



УДК: 616.22-006:615.28

ВОЗМОЖНОСТИ И ПЕРСПЕКТИВЫ СЕЛЕКТИВНОЙ ВНУТРИАРТЕРИАЛЬНОЙ ХИМИОТЕРАПИИ В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ РАСПРОСТРАНЕННЫХ ФОРМ РАКА ГОРТАНИ

Т. А. Машкова, М. С. Ольшанский, Ю. М. Овсянников, А. Б. Мальцев

OPPORTUNITIES AND PROSPECTS OF SELECTIVE INTRAARTERIAL CHEMOTHERAPY IN THE COMPLEX TREATMENT OF COMMON FORMS OF THE LARYNX CANCER

Т. А. Mashkova, M. S. Olshansky, Y. U. Ovsyannikov, A. B. Maltsev

ГОУ ВПО «Воронежская государственная медицинская академия им. Н. Н. Бурденко»
(Ректор – проф. И. Э. Есауленко)

В целях повышения эффективности лечения распространенных форм рака гортани путем разработки и совершенствования химиолучевого лечения изучены результаты лечения 29 больных раком гортани III ст. Селективная внутриартериальная химиотерапия проводилась трижды из правого феморального доступа по стандартной методике до начала лучевой терапии и во время ее проведения на суммарной очаговой дозе (СОД) 26 и 50 Гр. Установлено сокращение опухоли после первой инфузии у всех больных на 30%, на СОД = 50 Гр – на 70%, что позволило продолжить гамма-терапию до СОД = 70 Гр с полной регрессией опухоли. Все трахеотомированные больные деканюлированы. При динамическом эндоскопическом контроле и КТ гортани у 2 из 29 (6,9%) диагностирован рецидив рака гортани, у остальных в течение 26 месяцев – без рецидива и метастазов. Наши исследования подтвердили высокую (93,1%) эффективность данной методики, что позволяет рекомендовать ее в качестве органосохраняющего лечения местно распространенных форм рака гортани.

Ключевые слова: рак гортани, химиолучевое лечение, органосохраняющие методы.

Библиография: 22 источник.

The treatment results of 29 patients with laryngeal cancer of the 3d degree were studied in order to increase the treatment efficiency of common forms of the larynx cancer through the development and improvement of chemotherapy treatment. Selective intra-arterial chemotherapy was carried out three times from the right femoral access by standard procedure before the radiotherapy and during its holding for the total focal dose (TFD) on 26 and 50 Gy. Found that the tumor reduction for all patients by 30% after the first infusion for TFD = 50 Gy allowed to continue the radiotherapy at 70 % to TFD = 70 Gy resulting in complete tumor regression. All patients underwent a tracheotomy were decannulated. The 2 patients out of 29 (6,9 %) were diagnosed with a relapse of larynx cancer by the dynamic endoscopic and CT larynx scan, the other patients had no relapses and metastases within 26 months. Our study confirmed the high (93,1%) effectiveness of this technique that allows to recommend it as an organ preservation treatment of common forms of the larynx cancer.

Key words: larynx cancer, chemoradiation therapy, organ preservation methods.

Bibliography: 22 sources.

Рак гортани является наиболее распространенным злокачественным новообразованием верхних дыхательных путей. Его удельный вес колеблется в пределах 1–8% ко всем случаям заболевания раком и имеет явную тенденцию к увеличению. Кроме того, несмотря на достигнутые успехи современной медицинской науки и техники в диагностике и лечении онкологических заболеваний, подавляющее большинство больных раком гортани (75–80%) поступают в лечебные учреждения уже с распространенными (III–IV) стадиями болезни. Калечащие методы лечения, применяемые этой категории людей, позволяют добиться пятилетнего излечения у более 60% больных [3, 8, 22].

Неудовлетворенность результатами лучевой терапии этого заболевания и развитие тяжелого вида инвалидности у лиц, перенесших ларингэктомию,

диктуют необходимость дальнейшей разработки и широкого внедрения в клинику способов воздействия на опухоль, повышающих терапевтическую и функциональную эффективность лечения.

Использование лекарственных средств для лечения злокачественных опухолей имеет давнюю историю, уходящую в глубокую древность.

Несмотря на давность этого вопроса, глубокая научная разработка химиотерапевтических методов лечения злокачественных опухолей является самым молодым направлением в онкологии.

Наиболее отчетливо цитостатическое действие химиопрепаратов проявляется по отношению к тканям, имеющим высокий уровень пролиферации, таким как опухолевая, кроветворная ткань, слизистая оболочка кишечника [1, 5, 9].

Не составили исключение в этом отношении и опухоли верхних дыхательных путей, в част-

ности рак гортани. Исследования середины прошлого века показали, что химиотерапия при данной патологии как самостоятельный метод была кратковременно эффективна в незначительном числе наблюдений [1, 5, 11].

Обнадеживающие результаты были получены при комбинации системной химиотерапии с лучевым и хирургическим методами лечения, появилась возможность более широкого использования органосохраняющих операций при распространенных опухолях гортани [6, 10, 12, 15, 18, 20].

Однако химиотерапия рака гортани путем системного применения противоопухолевых препаратов не получила своего достаточного развития. Главным препятствием этому безусловно послужило отсутствие эффективных избирательно действующих на опухоль лекарственных средств [5, 9].

В решении этой проблемы определились два направления. Первое – это создание эффективных противоопухолевых препаратов, обладающих высокой степенью избирательности, второе – изыскание новых путей их введения, обеспечивающих максимальный контакт цитостатических препаратов с опухолью и минимальное общетоксическое действие их на организм.

Системное введение химиопрепаратов отличается высокой степенью побочных явлений и осложнений, вплоть до летального исхода, выраженность которых пытались снизить путем увеличения времени инфузии до 6–8 ч [2, 7, 16, 17, 19].

Одним из малоизученных направлений в лечении рака гортани является использование антибластических возможностей регионарной химиотерапии и комбинированного воздействия ее на опухоль в сочетании с лучевой терапией.

В целях максимального снижения токсичности и увеличения противоопухолевого действия химиопрепаратов в 50-е годы прошлого века было предложено внутриартериальное их введение. Чуть позднее был разработан метод регионарной перфузии массивных доз противоопухолевых препаратов в капиллярное русло опухоли [2, 7, 19].

При раке гортани химиопрепарат вводился в верхнюю щитовидную артерию (иногда в верхнегортанную) через катетер, введенный в ее дистальный конец. Методика обнажения этих сосудов довольно сложна из-за вариабельности их расположения. Кроме того, фиксация катетера в артерии и его продвижение также сопряжены с техническими сложностями, не говоря уже о возможных осложнениях, связанных с самой операцией, а также с развитием общей и местной инфекции, сосудистыми расстройствами в виде некроза стенок сосудов, кровотечения, тромбоза, эмболии и др. [2, 4, 11].

Для региональной химиотерапии опухолей головы и шеи использовали различные химиопрепараты. Однако лишь небольшая часть из них является тропной при опухолях гортани, а применение их в ряде случаев ограничивается общетоксическим действием на организм.

В настоящее время общепризнанным по эффективности является цисплатин.

Для максимальной фиксации препарата в зоне опухолевого поражения и уменьшения его сброса в общий кровоток используется постоянное выключение местного кровотока путем перевязки региональных вен и артерий и катетеризации их дистального конца. Но при опухолях головы и шеи, где имеет место большое число анастомозов, полностью выключить из общего кровотока тот или иной отдел не представляется возможным [2, 4].

С учетом всех проблем региональной химиотерапии К. Т. Robbins et al. (1994) разработали протокол лечения рака гортани, который назвали *radplat*. Термин *radplat* является акронимом, используемым для описания новой техники, комбинирующей внутриартериальную доставку цисплатина с системной его нейтрализацией, путем внутривенного введения тиосульфата натрия и конкурентной лучевой терапией. Доставка химиопрепарата в зону опухолевого поражения гортани путем селективной катетеризации регионарного сосуда при доступе через бедренную артерию по методике Сельдингера позволяет преодолеть вышеуказанные недостатки, интенсивно использовать очень высокие дозы цисплатина и в то же время минимизировать потенциальные системные побочные эффекты [12–14, 21].

При оценке результатов органосохраняющего химиолучевого лечения местно распространенных (III–IV стадии) форм рака гортани большинством исследователей отмечена его высокая эффективность. Так, при среднем периоде наблюдения 52 месяца общая выживаемость составила 53–66%. Анатомически интактная гортань была почти у 80% больных [7, 21].

Цель исследования. Повышение эффективности лечения распространенных форм рака гортани путем разработки и совершенствования регионарной химиотерапии в комплексном лечении данной патологии.

Пациенты и методы. Основываясь на методике лечения рака гортани *radplat*, мы изучили результаты лечения 29 больных мужчин местно распространенным (III стадия) раком гортани в возрасте от 54 до 72 лет. С преимущественным поражением вестибулярного отдела гортани было 16 (55,2%) больных, среднего 13 (44,8%). У всех больных диагноз подтвержден морфологически. Плоскоклеточный ороговевающий рак выявлен у 21 (72,4%) пациента, неороговевающий –



у 6 (20,7%), рак, развившийся в условиях предшествующей дисплазии и воспаления, наблюдался у 2 (6,9%) больных.

О степени распространенности опухолевого процесса в гортани до и после лечения судили на основании данных микро- и фиброларингоскопии, а также компьютерной томографии гортани. Шести больным по поводу опухолевого стеноза гортани до начала лечения была наложена трахеостома, у 6 больных наряду с опухолью имел место перихондрит хрящей гортани, традиционное (антибиотики, кортикостероиды, дезинтоксикация) лечение которого в течение 2–3 недель эффекта не дало.

По плану комбинированного лечения первым этапом больным было выполнено селективное внутриартериальное введение химиопрепаратов, которому предшествовала каротидная ангиография, выполняемая на цифровых ангиографических комплексах из правого феморального доступа по стандартной методике с использованием катетеров JR 5 F и нейлонового контраста.

Ангиография позволяет визуализировать особенности сосудистой анатомии гортани и ее опухолевого поля.

После катетеризации доминантной артерии, питающей опухоль, в нее струйно медленно вводили цисплатин (35 мг), а затем 5-фторурацил (250 мг) в течение 30–45 мин. Далее последовательно вводили цисплатин (5 мг) и 5-фторурацил (250 мг), чередуя 3 раза в течение 45 мин. Суммарная доза цисплатина составила 50 мг/м², 5-фторурацила – 1250 мг. Во всех случаях дополнительно выполняли инфузию препаратов в коллатеральную верхнюю щитовидную артерию.

Через 24–48 ч после эндоваскулярного вмешательства проводили дистанционную гамма-терапию мультифракционным методом по 1 грею дважды в сутки до суммарной очаговой дозы (СОД) 70 грей.

В процессе лучевого лечения по достижении СОД 26 и 50 гр во время 2–3-дневных перерывов повторно проводили селективную регионарную химиотерапию по описанной методике. Результаты лечения оценивали на основа-

нии данных фибро- и микроларингоскопии при 6-, 10-, 17-кратном увеличении, которые выполняли всем больным перед каждым эндоваскулярном вмешательством и через 24–48 ч после него. После завершения лечения всем больным производили КТ гортани.

Наши исследования показали, что после первого селективного введения химиопрепарата у всех больных получен положительный результат – уменьшение экзофитного компонента опухоли в среднем на 30%. У 6 больных с перихондритом гортани после первого введения химиопрепаратов наблюдали купирование процесса более чем на 90%, что позволило начать этим больным лучевую терапию.

При контрольном осмотре больных после СОД = 50 грей обнаружено уменьшение опухоли в среднем на 70%, что позволило принять решение о продолжении химиолучевого лечения. После завершения лечения опухолевые изменения в гортани не обнаружены. Все трахеотомированные больные деканулированы.

При последующем динамическом наблюдении взятых для исследования больных в течение 26 месяцев у 2 из них (6,9%), с поражением вестибулярного отдела гортани, спустя 6 месяцев констатирован продолженный рост опухоли у основания надгортанника, в связи с чем им была выполнена ларингэктомия. Рана зажила первичным натяжением. При наблюдении в течение 1 года рецидива и метастазов у этих больных не обнаружено.

При проведении внутриартериальной селективной химиотерапии у всех больных наблюдали нежелательные токсические реакции в виде кратковременной тошноты и общей слабости в течение 2–3 дней после процедуры. У 2 (7,7%) больных после второй инфузии отмечали умеренно выраженную тромбоцитопению. Эти нежелательные токсические реакции проходили самостоятельно без системной нейтрализации химиопрепаратов. Лучевые изменения тканей в зоне облучения у всех больных были незначительно выражены и не требовали дополнительного лечения.

Выводы

Сравнительный анализ эффективности различных методов лечения распространенных форм рака гортани, по данным Воронежского клинического онкологического диспансера, показал высокую эффективность (93,1%) данной методики. В то время как лучевая терапия за этот же период была эффективна у 16,7% больных, хирургическое лечение – у 58,3%, комбинированное: а) лучевая терапия и ларингэктомия – 63,8%; б) системная химиотерапия, лучевое лечение и ларингэктомия – у 74,2% больных.

Данное обстоятельство позволяет рекомендовать предлагаемую методику в качестве самостоятельного органосохраняющего метода лечения распространенных форм рака гортани.

ЛИТЕРАТУРА

1. Белоусова А. К. Некоторые аспекты проблемы избирательности в химиотерапии рака // Вопросы онкологии, 1969. – № 8. – С. 96–110.



2. Гаспарян С. А., Островерхов Г. Е., Трапезников Н. Н. Регионарная длительная внутриартериальная химиотерапия злокачественных опухолей. – М.: Медицина, 1970.
3. Ионова Т. И., Новик А. А., Сухонос Ю. А. Понятие качества жизни больных онкологического профиля // Онкология. – 2000. – № 1–2. – С. 25–28.
4. Коротких Н. Г. Анатомо-топографическое обоснование проведения регионарной внутриартериальной химиотерапии злокачественных опухолей верхней челюсти, полости носа и придаточных пазух // Вестн. оторинолар. – 1983. – № 5. – С. 66–67.
5. Ларионов Л. Ф. О возможности клинического изучения злокачественных опухолей с помощью химиотерапии // Тр. 3-го Всес. конф. онкологов. – М., 1967. – С. 318–322.
6. Магакова И. С. Результаты химиолучевого лечения рака гортани Т3N0M0 /Мат. VIII Рос. онколог. конгресса. – М., 2004. – С. 136–139.
7. Набиев А. К., Арыбжанов Д. Т. Внутриартериальная химиотерапия при раке гортани // Сибирский онколог. журн. – 2007. – Прил. № 2. – С. 77–78.
8. Огольцова Е. С., Двойрин В. В., Алферов В. С. Статистика и догоспитальная диагностика злокачественных новообразований верхних дыхательных путей в России // Вестн. оторинолар. – 1994. – № 1. – С. 5–9.
9. Переводчикова Н. И. Химиотерапия опухолевых заболеваний: краткое руководство. – М.: Медицина, 2004.
10. Погосов В. С. Выбор метода лечения больных раком гортани // Журн. ушн. нос. и горл. бол. – 1976. – № 1. – С. 77–82.
11. Шантуров А. Г., Погосов В. С., Потапов И. И. Щадящая хирургия в сочетании с регионарной и системной химиотерапией рака гортани. – Иркутск: Восточ.-Сибир. кн. изд-во, 1977.
12. A novel organ preservation protocol for advanced carcinoma of the larynx and pharynx / K. T. Robbins [et al.] // Arch. Otolaryngol. Head Neck Surg. 1996. – Vol. 8, N 122. – P. 853–857.
13. A target supradose cisplatin chemoradiation protocol for advanced head and neck cancer / K. T. Robbins [et al.] // Am. J. Surg. – 1994. – Vol. 5. – N 168. – P. 419–422.
14. Bone or cartilage invasion by advanced head and neck cancer: intra-arterial supradose cisplatin chemotherapy and concomitant radiotherapy for organ preservation / S. Samant [et al.] // Arch. Otolaryngol. Head Neck Surg. – 2001. – Vol. 127. – P. 1451–1456.
15. Brunin F., Rodriguez J., Jaulerry C. Laryngeal cancer and conservative treatment. Place of combined radiotherapy chemotherapy and modified fractionation radiotherapy // Bull. Cancer. – 1997. – Vol. 2. – N 84. – P. 191–198.
16. Corry J., Peters L. J., Rischin D. Optimising the therapeutic ratio in head and neck cancer // Lancet Oncol. – 2010. – Vol. 3. – N 11. – P. 287–291.
17. Cox J. D. Pajak T. F. Marcial V. A. Dose-response for local control with hyperfractionated radiation therapy in advanced carcinomas of the upper aerodigestive tracts: preliminary report of radiation therapy oncology group protocol 83-13 // Inter. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. – 1990. – Vol. 3. – N 18. – P. 515–521.
18. El-Sayed S., Nelson N. Adjuvant and adjunctive chemotherapy in the management of squamous cell carcinoma of the head and neck region. A meta-analysis of prospective and randomized trials // J. Clin. Oncol. – 1996. – N 14. – P. 838–847.
19. Intensive chemoradiotherapy as a primary treatment for organ preservation in patients with advanced cancer of the head and neck: efficacy, toxic effects, and limitations / E. Hanna [et al.] // Arch. Otolaryngol. Head. Neck. Surg. 2004. – Vol. 7. – N 130. – P. 861–867.
20. Long-term results after chemoradiotherapy for locally confined squamous-cell head and neck cancer / D. J. Adelstein [et al.] // Am. J. Clin. Oncol. – 1990, Oct. – Vol. 5. – N 13. – P. 440–447.
21. Nashimura T., Sanada J., Furukawa M. Cervical radiculopathy due to intra-arterial unfusion of cisplatin // J. Laryngol. Otol. – 2005. – N 119 (8). – P. 649–650.
22. Ross RADPLAT: An alternative to Surgery? / W. T. Lee [et al.] // The Oncologist. – May, 2006. – N 5. – Vol. 11. – P. 469–480.

Машкова Тамара Александровна – докт. мед. наук, профессор, зав. каф. оториноларингологии ВГМА им. Н. Н. Бурденко. 394000, Воронеж, ул. Студенческая, д. 10, тел.: 8-903-651-56-56

Ольшанский Михаил Сергеевич – докт. мед. наук, сердечно-сосудистый хирург отделения рентгенохирургических методов диагностики и лечения ВОКБ № 1. 394066, Воронеж, Московский проспект, д. 151, тел.: 8-910-349-63-85

Овсянников Юрий Михайлович – врач оториноларингологического отделения ВОКБ № 1. 394066, Воронеж, Московский пр., д. 151, тел.: 8-915-544-40-73

Мальцев Александр Борисович – аспирант каф. оториноларингологии ВГМА им. Н. Н. Бурденко. 394000, Воронеж, ул. Студенческая, д. 10, тел.: 8-905-650-36-36, e-mail: maltsev_ab@mail.ru