

УДК 616-006.4:616.31-616.321:15.849:615.21

I. V. Vikhlyanov, A. F. Lazarev

THE POSSIBILITY OF PROLONGED INTRAARTERIAL LOCAL (REGIONAL) POLYCHEMOTHERAPY IN NEOADJUVANT TREATMENT OF OROPHARYNGEAL TUMOURS

*The Altai branch of N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center RAMS,
Altai Regional Oncology dispensary, Barnaul*

ABSTRACT

The article presents the results of comparative assessment of efficiency of 2 types of neoadjuvant treatment – 2 courses of neoadjuvant regional intraarterial chemotherapy and preoperative radial therapy. The efficiency of treatment in the group of patients with neoadjuvant regional intraarterial chemotherapy was 89,3 %. Complete tumor regression was registered in 29,8 %, partial regression – in 59,5 %. The efficiency of chemotherapy for metastases into lymphatic nodes of neck reached only 651%. In the patients with preoperative radial therapy the efficiency was 40,8% and complete regression of the tumor process was registered in no case of preoperative radial therapy. The efficiency of neo-adjuvant chemotherapy is 47,7 % ($P<0,001$) higher that the efficiency of preoperative radial therapy course.

Key words: oropharyngeal cancer, chemotherapy, radial therapy

И. В. Вихлянов, А. Ф. Лазарев

ВОЗМОЖНОСТИ ВНУТРИАРТЕРИАЛЬНОЙ РЕГИОНАРНОЙ ДЛИТЕЛЬНОЙ ПОЛИХИМИОТЕРАПИИ В НЕОАДЬЮВАНТНОМ ЛЕЧЕНИИ ОПУХОЛЕЙ ОРОФАРИНГЕАЛЬНОЙ ЗОНЫ

*Алтайский филиал ГУ РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН,
ГУЗ «Алтайский краевой онкологический диспансер», Барнаул*

РЕЗЮМЕ

Проведена сравнительная оценка эффективности 2 видов неоадьювантного лечения: 2 курсов неоадьювантной регионарной внутриартериальной химиотерапии и предоперационной лучевой терапии у больных опухолями орофарингеальной зоны. Эффективность лечения в группе больных с неоадьювантной регионарной внутриартериальной химиотерапией составила 89,3 %. Полный регресс опухоли был зафиксирован в 29,8 %, частичный – 59,5 %. Эффективность химиотерапии в отношении метастазов в лимфатические узлы шеи достигла всего лишь 65,1%. У больных с предоперационной лучевой терапией эффективность лечения составила 40,8 %. При этом ни в одном случае при проведении предоперационной лучевой терапии не было выявлено полного регресса опухолевого процесса. Эффективность неоадьювантной химиотерапии – выше эффективности курса предоперационной лучевой терапии на 47,7 % ($P<0,001$).

Ключевые слова: рак орофарингеальной зоны, лучевая терапия, химиотерапия

ВВЕДЕНИЕ

Опухоли слизистой оболочки полости рта и ротового отдела глотки занимают 2-е место среди онкологической патологии области головы и шеи [1]. С 80-х гг. прошлого столетия наблюдается неуклонный рост заболеваемости данной патологией. В настоящее время цифры заболеваемости достигают в РФ 4,9 на 100 000 населения, причем большая часть па-

циентов обращается с распространенными стадиями заболевания [9].

Лучевая терапия, а также хирургический метод, применяемые в режиме единственной модальности, доказали свою эффективность только при I—II стадиях заболевания [2; 16]. Химиотерапевтические агенты, применяемые в плане как моно-, так и полихимиотерапии при лечении опухолей орофарингеальной зоны, показали достаточно высокую непосредственную эф-

фektivность в лечении данной патологии, однако при применении этого метода в самостоятельном плане длительность ремиссий очень невысока [4].

В связи с этим в настоящее время на передний план в лечении опухолевой патологии орофарингеальной зоны выдвигаются комплексные методы лечения, соединяющие в себе все 3 компонента лечения (химиотерапию, оперативное вмешательство, лучевую терапию) в различных сочетаниях [5; 7; 8].

Общепризнанным является мнение о наибольшей эффективности и благоприятном влиянии на отдаленную выживаемость неоадьювантной химиотерапии [4; 14; 15; 17]. Однако дозопонижающим фактором при этом является системная токсичность, вынуждающая исследователей к редукции доз препаратов и зачастую к прекращению курса лечения.

В этом плане весьма перспективно применение другого пути доставки химиопрепаратов к опухоли, а именно, длительной фракционной внутриартериальной химиотерапии. В этом случае резко меняется соотношение накопления химиопрепарата в тканях орофарингеальной зоны и барьерных органах: легких, печени, почках, повышается концентрация препарата в ткани опухоли, что снижает условную резистентность опухоли к проводимой химиотерапии. В настоящее время достаточно большое количество специалистов занимаются вопросами именно этой перспективной линии развития химиотерапии [13].

Достаточно важным является достижение в ходе неоадьювантной химиотерапии либо химиолучевого лечения полного терапевтического патоморфоза опухоли, сопряженного с ее клиническим регрессом. По мнению исследователей, именно этот показатель является одним из наиболее значимых в прогнозе отдаленной безрецидивной выживаемости больных [3; 7].

Таким образом, токсичность стандартных схем внутривенной полихимиотерапии, их умеренная эффективность [10; 12], недостаточная эффективность стандартного неоадьювантного лечения (предоперационной лучевой терапии) [2] обосновывают проблемы разработки более эффективных методов неоадьювантного лечения, лишенных недостатков стандартной схемы лечения.

В частности, при одномоментных болюсных введениях химиопрепаратов повышается токсичность лечения в связи с высокой «пиковой» концентрацией препарата в сыворотке крови и одновременно снижается его эффективность в связи с быстрым периодом разрушения большинства химиотерапевтических препаратов [3].

Так, Н. Glen et al. [11] показали в своем исследовании, что дериват 5-фторурацила дигидрофторурацил появляется в крови больных уже через 5 мин, и период его полувыведения составляет не более 12-20 мин. Именно с этим связана низкая эффективность болюсного введения 5-фторурацила, о чем уже говорилось выше [12].

В то же время общеизвестен тот факт, что длительные введения химиопрепаратов позволяют цитостати-

кам, активным только в определенной фазе клеточного цикла, контактировать с опухолевой клеткой во все фазы [6]. Кроме того, такой путь введения химиопрепаратов в связи с меньшей постоянной концентрацией препарата в крови позволяет уменьшить общую токсичность лечения [3].

Целью исследования явилась оценка сравнительной эффективности 2 видов неоадьювантного лечения у больных с опухолями орофарингеальной зоны: 2 курсов неоадьювантной длительной внутриартериальной регионарной полихимиотерапии и предоперационного курса дистанционной лучевой терапии, оценка токсичности и побочных эффектов неоадьювантной внутриартериальной регионарной полихимиотерапии.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В основу работы были положены данные о 133 больных плоскоклеточным раком полости рта и ротового отдела глотки.

84 больным, вошедшим в основную группу, было проведено 2 курса неоадьювантной внутриартериальной регионарной полихимиотерапии. Курс дистанционной лучевой терапии в предоперационном периоде получили 49 больных группы сравнения.

Обе группы были сопоставимы по половозрастным характеристикам, форме роста опухоли, ее локализации, общему состоянию до начала лечения.

Характеристика больных по критерию TNM также была одинаковой (табл. 1).

Лучевая терапия проводилась на аппарате «Рокус» по стандартной методике традиционным фракционированием с суммарной очаговой дозой 40–44 Гр.

Для повышения эффективности комплексного лечения опухолей орофарингеальной зоны нами была разработана внутриартериальная длительная регионарная полихимиотерапия (патент РФ № 2240117).

Цисплатин вводился в дозе 100 мг/м² в 1-й день лечения каждого курса в течение 6 ч капельно с помощью дозатора лекарственных веществ, 5-фторурацил в дозе 750 мг/м² со 2-го по 6-й день каждого курса в течение 6 ч капельно с помощью дозатора лекарственных веществ. На первом этапе лечения химиопрепараты вводились через затылочную артерию. Через 2-3 нед больной повторно поступал в клинику. Осуществлялась катетеризация поверхностной височной артерии и проводился повторный курс полихимиотерапии.

В основе программы лежали следующие принципы:

1. Повышение эффективности лечения за счет увеличения концентрации химиотерапевтического препарата в ткани опухоли.

2. Увеличение временного интервала контакта химиопрепарата с опухолевыми клетками.

3. Снижение системной токсичности комбинированной химиотерапии.

6-часовое введение цисплатина и 5-фторурацила обосновывалось необходимостью длительного постоянного контакта химиопрепарата с клетками опухоли. Кроме того, работы ряда авторов показали практически

Таблица 1

Распределение пациентов в зависимости от распространенности опухоли и методов лечения

TNM	Группы больных				
	Основная		Сравнения		
	абс.	%	абс.	%	P
T ₂ N ₀	14	16,7	6	12,5	>0,2
T ₂ N ₁	9	10,7	9	18,8	>0,1
T ₂ N ₂	1	1,2	1	2,0	>0,5
T ₂ N ₃	1	1,2	1	2,0	>0,5
T ₃ N ₀	26	30,9	18	37,5	>0,2
T ₃ N ₁	16	19,0	7	14,5	>0,2
T ₃ N ₂	9	10,7	1	2,0	<0,05
T ₃ N ₃	—	—	1	2,0	—
T ₄ N ₀	2	2,4	1	2,0	>0,5
T ₄ N ₁	4	4,7	—	—	—
T ₄ N ₂	2	2,4	4	8,2	>0,1
Всего	84	100,0	49	100,0	—

одинаковую эффективность 6-часового введения препаратов по сравнению с их длительными инфузиями [5].

Применение внутриартериального пути введения было обусловлено необходимостью повышения концентрации препарата именно в тканях орофарингеальной зоны и, следовательно, в клетках опухоли, а также снижением концентрации препарата в барьерных органах (легких, печени, почках) и, следовательно, уменьшением токсичности химиопрепаратов.

Применение комбинации цисплатина и 5-фторурацила связано с данными о синергизме этих препаратов [12] и высокой эффективности этой схемы при использовании ее в качестве неоадьювантной терапии [14].

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В целом после 2 курсов полихимиотерапии при опухолях орофарингеальной зоны регрессирование первичной опухоли имело место у 89,3 % больных. У 8,3 % пациентов отмечена стабилизация процесса (табл. 2).

Полная регрессия опухоли была зафиксирована у 25 (29,8 %) пациентов, частичная регрессия – у 50 (59,5 %) больных. В группе сравнения регрессирование первичной опухоли наблюдалось реже на 48,5 % ($P < 0,01$), полной регрессии опухоли не наблюдалось, а частичная была реже на 18,7 % ($P < 0,05$). Прогрессирование процесса наблюдалось значительно чаще, чем у больных основной группы.

Сопоставление эффективности внутриартериальной химиотерапии с распространенностью опухоли (T) показало, что при меньшем размере опухоли эффективность лечения выше (табл. 3).

Нами была оценена взаимосвязь между ответом опухоли на химиотерапию и ее локализацией (табл. 4).

Как видно из представленных данных, наибольшая эффективность лечения (96,7 %) была достигнута при проведении 2 курсов неоадьювантной внутриартериальной химиотерапии у больных раком ротового отдела глотки.

Нами была сопоставлена эффективность внутриартериальной химиотерапии и выраженность лечебного гистологического патоморфоза (табл. 5).

Гистологический патоморфоз опухоли IV степени установлен у 11 из 25 больных с полным регрессированием первичной опухоли и лишь у 1 из 50 пациентов с частичным регрессированием первичной опухоли. Он не был отмечен при стабилизации процесса.

Следовательно, имеется взаимосвязь между эффективностью проводимой химиотерапии и выраженностью лечебного патоморфоза.

Изучена эффективность РПХТ в отношении регионарных метастазов в лимфатические узлы шеи. Из 84 пациентов основной группы у 43 выявлено метастатическое поражение лимфатических узлов шеи различной распространенности. После 2 курсов РПХТ установлено, что она оказалась эффективной у 66,7 % больных опухолями орофарингеальной зоны с метастазами в лимфатические узлы шеи (табл. 6).

Только в 21,4 % случаев зафиксировано полное, а у 45,3 % больных – частичное регрессирование метастазов в лимфатические узлы шеи.

Таким образом, эффективность проведенной химиотерапии в отношении метастатических лимфатических узлов гораздо ниже, чем в отношении первичной опухоли.

При проведении внутриартериальной полихимиотерапии парез лицевого нерва возник у 5 больных (5,9 %). Заживление раны вторичным натяжением было у 3 (3,6 %) пациентов. В 1 случае мы встретились с таким осложнением, как асептический некроз мягких тканей шеи, вызванный дислокацией катетера и экстравазальным введением препарата. Пришлось прибегнуть к срочному оперативному вмешательству: ревизии мягких тканей шеи и операции типа Крайла. Практически во всех случаях после регионарной химиотерапии возникал стоматит разной степени тяжести, однако для коррекции данного осложнения не требовалось каких-то мероприятий.

Таблица 2

Изменения опухолевого процесса у больных с опухолями орофарингеальной зоны после проведения неоадьювантной химиотерапии и предоперационной лучевой терапии

Изменения опухолевого процесса	Неоадьювантная химиотерапия		Предоперационная лучевая терапия		
	абс. число	%	абс. число	%	P
Регрессирование, в том числе:	75	89,3	20	40,8	<0,001
	25	29,8	-	-	
	50	59,5	20	40,8	<0,05
Стабилизация	7	8,3	23	46,9	<0,001
Прогрессирование	2	2,4	6	12,2	<0,05
Всего больных	84	100,0	49	100,0	

Таблица 3

Изменения первичной опухоли у больных плоскоклеточным раком слизистой оболочки полости рта и ротового отдела глотки после проведения внутриартериальной регионарной полихимиотерапии в зависимости от ее распространенности

Изменения первичной опухоли	Распространенность первичной опухоли						Всего	
	T2		T3		T4			
	абс. число	%	абс. число	%	абс. число	%	абс. число	%
Регрессирование, в том числе	25	100,0	45	88,2	5	62,5	75	89,3
полное	17	68,0	8	15,7	-	-	25	29,8
частичное	8	32,0	37	72,5	5	62,5	50	59,5
Стабилизация процесса	-	-	5	5,9	2	25,0	7	8,3
Прогрессирование	-	-	1	2,0	1	12,5	2	2,4
Всего	25	100,0	51	100,0	8	100,0	84	100,0

Таблица 4

Изменения первичной опухоли у больных с новообразованиями орофарингеальной зоны после проведения внутриартериальной регионарной полихимиотерапии в зависимости от локализации опухоли

Изменения опухоли	Слизистая оболочка:									
	ротоглотки		языка			полости рта				щеки
	абс. число	%	абс. число	%	p	абс. число	%	p	P1	абс. число
Регрессирование, в том числе	29	96,7	19	84,2	>0,1	27	84,4	>0,05	>0,5	3
полное	13	43,3	6	27,3	>0,2	5	15,6	<0,05	>0,2	1
частичное	16	53,4	10	59,0	>0,5	22	68,8	>0,05	>0,5	2
Стабилизация	1	3,3	2	9	>0,2	4	12,5	>0,1	>0,2	-
Прогрессирование	-		1	4,5		1	3,1		>0,5	-
Всего	30	100,0	19	100,0		32	100,0			3

P- статистическая значимость различий с данными при опухолях ротовой части глотки;

P1 – статистическая значимость различий между опухолями языка и слизистой оболочки полости рта

Всего осложнения общего характера наблюдались у 72,6 % больных.

Они не требовали прекращения курса химиотерапии. В нашем исследовании преобладали общие осложнения 1-й степени – 75,7 % (табл. 7).

Значительно реже возникали общие осложнения 2-й степени (24,3 %). Лейкопения, выявлявшаяся у больных, была выражена незначительно и носила транзиторный характер. Тромбоцитопения практически всегда сопровождала лейкопению, однако эти ос-

Таблица 5

Соотношение клинической эффективности внутриартериальной регионарной полихимиотерапии и выраженности лечебного патоморфоза опухоли

Степень патоморфоза	Изменения первичной опухоли											
	Регрессирование,						Стабилизация		Прогрес- сирование		Всего	
	Всего		в том числе									
			Полное		Частичное							
	абс.число	%	абс.число	%	абс.число	%	абс.число	%	абс.число	%	абс. число	%
I	11	13,1	-	-	11	13,1	3	3,6	1	1,2	15	17,8
II	27	32,1	2	2,4	25	29,8	3	3,6	1	1,2	31	36,9
III	25	29,8	12	14,3	13	15,5	1	1,2	-	-	26	30,9
IV	12	14,3	11	13,1	1	1,2	-	-	-	-	12	14,3
Всего	75	89,3	25	29,8	50	59,5	7	8,3	2	2,4	84	100

Таблица 6

Изменения метастатических лимфатических узлов у больных с плоскоклеточным раком слизистой оболочки полости рта и ротового отдела глотки после проведения внутриартериальной регионарной полихимиотерапии

Изменения метастатических лимфатических узлов	Абс. число	%
Регрессирование,	28	66,7
в том числе		
полное	9	21,4
частичное	19	45,3
Стабилизация	12	28,6
Прогрессирование	2	4,8
Всего	42	100,0

Таблица 7

Структура общих осложнений регионарной химиотерапии

Осложнения	1-я степень		2-я степень		Всего	
	абс. число	%	абс. число	%	абс. число	%
Лейкопения	17	9,8	13	7,5	30	35,7
Тромбоцитопения	15	8,6	12	6,9	27	32,2
Тошнота	52	30,0	9	5,2	61	72,6
Рвота	47	27,1	8	4,6	55	65,4
Всего больных	131	75,7	42	24,3	173	100,0

ложнения не носили выраженного характера и не требовали для своей коррекции каких-либо терапевтических мероприятий. Тошнота и рвота также не достигали величин, требовавших остановки химиотерапии либо какой-либо медикаментозной коррекции за исключением назначения антиэметиков. И, хотя ряд осложнений встречались одновременно у одних и тех же

больных, они не препятствовали проведению химиотерапии.

ВЫВОДЫ

Внутриартериальная длительная регионарная полихимиотерапия по сравнению с предоперационной

лучевой терапией позволяет чаще на 48,5 % достигать регрессии опухоли, а у 29,8 % больных – полной регрессии, уменьшить частоту прогрессирования процесса более, чем в 5 раз. Получена прямая зависимость между клинической эффективностью химиотерапии и степенью выраженности лечебного патоморфоза. Меньшие по размеру опухоли были более чувствительны к проводимой химиотерапии. Наиболее чувствительными к лечению оказались опухоли ротового отдела глотки. В своей работе мы не встретили тяжелых местных осложнений (за исключением 1 случая асептического некроза мягких тканей шеи). Осложнения общего характера являлись преходящими, не были выраженными и не требовали для своей коррекции каких-либо терапевтических мероприятий.

ЛИТЕРАТУРА

1. Давыдов М. И., Аксель Е. М. Статистика злокачественных новообразований в России и странах СНГ в 2004 г. // Вестник РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН. – 2006. – Т. 17. – С. 47–51.
2. Канаев С. В. Лучевая терапия злокачественных опухолей головы и шеи // Практическая онкология. – 2003. – Т. 4, № 1. – С. 15–24.
3. Карасева В. В. Комбинированная химиотерапия плоскоклеточного рака полости рта и ротоглотки: Автореф. дисс. ... д-ра мед. наук. М., 1998. – 41 с.
4. Константинова М. М. Химиотерапия плоскоклеточного рака головы и шеи // Практическая онкология. – 2003. – Т. 4, № 1. – С. 25–30.
5. Любаев В. Л., Пачес А. И., Пустынский И. Н. Современное состояние проблемы лечения местнораспространенного рака слизистой оболочки полости рта и ротоглотки // Материалы III съезда онкологов и радиологов СНГ. – Минск, 2004. – Т. 1. – С. 75–78.
6. Моисеенко В. М. Обоснование перспективных подходов к лекарственной терапии злокачественных опухолей с учетом представлений о кинетике их роста // Материалы VI ежегодной российской онкологической конференции. – М., 2002. – С. 61–63.
7. Мудунов А. М. Сравнительная оценка эффективности неoadъювантной химиотерапии в комплексном и комбинированном лечении плоскоклеточного рака слизистой оболочки полости рта и ротоглотки: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2002. – 27 с.
8. Пачес А. И., Любаев В. Л. Рак слизистой оболочки полости рта. – Опухоли головы и шеи / Пачес А. И. – М., 1997. – С. 172–174.
9. Чиссов В. И. Основные показатели онкологической помощи населению России. – Состояние онкологической помощи населению России в 2005 г. / Чиссов В. И., Старинский В. В., Петрова Г. В. – М.: МНИОИ им. П.А. Герцена, 2006. – С. 18–23.
10. Dreyfuss A. L., Clarc J. E., Wright J. E. et al. Continious infusion high-dose leucovonn with 5-FLJ and cisplatin for untreated state IV carcinoma of the head and neck // Ann Inter Med. – 1990. – № 112. – P. 167–172.
11. Glen H., Cross D. S. Clinical pharmakinetiks of 5-fluouracil and it's metabolites in plasma, urine and bile // Cancer Res. – 1987. – Vol. 47, № 8. – P. 2203–2206.
12. Kish J. A, Ensley J. E., Jacobs J. K. A randomized trial of cisplatin (CACP) and 5-FU infusion and CACP+5-FU bolus for recurrent and advanced squamous cell carcinoma of the head and neck II Cancer. – 1985. – Vol. 56. – P. 2740–2744.
13. Kovacs A.F., Schiemann M., Turowski B. Combined modality treatment of oral and oropharyngeal cancer including neoadjuvant intraarterial cisplatin and radical surgery followed by concurrent radiation and chemotherapy with weekly docetaxel – three year results of a pilot study // Scand J Plast Reconstr Surg Hand Surg. – 2002. – Vol. 36. – № 2. – P. 71–79.
14. Rooney M., Kish J. A. Improved complete response rate and survival in advanced HNC after three-course induction therapy with 120-h 5FU infusion and cisplatin // Cancer. – 1985. – Vol. 55. – P. 1123–1128.
15. Wang H. M., Hsueh C. T., Wang C. S. Phase II trial of cisplatin, tegafur plus uracil and leucovorin as neoadjuvant chemotherapy in patients with squamous cell carcinoma of the oropharynx and hypopharynx // Anticancer Drugs. – 2005. – Vol. 16, № 4. – P. 447–453.
16. Wazer D. E. Schmidt R. The role combined composite resection and irradiation in the management of the carcinoma oral cavity and oropharynx // Shahlenter. Oncol. – 1989. – Vol. 165, № 1. – P. 18–22.
17. Zorat P. L., Loreggian L., Pacagnella A. et al. Randomised phase III trial of neoadjuvant chemotherapy in head and neck cancer patients: an update based on 10 years' follow-up // Proc Am Soc Clin Oncol. 2004. – 23. – 494. – Abstract 5532.

Поступила 24.10.2006.