

## Особенности тактики лечения первично-множественного плоскоклеточного рака верхних дыхательных и пищеварительных путей

**Цитирование:** Агабекян Г. О., Азизян Р. И., Стельмах Д. К. Особенности тактики лечения первично-множественного плоскоклеточного рака верхних дыхательных и пищеварительных путей // Злокачественные опухоли. – 2016. – № 4, спецвыпуск 1. С. – 104–108.

**DOI:** 10.18027/2224–5057–2016–4s1–104–108

### Резюме

Первично-множественные злокачественные опухоли – один из наименее изученных разделов современной онкологии. В данной статье авторами определены сроки развития первично-множественных злокачественных опухолей слизистой оболочки верхних дыхательных и пищеварительных путей, их локализации, рассмотрены методы лечения с учетом ранее проведенного лечения, возможности повторного хирургического лечения и лучевой терапии, разработан алгоритм наблюдения.

### КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА

первично-множественные злокачественные опухоли, опухоли головы и шеи, плоскоклеточный рак

### КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

**Агабекян Гоар Олмеровна** – ФГБУ «РОНЦ им. Н. Н. Блохина» МЗ РФ, г. Москва, e-mail: koar-a@mail.ru

**Азизян Рубен Ильич** – ФГБУ «РОНЦ им. Н. Н. Блохина» МЗ РФ, г. Москва

**Стельмах Дмитрий Константинович** – ФГБУ «РОНЦ им. Н. Н. Блохина» МЗ РФ, г. Москва

### ВВЕДЕНИЕ

О первично-множественных злокачественных опухолях (ПМЗО) известно еще со времен Авиценны (980–1037 г.), который описывал двухстороннее поражение молочных желез. Однако на сегодняшний день ПМЗО являются одной из наиболее сложных и наименее изученных тем в онкологии, которая является предметом дискуссий среди врачей онкологических специальностей. Заболеваемость ПМЗО в мире ежегодно растет. Показатель заболеваемости первично-множественными злокачественными новообразованиями в России в 2004 году составлял 8,3 на 100 000 населения, а доля синхронно развившихся новообразований от общего числа ПМЗО достигает в среднем 33% [1]. По отечественным данным на 2010 г. – 11,2% на 100 000 населения [2]. Из всех ПМЗН в 75–80% встречается сочетание 2-х опухолей, в то время как больше пяти опухолей в одном организме всего в 2–3% [3]. Остаются дискуссионными и причины возникновения ПМЗО. Согласно теории опухолевого поля, под воздействием канцерогенных агентов, воздействующих одновременно на множество клеток, происходит ответная реакция в виде злокачественной трансформации в отдельных клетках или группах клеток. Д. И. Головин считал, что при ПМЗО отдельные опухоли развиваются из мультифокальных очагов роста и опухолевая трансформация продолжается до тех пор, пока не истощаются резервы опухолевого поля [4]. Альтернативная теория основана на том, что после трансформации генетически измененные клоны могут распространяться по слизистой оболочке и реализовываться в различных анато-

мических структурах. Т.е., несмотря на локализацию, данные опухоли являются генетически связанными. Таким образом, у части пациентов, имеющих рак органов головы и шеи, множественные первичные опухоли возникают из одного клона [5]. Согласно же моноклональной теории, опухоль возникает из единого клона клеток, но в результате генетических мутаций возникают субклоны, которые и дают начало последующим опухолям.

Факторами, влияющими на рост заболеваемости ПМЗО, являются: увеличение средней продолжительности жизни, как в целом, так и после успешного лечения онкологических заболеваний; возрастание интенсивности канцерогенных воздействий, урбанизация, накопление наследственной отягощенности, улучшение диагностики онкологических заболеваний [6,7,8]. Единого мнения о конкретных причинах развития первично-множественных опухолей не существует.

### МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В РОНЦ им. Н. Н. Блохина в период с 1991 по 2013 гг. получили лечение 85 пациентов с морфологически верифицированным плоскоклеточным ПМЗО органов головы и шеи. Из них 59 мужчин (69,4%) и 26 (30,6%) женщин. Метахронные опухоли были диагностированы в 81,5% (n=69) случаев, а синхронные и синхронно-метахронные в 15% (n=13) и 3,5% (n=3) случаях соответственно.

В исследование были включены пациенты, имеющие от двух до четырех опухолей: 2 опухоли – 81,2% (n=62), 3 опухоли – 17,6% (n=15), 4 опухоли – 1,2% (n=1). Максимальное

**Таблица 1 – Группировка больных по стадиям**

Стадия	Первая опухоль, число пациентов, (%)	Вторая опухоль, число пациентов, (%)
I	10 (11,7%)	19 (22,3%)
II	30 (35,3%)	20 (23,5%)
III	32 (37,7%)	26 (30,6%)
IV	14 (15,3%)	20 (23,6%)
Всего	85 (100%)	85 (100%)

количество пациентов было в возрастной группе от 51 до 60 лет – 35,3%.

Распространенность опухолевого процесса определяли согласно критериям Международной классификации злокачественных опухолей TNM 7-го издания для каждой конкретной локализации (UICC, версия 2011 г.). Таким образом, в зависимости от стадии, больные были сгруппированы следующим образом: (табл. 1).

У большинства пациентов (73%) распространенность первой опухоли соответствовала II и III стадиям, в отличие от второй опухоли, которая в 22,3% диагностировалась в I стадии, но, в то же время, 23,6% опухолей были выявлены в IV стадии.

Наиболее частая локализация как первой, так и второй опухоли – полость рта (47% и 45,9%), реже встречаются поражения гортани (20% и 12,9%) и ротоглотки (18,8% и 21,2%). Другие локализации опухолей (носо-, гортаноглотка,

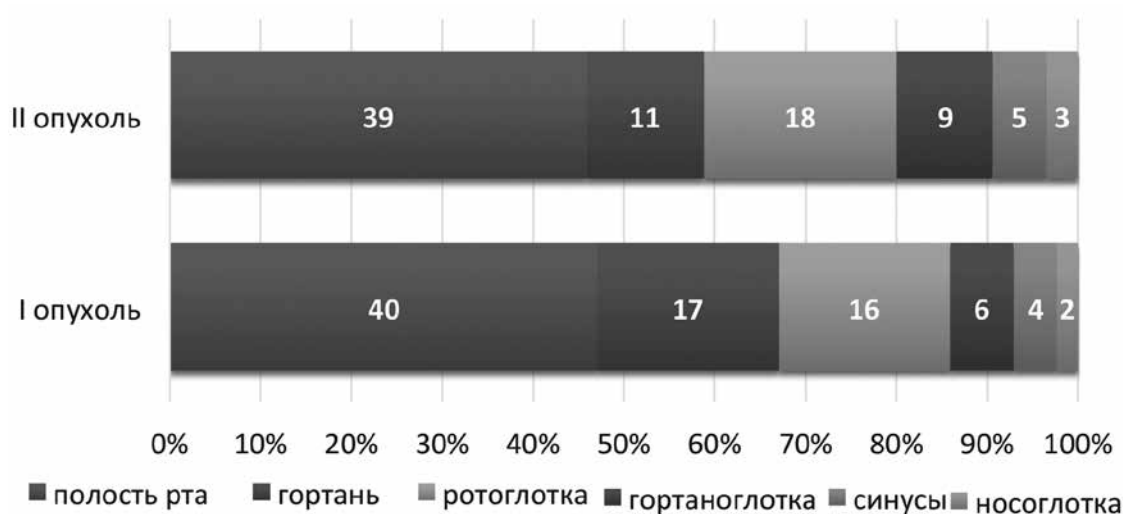


Рисунок 1. Локализация первично-множественных злокачественных опухолей

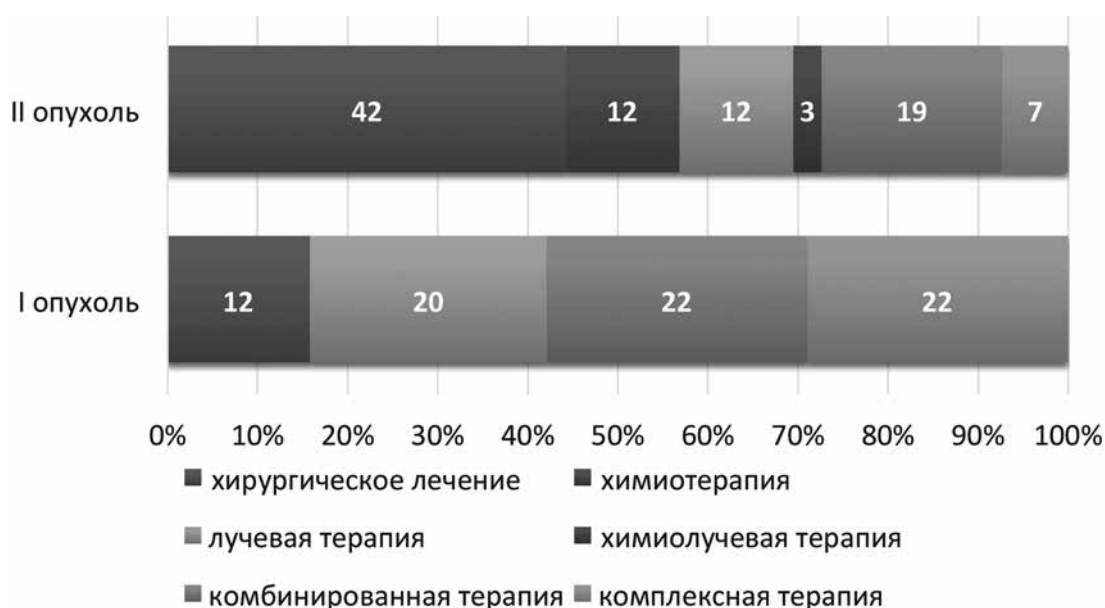


Рисунок 2. Варианты лечения первой и второй опухолей

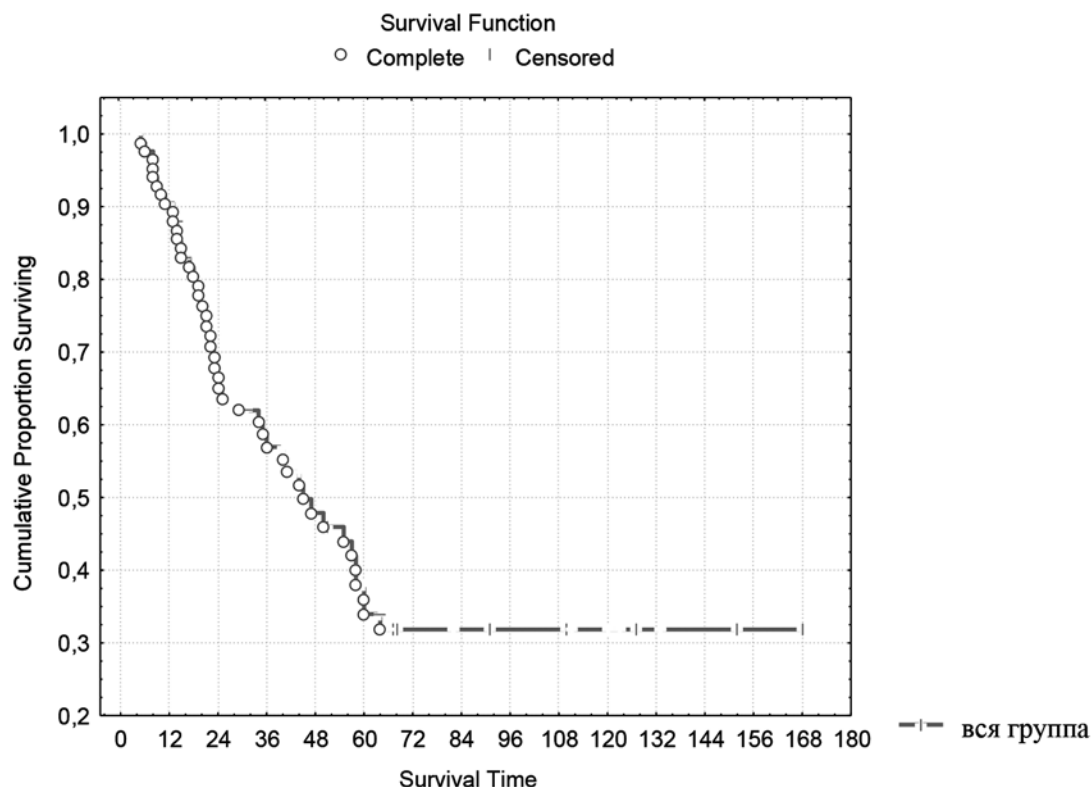


Рисунок 3. Общая выживаемость больных с ПМЗО в общей группе

полость носа и параназальные синусы) встречались значительно реже (рис.1)

Несмотря на внедрение в клинику новых, более усовершенствованных методов и технологий, вопрос лечения больных с первично- множественными злокачественными опухолями на сегодняшний день остается дискуссионным. При локализации опухолей в области органов головы и шеи этот вопрос наиболее актуален в связи с анатомическими особенностями этой зоны. Выбор тактики лечения данной группы пациентов представляет определенные сложности в связи с большим количеством разнородных групп по локализации опухолей и их стадиям.

В зависимости от метода лечения первой и второй опухолей все пациенты были разделены на следующие группы (рис.2): Первая опухоль наиболее часто была излечена комбинированным (22%), комплексным (22%) методами и лучевой терапией (20%), на долю хирургического лечения пришлось всего 12%. Это связано с тем, что комбинированный и комплексный подход являются ведущими методами лечения плоскоклеточного рака органов головы и шеи. При выборе метода лечения второй опухоли отмечается приоритетная роль хирургического лечения – 42%, что связано с ограниченными возможностями повторного использования лучевой и химиотерапии и делает хирургическое лечение методом выбора при вторых и последующих опухолях. Также обращает на себя внимание использование такого варианта лечения второй опухоли, как химиотерапия – в 12% случаев с паллиативной целью, а в 4% случаев лечение и вовсе не проводилось в связи с отягощенным соматическим состоянием пациентов или распространенностью опухолевого процесса.

Но, несмотря на то, что при лечении первой опухоли в 76% случаев была применена лучевая терапия, как в самостоятельном варианте (20%), так и в составе комбинированного и комплексного лечения (56%), при лечении вторых опухолей с метастатическим течением процесса она также использовалась в 35% случаев. Эти данные свидетельствуют о расширенных возможностях использования лучевой терапии при лечении опухолей с длительным перерывом между моментами выявления заболевания.

При планировании терапии первично-множественных злокачественных опухолей следует оценивать возможности каждого метода противоопухолевого лечения, факторы, ограничивающие его применение, и риск возникновения осложнений.

## РЕЗУЛЬТАТЫ

Анализ всей группы пациентов показал 5-летнюю общую выживаемость, равную  $34\pm 6,2\%$ . Медиана продолжительности жизни составила 45 месяцев (рис. 3).

Пятилетняя безрецидивная составила  $35\pm 6,3\%$ , что практически не отличается от показателя общей выживаемости. Медиана продолжительности жизни составила 41 месяц (рис. 4).

Хотелось бы отметить, что при длительном наблюдении за пациентами после радикального лечения первой опухоли слизистой оболочки верхних дыхательных и пищеварительных путей развитие и диагностирование второй опухоли наблюдалось в сроки от 1 года до 20 лет. Конечно, чаще вторые опухоли развиваются до 5 лет (52%), но и через 10 лет (19%) и более (8%) риск развития второй опухоли остается доста-

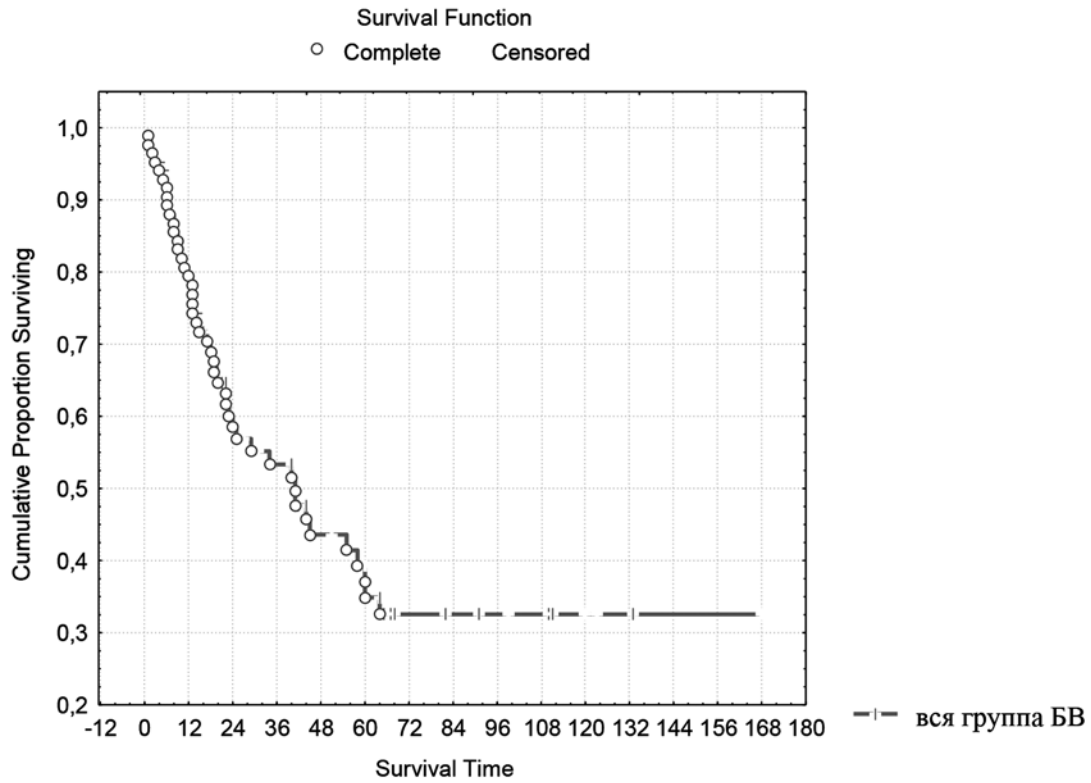


Рисунок 4. Безрецидивная выживаемость больных с ПМ30 в общей группе

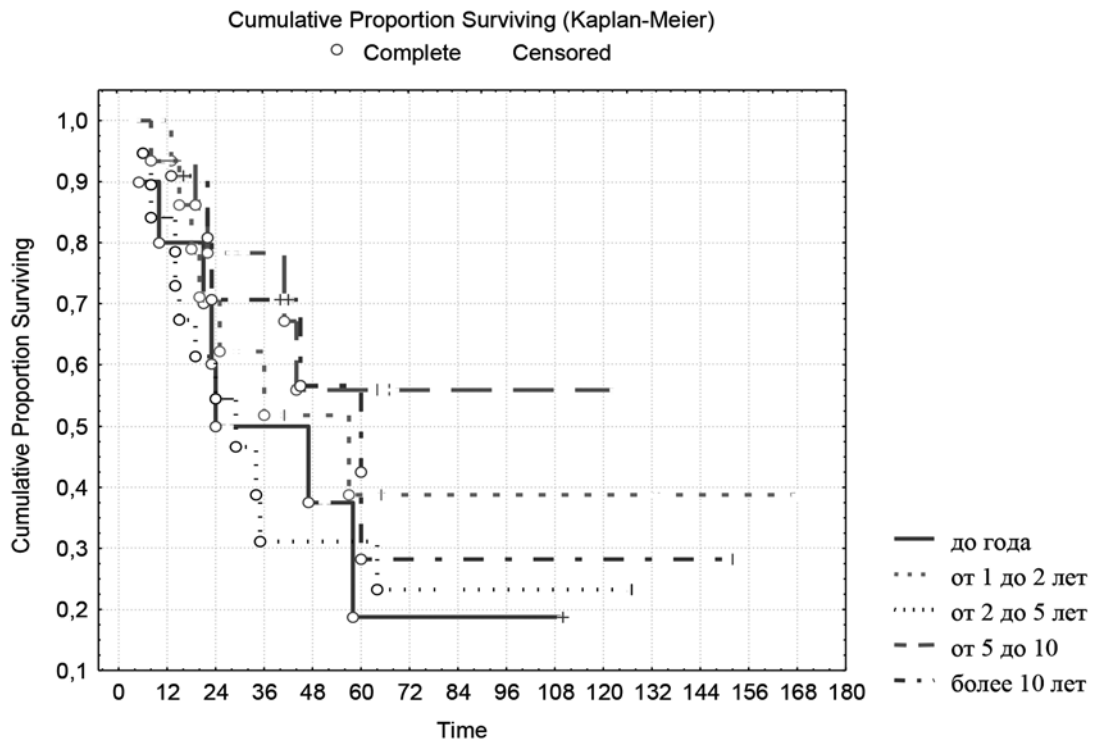


Рисунок 5. Общая выживаемость при метакронном раке в зависимости от сроков развития второй опухоли. P=0,288

точно высоким. В исследовании максимальное их количество было выявлено в промежуток времени от 1 до 10 лет – 58%. Это, с одной стороны, говорит об успехах клинической онкологии в лечении опухолей головы и шеи, а с другой стороны диктует необходимость постоянного динамического наблюдения за излеченными пациентами, не только для выявления возможного рецидива, но и для диагностирования второй опухоли на возможно более ранней стадии.

Показатели выживаемости при метакхронном течении опухолей в зависимости от срока манифестации второй опухоли приведены ниже (рис. 5).

Отмечено, что худшие показатели выживаемости в группе ПМЗО, выявленных до 1 года, что вероятнее всего связаны с более агрессивным течением опухолевого процесса. Лучшие показатели 5- и 10 летней выживаемости больных получены в группе реализации второй опухоли в сроки от 5 до 10 лет и составляют 55%. На протяжении всего периода наблюдения живы 41% больных в группе, в которой вторая опухоль реализовалась в более ранние сроки, через 1–2 года после первой, и 28% больных со второй опухолью, реализованной спустя более чем 10 лет. Полученные данные демонстрируют относительно удовлетворительные результаты, однако хотелось бы отметить, что наблюдение пациентов в течение 5 первых

лет после окончания противоопухолевого лечения должно производиться регулярно и включать в себя не только клинический осмотр, но также использование методов инструментальной диагностики – панэндоскопии каждые 6 месяцев на протяжении всего периода наблюдения.

## ВЫВОДЫ

1. Среди 85 пациентов с первично-множественным плоскоклеточным раком органов головы и шеи синхронные опухоли были диагностированы в 13 случаях (15%), метакхронные – в 69 (81,5%), а в 3 случаях – синхронно-метакхронные (3,5%).
2. Хирургический метод лечения является вариантом выбора при лечении второго злокачественного процесса органов головы и шеи, применялся в 42%.
3. Развитие метакхронной злокачественной опухоли после радикального лечения первой опухоли возможно через любой временной промежуток, что диктует необходимость постоянного динамического наблюдения с эндоскопическим исследованием верхних дыхательных и пищеварительных путей.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Чиссов В. И. Первично-множественные злокачественные опухоли: Руководство для врачей / В. И. Чиссов, А. Х. Трахтенберг, Б. Я. Алексеев // Медицина. – 2000. – 332 с.
2. Аксель Е. М. Статистика злокачественных новообразований в России и странах СНГ в 2012 г. / М. И. Давыдов, Е. М. Аксель // Издательская группа РОНЦ. – 2014. – 46с.
3. Попова Т. Н. Первично-множественные синхронные злокачественные новообразования пищеварительной системы / Т. Н. Попова, В. Э. Федоров, Б. С. Харитонов // Медицинский альманах. – 2011. – № 5. – С. 76–79.
4. Головин Д. И. Атлас опухолей человека / Д. И. Головин // Медицина. – 1975. – 320 с. Bedi G. C. Multiple head and neck tumors: Evidence for a common clonal origin / G. C. Bedi, W. H. Westra, E. Gabrielson, W. Koch, D. Sidransky // Cancer Res. – 1996. – Vol. 56. – P. 2484–2487.
5. Заболотская Е. Г. Особенности заболеваемости первично-множественными злокачественными новообразованиями в условиях индустриального центра / Е. Г. Заболотская // автореф. дисс. канд. мед. наук. – Уфа. – 2003. – 16 с.
6. Писарева Л. Ф. О роли фактора ионизирующей радиации заболеваемости раком щитовидной железы / Л. Ф. Писарева, В. Д. Петрова, Я. Н. Шойхет и др. // Медицинские и экологические эффекты ионизирующей радиации (к 15-летию аварии на Чернобыльской АЭС): материалы I международной науч.– практ. конф. 21–22 июня 2001 г. Северск –Томск, 2001. – С. 114–115.
7. Смирнов Д. В. Эпидемиология первично-множественных злокачественных новообразований в популяции Хабаровского края: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.00.14 / Смирнов Д. В. – Томск. – 2003. – 23 с.