

Запорізький обласний клінічний онкологічний диспансер

НЕОАД'ЮВАНТНА ПОЛІХІМІОТЕРАПІЯ В КОМПЛЕКСНОМУ ЛІКУВАННІ ХВОРИХ ЗІ ЗЛОЯКІСНИМИ НОВОУТВОРЕННЯМИ ПОРОЖНИНИ РОТА, РОТОВОЇ ТА ГОРТАННОЇ ЧАСТИНИ ГЛОТКИ III, IVA ТА IVB СТАДІЇ



О.М. Воробійов, О.В. Шмикова,
М.О. Воробійов

Адреса:
Воробійов Олег Миколайович
69040, Запоріжжя, вул. Культурна, 177А
Тел.: (0612) 96-25-83
E-mail: platosltd@gmail.com

Ключові слова: рак порожнини рота, рак ротоглотки, рак гортано-глотки, хіміотерапія, променева терапія, поліплатиллен, цисплатин.

При порівнянні різних методів лікування хворих зі злоякісними новоутвореннями порожнини рота, ротової та гортанної частини глотки показана перевага застосування променевої терапії у комбінації з неоад'ювантною системною або внутрішньоартеріальною хіміотерапією з використанням препарату поліплатиллену над аналогічною терапією з цисплатином.

ВСТУП

Щороку у світі виявляють понад 400 тис. випадків захворювання на рак голови та шиї [1]. Серед усіх онокопатологій в Україні на рак слизової оболонки порожнини рота і глотки припадає від 1 до 3%. У 2013 р., за даними Національного канцер-реєстру, захворюваність сягала понад 5 випадків на 100 тис. населення, тоді як у світі цей показник був трохи нижчим і становив понад 3 випадки на 100 тис. населення. Смертність хворих на рак слизової оболонки порожнини рота в Україні становила 3,65 на 100 тис. населення. Не прожили 1 року з числа вперше захворілих 43,8% осіб. Для раку глотки цей показник становив 42,5%.

Злоякісні пухлини, що виникають у порожнині рота і глотки, — це переважно різні види плоскоклітинного раку. Складна анатомічна будова цієї ділянки, зумовлена перетином дихального та травного шляхів, наявністю слинних залоз та скупченням лімфоїдної тканини, пояснює наявність різних гістологічних структур злоякісних пухлин [2].

У 74% випадків захворювання діагностують у III та IV стадії, що пояснюється як пізнім зверненням хворих по допомогу, так і низьким рівнем діагностики цієї патології лікарями загальної лікувальної мережі.

Тому питання вибору найбільш раціональної тактики лікування місцево-розповсюдженого раку слизової оболонки порожнини рота, ротової та гортанної частини глотки залишається відкритим. Пошук найоптимальнішої методики лікування, яка дозволяє отри-

мати високі результати при мінімальних ускладненнях, залишається важливим і актуальним.

Останніми роками дослідники розробляли нові методики комбінованого лікування хворих на місцево-розповсюджений рак слизової оболонки порожнини рота, ротової або гортанної частини глотки, проводили пошук ефективних протипухлинних препаратів. За даними літератури [3], існує чотири варіанти хіміопроменевої терапії: індукційна, індукційно-одночасна, одночасна й ад'ювантна. Найширше клінічне визнання отримали останні три варіанти. Вважається, що індукційна хіміопроменева терапія при плоскоклітинному раку голови та шиї значно менш ефективна.

Аналіз результатів лікування 25 000 хворих на плоскоклітинний рак голови та шиї продемонстрував статистично достовірне підвищення виживаності на 4% у групі пацієнтів, що отримували хіміотерапію. Загальна 5-річна виживаність становила 32 та 36% відповідно. Підвищення виживаності головним чином відмічено у групі хворих, які отримували одночасно неоад'ювантну хіміотерапію та променеву терапію [4].

Мета роботи — порівняти ефективність використання неоад'ювантної системної поліхіміотерапії (ПХТ) та променевої терапії, неоад'ювантної регіонарної внутрішньоартеріальної поліхіміотерапії (ВА ПХТ) та променевої терапії у різних комбінаціях хіміопрепаратів при лікуванні хворих на місцево-розповсюджений рак слизової оболонки порожнини рота, ротової та гортанної частини глотки.

ОБ'ЄКТ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

У дослідження увійшли 192 пацієнти з морфологічно підтвердженим діагнозом раку слизової оболонки порожнини рота, ротової та гортанної частини глотки III, IVA та IVB стадії за відсутності віддалених метастазів. Виявлено гістологічні форми злоякісних пухлин: плоскоклітинна роговіюча та нероговіюча карцинома — 185 (96,4%), лімфоєпітеліома — 7 (3,6%) випадків.

Діагностика злоякісних новоутворень слизової оболонки порожнини рота і глотки базується на клінічних та морфологічних даних і при ретельному та цілеспрямованому обстеженні хворого не становить особливих труднощів. Дискомфорт, гіперсалівація, відчуття чужорідного тіла, біль при ковтанні з односторонньою іррадіацією у вухо, наявність інфільтрата з виразкою чи округлого горбистого новоутворення слизової оболонки порожнини рота, ротової чи гортанної частини глотки, наявність збільшених лімфатичних вузлів на шії — все це є діагностичними критеріями для ретельного обстеження хворого.

Усі хворі були обстежені згідно зі стандартами. У частини пацієнтів дослідження регіонарних лімфовузлів виконували за допомогою глибинного мікрохвильового радіотермометра РТМ-01-РЕС, призначеного для вимірювання внутрішньої інтегральної температури тканин за їх природним електромагнітним випромінюванням у мікрохвильовому діапазоні та визначення температури шкірних покривів за тепловим випромінюванням в інфрачервоному діапазоні, до ПХТ та після завершення курсу хіміотерапії [5]. За нашими даними, при метастатичному ураженні лімфовузлів шії плоскоклітинним раком відбувалося підвищення температури відносно середнього значення на $0,69 \pm 0,04$ °C при мікрохвильовій радіотермометрії та на $0,50 \pm 0,05$ °C — при інфрачервоній термометрії ($p < 0,05$). Зниження цих показників після проведення курсу хіміотерапії ми вважали проявом чутливості до застосованих хіміопрепаратів та ефективності лікування.

Розподіл хворих за групами і варіантами проведеного лікування представлено у табл. 1. При кожному виді терапії групи порівняли за клінічними даними та загальними прогностичними ознаками.

Наразі у хворих на рак слизової оболонки порожнини рота, ротової та гортанної частини глотки III, IVA та IVB стадії за відсутності віддалених метастазів ми проводимо комплексне лікування, яке складається з неoad'ювантною системної хіміотерапії та променевої терапії, неoad'ювантною регіонарною внутрішньоартеріальною хіміотерапії та променевої терапії з різними комбінаціями хіміо-

Таблиця 1. Розподіл хворих на рак слизової оболонки порожнини рота, ротової та гортанної частини глотки залежно від виду неoad'ювантною хіміотерапії

№ групи	Вид неoad'ювантною хіміотерапії	Кількість хворих, n (%)
1a	ВА ПХТ у хворих на рак слизової оболонки порожнини рота та ротоглотки	35 (18,2)
1б	ВА ПХТ у хворих на рак гортаноглотки	25 (13,0)
2a	Індукційна системна ПХТ з цисплатином у хворих на рак слизової оболонки порожнини рота та ротоглотки	57 (29,7)
2б	Індукційна системна ПХТ з цисплатином у хворих на рак гортаноглотки	25 (13,0)
3a	Індукційна системна ПХТ з поліплатилленом у хворих на рак слизової оболонки порожнини рота та ротоглотки	35 (18,2)
3б	Індукційна системна ПХТ з поліплатилленом у хворих на рак гортаноглотки	15 (7,9)
Усього		192 (100)

препаратів, кількістю курсів індукційної хіміотерапії та за можливості включає хірургічне лікування або ад'ювантну системну хіміотерапію.

До переваг неoad'ювантною регіонарною внутрішньоартеріальною хіміотерапії слід віднести можливість проведення тривалих курсів лікування при мінімальних загальнотоксичних проявах і більш вираженому протипухлинному ефекті при застосуванні хіміопрепаратів у нижчих дозах [6].

Неoad'ювантну внутрішньовенну системну ПХТ (група 2a та 2б) у 82 хворих починали з хіміотерапії з використанням цисплатину 100 мг/м^2 внутрішньовенно у 1-й день; флуороурацилу 1000 мг/м^2 у 1–4-й день внутрішньовенно безперервною інфузією. Неoad'ювантна внутрішньовенна системна ПХТ (група 3a та 3б) у 50 пацієнтів включала хіміотерапію із застосуванням поліплатиллену у курсовій дозі 750 мг/м^2 — по 375 мг в 1; 3-й і 5-й дні з дексаметазоном 8 мг ; флуороурацилу 1000 мг/м^2 у 1–4-й день внутрішньовенно безперервною інфузією.

Поліплатиллен належить до покоління таргетних протипухлинних препаратів. Принципово важливий крок уперед — створення комплексів платини з біополімерами в реакції нуклеофільного заміщення, що сприяє істотно більш високій біосумісності та низькій токсичності. Лідером у створенні таких нових протипухлинних комплексних препаратів, починаючи з 1987 р., став колектив науковців Інституту онкології АМН України (нині — Національний інститут раку). Встановлено, що іммобілізація цисдихлородіамінплатини на ДНК значно (в 10 разів) знижує загальну токсичність високих доз препарату і забезпечує подолання лікарської резистентності. ДНК як носій сприяє посиленому накопиченню препарату в клітинах пухлини і суттєво пролонгує протипухлинний ефект. Іони платини зв'язуються з N7-атомами гуаніну й аденіну в дволанцюгових молекулах ДНК із фосфатними групами. Під час деградації іммобілізованого препарату у клітинах пухлинної тканини іони платини звільняються і утворюють незворотні з'єднання з ДНК пухлинних клітин, що і є основою лікувального ефекту [7].

Поліплатиллен переважно накопичується в клітинах пухлини, виводиться головним чином через кишечник, не пригнічує

кістковомозкове кровотворення. Основні побічні ефекти застосування поліплатиллену — нудота та блювання, зумовлені ентоеротоксичністю, — легко усуваються сучасними антиеметиками, на відміну від небажаних явищ, спричинених гепатомі нефротоксичними хіміопрепаратами. Можливі короточасна діарея, лихоманка, алергічні реакції, стоматит, що вимагає симптоматичного лікування.

Поліплатиллен — високомолекулярна сполука платини і ДНК, тому цей препарат можна вводити як внутрішньовенно, так і внутрішньоартеріально (єдиний препарат платини на ринку медикаментів в Україні з дозволом внутрішньоартеріальним шляхом введення), при цьому загальні та місцеві токсичні прояви мінімальні, а на перше місце виходить «синдром лізису пухлини» [7].

Після завершення неoad'ювантною ПХТ при задовільних показниках периферичної крові починали проведення курсу променевої терапії за радикальною програмою.

У групах 1a та 1б, до яких входили 60 хворих із морфологічно підтвердженим діагнозом в 100% випадків, курс лікування починали з катетеризації гілок зовнішньої сонної артерії на боці ураження пухлиною, після чого виконували контрольну контрастну ангіографію на рентгенапараті «Philips-29» із внутрішньоартеріальним введенням іопроміду. Операцію виконують з використанням загального або місцевого знеболення. Проводять розріз шкіри, підшкірної клітковини у ділянці проєкції верхньої третини переднього краю кивального м'яза. Зміщуючи м'яз латерально, препарують судинно-нервовий пучок шії в ділянці біфуркації сонної артерії. За даними Н.Г. Коротких [8], кут відходження зовнішньої сонної артерії від загальної сонної артерії становить $34 \pm 5,02^\circ$, а її діаметр — $0,44 \pm 0,06 \text{ см}$, що дозволяє використовувати катетери із зовнішнім діаметром до $0,3–0,4 \text{ см}$. Найчастіше застосовують внутрішньовенний поліхлорвініловий катетер діаметром $1,4 \text{ мм}$. Висхідна глоткова артерія, що відходить від зовнішньої сонної артерії в безпосередній близькості від лицьової артерії, але трохи вище неї, є основою судинною, яка живить бокову і задню стінки глотки, піднебінних мигдалині і м'яке піднебіння (табл. 2).

Після перев'язування зовнішньої сонної артерії вище від місця відходження верхньої щитоподібної артерії встановлюють поліхлорвініловий катетер для подальшого введення препаратів. Через велику кількість анастомозів між гілками зовнішніх сонних артерій відбувається значний витік хіміопрепаратів у інші анатомічні ділянки.

Тому, особливо при розповсюджених пухлинних процесах, виконують перев'язування загальної лицьової вени, що створює замкнуту систему ішемії ураженої ділянки, дозволяє при введенні препаратів у нижчих дозах отримувати більшу концентрацію безпосередньо в пухлині.

Хіміопрепарати в групах 1а та 1б вводили внутрішньоартеріально за схемою:

- поліплатиллен 15 мл (22,5 мг) — у 1; 2; 3; 5; 6; 7; 9; 10-й і 11-й день;
- флуороурацил 250 мг — у 3; 4; 7; 8-й та 11–20-й день.

Залишок препарату у флаконі 205 мл (307,5 мг) вводили внутрішньовенно в розведенні 3 рази у 3; 7-й та 11-й день з дексаметазоном 8 мг (до сумарної дози 1125 мг).

Проведення променевої терапії починали з 7–10-го дня на гамма-апараті «Агат Р-1» стандартними полями розщепленим фракціонуванням по 2 Гр до сумарної дози 70 Гр із двома перервами на 2 тиж після 30 та 50 Гр.

У процесі лікування у 85% хворих виникли такі ускладнення: лейкопенія, тромбоцитопенія, анемія, епітеліт, що потребували місцевої протизапальної і гемостимулювальної терапії.

Слід зазначити, що при застосуванні в схемах хіміотерапії поліплатиллену ступінь прояву місцевих і загальних токсичних ускладнень значно (на 30%) нижчий порівняно з такими при використанні цисплатину.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Ефективність лікування хворих зі злоякісними новоутвореннями слизової оболонки порожнини рота, ротової та гортанної частини глотки III, IVA та IVB стадії оцінювали за їх виживаністю (табл. 3).

Наведені в табл. 3 дані свідчать, що смертність до 1 року хворих зі злоякісними новоутвореннями порожнини рота та ротоглотки 1а групи, в якій застосовували ВА ПХТ із поліплатилленом, становила 17,1%, у групі 2а — 26,3%, у 3а — 22,9%.

Смертність до 1 року пацієнтів зі злоякісними новоутвореннями гортаноглотки в 1б групі, в якій також використовували ВА ПХТ із поліплатилленом, сягала 36,0%, у групі 2б — 24,0%, у 3б — 13,3%.

На 2-му році при рівні летальності для хворих 1а групи 22,8%, у 2а та 3а групах цей показник становив відповідно 24,5 і 17,1%.

У групі 1б смертність на 2-му році сягала 36,0%, у групі 2б — 16,0%, 3б — 20,0%.

Трирічна виживаність хворих із злоякісними новоутвореннями слизової оболонки порожнини рота та ротоглотки, залежно від методики проведеного лікування, становила: група 1а (ВА ПХТ

з використанням поліплатиллену) — 40,0%; група 2а (індукційна системна ПХТ із цисплатином) — 5,3%; група 3а (індукційна системна ПХТ із поліплатилленом) — 20,0% (p<0,05).

Трирічна виживаність хворих із злоякісними новоутвореннями гортаноглотки, залежно від методики проведеного лікування, становила: група 1б (ВА ПХТ із використанням поліплатиллену) — 28,0%; група 2б (індукційна системна ПХТ із цисплатином) — 12,0%; група 3б (індукційна системна ПХТ із поліплатилленом) — 20,0% (p<0,05).

Тепер живуть без проявів рецидиву захворювання та перебувають під диспансерним спостереженням у спеціалізованих закладах та кабінетах 23 (38,3%) хворих із груп 1а та 1б; 42 (51,2%) — із 2а та 2б; 31 (62,0%) — із 3а та 3б. При цьому достовірно найвищу смертність відзначають у групі 1б — (80,0%), в якій застосовували ВА ПХТ у хворих зі злоякісними новоутвореннями гортаноглотки (p<0,05). На нашу думку, це пояснюється насамперед особливостями кровопостачання гортаноглотки гілками верхньої щитоподібної артерії, де їх відгалуження мають найменший діаметр, що у свою чергу заважає надходженню достатньої кількості хіміопрепарату до осередку пухлинного процесу за умови перев'язування зовнішньої сонної артерії та відсутності колатеральних анастомозів.

ВИСНОВКИ

1. Результати лікування пацієнтів зі злоякісними новоутвореннями слизової оболонки порожнини рота, ротоглотки та гортаноглотки залежать від 3 основних складових: своєчасної діагностики, адекватного лікування, обліку та ретельного спостереження за хворими в період після проведеного лікування.

2. Застосування внутрішньоартеріальної регіонарної хіміотерапії з використанням поліплатиллену та подальшою променевою терапією при лікуванні

Таблиця 2. Топографія деяких гілок зовнішньої сонної артерії [8]

Артерія	Діаметр, см	Кут відходження від зовнішньої сонної артерії	Відстань (см) від:			
			біфуркації загальної сонної артерії	великого крила клиноподібної кістки	скронево-нижньощелепного суглоба	тіла нижньої щелепи
Лицьова	0,22±0,02	45,0±7,65	1,19±0,51	4,8±0,17	5,67±0,52	3,17±0,58
Верхньощелепна	0,33±0,03	50,43±6,47	5,38±0,7	2,33±0,21	4,94±0,56	6,74±0,48
Поверхнева скронева	0,31±0,05	10,71±3,68	—	4,34±0,47	3,06±0,38	8,89±0,58

Таблиця 3. Виживаність хворих зі злоякісними новоутвореннями порожнини рота, ротової та гортанної частини глотки III, IVA та IVB стадії

Групи хворих	Осередок процесу	Тривалість життя							
		до 1 року		1 рік		2 роки		≥3 роки	
		загалом, n (%)	померли, n (%)	загалом, n (%)	померли, n (%)	загалом, n (%)	померли, n (%)	загалом, n (%)	померли, n (%)
Катетеризація гілок зовнішньої сонної артерії, ВА ПХТ	1а Порожнина рота та ротоглотка (n=35)	9 (25,7)	6 (17,1)	4 (11,4)	4 (11,4)	8 (22,9)	4 (11,4)	14 (40,0)	3 (8,6)
	1б Гортаноглотка (n=25)	9 (36,0)	9 (36,0)	7 (28,0)	7 (28,0)	2 (8,0)	2 (8,0)	7 (28,0)	2 (8,0)
Усього	60 (100%)	18 (30,0)	15 (25,0)	11 (18,3)	11 (18,3)	10 (16,7)	6 (10,0)	21 (35,0)	5 (8,3)
Індукційна системна ПХТ із цисплатином	2а Порожнина рота та ротоглотка (n=57)	29 (50,1)	15 (26,3)	17 (29,8)	8 (14,0)	8 (14,0)	6 (10,5)	3 (5,3)	—
	2б Гортаноглотка (n=25)	11 (44,0)	6 (24,0)	10 (40,0)	3 (12,0)	1 (4,0)	1 (4,0)	3 (12,0)	1 (4,0)
Усього	82 (100%)	40 (48,8)	21 (25,5)	27 (32,9)	11 (13,4)	9 (11,0)	7 (8,5)	6 (7,3)	1 (1,2)
Індукційна системна ПХТ із поліплатилленом	3а Порожнина рота та ротоглотка (n=35)	14 (40,0)	8 (22,9)	8 (22,9)	4 (11,4)	6 (17,1)	2 (5,7)	7 (20,0)	—
	3б Гортаноглотка (n=15)	2 (13,3)	2 (13,3)	4 (26,7)	2 (13,3)	6 (40,0)	1 (6,7)	3 (20,0)	—
Усього	50 (100%)	16 (32,0)	10 (20,0)	12 (24,0)	6 (12,0)	12 (24,0)	3 (6,0)	10 (20,0)	—

хворих з раковими пухлинами слизової оболонки порожнини рота та ротоглотки має певні переваги та дозволяє отримати оптимальний лікувальний ефект.

3. Проведення індукційної системної ПХТ із поліплатилленом при лікуванні хворих зі злоякісними пухлинами гортаноглотки має переваги над використанням внутрішньоартеріальної регіонарної хіміотерапії та системної хіміотерапії з цисплатином.

4. Радіотермометрія може бути використана як метод контролю лікування злоякісних новоутворень порожнини рота, ротової та гортанної частини глотки в комплексі зі стандартними методами дослідження з метою індивідуалізації лікування хворого.

5. Застосування препарату поліплатиллен у схемі ПХТ у системному режимі або для внутрішньоартеріального введення дає змогу індивідуалізувати план лікування хворого залежно від локалізації осередку злоякісної пухлини та отримати найкращі віддалені результати при побічних ефектах помірного ступеня тяжкості.

СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. Pignon J.P., Bourhis J., Doherty D. et al. (2000) Chemotherapy added to locoregional treatment for head and neck squamous-cell carcinoma: three meta-analyses of updated individual data. MACH-NC collaborative group meta-analysis of chemotherapy on head and neck cancer. *Lancet*, 355: 949–955.
2. Sanderson R.J., Ironside J.A. (2002) Squamous cell carcinomas of the head and neck. *BMJ*, 325: 822–827.

3. Алиева С.Б., Ткачев С.И., Задеренко И.А. и др. (2011) Варианты проведения химиолучевой терапии у больных местно-распространенным плоскоклеточным раком глотки. *Опухоли головы и шеи*, 1: 26–30.

4. Bourhis J., Pignon J.P. (1999) Meta-analyses in head and neck squamous cell carcinoma. What is the role of chemotherapy? *Hematol. Oncol. Clin. North. Am.*, 13: 769–775.

5. Насыров В.А., Буваев Ш.И. (2011) Микроволновая радиотермометрия как метод функциональной диагностики в медицине. *Медицина Кыргызстана*, 3: 95–98.

6. Гаркави Л.Х., Квакина Е.Б., Мулатова А.К. и др. (1981) О применении в эксперименте противоопухолевых препаратов в малых дозах. *Вопр. онкол.*, 27(7): 61–66.

7. Яценко Л.Д. (2007) Химиотерапия неоперабельных опухолей органов грудной и брюшной полости. *Онкология*, 9(1): 75–79.

8. Коротких Н.Г. (1983) Анатомо-топографическое обоснование проведения регионарной внутриартериальной химиотерапии злокачественных опухолей верхней челюсти, полости носа и придаточных пазух. *Вестник оториноларингологии*, 5: 66–67.

Неoadъювантная полихимиотерапия в комплексном лечении больных со злокачественными новообразованиями полости рта, ротовой и гортанной части глотки III, IVA и IVB стадий

О.Н. Воробьев, Е.В. Шмыкова, Н.О. Воробьев

Запорожский областной клинический онкологический диспансер

Резюме. При сравнении различных методов лечения больных со злокачественными новообразованиями полости рта, ротовой и гортанной части глотки показано преимущество использования лучевой терапии в комбинации с неoadъювантной системной или внутриартериальной химиотерапией с применением препарата полиплатиллена над аналогичной терапией цисплатином.

Ключевые слова: рак полости рта, рак ротоглотки, рак гортаноглотки, химиотерапия, лучевая терапия, полиплатиллен, цисплатин.

Neoadjuvant chemotherapy in the treatment of patients with malignant tumors of oral cavity, oropharynx and hypopharynx III, IVA and IVB STAGE

O.N. Vorobyov, E.V. Shmikova, N.O. Vorobyov

Zaporizhzhya regional clinical oncological clinic

Summary. The comparing of different treatments of patients with cancer of the oral cavity, oropharynx and hypopharynx shows that radiotherapy should be combined with neoadjuvant systemic and intraarterial chemotherapy using polyplattillen that gives the optimum therapeutic effect.

Key words: cancer of the oral cavity, cancer of the oropharynx, cancer of the hypopharynx, chemotherapy, radiotherapy, polyplattillen, cisplatin.