
ОПЫТ РАБОТЫ ОНКОЛОГИЧЕСКИХ УЧРЕЖДЕНИЙ

УДК: (616.21+616.31+617.51/53): 615.277.3.28

ИНТРАОПЕРАЦИОННАЯ ЛОКАЛЬНАЯ ХИМИОТЕРАПИЯ БОЛЬНЫХ РАКОМ ГОЛОВЫ И ШЕИ ПРОЛОНГИРОВАННЫМ ПРЕПАРАТОМ «ЦИСПЛАЦЕЛ»

А.В. Ваккер¹, Т.Л. Юркштович², П.М. Бычковский²

*РНПЦ ОМР им. Н.Н. Александрова, г. Минск¹,
НИИ ФХП БГУ, г. Минск²*

223040, Республика Беларусь, п. Лесной, e-mail: OncoBel@omr.med.by¹

Представлены результаты локального применения цисплатина, иммобилизованного на рассасывающейся ткани. У 64 больных с различной локализацией опухолей головы и шеи операции носили условно-радикальный характер. На место наибольшего риска возникновения рецидива укладывались салфетки цисплацела. Салфетки хорошо фиксируются к любым тканям. Локальное применение цисплацела безопасно, не вызывает местные и общие реакции. Препарат не удлиняет сроки заживления ран и сроки пребывания больного в стационаре, уменьшает число рецидивов.

Ключевые слова: опухоли головы и шеи, локальная химиотерапия, цисплацел.

INTRAOPERATIVE LOCAL CHEMOTHERAPY WITH PROLONGED-RELEASE DRUG CISPLACEL FOR HEAD AND NECK CANCER PATIENTS

A.V. Vacker¹, T.L. Yurkshtovich², P.M. Bychkovsky²

N.N. Alexandrov National Cancer Centre of Belarus¹,

Research Institute for Physicochemical Problems of Belarusian State University²

Lesnoy per., 223040, Republic of Belarus, e-mail: OncoBel@omr.med.by¹

The paper presents the results of local application of cisplatin immobilized on resolving tissue. Insufficiently radical intervention was intraoperatively established in 64 patients with head and neck tumours of different sites. For this reason, Cisplacel drapes were placed on the areas of high recurrence risk. The drapes fix well to any tissues. The local application of Cisplacel is safe, painless, it does not irritate tissues and causes no local or general morbidity. The drug does not prolong the time of wound healing and patient's staying at the hospital, it decreases the number of relapses.

Key words: head and neck, local chemotherapy, Cisplacel.

Большинство больных с новообразованиями головы и шеи по-прежнему обращаются за медицинской помощью с распространенными процессами, что обусловлено скрытым, безболезненным течением заболевания, компактным расположением органов и рядом других причин. Особенности этой анатомической зоны часто приводят к тому, что даже небольшие новообразования вынуждают производить тяжелые, калечащие вмешательства. В то же время функциональная и эстетическая значимость органов головы и шеи требует органосохраняющего вмешательства. В результате даже расширенные операции у этих больных носят «условно-радикальный» характер, а рецидивы,

в том числе и после радикально выполненных вмешательств, возникают у 30–60 % больных [1, 2]. Несмотря на неадекватную радикальность операции, проведение послеоперационной химио- или лучевой терапии не всегда возможно. Альтернативой адьювантной терапии может являться локальное применение цитостатиков [4, 5]. Попытки местного введения химиопрепаратов путем «обкалывания» тканей и тампонады послеоперационной полости с растворами различных лекарственных веществ не получили распространения ввиду отсутствия выраженного эффекта [6, 7]. Более эффективным оказалось применение противоопухолевых препаратов на биodeградирующих полимерах [8, 9].

В НИИ физико-химических проблем Белорусского государственного университета разработан ряд биорассасывающихся препаратов на основе окисленной целлюлозы, обладающих кровоостанавливающим, антимикробным, иммуностимулирующим, репаративным и противоопухолевым действием [3, 5].

Препарат «Цисплацел» представляет собой салфетки трикотажного полотна размером 1,5×1,5 см или 3,0×5,0 см, герметично упакованные в пакеты из полиэтиленовой и металлизированной пленки и стерилизованные γ -лучами в дозе 25 кГр. Основу препарата составляет окисленная оксидом азота целлюлоза, обладающая кровоостанавливающим действием и способностью рассасываться в тканях организма в сроки, зависящие от степени ее окисления. На указанную тканевую основу иммобилизован противоопухолевый препарат цисплатин в концентрации $1 \pm 0,15$ мг на 1 см² ткани. Доклинические сравнительные исследования цитостатического эффекта цисплатина и его полимерной формы («Цисплацела»), проведенные на многослойной культуре клеток HeLa, показали, что салфетки цисплацела обладают цитостатическим эффектом и по выраженности его не только не уступают действию чистого цисплатина, но и превосходят его [3, 7].

Изучение пролонгирующего действия цисплатина, иммобилизованного на монокарбоксилцеллюлозной основе, показало, что процесс высвобождения цисплатина состоит из двух стадий: быстро протекающей начальной стадии, плавно переходящей в медленно протекающую вторую. Первая стадия продолжается около 100 мин, за это время освобождается около 70 % цисплатина (ударная доза). Вторая стадия высвобождения цитостатика продолжается до полной биodeградации полимера [3].

Препарат «Цисплацел» предназначен для локального имплантационного применения с целью воздействия на опухолевые клетки, возможно оставшиеся в тканях после операции. Экспериментальные и клинические исследования этого препарата, проведенные в РНПЦ ОМР им. Н.Н. Александрова, показали его безопасность, эффективность и возможность местного использования [10].

Препарат получали больные, у которых

во время операции клинически или морфологически была установлена «недостаточная радикальность» вмешательства, связанная с прорастанием опухоли в окружающие ткани, спаянностью с магистральными сосудами и др. и невозможностью радикального удаления этих тканей. В конце операции, после удаления опухоли, салфетки «Цисплацела» в 1–2 слоя укладываются в рану на ткани в месте наиболее высокого риска возникновения рецидива. В ране салфетки препарата «Цисплацел» мгновенно прилипают к тканям, быстро набухают, хорошо фиксируются и не смещаются. В рану вставляются трубчатые дренажи, и рана зашивается наглухо. Суммарная доза препарата зависит от числа уложенных салфеток. Через сутки на месте салфеток обнаруживается желеподобная масса, а через 48 ч основа салфеток полностью рассасывается.

Препарат «Цисплацел» применен у 64 больных после условно-радикальных операций по поводу различных новообразований головы и шеи. Контрольную группу составили 36 больных, которым также выполнены «недостаточно радикальные» хирургические вмешательства, без имплантации препарата «Цисплацел».

Клиническое изучение цисплацела проведено в два этапа:

I этап – 2001–2003 гг., лечение проведено 43 больным. Контрольную группу составили 26 человек, сопоставимых с пациентами основной группы по распространенности процесса, которым в предшествующие годы были выполнены однотипные по радикализму вмешательства;

II этап исследования проведен в 2008 г., в течение которого цисплацел применен у 21 пациента; контрольную группу составили 10 человек. Больные в обе группы включались по мере поступления в стационар. Решение об имплантации препарата «Цисплацел» принималось во время операции при констатации недостаточного радикализма вмешательства.

В период первого этапа исследования нас интересовала преимущественно возможность имплантации препарата, его действие на различные ткани, особенно на сосуды и нервные стволы, возможные реакции ткани на имплантат, процессы заживления ран, состояние основы цисплацела и время ее биodeградации. Во

второй период основное внимание было уделено влиянию дозы цисплатина на результаты лечения.

Возраст больных составлял 30–74 года. У абсолютного большинства больных распространенность процесса соответствовала IV стадии. У 15 человек удалены опухоли полости носа, решетчатого лабиринта, верхнечелюстной и других пазух, из которых опухоли прорастали в крылонёбную ямку, орбиту и другие анатомические образования. У 24 пациентов произведены операции Крайля по поводу метастазов в лимфатические узлы шеи, прораставшие в глубокие мышцы шеи или спаянные с сосудисто-нервным пучком шеи и другими образованиями. У 8 больных были удалены рецидивы рака полости рта; 14 больных оперированы по поводу новообразований, их рецидивов или метастазов в области слухового прохода, околоушной слюнной железы и околоушной области; у 2 пациентов были удалены рецидивы беспигментной меланомы орбиты; у 1 – рецидив рака гортани после ларингэктомии. Таким образом, абсолютному большинству больных салфетки цисплацела были уложены на мягкие ткани шеи, крылонёбной ямки или дна полости рта.

При морфологическом исследовании удаленных новообразований у 44 человек диагностированы различные формы плоскоклеточного рака, у 9 – другие виды рака, у 3 – аденокарциномы, у 2 – цилиндромы, у 2 – ацинозноклеточные опухоли, у 2 – малопигментные меланомы, у 1 – эстеziонейроцитомы и у 1 – смешанная опухоль с малигнизацией.

Трем пациентам исследуемой группы, после удаления рака языка, тканей дна полости рта и клетчатки шеи, дефекты тканей были замещены кожно-мышечными лоскутами, которые были уложены на салфетки цисплацела, раны зажили первичным натяжением. У больных раком верхней челюсти и решетчатого лабиринта салфетки были установлены на ткани крылонёбной ямки, на стенки верхнечелюстной пазухи, продырявленную пластину решетчатой кости, клетчатку орбиты. У 3 пациентов салфетки цисплацела располагались подкожно, но раздражения кожи, воспаления или расхождения швов не отмечено. Пяти больным после операций на шее салфетки цисплацела были уложены на мобилизованные

участки блуждающего, языкоглоточного нервов, плечевого сплетения и сосудисто-нервного пучка шеи. Со стороны указанных структур симптомов, связанных с их раздражением, не наблюдалось. Двум пациентам цисплацел был уложен на стенки и в клетчатку орбиты.

Наблюдение за состоянием больных, которым был имплантирован «Цисплацел», продолжалось не менее 10–14 дней. Ни один больной не жаловался на тошноту или рвоту, не наблюдалось высыпаний на коже, раздражения или каких-либо других неприятных ощущений. По дренажам было получено обычное количество раневого отделяемого, его характер и длительность истечения не отличались от аналогичных показателей в контрольной группе. У всех пациентов время заживления швов не удлинилось, лоскуты, после пластических операций, приживались в обычные сроки. Некроза тканей не наблюдалось. Не отмечено изменений со стороны показателей периферической крови, кроме связанных с кровопотерей во время операции. Таким образом, препарат «Цисплацел» не вызывал увеличения длительности заживления ран и сроков пребывания больных в стационаре. Ни у одного больного в месте расположения салфеток цисплацела не наблюдалось нагноение раны.

Как при любом лекарственном лечении, на эффективность препарата влияет его доза. На первом этапе изучения цисплацела дозы цисплатина, полученные больными, равнялись 5–22,5 мг. Во время второго этапа изучения доза цистостатика была увеличена до 75 мг (таблица). Поскольку в данном исследовании изучался только локальный эффект «Цисплацела», то при анализе результатов лечения больных основной и контрольной групп учитывалось только появление рецидива опухоли в месте имплантации препарата. В отдаленные сроки после лечения рецидивы отсутствуют у 35 (54,7 %) из 64 пациентов, получивших цисплацел, сроки наблюдения от 3 мес до 3 лет. В контрольной группе в эти же сроки рецидивы отсутствовали у 38,9 % пациентов. В первой группе больных, получивших 5–22,5 мг цисплатина, число больных с рецидивами заболевания и без них оказалось одинаково – 21 и 22 человека. Во второй группе пациентов, получавших лечение в 2008 г., после увеличения дозы имплантированного цистостатика, число больных с рецидивами уменьшилось (таблица).

Таблица

Зависимость результатов лечения от дозы цисплатина

Доза препарата (мг)	Число больных	Рецидива нет	Местный рецидив
5–22,5	4	2	2
45	4	3	1
60	1	-	1
75	12	8	4
Всего	21	13	8

У всех 8 больных с рецидивами при морфологическом исследовании установлены различные виды плоскоклеточного рака. Учитывая безопасность локального использования цисплатина и пролонгированный характер действия препарата, считаем возможным увеличить дозу цисплатина до 100 мг и более. Отсутствие каких-либо изменений тканей после имплантации цисплацела свидетельствует о возможности проведения больному на послеоперационную зону лучевого или химиолучевого лечения в необходимой дозе. Считаем также возможным использование «Цисплацела» при паллиативном лечении поверхностных новообразований (кожа, губа и др.).

ЛИТЕРАТУРА

1. Андреев А.С., Цыбырнэ Г.А. Некоторые особенности лечения рака гайморовой пазухи // Тезисы докладов II второго съезда онкологов стран СНГ. Киев, 2000. С. 24.
2. Белых С.И., Давыдов А.Б., Ильина А.И. и др. Противоопухолевое средство местного действия. Патент Российской Федерации, 1992.
3. Бычковский П.М., Юркович Т.Л., Капуцкий Ф.Н. и др. Создание и изучение эффективности применения полимер-лекарственного комплекса «Цисплацел», предназначенного для локальной химиотерапии злокачественных новообразований головного мозга, головы и шеи // Материалы 11-й Международной

науч.-техн. конф. «Эфиры целлюлозы и крахмала: синтез, свойства, применение». Владимир, 2007. С. 239–241.

4. Ваккер А.В., Аверкин Ю.И., Машевский А.А. Заболеваемость злокачественными новообразованиями головы и шеи в Беларуси за 1989–1993 гг. // Эпидемиология, диагностика и лечение больных раком полости рта, языка и глотки. Ростов-н/Д, 1999. С. 32–35.

5. Короткевич Е.А., Смянович А.Ф., Шелег С.В. и др. Комплексное лечение злокачественных глиом головного мозга с использованием локальной химиотерапии депонированной формой цисплатина // Здравоохранение. 2001. № 2. С. 11–14.

6. Погосов В.С., Ольшанский В.О., Аглямов И.Г. и др. Применение клеевой композиции и локальной химиотерапии в эксперименте и при хирургических вмешательствах у больных по поводу рака верхней челюсти // Журн. ушн., нос. и горл. бол. 1986. № 3. С. 43–47.

7. Шелег С.В., Александрова Е.Н., Жаврид Э.А. и др. Оценка цитостатического эффекта цисплатина, иммобилизованного на монокарбоксилцеллюлозе, в клеточной культуре Hela // Материалы IV съезда детских онко-гематологов РБ. Мн., 1996. С. 48.

8. Boiardi A., Salmaggi A., Pozzi A. et al. Interstitial chemotherapy with mitoxantrone in recurrent malignant glioma: preliminary data // J. Neurooncol. 1996. Vol. 27. P. 157–162.

9. Brem H., Piantadosi S., Burget P. Placebo-controlled trial of safety and efficacy of intraoperative controlled delivery by biodegradable polymers of chemotherapy for recurrent gliomas // Lancet. 1995. Vol. 345. P. 1008–1012.

10. Sheleg S., Zhavrid E., Korotkevich E. et al. Interstitial chemotherapy of newly diagnosed glioblastoma multiforme with cisplatin polymer implants // Ann. Interstitial chemotherapy of newly diagnosed glioblastoma multiforme with cisplatin polymer implants. Oncology. 2000. Vol. 11, Suppl. 4. P. 13.

Поступила 19.08.10