

*Ю.В. Белевич, Е.Л. Чойнзонов, В.Е. Гольдберг, С.Ю. Чижевская, И.Г. Фролова,
В.И. Чернов, Ж.А. Старцева, А.В. Гольдберг, Д.Е. Кульбакин, Н.О. Попова,
В.В. Высоцкая, Е.И. Симолина, Е.А. Дудникова*

Противоопухолевая химиотерапия в комбинированном лечении больных злокачественными новообразованиями гортани и гортаноглотки

НИИ онкологии Томского НИМЦ, г. Томск

В статье представлены предварительные результаты по оценке эффективности комбинированного лечения 116 больных с морфологически верифицированным плоскоклеточным раком гортани и гортаноглотки II-IV ($T_{2-4}N_{0-2}M_0$) стадии опухолевого процесса за период с 2006 по 2017 г. Пациентам группы исследования ($n=20$) проводилось 2 курса неoadьювантной химиотерапии по схеме: доцетаксел + цисплатин, с последующей лучевой терапией в режиме мультифракционирования дозы по 1,3 Гр 2 раза в день и хирургическое лечение (по показаниям). Больным, включённым в группу сравнения ($n=96$), проводилось 2 курса неoadьювантной химиотерапии по схеме: паклитаксел + карбоплатин, с последующей лучевой терапией в режиме мультифракционирования дозы по 1,3 Гр 2 раза в день и хирургическое лечение (по показаниям). Общая эффективность проведённого лечения в основной группе составила $90,3\pm 3,1\%$ (полная регрессия — $49,4\pm 4,0\%$, частичная регрессия — $40,9\pm 5,2\%$), в группе контроля — $81,3\pm 4,0\%$ (полная регрессия — $34,4\pm 4,8\%$, частичная регрессия — $46,9\pm 5,1\%$). Различия между группами статистически значимы ($p=0,001$).

Ключевые слова: рак гортани и гортаноглотки, комбинированное лечение, неoadьювантная химиотерапия, лучевая терапия в режиме мультифракционирования дозы

Злокачественные новообразования органов головы и шеи составляют 5% от всей опухолевой патологии в мире, из них наиболее социально значимыми являются рак гортани и гортаноглотки [15]. Более чем в 90% наблюдений по гистологическому типу опухоли гортани и гортаноглотки представляют собой плоскоклеточный вариант рака [7, 11, 12]. При первичном обращении данных пациентов в специализированные лечебные учреждения только 31% больных имеют локализованный опухолевый процесс, у 47% выявляются метастазы в ре-

гионарных лимфатических узлах, 18% имеют отдаленные метастазы. Общая пятилетняя выживаемость больных с местно-распространенным раком гортани и гортаноглотки по данным мировой литературы не превышает 83%, а показатель летальности на первом году жизни составляет 40% [4, 9, 17].

Несмотря на достигнутые успехи, в настоящее время по-прежнему традиционным методом лечения остается сочетание лучевой терапии с оперативным вмешательством в объеме комбинированной ларингэктомии, в ряде случаев с удалением прилежащих анатомических структур [1, 3]. Однако, нарушение функций дыхания, глотания, речи, косметический дефект после расширенных оперативных вмешательств, значительно снижают качество жизни пациентов и их социальную адаптацию [2, 10]. Часть больных нередко отказывается от подобного объема хирургического лечения в связи с длительным процессом реабилитации.

По мере открытия различных групп цитостатических противоопухолевых препаратов, производилась оценка их эффективности и в отношении плоскоклеточного рака гортани и гортаноглотки. Исследования показали их недостаточную эффективность при назначении в монорежиме, так частота объективных ответов при использовании метотрексата составила 10%, блеомицина — 21%, 5-фторурацила — 17%, цисплатина — 40%, ифосфамида — 23%, иринотекана — 21%, капецитабина — 23%, доксорубицина — 23% [16].

По данным анализа литературы наибольшей активностью в лечении рака гортани и гортаноглотки обладают алкалоиды тисового дерева — таксаны (доцетаксел и паклитаксел), что связано с их способностью подавлять экспрессию ингибиторов апоптоза — Bcl-2 и активировать индукторы апоптоза (Bax), тем самым увеличивая чувствительность злокачественных клеток к цитостатикам, используемым в комбинации с ними. Высокую эффективность показала комбинация на основе таксанов и цисплатина —

42–77% [6, 13, 14]. Дальнейшие исследования показали потенцирующий механизм действия доцетаксела с цисплатином при различном профиле токсичности препаратов. Несмотря на сходное строение и принципиально общий механизм действия, паклитаксел и доцетаксел отличаются по действию на молекулярном уровне и по ряду клинических показателей, в частности-токсичности (паклитаксел обладает большей нейротоксичностью, доцетаксел — большей миелотоксичностью) [5].

При лечении первичных местно-распространенных опухолевых процессов гортани и гортаноглотки на первый этап комбинированного лечения выходит индукционная (неoadьювантная) химиотерапия, применяемая перед облучением и хирургическим вмешательством. Предпосылкой к проведению предоперационной химиотерапии является суждение о возможности достижения более высокой частоты объективных ответов при создании высокой концентрации цитостатиков в опухолевой ткани. Ее основными задачами являются: уменьшение объема опухоли, проведение операции в абластичных условиях, снижение вероятности развития отдаленных метастазов [9]. Индукционная химиотерапия вызывает регрессию опухоли у 60–90% больных с местно-распространенным раком гортани и гортаноглотки. Полная регрессия наблюдалась практически у половины пациентов, причем в 25–60% случаев при гистологическом исследовании операционного материала опухолевых клеток найдено не было. Ответ опухоли на химиотерапию позволяет предсказать положительный результат лучевой терапии и произвести хирургическое вмешательство на ранних этапах, увеличивая процент сохранения органов, что особо важно при лечении таких локализаций, как гортань и гортаноглотка [5, 11].

Дополнительные возможности в повышении эффективности комбинированного метода лечения больных раком гортани и гортаноглотки открываются не только в связи с появлением новых противоопухолевых препаратов, но и в разработке более совершенных вариантов лучевой терапии. Одним из таких направлений является лучевая терапия в режиме мультифракционирования дозы. Механизмы, посредством которых химиотерапия потенцирует цитотоксический эффект лучевой терапии, включают: подавление репродукции сублетально поврежденных клеток, сенсбилизацию гипоксических клеток и синхронизацию клеточного деления. Проведение расщепленного курса лучевой терапии позволяет довести суммарную очаговую дозу на область первичной опухоли и зоны регионарного лимфооттока до 70,0–72,0 Гр без увеличения частоты лучевых осложнений. По сравнению со

стандартным режимом лучевой терапии (по 2 Гр 5 раз в неделю), данный метод снижает частоту регионарного метастазирования без увеличения числа лучевых эпителиитов [8].

Таким образом, несмотря на достигнутые успехи в лечении злокачественных новообразований гортани и гортаноглотки, вопрос об определении оптимальных программ лечения остается открытым и нуждается в дальнейшем изучении.

Целью исследования является повышение эффективности комбинированного лечения больных раком гортани и гортаноглотки за счёт использования современных режимов противоопухолевой химиотерапии и модифицированных вариантов лучевой терапии.

Материал и методы

В исследование включено 116 больных с морфологически верифицированным плоскоклеточным раком гортани и гортаноглотки II-IV ($T_{2-4}N_{0-2}M_0$) стадии опухолевого процесса, получивших комбинированное лечение в НИИ онкологии Томского НИМЦ за период с 2006 по 2017 г. К настоящему времени в группу исследования вошло 20 пациентов, из них мужчин — 17, женщин — 3, средний возраст — 55,9 лет. У всех пациентов морфологически верифицированный плоскоклеточный рак гортани (85% пациентов) и гортаноглотки (15% пациентов). При наборе материала — сравниваемые группы были репрезентативны по основным клинико-морфологическим параметрам.

Пациентам группы исследования проводилось 2 курса неoadьювантной химиотерапии с интервалом 3-4 недели по схеме: доцетаксел — 75 мг/м², цисплатин — 75 мг/м², с последующей лучевой терапией в режиме мультифракционирования дозы по 1,3 Гр 2 раза в день с интервалом в 4 часа, с оценкой эффекта на СОД= 40,0 изоГр. Затем тем больным, эффект лечения которых был достигнут как полная регрессия, продолжалась лучевая терапия до радикальной СОД=65,0 изоГр. Пациентам, с эффектом лечения — частичная регрессия и стабилизация процесса, следующим этапом комбинированного лечения выполнялось оперативное лечение.

Пациентам в группе сравнения проводилось 2 курса неoadьювантной химиотерапии с интервалом 3-4 недели по схеме: паклитаксел — 175 мг/м², карбоплатин — АУС — 6, с последующей лучевой терапией в режиме мультифракционирования дозы по 1,3 Гр 2 раза в день с интервалом в 4 часа, с оценкой эффекта на СОД=40,0 изоГр. Эффект лечения оценивался по аналогичным критериям, как и в группе исследования.

Всем пациентам проводилась морфологическая верификация опухолевого процесса с определением гистотипа, степени дифференцировки, лечебного патоморфоза. Для оценки распространённости опухолевого процесса на этапах комбинированного лечения (до лечения; после 2 курсов неoadьювантной химиотерапии; после лучевой терапии в режиме мультифракционирования дозы на СОД=40 изоГр) наряду со стандартными методами обследования, такими как видеоларингоскопия и ультразвуковое исследование, использовались спиральная компьютерная томография с болюсным контрастированием, однофотонная эмиссионная компьютерная томография с ^{99m}Tc-Технетрилом.

Непосредственные результаты в виде объективного ответа опухоли на проведение неoadьювантной химиотерапии и лучевой терапии оценивались с помощью шкалы

RECIST 1.1. Токсичность противоопухолевой химиотерапии оценивалась на основании учета частоты и выраженности побочных реакций и осложнений в соответствии с критериями Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Version 4. Степень местных лучевых повреждений нормальных тканей и критических органов определялась согласно существующей шкале лучевых повреждений RTOG/EORTC. На основании комплекса клинических данных, инструментальных исследований, а также лабораторных показателей проведен анализ особенностей течения послеоперационного периода. При комбинированном лечении учитывалась частота послеоперационных осложнений.

Статистическая обработка материала проводилась с помощью компьютерной программы «Statistica 8.0».

Результаты и обсуждение

У пациентов группы исследования после проведенного первого этапа комбинированного лечения (2 курса неoadьювантной химиотерапии с последующей лучевой терапией в режиме мультифракционирования дозы по 1,3 Гр 2 раза в день с интервалом в 4 часа, с оценкой эффекта на СОД=40,0 изоГр) полная регрессия наблюдалась у 11 больных (49,4±4,0%), что подтверждалось данными видеоларингоскопии с морфологическим контролем (зарегистрирован лечебный патоморфоз IV степени). Этим больным была продолжена лучевая терапия до достижения радикальной дозы — 65 изоГр, что в итоге позволило избежать радикального хирургического вмешательства и инвалидизации пациентов.

В группе сравнения полная регрессия опухоли отмечалась у 33 (34,4±4,8%) пациентов при оценке эффекта на СОД=40 изоГр, что подтверждено данными видеоларингоскопии с биопсией (лечебный патоморфоз IV ст.). Далее продолжена лучевая терапия до достижения радикальной дозы — 65 изоГр (рис. 1).

Больным группы исследования, эффект лечения которых оценен как частичная ре-

грессия (40,9±5,2%) и стабилизация процесса (9,7±3,2%), было выполнено хирургическое вмешательство, в том числе в 39,1%±4,3% случаев — органосохранные операции, в 60,9%±3,6% случаев — радикальные операции (ларингэктомия или комбинированная ларингэктомия с или без лимфодиссекции). Больным группы сравнения, эффект лечения которых оценен как частичная регрессия (46,9±5,1%) и стабилизация процесса (18,7±3,9%), также проводилось хирургическое лечение, в том числе в 31,7±5,8% случаев — органосохранные операции, в 68,3±5,8% случаев — радикальные операции (ларингэктомия или комбинированная ларингэктомия с или без лимфодиссекции). В итоге, проведение первого этапа лечения у больных группы исследования способствует повышению резектабельности опухоли, что в 39,1% ±4,3% случаев позволяет провести органосохранные операции.

Практически все пациенты группы исследования удовлетворительно переносили лечение. Основными осложнениями, развившимися после проведения химиотерапии, были аллопеция в 100% случаев, тошнота I–II ст. — у 9 (46,6±3,7%) пациентов, лейкопения I ст. — у 2 (10,3±4,3%) пациентов, что связано с фармакологическими особенностями применяемых цитостатиков. В группе сравнения основными осложнениями, развившимися после проведения химиотерапии, были тошнота I–II ст. — у 7 (7,3 ± 2,7%) пациентов, артралгия/миалгия — у 15 (15,6 ± 3,7%) больных, аллергические реакции — у 3 (3,1 ± 1,7%) пациентов, аллопеция так же наблюдалась в 100% случаев. Все осложнения были купированы в короткие сроки. Полученные результаты свидетельствуют о том, что проведенные курсы химиотерапии в сравниваемых режимах, переносятся больными удовлетворительно.

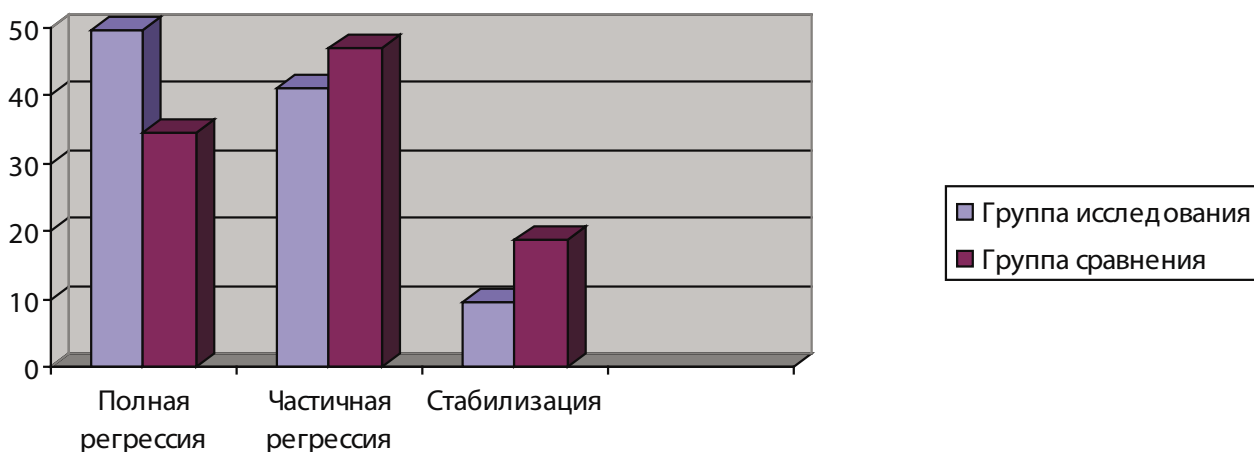


Рис. 1. Непосредственная эффективность лечения больных раком гортани и гортаноглотки

После проведения курса лучевой терапии в режиме мультифракционирования дозы у 5 (25,4 ± 3,6%) пациентов группы исследования и 31 (32,3 ± 4,8%) пациента группы сравнения было зарегистрировано появление на коже полей облучения эритемы (I степень лучевых реакций по RTOG/EORTC), что не требовало специального лечения и прерывания курса облучения. У 11 пациентов (55,3 ± 4,3%) в группе исследования и 21 (21,9 ± 4,2%) больного в группе сравнения отмечалось появление на коже полей облучения сухого эпидермита, а на слизистой — эпителиита, что соответствовало II степени выраженности лучевых реакций по RTOG/EORTC. Для купирования острых лучевых реакций проводилась магнитолазерная терапия, включающая воздействие инфракрасного лазерного излучения. Частота и выраженность лучевых реакций в группе исследования статистически достоверно не отличались от показателей группы сравнения.

Последовательное применение химио- и лучевой терапии способствовало снижению токсичности проводимого лечения. Выявленные осложнения химиотерапии и лучевые повреждения не превышали I–II степени по критериям Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Version 4 и шкале RTOG/EORTC, легко купировались и не влияли на сроки проведения дальнейшего лечения.

Таким образом, полученные результаты свидетельствуют о том, что применение методов комбинированного лечения больных раком гортани и гортаноглотки с использованием режима неoadъювантной химиотерапии по схеме: доцетаксел + цисплатин и модифицированного режима лучевой терапии, за счет полной регрессии опухоли в 49,4 ± 4,0% случаев позволяет избежать операции, сохранив при этом функционально важный орган (гортань), а в 39,1 ± 4,3% случаев выполнить органосохраняющие и функционально щадящие операции, что способствует улучшению качества жизни пациентов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ваккер А.В. Комбинированное лечение рака гортани // Медицинские новости. — 2006. — № 10. — С. 90–92.
2. Мухамедов М.Р., Черемисина О.В., Чойнзонов Е.Л., Кульбакин Д.Е. и др. Современный взгляд на комплексный подход к диагностике, лечению и реабилитации больных раком гортани // Российская оториноларингология. — 2012. — № 3. — С. 78–84.
3. 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.
4. Панкратов В.А., Андреев В.Г., Рожнов В.А. Одновременное применение химио- и лучевой терапии при самостоятельном консервативном и комбинированном лечении больных местно-распространенным раком гортани и гортаноглотки // Сибирский онкологический журнал. — 2007. — № 1. — С. 18–22.
5. Переводчикова Н.И., Горбунова В.А. Руководство по химиотерапии опухолевых заболеваний. — М., 2018. — 156 с.
6. Подвязников С.О., Бяхов М.Ю. Опыт применения таксола в химиотерапии плоскоклеточного рака головы и шеи // Современная онкология. — 2004. — Т. 4. — № 3. — С. 15–18.
7. Решетов И.В., Чиссов В.И., Трофимов Е.И. Рак гортаноглотки. — М., 2006. — С. 280.
8. Слобина Е.Л. Лечение больных местнораспространенным раком гортани с использованием динамического мультифракционирования дозы // Вестник РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН. — 2009. — Т. 20. — № 2 (прил. 1). — С. 87.
9. Ткачев С.И., Алиева С.Б. Химиолучевая терапия местнораспространенного плоскоклеточного рака головы и шеи // Вестник РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН. — 2006. — Т. 17. — № 2 (прил. 1). — С. 51–52.
10. Чиссов В.И., Решетов И.В., Трофимов Е.И. Модифицированная трахеостомия при хирургическом лечении больных местнораспространенными и рецидивными злокачественными опухолями гортани и гортаноглотки // Онкохирургия. — 2011. — Т. 3. — № 1. — С. 4–10.
11. Чойнзонов Е.Л., Чижевская С.Ю. Современные возможности и перспективы комбинированного лечения рака гортани и гортаноглотки // Сибирский онкологический журнал. — 2007. — № 4. — С. 127–131.
12. Burtness B. In Practice. Medical Management of Head and Neck Cancer. https://www.inpractice.com/Textbooks/Oncology/Head_and_Neck_Cancer/ch26a_HN_MedicalMgmt/ChapterPages/Page1.aspx, Accessed July 6, 2015.
13. Caponigro F., Massa E., Manzione L., Rosati G. Docetaxel and cisplatin in locally advanced or metastatic squamous-cell carcinoma of the head and neck: a phase II study of the Southern Italy Cooperative Oncology Group (SICOG) // Ann. Oncol. — 2001. — Vol. 12 (2). — P. 199–202.
14. Dietz A., Keilholz U., Werner J., Hagen R. Current role for induction chemotherapy in head and neck tumors // Laryngorhinootologie. — 2008. — Vol. 87 (4). — P. 237–243. — doi: 10.1055/s-2007-995588.
15. Hunter K.D., Parkinson E.K., Harrison P.R. Profiling early head and neck cancer // Nat. Rev. Cancer. — 2005. — Vol. 5 (2). — P. 127–135.
16. Murphy B.A. Carcinoma of the head and neck. In: Handbook of cancer chemotherapy. Skeel R.T., Khleif S.N. (eds). 8 th Edition. Lippincott Williams & Wilkins, 2011. — P. 69–93.
17. National Cancer Institute. SEER Cancer Statistics Review. <http://seer.cancer.gov/statfacts/html/oralcav.html>. Accessed July 10, 2015.

Поступила в редакцию 30.01.2018 г.

*Yu.V. Belevich, E.L. Choinzonov, V.E. Goldberg,
S.Yu. Chizhevskaya, I.G. Frolova, V.I. Chernov,
Zh.A. Startseva, A.V. Goldberg, D.E. Kulbakin,
N.O. Popova, V.V. Vysotskaya, E.I. Simolina,
E.A. Dudnikova*

**Antitumor chemotherapy in combined
treatment of patients with cancer of the larynx
and hypopharynx**

Cancer Research Institute, Tomsk National Research
Medical Center
Tomsk

Preliminary results of the evaluation of the effectiveness of combined treatment of 116 patients with morphologically verified squamous cell carcinoma of the larynx and hypopharynx II-IV (T2-4N0-2M0) stages of the tumor process for the period from 2006 to 2017 are presented in the article. Patients of the study group (n=20) underwent 2 courses neoadjuvant chemotherapy according to the scheme: docetaxel + cisplatin, followed by radiotherapy in the mode of multifraction of a dose of 1,3 Gy 2 times a day and surgical treatment (according to indications). Patients included in the comparison group (n=96) underwent 2 courses of neoadjuvant chemotherapy according to the scheme: paclitaxel + carboplatin, followed by radiotherapy in the mode of multifractionation of a dose of 1,3 Gy 2 times a day and surgical treatment (according to indications). The overall effectiveness of the treatment in the study group was $90,3 \pm 3,1\%$ (complete regression — $49,4 \pm 4,0\%$, partial regression — $40,9 \pm 5,2\%$), in the comparison group — $81,3 \pm 4,0\%$ (complete regression — $34,4 \pm 4,8\%$, partial regression — $46,9 \pm 5,1\%$). Differences between groups are statistically significant ($p = 0,001$).

Key words: cancer of the larynx and hypopharynx, combined modality treatment, neoadjuvant chemotherapy, multifraction radiation therapy