

УДК 617.51/.53-006.04:616-085.277.3:616-08-07

РЕТРОСПЕКТИВНЫЙ АНАЛИЗ ЦЕЛЕСООБРАЗНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ НЕОАДЬЮВАНТНОЙ ПОЛИХИМИОТЕРАПИИ В ЛЕЧЕНИИ МЕСТНО-РАСПРОСТРАНЕННЫХ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ ОПУХОЛЕЙ ГОЛОВЫ И ШЕИ

Енгигбарян М.А., Ульянова Ю.В.

ФГБУ «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт Минздрава России»,
Ростов-на-Дону, e-mail: mar457@yandex.ru

Проведен ретроспективный анализ результатов применения неоадьювантной полихимиотерапии при местно-распространенных злокачественных опухолях головы и шеи. Включение в план лечения больных с местно-распространенными опухолями головы и шеи полихимиотерапии способствовало уменьшению размеров первичной опухоли, повышению абластики хирургических вмешательств, увеличению числа резектабельных больных, длительности безрецидивного периода и улучшению показателей общей выживаемости.

Ключевые слова: опухоли головы и шеи, полихимиотерапия

RESTROSPEKTIVNY FEASIBILITY ANALYSIS OF NEOADJUVANT POLIHMITERAPII IN THE TREATMENT OF LOCALLY ADVANCED CANCER HEAD AND NECK

Engigbaryan M.A., Ulyanova Y.V.

FSBI «Rostov Cancer Research Institute, Russian Ministry of Health», Rostov-on-Don,
e-mail: mar457@yandex.ru

Retrospective analysis of the use of neoadjuvant chemotherapy in locally advanced cancers of the head and neck. Inclusion in the plan of treatment of patients with locally advanced head and neck cancer chemotherapy promoted a reduction in the size of the primary tumor, increased ablation surgery, increase the number of patients with resectable, duration of disease-free interval and imp.

Keywords: head and neck cancer, chemotherapy

Ежегодно в Российской Федерации выявляют до 9 тыс. больных с опухолями черепно-челюстно-лицевой области. Поиски путей улучшения результатов лечения больных злокачественными опухолями органов головы и шеи привели к использованию на различных этапах лечебного процесса лекарственных противоопухолевых средств. Длительное время считалось, что химиотерапия злокачественных опухолей головы и шеи показана больным с распространенными опухолями, имеющим метастазы и рецидивы, при неоперабельных или нерадикально удаленных опухолях, а также в тех случаях, когда лучевая терапия не эффективна [3]. Таким образом, до настоящего времени нишу, которая была предназначена для химиотерапии, занимали больные с местно-распространенными злокачественными опухолями, для которых лучевой и хирургический методы были не показаны или их возможности исчерпаны. Изучение результатов использования системной полихимиотерапии при злокачественных опухолях головы и шеи показало, что положительный клинический эффект от лечения наблюдается преимущественно при эпителиальных опухолях (плоскоклеточном раке), когда даже в инкурабельных случаях отмечается положительный ответ опухоли на лечение. Было показано, что регрессия

опухоли различной степени выраженности достигается у 10-75% больных. Кроме этого, положительным свойством ряда химиопрепаратов является наличие у них противовоспалительной активности.

Применение предоперационной химиотерапии, как считают многие исследователи, направлено на подавление биологической активности опухоли, уменьшение размеров первичного очага и метастазов, повреждение и нарушение жизнеспособности раковых клеток для предотвращения их активной диссеминации по здоровым тканям во время хирургического вмешательства. Включение в план лечения предоперационной полихимиотерапии, по данным ряда авторов [4], позволяет в большинстве случаев повысить эффективность комплексного лечения путем облегчения условий для выполнения радикальных операций. Результатами использования неоадьювантной химиотерапии являются уменьшение размеров первичной опухоли, перитуморальных воспалительных изменений и улучшение общего состояния больных. Известно, что цитостатики лучше проникают в неповрежденную опухоль, поэтому проведение неоадьювантной полихимиотерапии в период, предшествующий любому другому методу лечения злокачественных опухолей, обеспечивая уменьшение массы опухоли, позволя-

ет помимо прочего сократить общий объем лечебных воздействий [2]. Опыт системной химиотерапии злокачественных новообразований показал, что противоопухолевый препарат параллельно оказывает повреждающее действие на многие ткани организма, особенно – на быстро пролиферирующие ткани. Попытки увеличения доз химиопрепаратов сопровождаются усилением противоопухолевого эффекта, однако почти всегда вызывают осложнения, не позволяющие продолжать лечение [1]. Применение высокодозной и дозоинтенсивной комбинированной химиотерапии, позволяющей улучшить непосредственные результаты лечения местно-распространенных злокачественных опухолей, ограничено тяжелым исходным статусом больных и выраженными побочными токсическими реакциями, развивающимися в процессе лечения. В отделении опухолей головы и шеи Ростовского научно-исследовательского онкологического института на протяжении многих лет проводились исследования, направленные на поиск лечебных мероприятий, способствующих улучшению непосредственных и отдаленных результатов лечения местно-распространенных опухолей головы и шеи. При этом на первом этапе лечения использовались различные виды химиотерапии: системная, внутриартериальная, внутриопухолевая.

Цель исследования. Изучение эффективности и целесообразности применения неoadьювантной полихимиотерапии у пациентов с местнораспространенными опухолями органов головы и шеи.

Материалы и методы исследования

Исследования были проведены у больных с местно-распространенным раком органов полости рта и ротоглотки, гортани, верхней челюсти, нижней губы. При выборе химиопрепаратов опирались на стандартные схемы химиотерапии, используемые

при опухолях данной локализации. Основными целями включения в план лечения больных с местно-распространенными опухолями головы и шеи полихимиотерапии были уменьшение размеров первичной опухоли, повышение абластики хирургических вмешательств, а также достижение резектабельности опухоли при первично нерезектабельном процессе.

Результаты исследования и их обсуждение

Применение неoadьювантной полихимиотерапии при местно-распространенных опухолях головы и шеи позволило получить до 70% (в среднем) положительных объективных ответов (полных и частичных регрессий первичного очага). При раке органов полости рта и ротоглотки – 50-52%, при раке гортани – 48%, при раке верхней челюсти – 25%, при раке нижней губы – 47%. Общеизвестно, что побочные эффекты противоопухолевых препаратов зачастую оказываются причиной прерывания или полного прекращения проведения химиотерапии. Выделяют следующие осложнения стандартной системной химиотерапии, которые обусловлены токсическим действием цитостатиков: местные (флебиты, дерматиты и др.), системные (миелодепрессия, гастроинтестинальный синдром, поражение кожи, нейротоксичность, нарушение функции печени, почек и других органов, иммунодепрессивное действие с развитием интеркуррентных инфекционных заболеваний, онкогенное действие).

Исследование переносимости неадьювантной полихимиотерапии проводилось путем наблюдения за общим состоянием больных, анализа их субъективных ощущений, результатов визуального осмотра и показателей состояния периферической крови во время лечения. Частота проявлений общетоксического действия химиопрепаратов и местных побочных реакций представлена в табл. 1.

Таблица 1

Побочные реакции	Виды полихимиотерапии		
	Системная полихимиотерапия	Внутриартериальная полихимиотерапия	Внутриопухолевая полихимиотерапия
Тошнота, рвота, %	100	43,3	0
Нефротоксичность, %	80	23,3	0
Стоматит I-II степени, %	28	2,3	23,3
Стоматит III-IV степени, %	12	1	3,4
Анемия, %	50	17,3	0
Лейкопения, %	95	35	0
Тромбоцитопения, %	5	0	0
Гипертермия, %	0	4	2,5
Алоpecia, %	20	8,1	0
Ототоксичность, %	15	0	0
Гепатотоксичность, %	15	0	0

Таким образом, можно сделать вывод о том, что полихимиотерапия является достаточно агрессивным методом лечения и возможность применения ее у ослабленных больных является сомнительной. С целью подтверждения клинической эффективности проводимого лечения проводились гистологическое и морфометриче-

ское исследования опухолей. Увеличение в той или иной степени стромального компонента опухоли наблюдалось во всех случаях проведения полихимиотерапии независимо от ее вида. Соотношение паренхиматозного и стромального компонентов опухолей после лечения представлено в табл. 2.

Таблица 2

Вид полихимиотерапии	Паренхима, %	Строма, %
Системная полихимиотерапия	38	57,4
Внутриартериальная полихимиотерапия	28,9	71,1
Внутриопухолевая полихимиотерапия	28,1	71,9

Уменьшение паренхиматозного компонента опухоли и увеличение стромального свидетельствуют о существенном лечебном эффекте проводимой терапии. Под влиянием неoadьювантной полихимиотерапии в паренхиматозном компоненте опухолей наблюдались некробиотические и дистрофические процессы – кариорексис, кариолизис, вакуолизация цитоплазмы. В результате лечения отмечалось увеличение числа дистрофически измененных опухолевых клеток и снижение их митотической активности. Повреждающее действие полихимиотерапии на опухолевые клетки заклю-

чалось в развитии в них некробиотических процессов и некотором усилении процесса кератинизации. В стромальном компоненте опухоли наблюдались процессы коллагенизации.

Наилучшие отдаленные результаты лечения были получены при использовании различных видов химиотерапии на первом этапе при местно-распространенном раке органов полости рта и ротоглотки. В качестве оценки результатов лечения были определены такие показатели, как безрецидивная и общая двухлетняя выживаемость (табл. 3).

Таблица 3

Виды химиотерапии	Двухлетняя выживаемость, %	Безрецидивная выживаемость, %
Стандартная полихимиотерапия	49,6	32,5
Внутриартериальная полихимиотерапия	47,1	15,3

Использование различных видов полихимиотерапии в качестве неoadьювантного компонента в лечении местно-распространенного рака гортани и верхней челюсти также позволило увеличить показатели двухлетней безрецидивной выживаемости до 84 % и 65 % соответственно.

Таким образом, на основании проведенного ретроспективного анализа можно сделать следующие выводы:

Применение неoadьювантной полихимиотерапии является целесообразным в лечении местно-распространенных опухолей головы и шеи, так как позволяет достоверно увеличить сроки средней и безрецидивной выживаемости.

Наибольшую чувствительность к неoadьювантной химиотерапии проявляют опухоли органов полости рта и ротоглотки, в связи с этим мы считаем целесообразным ее использование во всех случаях мест-

но-распространенных опухолей этой локализации. При опухолях других органов головы и шеи решать вопрос о проведении химиотерапии в качестве неoadьювантного компонента необходимо индивидуально, учитывая распространенность, морфологические характеристики и чувствительность опухолей к цитостатикам.

Список литературы

1. Городецкий В.М. Осложнения противоопухолевой терапии // Гематология и трансфузиология. – М., 1998. – Т. 43, № 1. – С. 11-15.
2. Курпешев О.К., Цыб А.Ф., Мардынский Ю.С., Бердов Б.А. Механизмы развития и пути преодоления химиорезистентности опухоли. Часть 2. Роль взаимоотношений стромы и паренхимы опухоли в эффективности химиотерапии // Рос. онколог. журн. – 2003. – №1. – С. 50-53.
3. Переводчикова В.И. Противоопухолевая химиотерапия. Справочник. – М.: Медицина, 1996. – С.43-48, 177-205.
4. Kohno N., Kitahara S. Chemotherapy for head and neck cancer // Gan To Kagaku Ryoho. – 2000. – Vol. 27, № 2. – P. 177-182.