

ВОЗМОЖНОСТИ РЕНТГЕНЭНДОВАСКУЛЯРНЫХ ВМЕШАТЕЛЬСТВ В ЛЕЧЕНИИ МЕСТНО-РАСПРОСТРАНЕННОГО ПЛОСКОКЛЕТОЧНОГО РАКА ГОЛОВЫ И ШЕИ

FEATURES ENDOVASCULAR INTERVENTIONS IN TREATMENT OF LOCALLY ADVANCED SQUAMOUS CELL CARCINOMA HEAD AND NECK

*Y. Konstantinova
E. Ustinova
A. Redkin*

Annotation

Head and neck cancer is one of the most vital medico-social problems of modern oncology. The significance of this issue from the functional, social, and aesthetic points of view accounts for the necessity of integrated approach to the treatment of such category patients. The article reveals the opportunities and prospects for endovascular interventions as a sparing technique in these patients. The purpose of this article – to determine the role of the method in the treatment of inoperable patients.

Keywords: head and neck cancer, chemoembolization, squamous cell carcinoma, regional chemotherapy, endovascular interventions.

Константинова Юлия Сергеевна
Аспирант, ГБОУ ВПО "Воронежский
Государственный Медицинский
Университет им. Н.Н. Бурденко"

Устинова Елена Юрьевна
Д.м.н., ГБОУ ВПО "Воронежский
Государственный Медицинский
Университет им. Н.Н. Бурденко"

Редькин Александр Николаевич
Д.м.н., профессор, зав. каф. онкологии,
лучевой терапии и лучевой диагностики,
БУЗ ВО "Воронежский Областной
Клинический Онкологический Диспансер"

Аннотация

Рак головы и шеи является одной из важнейших медико-социальных проблем современной онкологии. Значимость этого вопроса с функциональной, социальной и эстетической точки зрения обуславливает необходимость комплексного подхода к лечению таких больных. Статья раскрывает возможности и перспективы рентгеноэндоваскулярных вмешательств как органосохраняющей методики у данной категории пациентов. Цель настоящей статьи – определить роль метода в лечении неоперабельных больных.

Ключевые слова:

Рак головы и шеи, химиоэмболизация, плоскоклеточный рак, регионарная химиотерапия, рентгеноэндоваскулярные вмешательства.

Повышение эффективности лечения опухолей головы и шеи является актуальной проблемой современной клинической онкологии, что обусловлено, с одной стороны, относительно высокой частотой встречаемости, а с другой – трудностями терапии местно-распространенных форм данных заболеваний.

В 2013 году контингент пациентов со злокачественными новообразованиями, состоявших на учете в онкологических учреждениях, составил 2,16% всего населения Российской Федерации. При этом среди злокачественных опухолей в нашей стране рак головы и шеи является одной из наиболее распространенных патологий. Заболеваемость раком данной локализации сохраняется неизменно высокой. Так, в 2013 году показатели заболеваемости составили 24,07 на 100 000 мужчин и существенно ниже среди женщин – 4,3 [33; 34; 39]. Среднегодовой темп прироста заболеваемости раком головы

и шеи составил 1,33%. Медиана возрастного распределения больных с впервые установленным диагнозом злокачественных опухолей головы и шеи с 2003 по 2013 год увеличилась с 60,3 до 60,8 лет [33; 34; 39]. При этом показатели запущенности при диагностике злокачественных новообразований (ЗНО) этих локализаций крайне высоки. Более чем у 69% заболевание было выявлено в поздних стадиях (III–IV) [3; 22; 33]. Показатели летальности достигают 40% и более уже на первом году установления диагноза [32].

Гистологические типы опухолей головы и шеи чаще всего представлены различными формами плоскоклеточного рака [5]. Новообразования данной локализации клинически характеризуются нарушениями функции дыхания, потерей голоса, нарушением глотания и могут привести к гибели больного. Характерными особенностями данной патологии являются быстрый инфильтративный

рост с инвазией прилежащих анатомических структур, а также раннее и множественное метастазирование в регионарные лимфатические узлы. Так, на момент первичного обращения за медицинской помощью в специализированное онкологическое учреждение, более чем половина пациентов уже имеют поражение регионарных лимфатических узлов. По сводным литературным данным, при раке гортани этот показатель составляет более 60%, при раке языка – 60–80% в зависимости от пораженного отдела, при раке боковой и задней стенки глотки – 50–60%, мягкого неба – более 40% [2; 11; 21; 31; 36]. При этом билатеральные метастазы встречаются более чем у 20% пациентов, а при раке корня языка этот показатель составляет 40% [14; 19].

Отдаленные метастазы при злокачественных опухолях головы и шеи диагностируются несколько реже, в 7–20% случаев. Чаще всего гематогенное метастазирование при данной патологии происходит в легкие, лимфоузлы средостения, печень и кости [15; 28; 36].

Несмотря на то, что почти все локализации онкологических заболеваний головы и шеи являются "визуальными", исключая заболевания придаточных пазух носа и среднего уха, диагностировать их иногда сложно из-за объективных трудностей. Так, не всегда доступен обзор и пальпаторному обследованию ряд областей полости рта, глотки и гортани, полости носа и носоглотки. Имеются области, выполненные клетчаткой и длительно не деформирующиеся опухолью, развивающейся вследствие этого бессимптомно.

По мнению большинства отечественных и зарубежных авторов, пациенты с плоскоклеточным раком головы и шеи, имеющие опухоли небольших размеров (T1–2N0M0), могут быть излечены при использовании хирургического и/или лучевого методов лечения. Однако, среди впервые выявленных больных более чем в 65% случаев диагностируют местно-распространенные формы заболевания, при которых указанные варианты лечения не эффективны.

Возможности хирургического лечения при местно-распространенных злокачественных опухолях головы и шеи не только весьма ограничены, но и имеют ряд существенных недостатков. Радикальность оперативного лечения находится в непосредственной зависимости от объема хирургического вмешательства. Однако проведение обширной, а иногда и калечащей операции, приводящей к инвалидизации пациента, эстетическим дефектам, социальной дезадаптации, не снижает вероятность loco-регионарного рецидива и гематогенного метастазирования, которая составляет в среднем 30% [8; 17; 36; 38]. Кроме того, существует проблема послеоперационных осложнений и длительного периода реабилитации

пациентов. Коррекция нарушений после хирургических вмешательств сложна, а зачастую и вовсе безуспешна, что приводит к отказам пациентов от оперативного лечения при наличии консервативных вариантов терапии [35; 40]. По этой причине в настоящее время общепринятой тактикой лечения местно-распространенных форм опухолей головы и шеи является химиолучевая терапия (ХЛТ) [37].

В отличие от обширных калечащих оперативных вмешательств, необходимых при большой распространенности злокачественного процесса данной локализации, неминуемо приводящих к инвалидизации больных, ХЛТ не приводит к потере функции голосообразования, глотания и дыхания. Однако многочисленные исследования свидетельствуют об отсутствии единого стандарта и множестве альтернативных комбинаций в ХЛТ опухолей головы и шеи [4]. Сложность и многообразие данной опухолевой патологии служит причиной для поиска новых способов терапии с использованием самых передовых технологий.

В течение последних 30 лет в мировую клиническую практику были внедрены различные методы рентгеноэндоваскулярной диагностики и лечения. В 2015 году исполнилось шесть лет с момента включения нового направления в номенклатуру специальностей специалистов с высшим и послевузовским медицинским и фармацевтическим образованием в сфере здравоохранения Российской Федерации. Спектр заболеваний, при которых успешно используются рентгеноэндоваскулярные вмешательства (РЭВ) стал достаточно широким. Наибольшую известность РЭВ получили благодаря активному их применению кардиологами с целью коррекции ишемии миокарда. Однако РЭВ также исключительно хорошо зарекомендовали себя и в онкологической практике, что привело к необходимости пересмотра некоторых клинических парадигм.

Однако до настоящего времени рентгеноэндоваскулярные вмешательства достаточно редко применялись в терапии опухолей головы и шеи. Это было связано с техническими сложностями катетеризации сосудов, высоким риском неврологических нарушений вследствие вмешательства, высокой токсичностью применяемых химиотерапевтических препаратов [16]. Но с появлением новых ангиографических методик, которые позволяют быстро, высокоселективно и относительно безопасно устанавливать микрокатетеры в кровяное русло, наблюдается тенденция к более широкому применению метода. Очевидным преимуществом регионарной химиотерапии является продолжительность контакта цитостатика с опухолью, которая зависит от скорости кровотока в артерии и времени, за которое вводится препарат; а также одновременное снижение токсического эффекта на здоровые органы и ткани организма в сравнении с систем-

ной полихимиотерапией. Низкая скорость кровотока в капиллярном русле опухоли создает предпосылки для лучшей адсорбции химиопрепаратов клетками и тканями злокачественного новообразования. Кроме того, при внутриартериальном введении цитостатиков наблюдается расширение спектра противоопухолевых возможностей лекарственных веществ. То есть, резистентные злокачественные клетки при системном введении оказываются чувствительными к тем же самым веществам при регионарном введении. Несмотря на достаточное количество публикаций, до сих пор не существует единого мнения о максимально эффективных режимах внутриартериальной инфузии. Таким образом, проведение сравнительной оценки различных режимов химиотерапии представляет большой научно-практический интерес [1].

Регионарная химиотерапия с эмболизацией кровеносных сосудов или без нее может проводиться как одновременно с лучевой терапией, так и последовательно [6; 7; 12; 13; 23; 24; 25; 27; 30]. Могут использоваться два вида артериальных доступов: трансфеморальный и темпоральный, каждый из которых имеет свои преимущества и недостатки [10; 13; 18; 24].

С одной стороны, инфузии в поверхностную височную артерию оптимальны, однако при них возникают технические сложности катетеризации, дислокации и окклюзии катетера, местные воспалительные осложнения [7; 16; 27]. N. Fuwa с соавт. (2000) проводили одновременную лучевую терапию на фоне длительных темпоральных инфузий карбоплатина в язычные и лицевые артерии. Показатели 2-, 3- и 5-летней общей выживаемости были высокими (73%, 63% и 59% соответственно). Однако дислокация и окклюзия катетера из 41 эндоваскулярного вмешательства имела место в 7 и 2 случаях соответственно. Кроме того, терапию ограничивала гематологическая токсичность. Похожие результаты представлены в исследовании D. Tsurutani с соавт. (2007): уровень опухолевого ответа составил 81,5%. Лечение также осложнялось дислокациями (21%), окклюзиями катетера (2%) и местными воспалительными процессами (8%).

С другой стороны, трансфеморальная катетеризация сопровождается меньшим риском осложнений, но имеет высокий процент возникновения неврологической симптоматики.

Для регионарной химиотерапии опухолей головы и шеи чаще всего применяются препараты платины и таксаны. Одновременное проведение регионарной химиотерапии и лучевой терапии сопровождается высокими показателями местной токсичности. Согласно исследованиям K.N. Robbins (2011), высокий уровень опухолевого ответа (80%) и высокие показатели общей и безрецидивной 5-летней выживаемости (38,8% и 53,6% соот-

ветственно) при данной схеме лечения сопровождаются большими рисками развития токсических реакций 4–5 ст. (44–61%).

Последовательное использование регионарной химиотерапии и лучевой терапии обеспечивает меньший процент токсичности, при этом существенно не уступая одномоментному применению в частоте опухолевого ответа. Согласно исследованию A.F. Kovacs с соавт. (2003), у 3 пациентов из 213 больных раком головы и шеи наблюдались парезы лицевого нерва, еще у 4 – кожные некрозы. 3-летняя общая выживаемость составила 65%.

Химиоэмболизация в лечение опухолей головы и шеи используется достаточно редко. Опубликованных работ, касающихся данной темы, немного и выполнены они на небольших группах пациентов. Дозы препаратов, используемых в исследованиях низкие, информации о частоте побочных эффектов недостаточно, результаты лечения в основном представлены частично. Таким образом, объективно судить об эффективности метода при местнораспространенном раке головы и шеи довольно сложно [13; 20; 25; 26].

В исследовании S. Rohde с соавт. (2006) продемонстрировано усиление противоопухолевой эффективности при сочетании регионарной химиотерапии и эмболизации сосудов кристаллической суспензией цисплатина. Определение концентраций цисплатина в опухоли и плазме крови показало, что при химиоэмболизации концентрация цисплатина в опухоли в 5 раз выше, чем при инфузии (180 мкм против 37 мкм соответственно). При этом уровень ответа первичной опухоли составил 73% против 43% соответственно.

Существуют лишь единичные исследования, посвященные влиянию селективности катетеризации сосудов на результаты терапии. По данным T. Nakasato с соавт. (2000), селективная катетеризация была технически неосуществимой у 15 из 49 больных раком полости рта и ротоглотки. Частота локальных рецидивов при селективной катетеризации была меньше, чем при полуселективной (6% против 13%), но статистически значимой разницы в 5-летней выживаемости больных авторы не обнаружили.

Ikushima с соавт. (2007) сообщили о 100%-ной регрессии метастазов в регионарные лимфоузлы при суперселективной инфузии цисплатина в дозе 50 мг/м в комбинации с лучевой терапией больных раком полости рта против 50% при инфузии в наружную сонную артерию с последующей лучевой терапией [9].

Таким образом, регионарная химиоинфузия с/без эмболизации препаратами платины обеспечивают 35–

68% полных ответов, 23–53% – частичных. 5-летняя общая и безрецидивная выживаемость без учета стадии и локализации опухоли составляет 38–50% и 49,8–53,6% соответственно [13; 24; 29].

Подводя итог настоящему обзору, стоит отметить, что несмотря на значительное количество публикаций, посвященных теме рентгеноэндovasкулярных вмешательств в лечении местно-распространенного рака головы и шеи, многие вопросы остаются без ответа.

Возрастающий в последние годы интерес к органосохраняющим способам терапии местно-распространен-

ных опухолей головы и шеи (в том числе к рентгеноэндovasкулярным вмешательствам) открывает возможности для улучшения качества жизни больных без ущерба для общей и безрецидивной выживаемости.

Использование рентгеноэндovasкулярных вмешательств у данной категории даст возможность более рационально планировать их лечение. В связи с этим, исследование проблемы эффективности регионарной химиотерапии и химиоэмболизации ветвей наружной сонной артерии у пациентов с местно-распространенным плоскоклеточным раком головы и шеи представляется перспективной и важной задачей.

ЛИТЕРАТУРА

1. Aoki Y., Ang K.K., Harris J., Garden A.S. et al. Concomitant Boost Radiation Plus Concurrent Cisplatin for Advanced Head and Neck Carcinomas: Radiation Therapy Oncology Group Phase II Trial 99-14 // *J. Clin. Oncol.* – 2001. – V. 23. – № 13. – P. 3008–3015
2. Bernier J., Coens C., Remenar E. et al. Impact on quality of life (QoL) of the addition of docetaxel (T) to neoadjuvant cisplatin plus 5-fluorouracil treatment in patients with locally advanced unresectable squamous cell carcinoma of the head and neck (SCCHN): EORTC study 24971 // *J. Clin. Oncol.* – 2006. – Vol. 24. – P. 285–286
3. Bourhis J. New approaches to enhance chemotherapy in SCCHN // *Ann. Oncol.* – 2005. – Vol. 16. – Suppl. 6. – P. 20–24
4. Busch C., Tribius S., Schafhausen P., Knecht R. The current role of systemic chemotherapy in the primary treatment of head and neck cancer // *Cancer Treatment Reviews* – 2015. – Vol. 41 (3). P.217–221
5. Fortin A., Couture C., Doucet R. et al. Does histologic grade have a role in the management of head and neck cancer? // *J. Clin. Oncol.* – 2001. – Vol. 19. – P. 4107–4116
6. Furutani K., Fuwa N., Kodaira T. et al. Continuous selective intraarterial chemotherapy in combination with irradiation for locally advanced cancer of the tongue and tongue base // *Oral. Oncol.* – 2002. – Vol. 38. – P. 145–152
7. Fuwa N., Kodaira T., Furutani K. et al. Intra-arterial chemoradiotherapy for locally advanced oral cavity cancer: Analysis of therapeutic results in 134 cases // *Br. J. Cancer.* – 2008. – Vol. 98. – P. 1039–1045
8. Gourin C.G., Johnson J.T. Surgical treatment of squamous cell carcinoma of the base of tongue // *Head Neck.* – 2001. – Vol. 23. – P. 653–660
9. Ikushima I., Kogori Y., Ishii A. et al. Superselective arterial infusion for squamous cell carcinomas of oral cavity: Histopathologic effects on metastasis neck lymph nodes // *Eur. Arch. Otorhinolaryngol.* – 2007. – Vol. 3. – P. 269–275
10. Kerber C.W., Wong W.H., Howell S.B. et al. An organ-preserving selective arterial chemotherapy strategy for head and neck cancer // *Am. J. Neuroradiol.* – 1998. – Vol. 19. – P. 935–941
11. Kim K.B., Khuri F.R., Shin D.M. Recent advances in the management of squamous cell carcinoma of the head and neck // *Expert Rev. Anticancer Ther.* – 2001. – Vol. 1. – P. 100–110
12. Kitagawa Y., Nishizawa S., Sano K. et al. Prospective comparison of 18F-FDG PET with conventional imaging modalities (MRI, CT, and 67Ga scintigraphy) in assessment of combined intra-arterial chemotherapy and radiotherapy for head and neck carcinoma // *J. Nucl. Med.* – 2003. – Vol. 44. – P. 198–206
13. Kovacs A.F. Chemoembolization using cisplatin crystal as neoadjuvant treatment of oral cancer // *Cancer Biother. Radiopharm.* – 2005. – Vol. 20. – P. 267–279
14. Lefebvre J.L., Lantigau E., Kara A. et al. Oral cavity, pharynx and larynx cancer // *Prognostic factors in cancer (2nd ed.)* / Gospodarowicz M.K. (editor). – New York: John Wiley and sons, 2001. – P. 151–166
15. Licitra L., Locati L.D. Head and neck // *Ann. Oncol.* – 2004. – Vol. 15. – Suppl. 4. – P. 267–273
16. Molinary R., Chiesa F., Cantu G. et al. Prognostic factors in cancer of the oral cavity and anterior oropharynx treated with preliminary neoadjuvant intraarterial chemotherapy followed by surgery // In: Eckardt A. (ed): *Intra-arterial chemotherapy in Head and Neck Cancer – Current Result and Future Perspectives.* – Reinbek: Einhorn-PressVerlag. – 1999. – P. 148–161
17. Mydlarz W., Chan J., Richmon J. The role of surgery for HPV-associated head and neck cancer // *Oral Oncology.* – 2015. – Vol. 51. – P.305–313
18. Nakasato T., Katoh K., Sone M. et al. Superselective continuous arterial infusion chemotherapy through the superficial temporal artery for oral cavity tumors // *Am. J. Neuroradiol.* – 2000. – Vol. 21. – P. 1917–1922
19. Nieder C., Lordick F. Combinations of platinum compounds and ionizing radiation // *Multimodal concepts for integration of cytotoxic drugs.* Ed. Brady L.W. et al. Springer, Heidelberg. – 2006. – P. 93–101
20. Okamoto Y., Konno A., Togawa K. et al. Microcapsule chemoembolization for head and neck cancer // *Eur. Arch. Oto-Rhino-Laryngol.* – 1985. – Vol. 242. – P. 105–111

21. Pivot X., Poissonnet G., Dassonville O. et al. Analysis of overall survival clinical prognostic factors for patients with locally recurrent or metastatic head and neck squamous cell carcinoma // *Oncology*. – 2001. – Vol. 61. – P. 197–204
22. Posner M. R. Evolving strategies combined-modality therapy for locally advanced head and neck cancer // *Oncologist*. – 2007. – Vol. 12. – P. 967–977
23. Rasch C., Hauptmann M., Schornagel J. et al. Intra-arterial versus intravenous chemoradiation for advanced head and neck cancer: Results of a randomized phase 3 trial // *Cancer*. – 2010. – Vol. 116 – P. 2159–2165
24. Robbins K. T., Howell S. B. Reply to Intra-arterial chemotherapy for head and neck cancer: Is there a verdict? // *Cancer*. – 2011 – Vol. 117 – P. 874–875
25. Rohde S., Turowski B., Berkefeld J. et al. Clinical and histopathological results after local chemoembolization of oral and oropharyngeal carcinoma – comparison with intra-arterial chemoperfusion in Germany // *RoFo*. – 2006. – V. 178. – P. 978–986
26. Tomura N., Kato K., Hirano H. et al. Chemoembolization of maxillary tumors via the superficial temporal artery using a coaxial catheter system // *Radiat. Med.* – 1998. – Vol. 16. – P. 157–160
27. Tsurumara D., Kuroiwa T., Yabuuchi H. et al. Efficacy of intra-arterial infusion chemotherapy for head and neck cancer using coaxial catheter technique: Initial experience // *Cardiovasc. Intervent. Radiol.* – 2007. – Vol. 30. – P. 207–211
28. Vermorken J.B. Medical treatment in head and neck // *Ann. Oncol.* – 2005. – Vol. 16. – Suppl. 2. – P. 258–264
29. Wilson W.R., Siegel R.S., Harisiadis L.A. et al. High-dose intra-arterial cisplatin therapy followed by radiation therapy for advanced squamous cell carcinoma of the head and neck // *Arch. Otolaryngol. Head Neck Surg.* – 2001. – Vol. 127. – P. 809–812
30. Yamashita Y., Goto M., Katsuki T. Chemotherapy by superselective intra-arterial infusion of nedaplatin combined with radiotherapy for oral cancer // *Gan to Kagaku Ryoho*. – 2002. – Vol. 29. – P. 905–909
31. Алиева С.Б. Химиолучевая терапия больных с местнораспространенным плоскоклеточным раком головы и шеи // "Практическая онкология", ГУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН, Москва Т. 9, № 1 – 2008, С. 27–30
32. Грецова Н.В., Петрова Г.В., Старинский В.В., Харченко В.В. Состояние диагностики злокачественных новообразований в России в 2008 году // *Материалы VII съезда онкологов России*. – 2009. – С. 32–33
33. Давыдов М.И., Аксель Е.М. Статистика злокачественных новообразований в России и странах СНГ в 2005 г. // *Вестник Российского онкологического научного центра имени Н.Н. Блохина*. – 2007. – Т. 18 (приложение 1).
34. Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В.; Злокачественные новообразования в России в 2013 году (заболеваемость и смертность): МНИОИ им. П.А. Герцена филиал ФГБУ "ФМИЦ им. П.А. Герцена" Минздрава России. 2015, 250 с.
35. Кропотов М.А., Соболевский В.А. Сегментарная резекция нижней челюсти с одномоментной реконструкцией у больных злокачественными новообразованиями полости рта // *Современная онкология*. – 2006. – Т. 8. – № 3. – С. 12–21
36. Матякин Е.Г., Паршикова СМ. Прогностическое значение некоторых клинических и морфологических признаков регионарных метастазов рака языка // *Вест. ВОНЦ АМН СССР*. – 1990. – № 2. – С. 33–35
37. Сокурено, В.П. Рентгеноэндovasкулярные вмешательства в комбинированном лечении опухолей головы и шеи: обзор литературы // *Вопросы онкологии*. – 2009. – Т. 5. – № 2. – С. 136–142
38. Танеева А.Ш., Матякин Е.Г., Азизян Р.И. с соавт. Комбинированные реконструктивные операции при распространенных опухолях орофарингеальной зоны // *Современная онкология*. – 2002. – Т. 4. – № 3. – С. 124–126
39. Чиссов В.И., Давыдов М.И. Онкология. Национальное руководство. Краткое издание – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2013, 576с.
40. Чучков В.М., Матякин Е.Г., Азизян Р.И. с соавт. Ортопедическая реабилитация онкологических больных с дефектами верхней челюсти // *Современная онкология*. – 2006. – Т. 8. – № 3. – С. 28–34

© Ю.С. Константинова, Е.Ю. Устинова, А.Н. Редькин, (konstantinova_ys@list.ru), Журнал «Современная наука: актуальные проблемы теории и практики».

