

## СОВРЕМЕННЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ И ПЕРСПЕКТИВЫ КОМБИНИРОВАННОГО ЛЕЧЕНИЯ РАКА ГОРТАНИ И ГОРТАНОГЛОТКИ

С.Ю. Чижевская, Е.Л. Чойнзонов

*ГУ «НИИ онкологии Томского научного центра СО РАМН»*

Рак гортани и гортаноглотки – одна из сложных медико-социальных проблем в современной онкологии. Традиционным методом лечения больных плоскоклеточным раком гортани и гортаноглотки остается комбинированный метод, включающий лучевую терапию и оперативное вмешательство в объеме ларингэктомии. Перспективным подходом к повышению эффективности лечения больных указанной локализации является внедрение в клиническую практику химиотерапии в сочетании с лучевой терапией и хирургическим вмешательством. Особая роль химиотерапии при сочетании с лучевой состоит в том, что, кроме противоопухолевого действия, препараты оказывают в большей или меньшей степени радиосенсибилизирующий эффект, увеличивают частоту локального контроля, а также снижают вероятность развития отдаленных метастазов. Химиотерапия, которая раньше применялась только как метод лечения больных с распространенными опухолями, имеющими рецидивы и метастазы, в настоящее время используется в неoadъювантном режиме с целью минимизации опухолевого процесса и уменьшения объема оперативного вмешательства или же в сочетании с лучевой терапией для проведения органосохранного лечения. Таким образом, у значительного числа больных сохраняются орган и его функция, что значительно улучшает качество жизни.

Ключевые слова: рак гортани и гортаноглотки, комбинированное лечение, качество жизни.

### MODERN APPROACHES TO COMBINED MODALITY TREATMENT FOR LARYNGEAL AND LARYNGOPHARYNGEAL CANCERS

*S.Yu. Chizhevskaya, E.L. Choinzonov  
Cancer Research Institute, Tomsk*

Treatment of laryngeal and laryngopharyngeal cancers is a significant medical problem. The combined treatment including radiation therapy and laryngectomy is considered to be a conventional treatment modality for patients with squamous cell laryngeal and laryngopharyngeal cancers. The treatment regimen involving chemotherapy in combination with radiation therapy and surgery is a prospective approach to increase the treatment efficacy. Besides anti-tumor effect, chemotherapy in combination with radiation therapy gives radiosensitizing effect to a greater or lesser extent, increases the rate of local control and decreases the risk of distant metastasis development. Chemotherapy previously used as a treatment modality for advanced disease with recurrence and metastases is currently used in neoadjuvant regimen to minimize tumor process and to decrease the extent of surgery, or it is combined with radiation therapy for performing organ-preserving treatment. Thus, the organ and its function can be preserved in most patients improving significantly their life quality.

Key words: laryngeal cancer, laryngopharyngeal cancer, combined modality treatment, chemotherapy, radiation therapy, treatment efficacy, life quality.

Злокачественные новообразования гортани и гортаноглотки представляют одну из актуальных и социально значимых проблем в современной онкологии и в статистических данных являются наиболее частыми локализациями среди органов головы и шеи. Их объединяет анатомическое соседство, одинаковые пути регионарного метастазирования, общие принципы лечения и подходы к реабилитации. В структуре общей заболеваемости злокачественными опухолями рак гортани занимает 9-е место и составляет 1,8–2,2 % [17]. В последние годы наблюдается

тенденция к увеличению темпов прироста заболеваемости данной патологией. Так, если в 1970–1977 гг. в структуре общей онкологической заболеваемости рак гортани составлял от 1,6 до 1,8 %, то за период 1995–2002 гг. его доля возросла до 3,1 % [26]. Только за период с 1985 по 1991 г. число больных с впервые установленным злокачественным новообразованием гортани выросло на 15,5 на 100000 человек населения. В 2000 г. число вновь заболевших раком гортани составило 7,7 на 100000 населения Российской Федерации, при этом 65 %

больных были в трудоспособном возрасте [27]. В то же время рост числа больных указанной локализации наблюдается и за рубежом, по данным ряда авторов, 5 % всех новых случаев заболевания злокачественными новообразованиями в Европе и США относятся к раку гортани [19, 36]. В 2000 г. в России из всех вновь выявленных случаев заболевания раком гортани II стадия установлена у 32 % больных, III стадия – у 50,6 % и IV стадия – у 15 % пациентов [21].

Подобная ситуация наблюдается и при раке гортаноглотки. Это наиболее тяжелая и прогностически неблагоприятная форма рака, для которой характерны неспецифичность ранних клинических проявлений, сложность анатомо-топографического строения, высокая частота регионарного метастазирования, низкая эффективность применяемых методов лечения, калечащий характер расширенно-комбинированных операций. В России ежегодно выявляется более 1500 случаев рака гортаноглотки (1994 г. – 1572 случая, 2004 г. – 1673), что составляет, по данным за 2004 г., 0,4 % от общего числа впервые выявленных злокачественных новообразований, 2,4 % от опухолей органов дыхания, 40,9 % от новообразований глотки. Общий показатель заболеваемости раком гортаноглотки составил 1,17 на 100 000 населения, у мужчин 2,39 %, у женщин – 0,12 %. За 10-летний период (1994–2004 гг.) наблюдается прирост общего показателя данной локализации на 14,6 % [22].

Среди злокачественных новообразований гортани и гортаноглотки чаще всего (95 %) развивается плоскоклеточный рак. Злокачественные неэпителиальные опухоли встречаются достаточно редко – в 0,5–2,2 % случаев [16, 24].

Несмотря на то, что указанные новообразования можно отнести к опухолям визуальной локализации, до 75 % больных этой группы поступают в специализированные учреждения с местно-распространенным процессом  $T_{3-4}N_0M_0$ , что, в свою очередь, приводит к высокой смертности (до 40 %) уже на первом году с момента постановки диагноза [9, 14]. Это обусловлено не только редкостью выявления болезни на ранних стадиях, но и недостаточным использованием наиболее эффективных комбинированных и комплексных методов лечения.

Во многих специализированных отделениях России традиционным методом лечения больных плоскоклеточным раком гортани и гортаноглотки остается комбинированный метод, включающий лучевую терапию и оперативное вмешательство в объеме ларингэктомии [6, 14]. Результаты лечения, особенно у больных без регионарных метастазов, являются вполне удовлетворительными. Так, по данным различных авторов, 5-летняя выживаемость при распространенности процесса IIIA достигает 60–82 % [1, 4, 17, 33, 38]. В то же время при местно-распространенных процессах часто приходится выполнять расширенные комбинированные операции калечащего характера, включающие удаление органа и прилежащих анатомических образований (корень языка, щитовидная железа). Часть больных к подобному объему хирургического лечения психологически не готовы и нередко отказываются от операции. Наличие постоянной трахеостомы, отсутствие голосовой функции значительно снижают качество жизни и адаптацию в социальной среде. Это, в свою очередь, заставляет клиницистов думать о новых подходах к лечению рака гортани и гортаноглотки с целью сохранения органа или о разработке и применении функционально-щадящих операций. Но для этого необходимы как условия эффективного терапевтического лечения, так и разработка и совершенствование хирургического компонента комбинированного лечения.

В течение последних 10 лет подходы к лечению местно-распространенного рака гортани и гортаноглотки существенно изменились благодаря появлению новых противоопухолевых препаратов, а также широкому применению оптимальных вариантов химиотерапии в сочетании с хирургическим и лучевым лечением. Перспективным подходом к повышению эффективности лечения больных раком гортани и гортаноглотки является внедрение в клиническую практику химиотерапии в сочетании с лучевой терапией и хирургическим вмешательством в плане комбинированного лечения [18]. Особая роль химиотерапии при сочетании с лучевой состоит в том, что, кроме противоопухолевого действия, препараты оказывают в большей или меньшей степени радиосенсибилизирующий эффект, увеличивают частоту локального контроля, а также

снижают вероятность развития отдаленных метастазов [11, 23]. Химиотерапия, которая раньше применялась только как метод лечения больных с распространенными опухолями, имеющими рецидивы и метастазы, в настоящее время используется в неоадьювантном режиме с целью минимизации опухолевого процесса и уменьшения объема оперативного вмешательства или же в сочетании с лучевой терапией для проведения органосохранного лечения. Таким образом, у значительного числа больных сохраняется орган и его функция, что ведёт к улучшению качества жизни [11, 31, 32].

Назначение цитостатиков в монорежиме оказалось малоэффективным. При использовании метотрексата частота объективных эффектов составила 31 %, проспидина – 17,3 %, блеомицина – 18 %, 5-фторурацила – 15–25 %, цисплатина – 16–39 %, УФТ – 27–30 %, виндезина – 0–25 %. Более обнадеживающие результаты были получены после введения в клиническую практику таксанов: паклитаксела – 34,5–43 % и доцетаксела – 32–42 % [20].

Уникальный механизм действия таксола демонстрирует высокую противоопухолевую активность препарата при лечении больных со злокачественными опухолями различной локализации, в том числе с плоскоклеточным раком головы и шеи. Его синергизм с другими цитостатиками, в первую очередь с производными платины и антрациклинами, позволяет надеяться на создание новых эффективных комбинаций полихимиотерапии на основе таксола, что может значительно улучшить непосредственные и отдаленные результаты лечения [22]. Использование паклитаксела в комбинации с препаратами платины позволяет повысить частоту объективных ответов до 80 %. Многочисленные исследования, стимулируемые высокой активностью и токсичностью цисплатина, были направлены на синтезирование аналогов препарата и привели к созданию карбоплатина, показавшего аналогичную активность и меньшую токсичность [20]. Наибольшая эффективность в лечении местно-распространенного рака гортани и гортаноглотки достигается при использовании неоадьювантной химиотерапии. Теоретической предпосылкой проведения неоадьювантной химиотерапии у больных

местно-распространенным плоскоклеточным раком гортани и гортаноглотки является суждение о возможности достижения более высокой частоты объективных ответов при достижении высокой концентрации цитостатиков в ткани опухоли. В задачу неоадьювантной химиотерапии входит: 1) уменьшение массы опухоли, 2) уничтожение микрометастазов, 3) проведение операции в абластичных условиях [11]. При достаточном уменьшении размеров опухоли на втором этапе производится операция или лучевая терапия. Комбинация химиотерапии и лучевого лечения в одновременном или последовательном сочетании направлена на снижение частоты локальных рецидивов и метастазов.

По данным Российского онкологического центра им. Н.Н.Блохина, многочисленные исследования показали необходимость проведения не менее 2 курсов химиотерапии для правильной оценки эффекта. У больных с гистологически доказанным полным эффектом после химиотерапии выживаемость была выше по сравнению с больными с частичной регрессией. После успешной химиотерапии можно проводить эффективную лучевую терапию или выполнить хирургическое вмешательство без серьезных осложнений. Снижается при этом и частота отдаленного метастазирования. Пятилетняя выживаемость при проведении 2 циклов полихимиотерапии до облучения составила 78,1 % против 84,7 % при проведении лекарственного лечения в процессе облучения [11].

Н.И. Переводчикова и соавт. [18] отмечают, что неоадьювантная химиотерапия вызывает регрессию опухоли у 60–90 % пациентов с местно-распространенным заболеванием. Полная регрессия наблюдалась в 20–50 % случаев, причем в 25–60 % при гистологическом исследовании операционного материала не найдено опухолевых клеток. Регрессия опухоли в ответ на химиотерапию позволяет предсказать и положительный эффект лучевой терапии. В ряде случаев при раке гортани III стадии после химиотерапии удастся отказаться от запланированной ларингэктомии и сохранить больному гортань и голос, тем самым улучшить качество жизни.

Дополнительные возможности в повышении эффективности комбинированных методов лечения открываются с появлением новых высокоэффективных химиопрепаратов и раз-

работке более совершенных вариантов лучевой терапии [5, 10, 37, 35]. Одним из перспективных направлений является лучевая терапия в режиме мультифракционирования дозы. Механизмы, посредством которых химиотерапия потенцирует цитотоксический эффект лучевой терапии, включают: 1) подавление репродукции сублетально поврежденных клеток; 2) сенсибилизацию гипоксических клеток; 3) синхронизацию клеточного деления. Проведение расщепленного курса лучевой терапии позволяет довести суммарную очаговую дозу до 70,0–72,0 Гр, не увеличивая процент лучевых осложнений. По сравнению с традиционным облучением (2 гр. 5 раз в неделю) данный метод имеет свое преимущество, способствует снижению частоты регионарного метастазирования и уменьшению числа лучевых эпителиитов [3].

В настоящее время большое значение придается совершенствованию хирургического этапа комбинированного лечения при местно-распространенных опухолях гортани и гортаноглотки, с этой целью разрабатываются новые варианты расширенных резекций, а также методики реконструкций этих органов [2, 4, 22]. При этом предусматривается решение двух основных задач: абластичное удаление злокачественной опухоли и максимальное восстановление жизненно важных органов [15, 28].

В Санкт-Петербургском НИИ уха, горла, носа и речи применяется методика контурной пластики гортани имплантацией синтетического полимера «Формакарл» у больных, перенесших реконструктивно-восстановительные операции по поводу рака гортани. Этот способ позволил добиться улучшения голосовой функции у 82 % больных, в том числе перенесших расширенные резекции гортани и гортаноглотки [7, 24].

Опыт работы РОНЦ им. Н.Н.Блохина РАМН позволил накопить клинический материал по органосохраняющему лечению 105 больных раком гортани  $T_{3-4}N_0M_0$ , которым выполнены передне-боковые, субтотальные и надскладочные резекции. Получены удовлетворительные функциональные результаты. Голосовая функция восстановлена у 89 % больных, дыхательная – у 85%, защитная – у 77 %. Однако 23 % больных остались канюленосителями. Пятилетняя выживаемость составила 78 % [2].

На большом клиническом материале в МНИИО им. П.А. Герцена разработаны функционально-щадящие операции при раке гортаноглотки, которые предусматривают резекцию гортаноглотки с сохранением гортани при  $T_3$  либо ее удаление при распространенном поражении обоих органов ( $T_4$ ). Дыхательная функция была восстановлена у 79,1 % больных, пищеводная – у 90 %, псевдоголосовая функция за счет трахеопищеводного шунтирования у 39 %. Выживаемость в первый год составила 81,8 % [22].

Большой интерес у специалистов, занимающихся лечением опухолей головы и шеи, вызывает проблема эндопротезирования гортани, с помощью которого одновременно решается несколько задач: компенсация каркасной функции, предупреждение послеоперационного стенозирования, пролонгированное лекарственное воздействие на послеоперационную рану при пропитывании эндопротеза антибактериальными, противовоспалительными и стимулирующими препаратами [9].

С 1998 г. в НИИ онкологии ТНЦ СО РАМН накоплен определенный опыт и применяются эндопротезы оригинальной конструкции из пористого никелида титана [12]. После выполнения органосохранного лечения рака гортани с одномоментным эндопротезированием дыхательная функция восстановлена у 94,2 % больных, голосовая функция – у 90,1 %, защитная функция – у 96 % [29].

Решение проблем лечения рака гортани и гортаноглотки во многом создаёт предпосылки и расширяет возможности проведения реабилитационных мероприятий по восстановлению утраченных или ослабленных функций в последующем, а также существенно влияет на улучшение качества жизни. Значительная распространенность рака гортани и гортаноглотки, сложность и стойкость нарушенных функций дыхания, речи, глотания, жевания, сопровождающихся длительной и, нередко, стойкой утратой трудоспособности, ставят проблему реабилитации и качества жизни больных в ряд важнейших медико-социальных проблем [1, 25, 34].

В настоящее время качество жизни онкологических больных является одним из основных критериев оценки эффективности проводимого



лечения наряду с традиционными клиническими показателями: первичным опухолевым ответом, непосредственными и отдаленными результатами лечения, выживаемостью [8, 13, 30]. В современной онкологии складывается такая ситуация, когда и сам пациент, и врач закономерно ставят вопрос о повышении качества жизни как на этапах лечения, так и после его завершения. Уникальность проведения исследований качества жизни состоит в том, что именно данная методология открывает возможности точного описания и измерения сложной гаммы многоплановых нарушений, которые происходят с онкологическим больным при комбинированном лечении и после его окончания, позволяет изучить влияние заболевания и лечения на показатели качества жизни больного. С 1990 г. проводятся многоцентровые рандомизированные исследования, в которых наряду с другими параметрами (первичный опухолевый ответ, эффективность лечения, выживаемость) оценивается и качество жизни. Подобные исследования выполняются в 30 странах мира, в том числе последнее время в России и с 2004 г. в НИИ онкологии ТНЦ СО РАМН в рамках международного протокола с Европейской организацией изучения и лечения рака (Бельгия, г. Брюссель).

Таким образом, несмотря на достигнутые успехи в лечении рака гортани и гортаноглотки, многие аспекты этой проблемы остаются нерешенными. Все вышеизложенное обосновывает актуальность дальнейших исследований по поиску новых и совершенствованию существующих способов комбинированного лечения данной локализации, оценки его эффективности и качества жизни больных.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Акетова Т.А., Любаев В.Л., Бойков В.П. и др. Реабилитация больных раком гортани // Вестник РОНЦ им. Н.Н. Блохина. 2003. №2. С.42–45.
2. Алферов В.С. Органосохраняющее лечение рака гортани // Материалы V Российской онкологической конференции. 2000. С.80–81.
3. Барышев В.В. Эффективность самостоятельного лучевого и комбинированного лечения рака гортани T<sub>3</sub> с использованием радиомодификаторов и различных методик лучевой терапии по показателям регионарного и отдаленного метастазирования: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2006. 17 с.
4. Битюцкий П.Г. Функционально-щадящие операции при комбинированном лечении больных раком гортани: Автореф. дис. ... д-ра. мед. наук. М., 1990. 21 с.
5. Горбунов В.А. Химиотерапия рака: доказательная медицина и новые лекарства в онкологии // Материалы III съезда онкологов и радиологов СНГ. Минск, 2004. Ч. 1. С. 51–55.
6. Дарьялова С.Л. Химическая радиосенсибилизация злокачественных опухолей // Материалы V Российской онкологической конференции. 2001. С.102–103.
7. Иванов С.В. Новые способы улучшения голосовой функции у больных раком гортани после хордэктомии // Новости оториноларингологии и логопатологии. 1999. №1 (17). С. 120–125.
8. Ионова Т.И., Новик А.А., Сухонос Ю.А. Качество жизни онкологических больных // Вопросы онкологии. 1999. №6. С. 759–752.
9. Ключихин А.Л. Аутопластика как способ реконструкции просвета гортани и трахеи при обширных их поражениях различной этиологии // Материалы V Российской онкологической конференции. М., 2001. С.148.
10. Масленникова А.В., Ильин Н.В., Терентьев И.Г. Химиолучевая и термолучевая терапия прогностически неблагоприятного рака глотки и гортани // Российской онкологический журнал. №6, 2006. С.28–31.
11. Матакова И.С. Результаты химиолучевого лечения рака гортани T3N0M0 // Материалы VIII Российского онкологического конгресса. 2004. С. 134–135.
12. Мухамедов М.Р. Новые технологии в лечении и реабилитации больных раком гортани: Дис. ... д-ра. мед. наук. Томск, 2005. 293 с.
13. Новик А.А., Ионова Т.И. Руководство по исследованию качества жизни в медицине. СПб.; М., 2002, 320 с.
14. Ольшанский В.О. Ошибки в диагностике и лечении рака гортани // Ошибки в клинической онкологии: Руководство для врачей / Под ред. В.И. Чиссова, А.Х.Трахтенберга. М.: Медицина, 2001. С. 226–240.
15. Ольшанский В.О., Кожанов Л.Г. Хирургическая реабилитация голосовой функции после полного удаления гортани // Реабилитация онкологических больных при функционально-щадящем лечении. М., 1995. С.46–63.
16. Пачес А.И. Опухоли головы и шеи. М.: Медицина, 1997. 480 с.
17. Пачес А.И. Опухоли головы и шеи. М.: Медицина, 2000. 479 с.
18. Переводчикова Н.И. Химиотерапия опухолевых заболеваний. Краткое руководство. 1-е изд., перераб. и доп. М., 2004.
19. Письменный В.И. Зависимость осложнений результатов реабилитации качества жизни больных от объема и формы неоглотки после ларингэктомии // Вестник СамГУ. 2006. №4 (44). С. 227–237.
20. Подвязников С.О., Бяхов М.Ю. Таксол в химиотерапии плоскоклеточного рака головы и шеи // Таксол в клинической практике / Под ред. Н.И. Переводчиковой 2003.
21. Решетов И.В. Реабилитация онкологических больных: Избранные лекции по клинической онкологии. М.: Медицина, 2002. 375 с.
22. Решетов И.В., Чиссов В.И., Трофимов Е.И. Рак гортаноглотки. М., 2005. 300 с.
23. Ткачев С.И., Любаев В.П., Матякин Е.Г. и др. Химиолучевая

терапия плоскоклеточного рака головы и шеи // Материалы VIII Российского онкологического конгресса. 2004. С.

24. Ушаков В.С., Иванов С.В. Рак гортани: современные возможности и перспективы // Практическая онкология. 2003. Т.4, №1. С.56–60.

25. Фейгин Г.А., Джунушалиев К.К., Байкова Т.К. Органосохраняющая хирургия рака надгортанника при распространении на корень языка и гортаноглотку // Новости оториноларингологии и логопатологии. 2000. №1. С.96–100.

26. Чиссов В.И., Старинский В.В. Состояние онкологической помощи населению Российской Федерации в 2000 г. М.: Медицина, 2001.

27. Чиссов В.И., Старинский В.В., Ковалев Б.В., Ременник В.Н. Состояние онкологической помощи населению Российской Федерации. М., 2000. 24 с.

28. Чойнзонов Е.Л., Балацкая Л.Н., Кицманюк З.Д. и др. Реабилитация больных опухолями головы и шеи. Томск: Изд-во НТЛ, 2003. 296 с.

29. Чойнзонов Е.Л., Мухамедов М.Р., Балацкая Л.Н. Рак гортани. Современные аспекты лечения и реабилитации. –Томск.: Изд-во НТЛ, 2006. -280 с.

30. Colman S.S. *et al.* Application of the extended methodology among migraineurs: results from a clinical trial // Qual. Life Res. 2000. Vol. 9, № 3. P. 258.

31. Janinis J. *et al.* Sequential chemoradiotherapy with docetaxel,

cisplatin and 5 fluorouracil in patients with locally advanced head and neck cancer // Amer. J. Clin. Oncol. 2001. Vol. 24. P. 227–233.

32. Lee-Preston V. *et al.* Optimizing the assessment of quality of life after laryngeal cancer treatment // J. Laryngol. Otol. 2004. Vol. 118, № 6. P. 432–438.

33. Major M.S. *et al.* Quality of life after treatment for advanced laryngeal and hypopharyngeal cancer // Laryngoscope. 2001. Vol. 111, № 8. P. 1379–1382.

34. Ozudorgu E. Functional outcomes after supracricoid partial laryngectomy // Kulac. Burun. Ihtis. Derg. 2002. Vol. 9, № 1. P. 54–58.

35. Sarini J. Induction chemotherapy and larynx preservation: is such practice useful // Bull. Cancer. 2002. Vol. 89, № 44. P. 411–417.

36. Soott P.M.J. *et al.* Complications of pharyngeal myotomy for alaryngeal voice rehabilitation // J. Otology Laryngol. 1993. Vol. 107. P. 430 – 433.

37. Vokes E.E. *et al.* Induction chemotherapy followed by concomitant chemoradiotherapy for stage IV head and neck cancer: an attempt at locoregional and systemic tumor control // Proc. ASCO. 2000. Vol. 19. P. 419 A. – Abstr. 1653.

38. Weinstein G.S. *et al.* Larynx preservation with supracricoid partial laryngectomy with cricohyoidoepiglottopexy. Correlation of videostroboscopic findings and voice parameters // Ann. Otol. Rhinol. Laryngol. 2002. Vol. 111, № 1. P. 1–7.

Поступила 11.05.07