

На правах рукописи

Мусин  
Шамиль Исмагилович

Определение оптимальных объемов шейных лимфодиссекций у больных  
плоскоклеточным раком полости рта и ротоглотки

14.01.12. – Онкология

Автореферат  
диссертации на соискание ученой степени кандидата  
медицинских наук

Томск-2016 г.

Работа выполнена в государственном бюджетном образовательном учреждении высшего профессионального образования «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

**Научный руководитель:**

доктор медицинских наук, профессор  
Шамиль Ханафиевич Ганцев

**Научный консультант:**

доктор медицинских наук, профессор  
Рафагат Равильевич Фархутдинов

**Официальные оппоненты:**

Шевченко Сергей Петрович

доктор медицинских наук, профессор кафедры хирургических болезней медицинского факультета Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Новосибирский национальный исследовательский университет» Минздрава России

Юнусова Наталья Валерьевна

доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник лаборатории биохимии опухолей Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Томский научно-исследовательский институт онкологии»

**Ведущая организация:** Московский научно-исследовательский онкологический институт имени П.А. Герцена - филиал Федерального государственного бюджетного учреждения «Федеральный медицинский исследовательский центр имени П.А. Герцена» Минздрава России г. Москва.

Защита состоится «\_\_» \_\_\_\_\_ 2016 г. в \_\_\_\_\_ часов на заседании диссертационного совета Д001.032.01 при Федеральном государственном бюджетном научном учреждении «Томский научно-исследовательский институт онкологии» (634009, г. Томск, пер. Кооперативный, 5)

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке и на сайте Томского НИИ онкологии, [www.oncology.tomsk.ru](http://www.oncology.tomsk.ru)

Автореферат разослан «\_\_» \_\_\_\_\_ 2016 г.

Ученый секретарь диссертационного совета,  
доктор медицинских наук, профессор



Фролова И.Г.

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

**Актуальность исследования.** Лечение больных плоскоклеточным раком головы и шеи (ПРГШ) является одной из актуальных и сложных задач современной онкологии. Несмотря на доступность этих опухолей визуальной диагностике, запущенность среди этих больных достигает 70%, а 5-летняя выживаемость не превышает 40-55% (Globocan, 2008; Каприн А.Д., 2013). Метастазы в регионарные лимфатические узлы является наиболее значимым прогностическим фактором для всех локализаций плоскоклеточного рака головы и шеи (Teumoortash A., 2012). В зависимости от локализации частота метастазирования в регионарные лимфатические узлы плоскоклеточного рака головы и шеи составляет от 11 до 70% (Пачес А.И., 2013). Успех лечения больных с опухолями головы и шеи во многом зависит от адекватной тактики лечения, как первичного очага, так и регионарных лимфатических узлов (Романов И.С., 2013).

Данные о первичной локализации опухоли и анатомии путей лимфооттока позволяют прогнозировать частоту регионарного метастазирования и их уровни. В типичных случаях рак губы и полости рта метастазирует в лимфоузлы I-III уровней, рак ротоглотки, гортаноглотки и гортани – II-IV уровней, а частота метастазирования может достигать 70% (J.P.Shah, 1990). По данным Magrin J. и Kowalski L.(2000) вне зависимости от первичной локализации плоскоклеточный рак головы и шеи метастазирует во II и III уровни лимфоузлов шеи. В зависимости от частоты метастазирования и поражения уровней лимфоузлов шеи зависит тактика в отношении регионарных лимфоузлов в целом, так и объем выполняемой лимфодиссекции в частности.

При клинически определяемых метастазах в лимфоузлы шеи однозначной тактикой является хирургическое лечение. Лучевая и лекарственная терапия демонстрирует худшие результаты. При проведении консервативного лечения полный ответ со стороны первичной опухоли достигнут в 86% случаях, в то

время как при метастазах в лимфоузлы шеи полный ответ наблюдался только в 69% случаях (Spector J. G. e.a. , 2001).

Одним из ключевых вопросов лечения плоскоклеточного рака головы и шеи является скрытое или субклиническое метастазирование. Частота скрытых метастазов в лимфоузлах шеи при ПРГШ колеблется от 29, 3% до 44% (Ross G. L. e.a., 2004; Романов И.С.,2013). «Золотым стандартом» для определения распространенности опухоли по критерию N является шейная лимфодиссекция (ЛД), позволяющая провести гистологическое исследование множества лимфатических узлов различных уровней.

В настоящее время нет единого мнения об эффективности и необходимости превентивной лимфодиссекции больным ПРГШ при cN0. По разным данным, превентивная лимфодиссекция первичным больным раком головы и шеи показана, если вероятность субклинического метастазирования составляет от 20 до 44,4% (Weiss M.H., 1994 Okura M., 2009). Одним из дискуссионных вопросов хирургического лечения опухолей головы и шеи является выбор между селективными и радикальными вариантами лимфодиссекций. Селективная шейная ЛД разрабатывалась в качестве превентивных/диагностических вариантов и предназначена для удаления узлов тех уровней, которые подвержены высокому риску метастазирования. Селективная ЛД отдельных групп лимфатических узлов позволяет сократить частоту послеоперационных осложнений и повысить функциональные результаты по сравнению с радикальной шейной ЛД (Ferlito A. e.a., 2008). Учитывая высокий риск скрытых метастазов при раке головы и шеи и отсутствие ультратонких недиссекционных методов выявления метастатического процесса в лимфатических узлах, невозможно с высокой достоверностью утверждать о полной элиминации опухоли при селективной лимфодиссекции. И, по данным многих авторов, высокую онкологическую надежность демонстрируют только радикальная лимфодиссекция (Пачес А.И., 2013). В связи с изложенным является актуальным вопрос выбора адекватного варианта ЛД при плоскоклеточном раке головы и шеи и выработка

дифференцированных методов оценки состояния регионарных зон метастазирования. Решение этих вопросов требует, прежде всего, статистического анализа регионарного метастазирования больных ПРГШ с разными локализациями и стадиями заболевания, анализа показателей выживаемости (общей, безрецидивной) больных и оценку качества их жизни после различных вариантов лимфодиссекции.

Для выработки интегральных методов оценки состояния лимфоузлов и прогнозирования течения заболевания важным представляется изучение метаболических процессов, характеризующих процессы метастазирования. Одним из таких показателей является свободнорадикальное окисление (СРО). В результате изучения СРО в опухолях установлена прямая зависимость активности свободных радикалов в индукции и прогрессии опухоли на молекулярном уровне. Этот процесс также демонстрирует и активность метастазирования опухоли (Storz P., 2005; Radisky D.C. e.a., 2005; Tochhawng L. e.a., 2012). Но среди авторов нет единого мнения о характере изменений показателей СРО при злокачественном росте. Ряд авторов сообщает о низких показателях СРО в опухоли как о механизме поддержания высокой пролиферативной активности опухолевых клеток. Другие авторы напротив пишут о высоких показателях СРО в опухоли (Oberley T. e.a., 1995; Смирнова Л. П., Кондакова И. В., 2002; Смирнова Л. П. и соавт., 2002; Кондакова И. В., Клишо Е. В., 2011). Однако все эти данные касаются лишь первичного очага, сообщений о состоянии СРО в лимфогенных метастазах в доступной литературе нет. Данные о показателях СРО позволяют судить о распределении и накоплении в биологической среде свободных радикалов, а оно, в свою очередь, о глубине и степени выраженности патологического процесса, в том числе в регионарных лимфатических узлах при метастазировании. Исследование показателей СРО у больных плоскоклеточным раком головы и шеи представляет не только теоретический интерес, но и определяет возможность использования показателей СРО для оценки состояния

лимфатического аппарата шеи и прогнозирования исхода проведенного лечения.

### **Цель работы**

Изучение эффективности превентивных лимфодиссекций у больных плоскоклеточным раком полости рта и ротоглотки.

### **Задачи исследования**

1. Провести анализ субклинического и клинического метастазирования при раке полости рта и ротоглотки.
2. Изучить непосредственные, ближайшие и отдаленные результаты (трехлетняя безрецидивная и общая выживаемость) лечения больных раком полости рта.
3. Оценить качество жизни больных, которым выполнены селективные и радикальные шейные лимфодиссекции при cN0.
4. Изучить показатели свободнорадикального окисления и антиоксидантной системы в лимфатических узлах больных ПКРГШ.

### **Научная новизна работы и ее теоретическая значимость**

Уточнены уровни преимущественного субклинического метастазирования рака полости рта и ротоглотки. Установлены объемы шейных лимфодиссекций у больных раком полости рта и ротоглотки при cN0, обеспечивающие высокие показатели регионарного контроля и более высокий уровень качества жизни.

Впервые установлены особенности свободнорадикального окисления и антиоксидантной системы в регионарных метастатических и интактных лимфоузлах при плоскоклеточном раке головы и шеи, которые могут быть использованы в качестве дополнительных прогностических факторов.

### **Практическая значимость работы**

У больных раком полости рта и ротоглотки с клинически неопределяемыми метастазами в регионарные лимфатические узлы достаточным объемом лимфодиссекции являются селективные лимфодиссекции с удалением уровней преимущественного метастазирования,

что обеспечивает достаточный регионарный контроль и высокие показатели качества жизни.

Оценка состояния лимфатических узлов шеи, основанная на исследовании свободнорадикального окисления, позволяет планировать дальнейшие исследования для определения диагностических и прогностических значений данных показателей. Показатели хемиллюминесценции пораженных метастазами лимфоузлов шеи могут быть использованы как дополнительный фактор прогноза выживаемости у больных плоскоклеточным раком головы и шеи.

### **Положения, выносимые на защиту**

1. Превентивные селективные объемы шейных лимфодиссекций с удалением уровней преимущественного метастазирования у больных раком полости рта, ротоглотки при cN0, обеспечивают удовлетворительные показатели выживаемости и более высокий уровень качества жизни по сравнению с превентивными радикальными лимфодиссекциями;
2. Учитывая преимущественные уровни метастазирования при раке полости рта cN0, оптимальным объемом является превентивная селективная лимфодиссекция с включением I-IV уровней, а больным раком ротоглотки при cN0 достаточным объемом лимфодиссекции является селективный объем с удалением II-IV уровней;
3. Впервые установлены особенности свободнорадикального окисления и антиоксидантной системы в регионарных метастатических и интактных лимфоузлах при плоскоклеточном раке головы и шеи, которые могут быть использованы в качестве факторов предсказания эффективности лечения.

### **Структура диссертации**

Диссертация состоит из введения, обзора литературы, описания использованных материалов и методов, результатов собственных исследований и их обсуждения, выводов и библиографии (180 источника, из них 46 отечественных и 134 зарубежных).

Текст изложен на 141 стр. компьютерного набора, иллюстрирован 37 рисунками и 22 таблицами.

### **Личный вклад автора в получение новых результатов исследования**

Автором самостоятельно изучена и проанализирована литература по теме диссертации, освоены методики исследования, собраны, обработаны и проанализированы полученные результаты. Самостоятельное ведение пациентов в качестве лечащего врача. Проведение приемов пациентов в период проспективного наблюдения. Обработка и интерпретация научных данных. Подготовка научных публикаций и оформление диссертационной работы.

### **Публикации**

По теме диссертации опубликовано 10 печатных работ, из них 4 статьи в периодических изданиях, рекомендованных ВАК РФ.

### **Апробация работы**

Основные положения диссертационной работы были доложены на заседании кафедры онкологии с курсами ИДПО БГМУ ( г.Уфа, 26 мая 2014г), на IX Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Озон, активные формы кислорода, оксид азота и высокоинтенсивные физические факторы в биологии и медицине» (г. Нижний Новгород, 18-20 сентября 2013 г.), на 5 съезде онкологов и радиологов Республики Казахстан (г. Алматы, 29-30 апреля 2014 г.), на VIII съезде онкологов и радиологов стран СНГ и Евразии (г. Казань, 16-18 сентября 2014 г.), на III междисциплинарном конгрессе по заболеваниям органов головы и шеи (г. Москва, 23-25 мая 2015 г.), на 8<sup>th</sup> Annual Oncology Summit (Kyoto, Japan, 3-6 March 2016).

### **Внедрение в практику**

Основные положения диссертации используются в работе отделения «Опухоли головы и шеи» ГБУЗ РКОД МЗ РБ, в учебном процессе кафедры онкологии с курсами онкологии и патологической анатомии ИДПО, работе Центральной научно-исследовательской лаборатории ГБОУ ВПО БГМУ МЗ РФ.



## **Материалы и методы**

В исследование было включено 149 больных. Из них 91 – больных раком полости рта, 45 – больных раком ротоглотки и 13 – больных раком гортаноглотки (исследованы показатели свободнорадикального окисления). У всех больных был морфологически верифицирован плоскоклеточный рака различной степени дифференцировки. Обследование и лечение пациентов проводилось в отделении «Опухоли головы и шеи» ГБУЗ РКОД МЗ РБ с 2007 по 2014 годы. В соответствии с задачами исследования по локализациям все пациенты были разделены на 2 группы:

I группа (исследуемая) – 78 больных раком полости рта и ротоглотки, которым были выполнены лимфодиссекции при стадии cN0. В зависимости от объема эта группа была разделена на 2 подгруппы:

I.1. Больные, которым выполнены превентивная радикальная лимфодиссекция – 40 больных.

I.2. Больные, которым выполнены превентивные селективные лимфодиссекции с удалением уровней преимущественного метастазирования – 38 больных.

II группа (контрольная) – 58 больных раком полости рта и ротоглотки, которым по определенным причинам не выполнялись превентивные лимфодиссекции. Они находились под наблюдением и в случае реализации метастазов в лимфатические узлы при их резектабельности выполнялась радикальная шейная лимфодиссекция.

Группы были сопоставимы по полу, возрасту, стадии опухолевого роста. Это позволило корректно провести сравнительный анализ результатов регионарного метастазирования и лимфодиссекции (рис. 1).

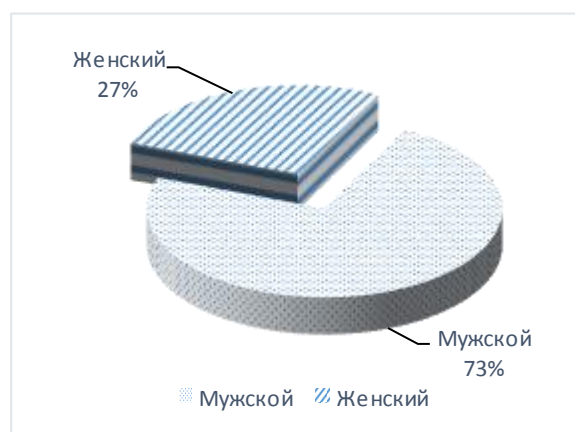
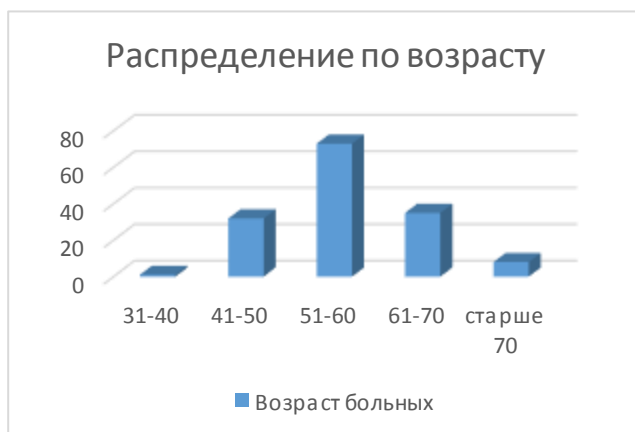


Рисунок 1. Распределение больных по возрасту и полу.

Стадирование заболевания до начала лечения осуществлялось по классификации TNM (2007 г). Распространенность опухолевого процесса по критерию Т проводилось по данным физикального обследования, данным КТ с контрастированием, фиброларингоскопии; критерий N определялся на основании физикального обследования, УЗИ шеи, КТ с контрастированием и гистологического исследования биопсийного и операционного материала.

Согласно стадированию первичных больных распределения по стадии Т имело следующий вид. В группе лимфодиссекций: Т1 – 9 (11,5%); Т2 – 32 (41,0%); Т3 – 31(39,7%), Т4 – 6 (7,7%); в группе наблюдения: Т1 – 7 (12,1%); Т2 – 24 (41,4%); Т3 – 22 (37,9%), Т4 – 5 (8,6%).

Всем больным I группы выполнялись различные варианты лимфодиссекции (радикальная или селективная). В I группе при раке полости рта селективная лимфодиссекция выполнена 23 (29,4%) больным, радикальная лимфодиссекция – 26 (33,3%) больным. При раке ротоглотки селективная лимфодиссекция выполнена 15 (19,2%), радикальная лимфодиссекция – 14 (17,9%) больным.

Во II группе операция выполнялась только на первичном очаге, тактика относительно путей лимфооттока носила выжидательный характер. Во 2 группу включено 42 (72,4%) больных раком полостью рта и 16 (27,6%) больных раком ротоглотки.

В группе радикальной лимфодиссекции выполнялось удаление всех уровней лимфоузлов шеи (I-V) с использованием классических разрезов кожи

(разрезы по Martin, Crile, Brown). При селективной лимфодиссекции удалялись лимфоузлы преимущественного метастазирования: при раке полости рта – I-IV, при раке ротоглотки – II-IV. Селективные варианты лимфодиссекции позволяли использовать более функциональные разрезы кожи (разрез по Lahey, поперечный разрез кожи). В подгруппах селективной и радикальной лимфодиссекции проведена оценка диагностической ценности выявления субклинических метастазов, анализ уровней субклинического и клинического метастазирования. Проведен анализ 3-летней безрецидивной и общей выживаемости в подгруппах селективной и радикальной лимфодиссекции и группы наблюдения. Проведен анализ качества жизни с использованием опросника EORTC QLQ-C30 (version 3.0), а также специфического опросника для опухолей головы и шеи QLQ-H&N35. Необходимо учитывать широкий диапазон выполняемых операций на первичном очаге, что существенно может сказаться на качестве жизни больных. И, тем самым, операции на первичном очаге могут нивелировать влияние на качество жизни характера выполненной лимфодиссекции. Поэтому для определения качества жизни после различных вариантов лимфодиссекции проведено исследование больным с однотипными вариантами оперативных пособий на первичной опухоли. Исследование качества жизни проводилось в трех контрольных точках: до операции, на 21-е сутки (3 недели) после операции и через 6 месяцев после операции.

Для оценки свободнорадикального окисления в лимфоузлах шеи в них был определен общий антиоксидантный статус стандартным набором фирмы Randox, содержание малонового диальдегида, хемилюминесценция гомогената лимфатических узлов шеи на аппарате «Хемилюминомер-003». Исследование свободнорадикального окисления проведено у 60 больных (также проведено исследование у больных раком гортаноглотки). Больные были разделены на 2 группы:

I группа – 23 больных: первичные больные плоскоклеточным раком головы и шеи со стадией pN0 и pN+, которым выполнена лимфодиссекция;

II группа – 37 больных: повторные больные со стадией pN0 и pN+, ранее получивших лучевую терапию и которым выполнена лимфодиссекция.

Полученные данные обрабатывались с использованием стандартных пакетов программ статистического анализа Statistica 6.0.

### **Результаты собственных исследований**

В анализируемом материале 78 (57,3%) больным выполнены лимфодиссекции при cN0 – группа I, 58 (42,6%) больных стадией cN0 вошли в группу наблюдения – группа II.

При раке полости рта селективная лимфодиссекция выполнена у 23 (46,9%) больных, радикальная лимфодиссекция выполнена только у 23 (53,1%) больных. Субклинические метастазы выявлены у 18 (36,7%) больных группы 1. После радикальной лимфодиссекции метастазы в лимфоузлы выявлены у 10 (38,4%) больных, тогда как после селективной лимфодиссекции у 8 (34,9%) больных. По данным радикальной лимфодиссекции, только на 3,5% больше по сравнению с селективной лимфодиссекции установлено субклинических метастазов ( $p>0,05$ ). При раке ротоглотки селективная лимфодиссекция выполнена 14 (48,3%) больным, радикальная лимфодиссекция выполнена 15 (51,7%) больным. Субклинические метастазы выявлены у 13 (44,8%) больных группы 1. После селективной лимфодиссекции метастазы в лимфоузлы выявлены у 6 (42,9%) больных, по данным радикальной лимфодиссекции у 7 (46,7%) больных. Разница между данными вариантами лимфодиссекции составила всего лишь 3,8% в пользу радикальной лимфодиссекции ( $p>0,05$ ). Диагностическая возможность селективной лимфодиссекции при обеих локализациях незначительно уступает возможностям радикального варианта, при этом имея существенные преимущества в функциональности, длительности и малотравматичности исполнения.

При анализе показателей метастазирования (субклинического и клинического) получены данные приведенные в таблице 1. При раке полости рта показатели субклинического метастазирования составило 36,7%, клинического метастазирования- 40,5% ( $p>0,05$ ). При раке ротоглотки

субклиническое метастазирование отмечено у 44,8%, а клиническое у 56,2% больных ( $p>0,05$ ). Полученные данные демонстрируют сопоставимые показатели субклинического и клинического метастазирования, как при раке полости рта, так и ротоглотки.

Проведен анализ стадии T, при которой установлены субклинические метастазы (cN0/pN+) в группе 1 и реализовались метастазы в лимфоузлы шеи в группе 2 (rN+). При T1 в группе 1 и группе 2 метастазы в лимфоузлы шеи отмечено у 7 (12,3%) больных, при T2 – 15 (26,3%), при T3 – 27 (47,4%), при T4 – только у 8 (14,0%) больных.

Таблица 1. Показатели частоты регионарного метастазирования при раке полости рта и ротоглотки.

Локализация	Клиническое метастазирование			Субклиническое метастазирование		
	Общее количество больных	Количество больных с реализованными метастазами, rN+	%	Общее количество больных	Количество больных с субклин. метастазами, cN0/pN+	%
Рак полости рта	42	17	40,5	48	18	36,7
Рак ротоглотки	16	9	56,2	29	13	44,8

Основная доля регионарных метастазов отмечена при T2 и T3 – 27 (73,7%). Данные таблицы демонстрирует рост частоты регионарного метастазирования с увеличением распространённости первичной опухоли (T). Низкую долю больных с T4 с метастазами в лимфоузлы шеи (всего у 3 (8,6%) больных) в данном исследовании, можно объяснить низкой долей операбельных больных и больных с резектабельными опухолями со стадией T4 в целом в структуре больных ЗНО полости рта и ротоглотке. Больным раком полости рта и ротоглотки со стадией T2-4 с превентивной целью показана операция на путях лимфооттока.

В группе больных раком полости рта и ротоглотки, перенесших лимфодиссекцию, и группе наблюдения анализированы уровни метастазирования и выделены уровни преимущественного метастазирования для каждой локализации. При раке полости рта в I группе метастазы в I уровень выявлены у 8 (44,4%), II уровень – 5 (27,8%), III уровень – 4 (22,2%), IV уровень – 1 (5,6%) больных. Во 2 группе наблюдения метастазы реализовались в следующих уровнях: в I уровень выявлены у 4 (23,5%), II уровень – 5 (29,4%), III уровень – 4 (23,5%), IV уровень – 3 (17,6%) и в V уровень – 1 (5,9%) больных. В лимфоузлах V уровня по данным субклинического метастазирования метастазы не выявлены. Уровнями преимущественного субклинического метастазирования при раке полости рта являются I, II, III, IV уровни. Стоит отметить некоторое смещение профиля уровней метастазирования в группе наблюдения по сравнению с группой превентивной лимфодиссекции. Так, доля больных с более дистальными от первичной опухоли уровнями (III и IV) выросла с 22,2% и 5,6% до 23,5% и 17,6%. В группе больных, перенесших лимфодиссекцию при cN0, уровни метастазирования локализованы ближе к первичному очагу (I, II уровни). Различия оказались статистически не достоверны ( $p > 0,05$ ).

При раке ротоглотки в I группе метастазы во II уровень выявлены у 4 (30,8%), III уровень – 6 (46,2%), IV уровень – 3 (23,1%) больных. В группе наблюдения метастазы реализовались в следующих уровнях: II уровень – 2 (22,2%), III уровень – 4 (44,4%), IV уровень – 3 (33,3%) больных. В лимфоузлах I и V уровня по данным субклинического и клинического метастазирования метастазы не выявлены. Уровнями преимущественного метастазирования при раке ротоглотки являются I, II, III, IV уровни.

Проведен анализ показателей безрецидивной и общей выживаемости больных раком полости рта и ротоглотки, принесших селективные лимфодиссекции, радикальные лимфодиссекции и группы наблюдения.

Трехлетняя безрецидивная выживаемость в группе наблюдения больных раком полости рта составила 40,0%. Тогда как в группе больных, которым

выполнена селективная лимфодиссекция, этот показатель составил 72,5%, а в группе больных, которым выполнена радикальная лимфодиссекция – 78,3%. В обеих группах больных, которым была выполнена лимфодиссекции в селективном и радикальном варианте, показатели безрецидивной выживаемости были выше, чем в контрольной группе соответственно на 32,5% ( $p=0,0033$ ) и 38,3% ( $p=0,00026$ ). При анализе показателей трехлетней безрецидивной выживаемости в подгруппах селективной и радикальной лимфодиссекции достоверно значимой разницы не установлено ( $p=0,333$ ).

Трехлетняя общая выживаемость больных раком полости рта в группе наблюдения составила 56,4%. В группе больных, которым выполнена селективная лимфодиссекция, этот показатель составил 72,1%, а группе больных, которым выполнена радикальная лимфодиссекция – 67,4%. Таким образом, в группе селективной лимфодиссекция общая выживаемость была на 15,7% ( $p=0,021$ ), а в группе радикальной лимфодиссекции – на 11% ( $p=0,01$ ) выше, чем в группе наблюдения. В показателях общей трехлетней выживаемости между группами селективной и радикальной лимфодиссекции достоверной разницы не выявлено ( $p=0,442$ ). Таким образом, по показателям трехлетней безрецидивной и общей выживаемости показатели селективной и радикальной лимфодиссекции больным раком полости рта cN0 были сопоставимы. Это убедительный аргумент в пользу селективного варианта превентивной лимфодиссекции при раке полости рта уровней преимущественного метастазирования – I-IV.

Трехлетняя безрецидивная выживаемость больных раком ротоглотки в группе наблюдения составила 54,2%. В группе больных, которым выполнена селективная лимфодиссекция, этот показатель составил 64,3%, а в группе больных, которым выполнена радикальная лимфодиссекция – 67,2%. В обеих группах больных, которым была выполнена лимфодиссекции в селективном и радикальном варианте, показатели безрецидивной выживаемости были выше, чем в контрольной группе соответственно на 10,1% ( $p=0,047$ ) и 13,0% ( $p=0,041$ ). При анализе показателей трехлетней безрецидивной выживаемости в

подгруппе радикальной лимфодиссекции показатель безрецидивной выживаемости был выше этого показателя подгруппы селективной лимфодиссекции на 2,9%, но достоверно значимой разницы не установлено ( $p=0,297$ ).

Трехлетняя общая выживаемость больных раком ротоглотки в группе наблюдения составила 52,4%, в группе больных, которым выполнена селективная лимфодиссекция – 56,4%, в группе больных, которым выполнена радикальная лимфодиссекция – 57,2%. Разница общей выживаемости между группами наблюдения, радикальной лимфодиссекции и селективной лимфодиссекции составила 4,8% и 4,0% соответственно, статистическая достоверность разницы не достигнута ( $p=0,217$ ,  $p=0,325$ ). В показателях общей трехлетней выживаемости между группами селективной и радикальной лимфодиссекции достоверной разницы не установлено ( $p=0,442$ ). Несмотря на значимое повышение показателя трехлетней безрецидивной выживаемости при раке ротоглотки, превентивная лимфодиссекция влияние на трехлетнюю общую выживаемость не оказала. Возможно, это связано с менее контролируемым эффектом лечения первичного очага, который оказывается лимитирующим фактором выживаемости данного контингента больных.

Больным раком полости рта и ротоглотки, которым выполнены шейные лимфодиссекции, был проведен анализ качества жизни. Больные были разделены на 3 группы: больные, которым проведена селективная лимфодиссекция при cN0 – I группа, радикальная лимфодиссекция при cN0 – II группа, радикальная лимфодиссекция при cN+(операция Крайля) – III группа. Для этого использовался опросник EORTC QLQ-C30 (version 3.0), состоящий из 5 функциональных шкал, 3 симптоматических шкал, QOL (общий статус здоровья). Также использован специфический опросник QLQ-H&N35, который включает в себя шкалы, которые оценивают боль, глотание, ощущения (вкус и запах), речь, питание, социальные контакты, сексуальность и 11 отдельных вопросов.



Шкала «социального функционирования» качества жизни больных раком полости рта в группе селективной лимфодиссекции через 6 месяцев после операции в I группе соответствовала  $93,3 \pm 3,2$ , во II группе –  $88,8 \pm 2,7$ , в III группе –  $80,3 \pm 5,6$  баллам. Во всех 3 контрольных точках уровень КЖ I и II группы достоверно был выше уровня КЖ III группы ( $p < 0,05$ ). И в 3 контрольной точке качество жизни в группе больных, которым выполнена селективная лимфодиссекция при cN0, на 4,5 баллов была достоверно выше качества жизни больных после радикальной лимфодиссекции при cN0 ( $p = 0,006$ ). Также через 6 месяцев после операции симптоматическая шкала качества жизни «нарушение социальных контактов» соответствовала в I группе –  $7,1 \pm 2,3$ , II группе –  $10,4 \pm 3,2$  и III группе –  $18,4 \pm 4,6$ . В 1 и 2 контрольной точке этот показатель симптоматической шкалы между I и II группой были сопоставимыми, и достоверной разницы не установлено. В 3 контрольной точке выраженность симптоматической шкалы «нарушение социальных контактов» в группе больных, которым выполнена селективная лимфодиссекция, было на 3,3 балла ниже, чем в группе больных, которым выполнена радикальная лимфодиссекция при cN0 ( $p = 0,006$ ).

У больных раком ротоглотки также отмечена достоверная разница шкалы «социального функционирования» между группой селективной и радикальной лимфодиссекцией 3 контрольной точке. Разница составила 5,2 балла ( $p = 0,036$ ). Показатель симптоматической шкалы «нарушение социальных контактов» в группе больных после селективной лимфодиссекции был на 3,6 баллов ниже, чем у больных после радикальной лимфодиссекции ( $p = 0,006$ ). Значимым элементом лучшего уровня качества жизни функциональной шкалы «социального функционирования» и более низкими значениям симптоматической шкалы «нарушения социальных контактов» является возможность выполнения при селективной лимфодиссекции с использованием менее обширных кожных разрезов (поперечный разрез, разрез по Lahey) в отличие от радикальных вариантов (разрезы по Martin, Crile, Brown) и уменьшение объема раны. Это позволяет с меньшей вероятностью

травмировать добавочный нерв и ветви шейного сплетения, меньше удалять клетчатку шеи, которые не приводят к асимметрии мягких тканей шеи. Удовлетворенность внешним видом и отсутствие неврологических нарушений позволяет больным проходить адекватную социальную адаптацию.

Всего отмечено 21(18,5%) случаев послеоперационных осложнений со стороны операционной раны шеи. Послеоперационные осложнения отмечены у 10 (47,6%) больных после превентивной радикальной лимфодиссекции, у 4 (19,0%) больных после превентивной селективной лимфодиссекции и у 7 (33,4%) больных после операции Крайля. Структура осложнений имела следующий характер: кровотечения – у 6 (28,6%) больных, парез/паралич нижнечелюстной ветви лицевого нерва – 5 (23,8%) больных, парез/паралич добавочного нерва – у 5 (23,8%) больных, лимфоррея – у 3 (14,3%) и инфицирование раны – у 3 (14,3%) больных. В группе больных после радикальной лимфодиссекции на 28,6% количество осложнений было выше, чем в группе больных, перенесших селективную лимфодиссекцию ( $p=0,085$ ). Основной причиной более высокой доли осложнений в группе радикальных лимфодиссекций связано с более обширным объемом удаляемой клетчатки шеи и повышение продолжительности операции, что влечет за собой более высокий риск повреждения нервов, риск кровотечения и нагноения.

При исследовании показателей ХЛ у первичных больных гомогенат лимфатических узлов, свободных от метастазов, снижал хемиллюминесценцию стандартной модельной системой, генерирующей АФК, в среднем на 37,5%, и составило  $62,5 \pm 18,3\%$ , что демонстрирует высокую антиоксидантную активность в них. При добавлении гомогената лимфоузлов пораженных метастазами плоскоклеточного рака наблюдалось повышение уровня хемиллюминесценции в среднем на 25,5% стандартной модельной системой, генерирующей АФК, и составило  $125,5 \pm 30,3\%$  ( $p < 0,05$ ) (табл. 2). Данные показатели свидетельствует о повышении интенсивности свободнорадикального окисления в метастатических лимфоузлах.

У повторных больных гомогенат лимфоузлов, пораженных метастазами плоскоклеточного рака, увеличил показатель уровня ХЛ модельной системы, генерирующей АФК в среднем на 25,5% что соответствовало  $128,7 \pm 30,8\%$ . Гомогенат лимфоузлов, свободных от метастазов, при добавлении в модельную систему, генерирующую АФК, напротив отмечено снижение показателе ХЛ в среднем на 31,5%, и составило  $70,0 \pm 17,2\%$  ( $p < 0,05$ ). Данные показатели уровня ХЛ могут свидетельствовать о высокой антиоксидантной активности в лимфоузлах, свободных от метастазов, и, напротив, повышении уровня СРО в метастатических лимфоузлах, как у первичных больных, так и у больных, получавших ранее лучевую терапию.

Таблица 2. Показатели ХЛ лимфатических узлов у первичных больных (I группы) и повторных больных (II группа).

Группы	Показатели ХЛ I группы, %	Показатели ХЛ II группы, %
Лимфоузлы, свободные от метастазов	$62,5 \pm 18,3$	$70,0 \pm 17,2$
Метастатические лимфоузлы	$125,5 \pm 30,3^*$	$128,7 \pm 30,8^{**}$
Модельная система, генерирующая АФК	100	100

Примечание: ХЛ – хемилюминесценция, \*- достоверность различий по сравнению с группой лимфоузлов, свободных от метастазов,  $p < 0,05$ , \*\* - достоверность различий по сравнению с группой лимфоузлов, свободных от метастазов,  $p < 0,05$ .

Следующим этапом исследованы содержание конечных продуктов перекисного окисления липидов – малонового диальдегида (МДА) и общая антиоксидантная активность (ОАА) гомогенатов лимфатических узлов (Табл. 3). Показатель ОАА в лимфоузлах, свободных от метастазов, составил  $0,64 \pm 0,2$  ммоль/л, а в метастатических лимфоузлах –  $0,31 \pm 0,15$  ммоль/л. Показатель общей антиоксидантной активности в гомогенате лимфоузлов, свободных от

метастазов, по сравнению с метастатическими лимфоузлами был в среднем выше на 0,33 ммоль/л ( $p < 0,05$ ). Содержание МДА<sub>535</sub> в метастатических лимфоузлах составило  $0,74 \pm 0,16$ , а лимфоузлах, свободных от метастазов, –  $0,35 \pm 0,19$ . Таким образом, в метастатических лимфоузлах содержание МДА<sub>535</sub> по сравнению с лимфоузлами, свободными от метастазов, было в среднем выше на 0,34 ( $p < 0,05$ ). Данные показатели свидетельствуют о достаточной активности антиоксидантной системы лимфатических узлов, свободных от метастазов, для утилизации свободных радикалов. В метастатических лимфоузлах, напротив, снижена активность ОАА и повышено содержание МДА, интенсивность ХЛ и, следовательно, повышена интенсивность СРО в целом.

Таблица 3. Показатели уровня ХЛ, ОАА, МДА в лимфатических узлах шеи.

Группа	ХЛ, %	ОАА, ммоль/л	МДА <sub>532</sub>
Метастазы в лимфатические узлы, n=18	$126,6 \pm 29,9$	$0,31 \pm 0,15$	$0,74 \pm 0,16$
Свободные от метастазов лимфатические узлы, n=12	$58,9 \pm 17,5^*$	$0,64 \pm 0,2^{**}$	$0,35 \pm 0,19^{***}$

Примечание: ХЛ – хемилюминесценция, ОАА – общая антиоксидантная активность, МДА – малоновый диальдегид; \*-достоверность различий по сравнению с группой метастатических лимфоузлов,  $p < 0,05$ , \*\*-достоверность различий по сравнению с группой метастатических лимфоузлов,  $p < 0,05$ , \*\*\*-достоверность различий по сравнению с группой метастатических лимфоузлов,  $p < 0,05$ .

Проведен анализ двухлетней общей выживаемости в зависимости от уровня малонового диальдегида в лимфатических узлах. При содержании МДА более 0,6 двухлетняя общая выживаемость составила 43,3%, а при содержании МДА менее 0,6 – 67,8%. Достоверных различий кривых выживаемости при содержании МДА менее 0, и более 0,6 от уровня малонового диальдегида в лимфатических узлах не установлено ( $p = 0,6$ ). Изучение влияния общей

антиоксидантной активности (ОАА) на показатель двухлетней безрецидивной выживаемости также не выявил достоверных различий ( $p=0,64$ ). Двухлетняя выживаемость в группе с показателями  $ОАА < 0,5$  ммоль/л составила 51,4%, а в группе с показателями  $ОАА > 0,5$  ммоль/л – 61,2%. При изучении влияния показателей хемиллюминесценции на двухлетнюю общую выживаемость обнаружена корреляция выживаемости с данным показателем. При уровне ХЛ менее 90 % 2-летняя выживаемость составила 81,3%, а при уровне ХЛ более 90 % – 68,2% ( $p=0,013$ ).

Таким образом, полученные данные позволяют рассматривать показатель хемиллюминесценции лимфоузлов как дополнительный прогностический фактор выживаемости, свидетельствующий о возможном неблагоприятном исходе заболевания.

Полученные онкологические и функциональные результаты позволяют рекомендовать селективные лимфодиссекции уровней преимущественного метастазирования при раке полости рта и ротоглотки стадии cN0. Данные результаты позволяют рекомендовать разработанные нами варианты лимфодиссекций для использования их в практике специализированных онкологических отделений.

### **Выводы**

1. Частота субклинического (cN0/pN+) и клинического метастазирования (rN+) в лимфоузлы шеи при раке полости рта составила 36,7% и 40,5% ( $p=0,47$ ), при раке ротоглотки – 44,8% и 56,2% ( $p=0,34$ ) соответственно.
2. При раке полости рта показатели трехлетней безрецидивной выживаемости после селективной и радикальной лимфодиссекции составили 72,5% и 78,3% ( $p=0,333$ ), в группе наблюдения – 40%; показатели трехлетней общей выживаемости после селективной и радикальной лимфодиссекции составили 72,5% и 67,4% соответственно ( $p=0,442$ ), в группе наблюдения – 56,4%. При раке ротоглотки показатели трехлетней безрецидивной выживаемости после селективной и радикальной лимфодиссекции составили 64,3% и 67,2% ( $p=0,297$ ), в группе наблюдения – 54,2%;

показатели трехлетней общей выживаемости после селективной и радикальной лимфодиссекции составили 56,4% и 57,2% соответственно ( $p=0,381$ ), в группе наблюдения – 52,4%.

3. Показатели качества жизни, определяемые через 6 месяцев у больных, которым выполнена селективная лимфодиссекция лимфоузлов преимущественного метастазирования, были значительно лучше у больных перенесших радикальную лимфодиссекцию при равных условиях характера выполнений оперативного пособия на первичной опухоли. Показатели шкалы «социального функционирования» EORTC после селективной лимфодиссекции и радикальной лимфодиссекции у больных раком полости рта составили  $93,3\pm 3,2$  и  $88,8\pm 2,7$  ( $p=0,006$ ), у больных раком ротоглотки –  $92,5\pm 6,2$  и  $87,3\pm 2,7$  ( $p=0,036$ ); шкалы «нарушения социальных контактов» QLQ-N&N35 у больных раком полости рта  $7,1\pm 2,3$  и  $10,4\pm 3,2$  ( $p=0,006$ ) и у больных раком ротоглотки  $8,0\pm 2,3$  и  $11,6\pm 3,5$  ( $p=0,006$ );
4. В лимфоузлах, пораженных метастазами, уровень свободнорадикального окисления повышен по сравнению с лимфоузлами, свободными от метастазов. Показатель хемилюминесценции в модельной системе, генерирующей АФК у первичных больных с метастатическими лимфоузлами составил  $126,6\pm 29,9\%$ , интактными лимфоузлами  $62,5\pm 18,3\%$  ( $p<0,05$ ); у повторных больных с метастатическими лимфоузлами –  $128,7\pm 30,8\%$ , интактными лимфоузлами –  $70,0\pm 17,2$  ( $p<0,05$ ). Показатель общей антиоксидантной активности в метастатических лимфоузлах составил  $0,31\pm 0,15$  ммоль/л, интактных лимфоузлах –  $0,64\pm 0,2$  ммоль/л, показатель малонового диальдегида (МДА<sub>532</sub>) в метастатических лимфоузлах –  $0,74\pm 0,16$ , интактных лимфоузлах  $0,35\pm 0,19$ .
5. Показатели хемилюминесценции гомогената лимфатического узла шеи могут быть использованы как дополнительные критерии прогноза. При уровне ХЛ менее 90% больные имели благоприятный исход, при ХЛ более 90% имели неблагоприятный прогноз ( $p = 0,043$ ).

### **Практические рекомендации**

1. Больным раком полости рта при cN0 оптимальным следует считать селективную лимфатическую диссекцию, включающую уровни преимущественного метастазирования -I-IV уровни;
2. Больным раком ротоглотки при cN0 оптимальным следует считать селективную лимфатическую диссекцию, включающую уровни преимущественного метастазирования –II -IV уровни.

### **Список работ, опубликованных по теме диссертации:**

1. Мусин, Ш.И. Свободные радикалы и антиоксидантная система в процессе метастазирования: предварительные результаты [Текст ] / И.Ш. Мусин, Р.Р. Фархутдинов, Ш.Р. Кзыргалин // Тюменский медицинский журнал. – 2010. - № 3-4. - С. 93.

**2. Фархутдинов, Р.Р. Свободные радикалы, пролиферация и канцерогенез [Текст ] / Р.Р. Фархутдинов, Ш.И. Мусин, Ш.Р. Кзыргалин // Креативная хирургия и онкология. - 2011. - № 2. - С. 109-112.**

**3. Мусин, Ш.И. Состояние свободнорадикального окисления в регионарных лимфатических узлах при плоскоклеточном раке головы и шеи [Текст ] / Ш.И. Мусин, Р.Р. Фархутдинов // Фундаментальные исследования. - 2013. - № 5. - С. 350-353.**

4. Мусин, Ш.И. Активные формы кислорода как маркер метастатического поражения [Текст ] / Ш.И. Мусин, Р.Р. Фархутдинов // Медицинский альманах. - 2013. - № 3. - С. 118-119.

5. Шейная лимфодиссекция при раке полости рта T2 [Текст ] / Ш.И. Мусин, А.А. Смольников, М.А. Вахитов, С.В. Осокин // Сборник материалов 5 съезда онкологов и радиологов Республики Казахстан, 29-30 апреля 2014 г., Алматы. – Алматы, 2014. - С. 27.

**6. Мусин, Ш.И. Рак полости рта: лимфодиссекция при cN0 и cN+ [Текст] / Ш.И. Мусин // Креативная хирургия и онкология. - 2014. - № 1-2. - С. 22-24.**

7. Особенности регионарного метастазирования при плоскоклеточном раке органов головы и шеи [Текст ] / Ш.И. Мусин, А.А. Смольников, М.А. Вахитов, С.В. Осокин // Евразийский онкологический журнал. - 2014. - № 3. - С. 284.

**8. Мусин, Ш.И. Периоперационная оценка показателей хемилюминесценции лимфоузлов при плоскоклеточном раке языка / Ш.И. Мусин, Р.Р. Фархутдинов [Текст ] // Креативная хирургия и онкология. - 2014. - № 4. - С. 52-55.**

9. Роль лимфодиссекции в стадировании рака полости рта [Текст ] / Ш.И. Мусин, А.А. Смольников, Р.Т. Буляков, Э.И. Галиева // Head and neck. - 2015. - № 2. - С. 29.

10. Возможности консервативной терапии лимфореи после операции на путях лимфооттока шеи [Текст ] / Ш.И. Мусин, А.А. Смольников, М.А. Вахитов, С.В. Осокин // Head and neck. - 2015. - № 2. - С. 29.

#### **Список сокращений**

АФК активные формы кислорода

КЖ качество жизни

ЛД лимфодиссекция

МДА малоновый диальдегид

ОАА общая антиоксидантная активность

ПРГШ плоскоклеточный рак головы и шеи

СРО свободнорадикальное окисление

ХЛ хемилюминесценция