

И.Е. Седаков, Н.Г. Семикоз., А.Г. Гончар, А.А. Чистяков, Г. Н. Ползиков

Возможности внутриартериальной регионарной полихимиотерапии в лечении нерезектабельных опухолей головы и шеи

Республиканский онкологический центр имени профессора Г.В. Бондаря

Цели. Достигнуть максимального уменьшения размера опухоли, что, с учетом локализации, должно приводить к уменьшению осложнений, улучшению качества жизни пациентов и в некоторых случаях обеспечивать возможность выполнения хирургического вмешательства.

Материалы и методы. В исследуемую группу вошли 56 пациентов с эпителиальными нерезектабельными опухолями головы и шеи, в подавляющем большинстве (92,1%) имеющие плоскоклеточный рак. На первом этапе лечения пациентам выполнялась хирургическая операция, заключающаяся в постановке внутриартериального катетера в одну из ветвей наружной сонной артерии на стороне опухолевого поражения. На вторые сутки после операции проводилась регионарная полихимиотерапия (введение цисплатина внутриартериально и фторурацила внутривенно или внутрелимфатически). Проведение лучевой терапии на опухоль и пути лимфооттока начиналось по завершении курсов химиотерапии, но не позднее чем через 21 день.

Результаты. Полная регрессия опухоли была отмечена в 5,3%; частичная — в 80,4%; стабилизация опухолевого процесса — в 10,7%; прогрессия опухолевого процесса — в 3,6%.

Выводы. Сочетание лучевой терапии и селективной регионарной внутриартериальной химиотерапии позволяет обеспечить достаточно высокий уровень контроля опухолевого процесса при наличии допустимой системной токсичности, что делает целесообразным дальнейшее развитие применения данной методики при лечении пациентов с онкопатологией головы и шеи.

Ключевые слова: нерезектабельные эпителиальные опухоли головы и шеи, внутриартериальная регионарная химиотерапия, лучевая терапия, антибиотикотерапия.

Введение

В последние годы в Украине отмечается увеличение заболеваемости злокачественными новообразованиями головы и шеи. Так, в Украине в 2012 году зарегистрировано более 8 тысяч новых случаев при данной локализации, среди которых опухоли полости рта составляют — 30,9%, глотки — 27,8%, гортани — 29,3%, губы — 11,9%. Прирост заболеваемости в 2012 году определялся на уровне 1,6% у мужчин и 2,7% у женщин. Наблюдается во многих промышленно развитых странах мира.

В структуре смертности данная локализация злокачественных опухолей входит в топ десять среди мужского населения и занимает 12 место среди женского [1].

Несмотря на хорошую визуализацию данной патологии, более половины пациентов обращаются за помощью с запущенным местно распространенным опухолевым процессом, относящимся к III — IV стадиям. В последние годы в мире наблюдается рост заболеваемости плоскоклеточным раком головы и шеи (SCCHN). Только в Европе ежегодно регистрируется около 143 000 новых случаев рака головы и шеи и более 68 000 смертей от него. Однако, несмотря на значительную распространенность заболевания, существующие возможности лечения данной категории пациентов достаточно ограничены [2].

Основным методом лечения злокачественных образований головы и шеи на ранних стадиях является радикальное хирургическое лечение [3], а при невозможности его выполнения — лучевая терапия в сочетании с химиотерапией [4, 5].

Следует отметить, что радикальное хирургическое лечение удастся провести не более 30% больным.

В связи с этим для лечения данной патологии широко применяется лучевая терапия как в схеме комбинированного лечения, так и самостоятельно [6].

Значительную роль по широте применения имеет лучевая терапия в сочетании с химиотерапией, как в режиме радиосенсибилизации, так и в качестве двух самостоятельных методов, с применением таких химиопрепаратов как препараты платины, фторурацил, метотрексат, блеомицин [7–11].

В 2012 году в Украине продолжительность жизни пациентов менее 1 года после установления диагноза составила 46,1% при злокачественных новообразованиях глотки, 40,5% — ротовой полости, 26,6% — гортани. Такая высокая смертность в первую очередь обусловлена запущенностью опухолевого процесса на момент начала лечения, а также незначительной эффективностью существующих способов лечения распространенного рака головы и шеи [1].

Необходимость разработки новых методов лечения онкопатологии головы и шеи делает особо актуальным поиск новых способов воздействия на опухоль путем комбинирования доступных противоопухолевых средств.

Цель исследования

Целью нашего исследования явилось достижение максимального уменьшения размера опухоли, что, с учетом локализации, должно приводить к уменьшению осложнений, улучшению качества жизни пациентов и в некоторых случаях обеспечивать возможность выполнения хирургического вмешательства. По нашему мнению, одним из перспективных направлений может стать комбинация лучевой терапии и селективной регионарной внутриартериальной химиотерапии в сочетании с антибиотикотерапией [12–15].

Материалы и методы

В РОЦ им. проф. Г. В. Бондаря в период с 2005 года по 2012 год было пролечено 840 пациентов с опухолями головы и шеи (629 мужчин и 211 женщин). Все пациенты до начала лечения имели морфологически верифицированный диагноз. Наиболее часто среди злокачественных опухолей определялась ороговевающая и неороговевающая плоскоклеточная карцинома — 91,5%, в 7% — нейроэндокринная карцинома, в 1,45% — хондросаркома, в 0,05% — мукоэпидермоидная карцинома.

В исследуемую группу вошли 56 пациентов с эпителиальными нерезектабельными опухолями головы и шеи, в подавляющем большинстве (92,1%) имеющие плоскоклеточный рак.

Участниками стали 42 пациента мужского пола ($75 \pm 6,6\%$) и 14 женского ($25 \pm 6,1\%$).

Возраст пациентов колебался от 39 до 80 лет. Средний возраст составил $56,2 \pm 2,7$ лет.

В соответствии с Международной классификацией распределение по стадиям было следующим:

Пациенты с I (T1N0M0) и II (T2N0M0) стадиями опухолевого процесса не принимали участия в исследовании.

III (T3N0M0, T1–3N1M0) стадия опухолевого процесса была выявлена у 16 пациентов ($28,6 \pm 5,9\%$), из которых у 15 ($93,8 \pm 5,9\%$) имело место метастатическое поражение регионарных лимфатических узлов на стороне поражения (N1).

У 40 больных ($71,4 \pm 6,1\%$) опухоль относилась к IV (T4N0–1M0, T любая N2–3M0) стадии. В эту группу вошли пациенты с опухолями любого размера, в том числе распространяющимися на прилежащие структуры и поражающими регионарные лимфатические узлы, как на стороне поражения, так и лимфатические узлы с противоположной стороны, размеры которых могли превышать 6 см в диаметре.

Больные с отдаленными метастазами в исследование не вошли.

Среди 56 больных, у 18 ($32,1 \pm 2,3\%$) был рак языка, у 27 ($48,2 \pm 3,3\%$) — рак других отделов полости рта и ротоглотки; у 3 ($5,3 \pm 2,1\%$) — рак губы, у 5 ($8,9 \pm 2,4\%$) — рак гортани, и еще у 3 пациентов

($5,3 \pm 2,1\%$) была поражена полость носа, параназальные синусы и носоглотка. Метастатическое поражение регионарных лимфатических узлов имело место у 55 пациентов ($98,2 \pm 7,2\%$); а у 37 ($66 \pm 5,1\%$) опухоль распространялась на соседние структуры.

На первом этапе лечения пациентам выполнялась хирургическая операция, заключающаяся в постановке внутриартериального катетера в одну из ветвей наружной сонной артерии на стороне опухолевого поражения. Доступ к сосудам осуществлялся под эндотрахеальным наркозом через сонный треугольник шеи.

После рассечения поверхностной фасции, платизмы, собственной фасции, проводилось выделение общей сонной артерии, её бифуркации, внутренней сонной артерии и затем наружной сонной артерии с ее ветвями 2-го порядка.

Контроль правильности постановки катетера осуществлялся путем введения в катетер 1–5 мл водного стерильного раствора метиленового синего. Положение катетера в сосуде считалось правильным, когда происходило окрашивание опухоли и окружающих ее тканей. В случае отсутствия данного эффекта, производилась регулировка катетера по глубине.

Выбор сосуда для катетеризации определялся в зависимости от локализации опухоли. Так, у пациентов с раком языка для катетеризации использовалась язычная артерия. Лицевая и верхнечелюстная артерии были использованы у пациентов с опухолями полости носа и придаточных пазух, а также у пациентов с опухолью полости рта в зависимости от локализации опухоли. Для верхнечелюстной артерии иногда проводилась ее ретроградная катетеризация с использованием доступа через височную артерию.

В первые сутки после операции во внутриартериальный катетер начиналось введение антибиотиков по схеме 1000 мг цефтриаксона на 50 мл физиологического раствора. Инфузия проводилась с помощью шприцевого инфузомата со скоростью 2 мл в час. Проведение регионарной химиотерапии на основе препаратов платины в сочетании с антибиотикотерапией начиналось на вторые сутки после хирургического вмешательства и осуществлялось в режиме непрерывной 24 часовой инфузии: 12 часов вводился химиопрепарат и 12 часов — антибиотик. В качестве базовой схемы было выбрано двенадцатичасовое внутриартериальное введение цисплатина по 10 мг в сутки до курсовой дозы 100 мг, разведенного на 50 мл физиологического раствора, с последующей внутриартериальной инфузией 1000 мг цефтриаксона на 50 мл физиологического раствора и одномоментной внутривенной (или внутрелимфальной) непрерывной инфузией фторурацила 750–1000 мг/м² в сутки в течение 5 суток.

В случае наличия распада опухоли с инфицированием и соответствующей клинической картиной, введение начиналось с антибактериальной терапии: для уменьшения сопутствующего перифокального воспаления в зоне опухолевого поражения в катетер вводились антибиотики и анальгетики. В боль-

шинстве случаев, на 3–5 сутки от начала внутриартериального введения антибиотиков, отмечался выраженный клинический эффект в виде очищения опухолевой раны, уменьшении инфильтрации и исчезновения зловонного запаха.

Пациентам, как правило, проводилось 2 курса внутриартериальной региональной химиотерапии, с дальнейшим сохранением катетера для последующего введения антибиотикотерапии, гормонотерапии и анестезирующих препаратов в случае необходимости. Проведение лучевой терапии на опухоль и пути лимфооттока начиналось по завершении курсов химиотерапии, но не позднее чем через 21 день. Такая комбинация двух методов позволяла, с одной стороны, усилить эффект радиосенсибилизации, а с другой наиболее полно потенцировать цитотоксические результаты. Дистанционная гамма-терапия на линейном ускорителе выполнялась в два этапа. Суммарно подводилась доза соответствующая 60 Гр: СОД 40 Гр в рамках первого этапа и СОД 20 Гр в рамках второго этапа через три недели. В течении лечения планирование и проведение лучевой терапии осуществлялось на аппаратах фирмы Varian Medical Systems, США, при строгом соблюдении следующей последовательности методических и технологических этапов: компьютерное томографическое исследование; трехмерное компьютерное планирование облучения; симуляция и верификация плана; доставка лечения.

Трехмерное компьютерное планирование включало в себя: контурирование — точное выделение очага, критических органов и контуров тела; указание клинического и планируемого объемов мишени — определение величины отступов, позволяющих максимально ограничить облучение критических органов и окружающих здоровых тканей, но достаточных для компенсации погрешности укладки и движения мишени; оценку плана — учет толерантных доз и гистограмм доза-объем. Общая задача данного этапа заключалась в подборе полей, в совокупности обеспечивающих подведение дозы к мишени и минимизирующих лучевую нагрузку на окружающие ткани.

Оценка динамики опухолевого процесса производилась по шкале Recist.

Результаты и их обсуждения

Проведенное исследование еще раз показало, что после первого курса внутриартериального введения химиотерапии в сочетании с антибиотикотерапией у пациентов отмечался положительный клинический эффект: купировалась воспалительная реакция окружающих тканей, исчезал зловонный запах. При раке языка увеличивалась подвижность языка. При опухолях носоглотки восстанавливалась проходимость по носовым ходам. Отдельно следует выделить снижение интенсивности болевого синдрома у всех пациентов.

Специфическим осложнением внутриартериальной регионарной химиотерапии можно считать локальный химический ожог, а также лизис опухоли,

являющиеся неизбежными для большинства пациентов. Во время проведения химиотерапии, опухоль и окружающие ее ткани подвергаются концентрированному воздействию химиопрепаратов, что приводит к ее лизису и распаду. В некоторых случаях наблюдается также лизис пораженных регионарных лимфоузлов, в которые концентрированные химиопрепараты попадают с лимфой, оттекающей от основной опухоли. Такое осложнение имело место практически у всех пациентов и чаще всего разрешалось самостоятельно через несколько дней после завершения химиотерапии.

Оценка степени тяжести выявленных во время исследования нежелательных явлений была проведена с учетом критериев Common Toxicity Criteria (СТС).

Кровотечение из распадающейся опухоли 3 степени по СТС имело место у 3 больных (5,3%). В двух случаях оно было купировано консервативно, в одном — была выполнена перевязка наружной сонной артерии.

Оральный мукозит 1 и 2 степени по критериям СТС было зарегистрировано у 50 пациентов (89,2%), купировался путем санации полости рта и разрешался в течении нескольких суток по завершении курса химиотерапии. Несколько дольше протекал оральный мукозит 3 степени по СТС, отмечавшийся у 6 пациентов (10,7%).

Нейтропении 1–2 степени были выявлены у 49 пациентов (87,5%). У 4 пациентов (7,1%) была зарегистрирована нейтропения 3 степени.

У 3 пациентов (5,3%) развивалась нейтропения 4 степени по СТС.

Офтальмопатия 3 степени встречалась у 2 пациентов (3,6%).

Постлучевые эпителииты 1–2 степени по СТС встречались у 80% пациентов.

Оценка эффективности противоопухолевой терапии проводилась на основе данных контрольной спиральной компьютерной томографии [23]. Полная регрессия опухоли имела место в 3 случаях (5,3%). Частичная регрессия опухоли была отмечена у 45 пациентов (80,4%). Стабилизация опухолевого процесса стала наилучшим ответом у 6 пациентов (10,7%). Продолженный опухолевый рост на фоне лечения был зафиксирован у 2 пациентов (3,6%).

Средняя безрецидивная продолжительность жизни составила 24 ± 11 месяцев; 3-х летняя выживаемость была достигнута в 73,2% случаев, 5-ти летняя выживаемость — в 16%.

Выводы

Оценка итогов проведенного исследования позволяет сделать вывод о достаточной эффективности методики лечения.

Методика регионарной внутриартериальной химиотерапии обеспечивает сохранение свободы передвижения больного и возможности синхронного проведения лучевой терапии и внутривенной химиотерапии. Уменьшение воспалительной инфильтрации опухоли и зоны отека в результате действия

антибиотикотерапии не только улучшает общее самочувствие пациентов, но и позволяет увеличить биодоступность химиопрепаратов, а также создает более благоприятные условия для проведения лучевой терапии. Под воздействием химиотерапии и антибиотикотерапии происходит уменьшение перифокального отека и размера опухоли, что позволяет уменьшить зону облучения и, как следствие, снизить повреждающий эффект слизистой полости рта и клинически значимых проявлений лучевых реакций. Все это способствует повышению непосредственных результатов лечения и улучшению качества жизни больных с этой крайне тяжелой патологией.

Таким образом, сочетание лучевой терапии и селективной регионарной внутриартериальной химиотерапии, дополненной антибактериальной терапией, позволяет обеспечить достаточно высокий уровень контроля опухолевого процесса при наличии допустимой системной токсичности, что делает целесообразным дальнейшее развитие применения данной методики при лечении пациентов с онкопатологией головы и шеи.

Список литературы

1. Національний канцер-реєстр України / Web-Site: www.i.com.ua/~ucr.
2. GLOBOCAN2012: Estimated cancer incidence, mortality and prevalence worldwide in 2012 // Web-site: <http://globocan.iarc.fr>.
3. Письменный И. В. Рак языка: хирургическое лечение. Известия Самарского научного центра Российской академии наук. 2015; том 17; 2(3):633–637.
4. Гладилина И. А. Радиосенсибилизация в лучевой терапии злокачественных новообразований. Эффективная фармакотерапия. Онкология, гематология и радиология. 2011; 1:46–53.
5. Кравець О. В. Комплексне лікування хворих на резектабельний рак порожнини рота III–IV стадії. Сучасний стан проблеми. Клиническая онкология. 2013; 4:62–66.
6. Гарбузов М. И. Лучевая терапия злокачественных опухолей языка в качестве самостоятельного метода лечения. Современная онкология. 2013; том 15; 4:37–44.
7. Zaheer S1, Siddiqui SA1, Akram M1, Hasan SA2. Induction chemotherapy with cisplatin and ifosfamide in locally advanced inoperable squamous cell carcinoma of the head and neck: A single-institution experience. Indian J Cancer. 2016 Jul-Sep; 53(3):372–376. doi: 10.4103/0019-509X.200661.
8. Wang X1, Meng J. Efficacy of brachytherapy concomitant with chemotherapy with docetaxel, cisplatin, and 5-fluorouracil in unresectable head and neck squamous cell carcinoma. J BUON. 2016 May-Jun; 21(3):588–93.
9. Chopra S1, Kamdar DP. Outcomes of nonsurgical management of locally advanced carcinomas of the sinonasal cavity. Laryngoscope. 2017 Apr; 127(4):855–861. doi: 10.1002/lary.26228. Epub 2016 Nov 15.
10. Gyawali B1, Shimokata T2, Honda K2, Ando Y2. Chemotherapy in locally advanced head and neck squamous cell carcinoma. Cancer Treat Rev. 2016 Mar; 44:10–6. doi: 10.1016/j.ctrv.2016.01.002. Epub 2016 Jan 22.
11. Mesía R1, Vázquez S2, Grau JJ3, García-Sáenz JA4. A Phase 2 Open Label, Single-Arm Trial to Evaluate the Combination of Cetuximab Plus Taxotere, Cisplatin, and 5-Fluorouracil as an Induction Regimen in Patients With Unresectable Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2016 Feb 1; 94(2):289–96. doi: 10.1016/j.ijrobp.2015.10.019. Epub 2015 Oct 22.
12. Yunaiyama D1, Saito K, Funatsu T, Nakayama H. Effectiveness of CT assists for intraarterial chemotherapy: therapeutic outcome of chemoradiation for advanced head and neck cancer extending across the anatomical midline. Jpn J Radiol. 2014 Dec; 32(12):708–15. doi: 10.1007/s11604-014-0370-5. Epub 2014 Nov 8.
13. Tsurumary D., Kurolwa I., Yabuuchi H. et al. Efficacy of Intra-arterial infusion chemotherapy for head and neck cancers using coaxial catheter technique: Initial Experience. Cardiac Vascular and Interventional Radiology, 2007, 30, P. 207–211. doi: 10.1007/s00270-005-0272-0.
14. С. Процьк. Внутриартериальная транстемпоральная химиотерапия в комплексном лечении рака дна полости рта и языка. Новый методический подход. Клініч. онкологія. 2012; 6:119–122.
15. Петренко, Л. И. Суперселективна внутрішньоартеріальна хіміотерапія в комплексному лікуванні хворих на місцево-поширений рак язика. Клініч. онкологія. 2013; 2:180.

Opportunities for intraarterial regional polychemotherapy in the treatment of unresectable head and neck tumors

G.V. Bondar Republican Cancer Center

Objectives. To achieve the maximum reduction in the size of tumor, which, taking into account localization, should lead to a reduction in complications, an improvement in the quality of patients' life and in some cases to provide the possibility of performing surgical intervention.

Materials and methods. The study group included 56 patients with epithelial unresectable head and neck tumors, in the overwhelming majority (92.1%) having squamous cell carcinoma. At the first stage of treatment, patients underwent a surgical operation consisting in placing an intraarterial catheter into one of the branches of the external carotid artery on the side of the tumor lesion. On the second day after the operation, regional polychemotherapy (administration of cisplatin intraarterially and fluorouracil intravenously or intralymphatically) was performed. Radiation therapy on the tumor and the pathway of lymph efflux began after the completion of chemotherapy courses, but no longer than 21 days afterwards.

Results. Complete tumor regression was noted in 5.3%; partial — in 80.4%; stabilization of the tumor process — in 10.7%; progression of the tumor process — in 3.6%.

Conclusions. The combination of radiation therapy and selective regional intraarterial chemotherapy makes it possible to provide a sufficiently high level of control of the tumor process in the presence of acceptable systemic toxicity, which makes it reasonable to develop further the use of this technique in the treatment of patients with head and neck oncopathology.

Key words: unresectable epithelial tumors of the head and neck, intraarterial regional chemotherapy, radiation therapy, antibiotic therapy.