшанский В.О., Кисличко А.Г. Применение внутриартериальной инфузионной химиотерапии с терморрадиотерапией при неоперабельном раке полости рта и ротоглотки // Нижегородский

медицинский журнал. - 1995. - № 2-3. - С.34-36.

9. Бережная Н.М., Чехун В.Ф. Иммунология злокачественного роста. - Киев. - 2005. - С. 796.

10. Бутабоев М.Т., Жуманазаров Б.М., Кодиров Ш.К. Зависимость спектра ферментов слюны, крови и мочи у детей от выраженности гипотрофии.// Журнал теоретической и клинической медицины. - 2005. – № 6.- С. 90-91.

11. Бронштейн Б.Л., Ходжаев В.Г. Регионарная внутриартериальная химиотерапия при раке челюстно-лицевой локализации // Вопросы онкологии. - 1964. - №10. - С. 8-14.

12. Бычков А.Б., Волкова М.А., Гарин А.М. Противоопухолевая химиотерапия / Под ред. Н.И. Переводчиковой. - М., - 1993. - С.43-47, 191-206.

13. Бяшимов А.Я. Пути оптимизации методов лечения рака органов полости рта и ротоглотки: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. - М., - 2002. - С. 27.

14. Вавилов В.Н., Калауцкий Н.В., Ушаков В.С. Непосредственные результаты замещения обширных изъянов на голове и шеи трансплантатами с осевым кровоснабжением // Проблемы микрохирургии. Тез. 5-го симпозиума пласт. и реконструкт. хир.- М., - 1998.- С.27.

15. Ветра Я.Я., Иванова Л.В., Крейле И.Э. Цитокины // Гематология и трансфузиология. – 2000. – Т.45, №4. – С. 44-48.

16. Витковский Ю.А. Влияние интерлейкинов-4 и -10 на систему гемостаза *in vitro* // Иммунология. - 2001. - № 1. - С. 43 - 46.

17. Вихлянов, И. В., Шойхет Я.Н., Лазарев А.Ф. Роль хирургического метода в комбинированном и комплексном лечении больных плоскоклеточным раком полости рта и ротоглотки.// Хирургия: научно-практический журнал им. Н. И. Пирогова. - 2007. - N 1 . - С. 55-58.

18. Вихлянов, И. Комплексное лечение опухолей орофарингеальной зоны: материалы Евразийского конгресса по опухолям головы и шеи, 16-19 июля 2009 г., Минск, Республика Беларусь / И. Вихлянов // Вестник Российского онкологического научного центра имени Н. Н. Блохина РАМН : ежеквартальный научно-практический журнал. - 2009. - Том 20, - № прил. 1 к № 2. - С. 41-42.

19. Вихлянов И.В., Лазарев А.Ф., Шойхет Я.Н., Ковалев О.А. Основы функциональной реабилитации больных плоскоклеточным раком дна полости рта в процессе комплексного лечения // Вопросы онкологии: научно-практический журнал. - 2007. - Том 53, N 3 . - С. 352-354.

20. Владимирова Л.Ю. Неoadьювантная химиотерапия на естественных средах организма с применением пептида эпифиза эпиталамина в комплексном лечении местно-распространенного рака молочной железы: Дис. ... канд. мед. наук. - Ростов н/Д, -2000. - С. 270.

21. Возианов А.Ф., Бутенко А.К., Зак К.П. Цитокины. Биологические и противоопухолевые свойства. – Киев. - 1998.- С. 317.

22. Воробьев Ю.И., Бяхов М.Ю., Гарбузов В.С. и соавт. Методика химиолучевой терапии местно-распространенного рака орофарингеальной зоны // Российский онкологический журнал. - 1999. - №2. - С.39-41.

23. Гаспарян С.А., Островерхов Р.Е., Трапезников Н.Н. регионарная длительная внутриартериальная химиотерапия злокачественных опухолей. - М., - 1970. - С. 186.

24. Гладилина И.А., Шабанов М.А. Лучевое и химиолучевое лечение распространенного рака ротоглотки. - М., - 2001. - С.179.

25. Горбунова В.А., Орел Н.Ф., Зарук В.А. Новые рекомендации по оценке эффективности лечения солидных опухолей и принципы работы по «качественной клинической практике» (GCP) // Вопросы онкологии. - 2001. - Т.47. - №6. - С.718-721.

26. Григорьев И.В., Уланова Е.А., Ладик Б.Б. Некоторые особенности белкового спектра слюны на фоне депрессивных расстройств человека (в поисках биологического маркера депрессии). // Клиническая лабораторная диагностика. - 2002.- №1.- С. 15-19.

27. Григорьев И.В., Чиркин А.А. Роль биохимического исследования слюны в диагностике заболеваний // Клиническая лабораторная диагностика. - 1998. - № 6. - С. 18-20.

28. Давыдов М.И., Аксель Е.М. Статистика заболеваемости и смертности от злокачественных новообразований в 2007 году // Вестник РОНЦ им. Н.Н.Блохина РАМН. - 2009. – Т.20, - № 3(77)- Приложение 1. - С. 8-138.

29. Двойрин В.В., Аксель Е.М., Трапезников Н.Н. Заболеваемость и смертность от злокачественных новообразований населения России и некоторых стран СНГ в 1994 году. - М., - 1995. - С. 231.

30. Долматова О.К. Аутогемохимиотерапия далеко зашедшего рака яичников: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. - Ростов н/Д, - 1995. - С. 23.

31. Дранник Г.Н. Клиническая иммунология и аллергология. – Москва, - 2003. – С.603.

32. Елишев В.Г. Оптимизация лечения рака слизистой полости рта, языка и глотки: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. - Уфа, - 2002. - С. 25.

33. Замятин О.А., Вахрамова М.П., Зоренова Е.В. Внутритканевая лучевая терапия рака языка и слизистой дна полости рта // Вопросы онкологии. - 1995. - Т.41. - №2. - С.112-114.

34. Зенков Н.К., Ланкин В.З., Меньщикова Е.Б. Окислительный стресс: Биохимический и патофизиологический аспекты // - МАИК., - 2001. - С. 343.

35. Иванов В.М. Реконструктивно-пластические операции при раке орофарингиальной области: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. - М., - 2002. - С. 26.

36. Ивашкин В.Т. Клеточная и молекулярная биология воспаления печени // Рос. журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. - 1998. –№5.- С. 13–17.

37. Исламова Е.Ф. Способ хирургического лечения местно-распространенных форм рака слизистой оболочки дна полости рта и языка: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. - Ростов н/Д, - 2001. - С.22.

38. Кадагидзе З.Г. Субпопуляции лимфоцитов при злокачественном росте // Вопросы онкологии. – 1994. – Т. 30, №1. - С. 28-29.

39. Камалов З.С., Арипова Т.У., Маджидов А.В. Функциональная активность естественных киллеров и продукция интерлейкина 1 и 2 у жителей Узбекистана // Иммунология. – 2000. – №6. - С. 51-54.

40. Карасева В.В., Кицманюк З.Д., Мусабаева Л.И. и соавт. Химиолучевое лечение больных местно-распространенным раком органов полости рта и ротоглотки // Российский онкологический журнал. - 2000. - №4. - С.21-23

41. Кисличко А.Г., Борисов В.И., Ольшанский В.О. Лечение при рецидиве рака слизистой оболочки полости рта и ротоглотки с использованием внутриартериальной инфузионной химиотерапии и локальной гипертермии // Российский онкологический журнал. - 1996. - №3. -С.27-29.

42. Козель Ю.Ю. Лимфохимиотерапия в комплексном лечении местно-распространенного рака органов полости рта и ротоглотки: Автореф. дис. ... канд. мед. наук.- Ростов н/Д, - 2001.- С.33.

43. Константинова М.М. Химиотерапия плоскоклеточного рака головы и шеи // Практическая онкология. - 2003.- Т.4. - №1. - С.25-30.

44. Кирсанов А.И., Долгодворов А.Ф., Леонтьев В.Г., Горбачева И.А., Романова В.Д., Величко Л.С., Александров В.В. Концентрации химических элементов в разных биологических средах человека // Клиническая лабораторная диагностика. - 2001. - № 3. - С. 16-19.

45. Кицманюк З.Д., Чойнзонов Е.П. Оценка эффективности различных схем лечения больных раком органов полости рта // Стоматология. - 1988. - №4.- С.44-46.

46. Кропотов М.А., Матякин Е.Г., Желтова А.В., Дмитриева Н.В. Гнойные осложнения при хирургическом лечении больных раком полости рта и их профилактика // Антибиотики и химиотерапия. - 1999. - Т.4.-№5. - С. 29-32.

47. Любаев В.Л., Пустынский И.Н., Бржезовский В.Ж., Таболиновская Т.Д., Акетова Т.А., Алиева С.Б., Айдырбекова А.А. Неoadъювантная химиотерапия как фактор прогноза при местно-распространенном раке слизистой оболочки полости рта // Сибирский онкологический журнал. - 2006. - № S1. - С. 64.

48. Любаев В.Л., Ткачев С.И., Бржезовский В.Ж., Таболиновская Т.Д., Пустынский И.Н., Айдырбекова А.А., Алиева С.Б., Делидова Е.В., Субраманиан С. Тактика лечения регионарных метастазов рака слизистой оболочки полости рта и ротоглотки //Сибирский онкологический журнал. - 2006. - № S1. - С. 63.

49. Малейко М.Л. Аутогемохимиотерапия распространенных форм рака желудка: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. - Ростов н/Д, -1998. - С. 22.

50. Мардалейшвили К.М. Клинико-морфологические основы прогнозирования и моделирования индивидуального лечения рака слизистой оболочки полости рта: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. - М., - 1985. - С. 42.

51. Мардалейшвили К.М., Спиридонова Т.А. Прогнозирование

возникновения метастазов у больных плоскоклеточным раком органов полости рта по данным клинико-морфологического проявления опухоли // Стоматология. - 1983. - №5. - С.66-69.

52. Матякин Г.Г. Внутритканевая нейтронная и гамматерапия языка и дна полости рта // Диагностика, лечение и организация онкологической помощи больным с опухолями головы и шеи: Тез. Докл. Науч. Конф. Вильнюс, - 1986.- С.96-98.

53. Матякин Е.Г. Радиохирургическое лечение рака языка и дна полости рта: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. - М., - С.1989. 26.

54. Матякин, Е.Г, Романов И., Яковлева Л. Рак языка. Выбор режима комплексного лечения: материалы Евразийского конгресса по опухолям головы и шеи, 16-19 июля 2009 г., Минск, Республика Беларусь // Вестник Российского онкологического научного центра имени Н. Н. Блохина РАМН: ежеквартальный научно-практический журнал. - 2009. - Том 20, № 2 прил. 1. - С. 47.

55. Махов В.А. Диагностическая ценность противоспалительных цитокинов при предраковых заболеваниях и раке гортани //Медицинская иммунология.-2004.-Т.6, №3-5.-С.367-368.

56. Медведев В.С. Внутритканевая нейтронная терапия источниками калифорния-252 опухолей полости рта и ротоглотки: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. - Обнинск, - 1997. - С. 38.

57. Медведев В.С., Втюрин Б.М., Пличко В.И., Семин Д.Ю. Внутритканевая нейтронная терапия источниками ²⁵²Cf опухолей слизистой оболочки полости рта и ротоглотки // Материалы Юбилейной конф. НИИ онкологии Том. Науч. Центра со РАМС. - Томск, - 1999. - С.212-213.

58. Мудунов А.М. Сравнительная оценка эффективности неоадьювантной химиотерапии в комплексном и комбинированном лечении

плоскоклеточного рака слизистой оболочки полости рта и ротоглотки: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. - М., - 2002. - С. 24.

59. Мудунов А.М. Сравнительная оценка эффективности неоадьювантной химиотерапии в комплексном и комбинированном лечении плоскоклеточного рака слизистой оболочки полости рта и ротоглотки: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. - М., - 2002. - С.24.

60. Мудунов А.М., Матякин Е.Г., Гарин А.М. Преимущества неадьювантной химиотерапии в лечении плоскоклеточного рака органов полости рта и ротоглотки // Современная онкология. - 2002. - Том 4, -№ 3. - С. 120-123.

61. Нестерова И.В., Сепиашвили Р.И. Иммуотропные препараты и современная иммунотерапия в клинической иммунологии и медицине // Аллергология и иммунология. – 2000. – Т.1, №3. – С. 18-23.

62. Николаева Н.В. Неоадьювантная аутомиелохимиотерапия в комплексном лечении больных местно-распространенным раком молочной железы: Дис. ... канд. мед. наук. - Ростов н/Д, - 2003. – С. 194.

63. Носков В.Б. Слюна в клинической лабораторной диагностике (обзор литературы) // Клиническая лабораторная диагностика. – 2008. - №6. – С.14-17.

64. Пачес А.И. Опухоли головы и шеи. - М., - 2005.- С. 21.

65. Платонов А.Е. Статистический анализ в медицине и биологии. - М., №3.- С. 43.

66. Полетаева О.Г., Старкова Т.В., Коврова Е.А. Неинвазивная тест-система иммуноферментного анализа для выявления антител к антигенам токсокар в слюне человека // Клиническая лабораторная диагностика. 2000. - № 10. – С.9.

67. Попова Н.А. Иммуитет против опухолей. Миф или реальность? // Соросовский образовательный журнал. - 2001. - Т.7. - №3. - С.12-17.

68. Попович В.И. Современные методы лечения больных раком орофарингиальной области, кожи и нижней губы: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. - М., - 2000. - С. 44.

69. Поляков П.Ю., Ларионова Н.А., Коршунов А.И. и соавт. Использование радиосенсибилизирующих свойств 5-фторурацила и платидиама в химиолучевом лечении местно-распространенного рака орофарингиальной зоны // Российский онкологический журнал. - 1996. - №1. - С.27-30.

70. Пустовая И.В. Комплексное лечение местно-распространенного рака полости рта и ротоглотки с использованием локальной СВЧ-гипертермии в условиях ингибирования кровотока: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. - Ростов н/Д, - 1999. - С. 28.

71. Решетов И.В. Реконструктивная и пластическая хирургия опухолей головы и шеи // Практическая онкология. - 2003. - Т.4. - №1. - С.9-14.

72. Романов И.С. Тактика лечения местно-распространенных регионарных метастазов плоскоклеточного рака головы и шеи: Автореф. дис.... канд. мед. наук. - М., - 2000. - С.23.

73. Романов И.С., Галдиянц Р. Элективное лечение зон регионарного метастазирования при раке языка: материалы Евразийского конгресса по опухолям головы и шеи, 16-19 июля 2009 г., Минск, Республика Беларусь // Вестник Российского онкологического научного центра имени Н. Н. Блохина РАМН: ежеквартальный научно-практический журнал. - 2009. - Том 20, - № прил. 1 к №2 . - С. 50.

74. Русаков И.Г., Якубовская Р.И., Алексеев Б.Я. Внутрипузырная иммунотерапия поверхностного рака мочевого пузыря. Пособие для врачей. -М., -1999. -С.28.

75. Светицкий П.В. К вопросу о лечении рака органов полости рта и глотки в Ростовской области.// Сибирский онкологический журнал. - 2006. - № 1.- С. 111.

76. Светицкий П.В., Исламова Е.Ф., Чертова Н.А. Пути снижения ранних послеоперационных осложнений при хирургическом лечении местно-распространенного рака языка и слизистой оболочки дна полости рта // Сибирский онкологический журнал – 2006. – приложение №1.- С.112-113.

77. Светицкий П.В. Значение ингибирования кровотока в противоопухолевой терапии орфарингиального рака // Актуальные вопросы онкологии. СПб., - 1996. - С.233-235.

78. Сидоренко Ю.С. Аутогемохимиотерапия. - Ростов н/Д, - 2002.- С. 299.

79. Сидоренко Ю.С., Айрапетов К.Г., Франциянц Е.М. Состояние свободнорадикальных процессов в ткани и периферической зоне первичных и метастатических опухолей головного мозга // Вестник Южного научного центра. –2006. –Т.2. –№2. –С. 104–108.

80. Симбирцев А.С. Цитокины: классификация и биологические функции // Цитокины и воспаление. – СПб., 2004. – Т.3. - №2. – С.16-21.

81. Соловьев М. М. Рак слизистой оболочки полости рта и языка (резервы улучшения результатов лечения) // Практическая онкология: Ежеквартальный тематический журнал. - 2003. - Том 4, № 1. - С. 31-37.

82. Стадин Г.И., Кицманюк З.Д., Чойнзонов Е.Л. Хирургическое лечение больных раком ротоглотки // Вестник оториноларингологии. - 1988. - №5. -С.68-69.

83. Тамаркина Е.И., Миронова Е.Б., Жаркова О. В. Химиолучевое лечение местнораспространенного рака органов полости рта и ротоглотки // Вестник Российского онкологического научного центра имени Н. Н.

Блохина РАМН: Ежеквартальный научно-практический журнал. - 2006. - № 3. - С. 49-53.

84. Трапезников Н.Н., Аксель Е.М. Статистика злокачественных новообразований в России и странах СНГ (Состояние онкологической помощи, заболеваемости и смертности). - М., - 2001. - С 295.

85. Тулядина С.А., Поддубной И.В. Краткое руководство по лечению опухолевых заболеваний // - М., - 2005. - С. 22-23.

86. Трофимов Е.И., Дармаков В.В., Фуки Е.М. Авторская методика расширенной комбинированной операции при раке передних отделов слизистой оболочки дна полости рта // Сибирский онкологический журнал. - 2006. № S1. - С. 126-127.

87. Уваров А.А. // Опухоли головы и шеи. - М., - 1993. - С.69-72.

88. Уваров А.А. Органосохраняющие методы лечения местно-распространенного рака орофарингиальной области: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. - М., - 1997. - С. 43.

89. Умарова А.А. Диагностическая ценность цитокинов в клинической практике //Журнал теоритической и клинической медицины. -2006.-№5.- С.21-28.

90. Умарова А.А. Изучение спонтанной продукции цитокинов при иммунодефицитных состояниях //Журнал теоретической и клинической медицины.-2008.-№2.-С.42-46.

91. Филатова Л.В. Человеческий рекомбинантный интерлейкин-1 бета (беталейкин) как протектор и стимулятор лейкопоза при химиотерапии злокачественных опухолей: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. СПб., - 1999. - С. 23.

92. Харченко В.Л., Водный Э.К., Воробьев Ю.И. и соавт. Варианты комплексного лечения местно-распространенного рака полости рта и глотки // Вопросы онкологии. - 1999. - Т.45. - №2. - С.172-175.

93. Ходжаев В.Г. Значение регионарной внутриартериальной

химиотерапии в условиях нарушения кровотока в области расположения в комплексном лечении рака языка и слизистой полости рта: Дис. ... канд. мед. наук. - Ташкент, - 1996. - С.192.

94. Чиссов В.И. и соавторы. Основные показатели состояния специализированной онкологической помощи населению России в 2001 году. - М., - 2002. - С. 168.

95. Чойнзонов Е.П. Лечение рака органов полости рта и его влияние на показатели системы иммунитета: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. - Томск, - 2003. - С.22.

96. Шенталь В.В., Бржезовский В.Ж., Хабибулаев Ш.З. Криодеструкция в комбинированном методе лечения плоскоклеточного рака слизистой оболочки рта // Опухоли головы и шеи. Сб. науч. тр. - М., 1987. - Вып.8. - С.52-55., С.138-140.

97. Шенталь В.В., Гугунов Д.В., Любаев В.Л. и соавт. Сравнительная оценка эффективности различных методов лечения рака ротоглотки // Сборник статей / Под ред. акад. РАМН, проф. Ю.С. Сидоренко, проф. П.В. Светицкий. - Ростов н/Д, - 1999. - С.76-78.

98. Юсупов Б.Ю. Злокачественные опухоли головы и шеи среди этнических групп в Республике Узбекистан: докт. дисс. док. мед. наук. - 2007. - С. 65.

99. Якушенко Е.В., Лопатникова Ю.А., Храпов Е.А., Филипенко М.Л., Пустошилова Н.М. Получение рекомбинантных цитокинов ИЛ-18 и ИЛ-18 связывающего протеина и исследование их биологической активности // Медицинская иммунология.-2004.-Т.6, №3-5.-С.263-264.

100. Ярилин А.А. Система цитокинов и принципы ее функционирования в норме и патологии // Иммунология. – 1997. – №5. – С. 7-12.

101. Ярилин А.А. Основы иммунологии. - М., - 1999. – С. 654.

102. Adelstein D.J. Induction chemotherapy in HNC // Hematol. Oncol. Clin. Noth. Amer. - 1999. - Vol.13. - P.689-696.

103. Ang K.K. Fractionation Effects in Clinical Practice // Textbook of Ra-

diation oncology. Philadelphia: W.B. Saunders company. - 2005. - P.26-41.

104. Al-Konzainy K., Kish J., Ensley J. et al. // *Cancer (Ph:lad)*. - 1987. - Vol.59. - P.233-238.

105. Arpino G., Gutierrez C., Weiss H., Rimawi M., Massarweh S., Bharwani L., De Placido S., Osborne C.K., Schiff R. Treatment of human epidermal growth factor receptor 2-overexpressing breast cancer xenografts with multiagent HER-targeted therapy // *J. Natl. Cancer Inst.* -2007. - V.99 (9). - P.694-705;

106. Aspod C., Pedroza-Gonzalez A., Gallegos M. Breast cancer instructs dendritic cells to prime interleukin 13-secreting CD4+ T cells that facilitate tumor development // *J. Exp. Med.* - 2007. – V.204 (5). - P.1037-1047.

107. Ashraf MJ, Azarpira N, Hashemi SB. Fine needle aspiration cytology of malignant peripheral nerve sheath tumor of the tongue // *Acta Cytol.* 2010 Jan-Feb; 54(1):117-9.

108. Badzek S, Tomas I, Krajina I, Puđo K, Keloviđ VL, Krajina Z, Plestina S. Side effects of radiotherapy in oral cavity: diagnosis, prevention and treatment guidelines // *Lijec Vjesn.* - 2009 Nov-Dec; - 131(11-12): 324-7.

109. Banchereau J., Pacesny S., Blanco P. et al. Dendritic cells: controllers of the immune system and a new promise for immunotherapy // *Ann N Y Acad Sci.* - 2003. – V.987. - P.180-187.

110. Barlett N., Dumoutier L., Renauld J.-C. et al. Interleukin-10-related cytokine family encoded by a poxvirus // *J. Gen Virol.* – 2004. - V.85. - P.1401-1412.

111. Bergella A.M., Pelligrin P., Del Beato T. et al. The significance of an increase in sIL-2R level in colorectal cancer and its biological regulating role in the physiological switching of the immune response cytokine network from TH1 to TH2 and back // *Cancer. Immunol.* - 1998. - V.45 (5). - P. 241-249.

112. Chopra R, Dhingra N, Handa U, Mohan H. Ectomesenchymal chondromyxoid tumor of the tongue masquerading as pleomorphic adenoma on fine

needle aspiration cytology smears : a case report // *Acta Cytol.* 2008 Jan-Feb;54(1):82-4.

113. Chuthapisith S., Layfield R., Kerr I.D., Hughes C., Eremin O. Proteomic profiling of MCF-7 breast cancer cells with chemoresistance to different types of anti-cancer drugs // *Int. J. Oncol.* -2007. - V.30 (6). - P.1545-1551.

114. Cordeiro P.G. General principles of reconstructive surgery for head and neck cancer. *Head and neck cancer. A multidisciplinary approach.* New York, 1999. P.197-217.

115. Couteau et al. A phase II study of docetaxel in patients with metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck // *Breits. Cancer* – 1999. Vol.81. P.457-462.

116. Daing Y., Lee J.F., Lu H. Interferon-inducible protein IFI α 1 functions as a negative regulator of HDM2 // *Mol. Cell. Biol.* -2006. V.26(5).-P.1979-1996;

117. Dumoutier L., Renaud J. Viral and cellular interleukin-10 (IL-10)-related cytokines: from structures to functions // *Eur. Cytokine Netw.* – 2002. - V.13. - P. 5-15.

118. Furtado G., Curotto de Lafaille M., Kutchukhize N. et al. Interleukin-2 signaling is required for CD4⁽⁺⁾ regulatory T-cell function // *J. Exp. Med.* – 2002. – V.196. - P. 851-857.

119. Geddes A.S. Laryngeal and Hypopharyngeal Cancer // *Clinical radiation oncology.* New York. 2000. P.485-503.

120. Gendler A, Lewis JR, Reetz JA, Schwarz T. Computed tomographic features of oral squamous cell carcinoma in cats: 18 cases (2002-2008) // *J Am Vet Med Assoc.* 2010 Feb 1;236(3):319-25.

121. Gilliet M., Liu Y. Generation of human CD8 T regulatory cells by CD40 ligand-activated plasmacytoid dendritic cells // *J. Exp Med.* – 2002. – V.195. - P.695-704.

122. Haikal F, Maceira J, Dias E, Ramos-E-Silva M. Histogenesis of Abrikosoff tumour of the oral cavity // *Int J Dent Hyg.* 2010 Feb;8(1):53-62.

123. Holmes JD, Martin RA, Gutta R. Characteristics of head and neck cancer patients referred to an oral and maxillofacial surgeon in the United States for management // *J Oral Maxillofac Surg.* 2010 Mar; 68(3):555-61.

124. Jegannathen A, Swindell R, Yap B, Lee L, Sykes A, Mais K, Sanghera P, Hartley A, Glaholm J, Slevin N. Can synchronous chemotherapy be added to accelerated hypofractionated radiotherapy in patients with base of tongue cancer // *Clin Oncol (R Coll Radiol).* 2010 Apr; 22(3): 185-91. Epub 2010 Feb 8.

125. Jerjes W, Upile T, Petrie A, Riskalla A, Hamdoon Z, Vourvachis M, Karavidas K, Jay A, Sandison A, Thomas GJ, Kalavrezos N, Hopper C. Clinicopathological parameters, recurrence, locoregional and distant metastasis in 115 T1-T2 oral squamous cell carcinoma patients // *Head Neck Oncol.* 2010 Apr 20;2(1)

126. Jiang H, Liu L, Ye J, Liu H, Xing S, Wu Y. Focal adhesion kinase serves as a marker of cervical lymph node metastasis and is a potential therapeutic target in tongue cancer // *J Cancer Res Clin Oncol.* 2010 Feb 2.

127. Keidan R.D. *Surgical Treatment of Head and Neck Tumors* Grane and Stratton. New York. - 1992. - P.81-112.

128. Kroger A., Stirnweiss A., Pulverer J.E. Tumor suppression by IFN regulatory factor-1 is mediated by transcriptional down-regulation of cyclin D1. // *Cancer Res.*- 2007.- V.67(7).- P.2972-2981.

129. Kruaysawat W, Aekplakorn W, Chapman RS. Survival time and prognostic factors of oral cancer in Ubon Ratchathani Cancer Center // *J Med Assoc Thai.* - 2010 Mar;93(3): 278-84.

130. Kudoh M. Longitudinal assessment of articulatory and masticatory functions following glossectomy for tongue carcinoma // *Kokubyo Gakkai Zasshi.* - 2010 Mar;77(1):27-34. Japanese.

131. Laramore G.E., Coltrera M.D., Karen J.H. Tumors of Head and Neck // Clinical Oncology. 8th ed./Ed. Rubin Ph.-Philadelphia: W.B. Saunders company. - 2001. - P.405-461.

132. Liewellyn C.D., Johnson N.W., Warnakulasuriya K.A. Risk factors for squamous cell carcinoma of the oral cavity in young people a comprehensive literature review // Oral. Oncol. - 2001. Vol.37(5). - P.401-418.

133. Mak-Kregar S., Hilgers F.J.M., Levendag P.C. et al. A nationwide study of the epidemiologist, treatment and survival of oropharyngeal carcinoma in the Netherlands // European Archives of Oto Rhino-Laryngology. - 1995. Vol.252. №3. - P.133-138.

134. Moreau J., Chastagner P., Nakara T. et al. Control of the IL-2 responsiveness of B lymphocytes by IL-2 and IL-4 // J. Immunol. – 1995. – Vol. 155. – P. 3401-3409.

135. Pasnikowski T., Szulezewski D., Werkmeister R. et al. Rehabilitation with dental implants of oral cancer patients // J. Cranio-maxillofacial Surg. - 1990. Vol.27 (1). - P.38-41.

136. Pederson AW, Haraf DJ, Witt ME, Stenson KM, Vokes EE, Blair EA, Salama JK. Chemoradiotherapy for locoregionally advanced squamous cell carcinoma of the base of tongue // Head Neck. - 2010 Feb 24.

137. Pignon J.P., Bourbis J. et al. Chemotherapy added to locoregional treatment for head and neck squamous – cell carcinoma: three meta-analyses of updated individual data. MACH-NC Collaborative Group // Lancet. - 2000. Vol.355. - P.949-955.

138. Rai B, Kaur J, Jacobs R, Anand SC. Adenosine deaminase in saliva as a diagnostic marker of squamous cell carcinoma of tongue // Clin Oral Investig. - 2010 Apr 9.

139. Renner C., Pfeundschiuh M. Tumor therapy by immune recruitment with bispecific antibodies // Immunol. Rev. - 1995.,- P 178-209,.

140. Tucci R, Aburad De Carvalhosa A, AnunciaΓ§ΓJo G, Daumas Nunes F, Dos Santos Pinto D Late diagnosis of a primary oral malignant melanoma : a case report //Jr. Minerva Stomatol. - 2010 Jan-Feb; 59(1-2):55-8.

141. Street S., Trapani J. et al. Suppression of lymphoma and epithelial malignancies effected by IFN- γ // J.Exp.Med.-2002.-vol.196.-P.129-134

142. Sun TP, Ching CT, Cheng CS, Huang SH, Chen YJ, Hsiao CS, Chang CH, Huang SY, Shieh HL, Liu WH, Liu CM, Chen CY.The use of bioimpedance in the detection/screening of tongue cancer //Cancer Epidemiol. - 2010 Apr;34(2):207-11. Epub 2010 Jan 22.

143. Yaron I., Zakheim A.R., Oluwole S.F., Hardy M.A. effects of ultraviolet-B irradiation on human LAK and NK cytotoxic activity // Cellular Immunology. 165 (2):168-76. - 1995 Oct. 15.

144. Zheng M, Li L, Tang YL, Liang XH.Postgrad Biomarkers in tongue cancer: understanding the molecular basis and their clinical implications //Med J. - 2010 Apr 14.

