

Обзор возможностей регионарной интраартериальной химиотерапии в лечении плоскоклеточного рака полости носа и придаточных пазух

А.М. Мудунов, М.Н. Нариманов, Д.А. Сафаров, Б.И. Долгушин, А.А. Ахундов, И.А. Трофимов

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России;
Россия, 115478 Москва, Каширское шоссе, 24

Контакты: Али Мурадович Мудунов ali.mudunov@inbox.ru

В обзоре освещены возможности комбинированной терапии в лечении местно-распространенного плоскоклеточного рака полости носа и придаточных пазух, сопоставлены частота и характер побочных эффектов при различных ее вариантах, оценена эффективность интраартериальной химиотерапии в сравнении с другими методами.

Комбинированное лечение с использованием системной химиотерапии позволяет не проводить массивных хирургических операций, но не улучшает отдаленных результатов лечения. Регионарная интраартериальная химиотерапия имеет ряд преимуществ: улучшает ответ опухоли на лечение, отдаленные результаты, а также расширяет возможности органосохраняющего лечения и, соответственно, повышает качество жизни пациентов. Еще одним ее преимуществом является параллельное использование детоксикатора, что исключает токсическое воздействие, присущее системной химиотерапии. Внедрение этой технологии в широкую клиническую практику ограничено необходимостью специального оборудования для интервенционной радиологии и, как следствие, увеличенной стоимостью лечения. Однако высокая эффективность этой методики в будущем, вероятно, приведет к активному внедрению ее в клиническую практику.

Ключевые слова: плоскоклеточный рак полости носа и придаточных пазух, системная химиотерапия, интраартериальная химиотерапия, отдаленные результаты, выживаемость

Для цитирования: Мудунов А.М., Нариманов М.Н., Сафаров Д.А. и др. Обзор возможностей регионарной интраартериальной химиотерапии в лечении плоскоклеточного рака полости носа и придаточных пазух. Опухоли головы и шеи 2018;8(1):56–61.

DOI: 10.17650/2222-1468-2018-8-1-56-61

Review of the possibilities of regional intra-arterial chemotherapy in the treatment of squamous cell carcinoma of the nasal cavity and paranasal sinuses

A.M. Mudunov, M.N. Narimanov, D.A. Safarov, B.I. Dolgushin, A.A. Akhundov, I.A. Trofimov

N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia;
24 Kashirskoe Shosse, Moscow 115478, Russia

In this literary review analyzed the possibilities of combination therapy in the treatment of locally advanced squamous cell carcinoma of the nasal cavity and paranasal sinuses, compares the frequency and nature of side effects in its different variants, assessed the effectiveness of intra-arterial chemotherapy in comparison with other methods.

Combined treatment with the use of systemic chemotherapy allows not carry out massive surgical operations, but does not improve the long-term results of treatment. Regional intra-arterial chemotherapy has a number of advantages: improves the tumor response to treatment, long-term results, as well as expands the possibilities of organ-preserving treatment performance and, accordingly, improves the quality of life of patients. Another advantage is the possibility of a parallel use of detoxifier, which excludes the toxic effect, which is inherent in systemic chemotherapy. The implementation of this technology in a wide clinical practice is limited by the need for special equipment for interventional radiology and, consequently, the increased cost of treatment. However, the high efficiency of this method in the future is likely to lead to its active implementation in clinical practice.

Key words: squamous cell carcinoma of the nasal cavity and paranasal sinuses, systemic chemotherapy, intra-arterial chemotherapy, long-term results, survival

For citation: Mudunov A.M., Narimanov M.N., Safarov D.A. et al. Review of the possibilities of regional intra-arterial chemotherapy in the treatment of squamous cell carcinoma of the nasal cavity and paranasal sinuses. Opuholi golovy i shei = Head and Neck Tumors 2018;8(1):56–61.

Введение

Рак слизистой оболочки полости носа и придаточных пазух (ПНПП) составляет 3 % всех случаев опухолей головы и шеи [1]. Несмотря на значительный прогресс в лечении опухолей данной локализации, общая 5-летняя выживаемость пациентов существенно не изменилась за последние 20 лет и составляет примерно 45–50 % [2].

Комбинированная терапия

Долгое время «золотым стандартом» в терапии местно-распространенного плоскоклеточного рака слизистой оболочки ПНПП было хирургическое лечение — различные варианты оперативных вмешательств с последующей лучевой терапией. Такое лечение часто приводило к выраженным функциональным и эстетическим нарушениям. Уровень 5-летней выживаемости при данном подходе не превышал 50 % [3].

Одним из факторов, ухудшающих прогноз при данном заболевании, является инвазия опухоли в орбиту. При попадании тканей орбиты в поле облучения часто наблюдаются серьезные побочные эффекты лучевой терапии, вплоть до полной потери зрения. Так, в исследовании I.J. Bristol и соавт. показано, что из 90 пациентов, у которых в поле послеоперационного облучения входила область орбиты, у 28 % отмечались побочные эффекты III–IV степени выраженности в виде кератитов, нарушений подвижности глазного яблока, ретинопатии, которые в 9 % случаев приводили к полной потере зрения [4].

После появления в начале 1980-х годов неоадьювантной химиотерапии (ХТ) с применением препаратов платины данная схема стала широко применяться и в лечении распространенных форм плоскоклеточного рака головы и шеи. В нескольких рандомизированных исследованиях установлена эффективность такой схемы лечения [5, 6]. В последующем была изучена эффективность индукционной ХТ с включением таксанов [7, 8]. Одно из крупных исследований в этой области, проведенное в Гетеборгском университете (Швеция), показало, что лечение местно-распространенного плоскоклеточного рака ПНПП с применением предоперационной химиолучевой терапии позволяет достичь 54 % общей 5-летней выживаемости, однако токсичность значительно увеличивалась: 20 % пациентов нуждались в энтеральной или парентеральной питательной поддержке, у 9 % отмечались явления фебрильной нейтропении, у 4 % — подозрение на токсическое поражение сердца от фторурацила. Один пациент умер от почечной недостаточности и перфорации желудочно-кишечного тракта в течение 1-го курса полихимиотерапии (ПХТ), и еще 1 пациент умер от инфаркта миокарда после завершения лучевой терапии [3].

Проведение химиолучевого лечения на 1-м этапе позволяет достичь выраженного противоопухолевого

эффекта и избежать оперативного вмешательства. Показатели выживаемости при этом сопоставимы с таковыми при комбинированном лечении с использованием хирургических методов. Так, в исследовании, проведенном в Медицинском колледже Университета Ульсана (Южная Корея) сравнивали эффективность хирургического лечения с последующей лучевой терапией и консервативного лечения в виде самостоятельной химиолучевой терапии при местно-распространенном плоскоклеточном раке ПНПП. Общая 5-летняя выживаемость пациентов в 2 группах не различалась, однако в группе консервативного лечения часто удавалось сохранить глазное яблоко. В то же время в данной группе отмечались более выраженные побочные эффекты в виде мукозитов (у 20 %) и гематологической токсичности III степени (у 33 %) [9].

Схожие результаты были продемонстрированы в исследовании С.У. Оск и соавт., в которое были включены пациенты с плоскоклеточным раком ПНПП с распространением в орбиту. По результатам исследования экзентерация орбиты была выполнена только у 18 % пациентов с первичной T4a–b стадией заболевания. Другими словами, данный подход повышает органосохранность лечения, но имеет побочные эффекты, связанные преимущественно с потерей зрения и ухудшающие качество жизни пациентов [1].

В настоящее время продолжают поиски альтернативных вариантов лечения плоскоклеточного рака ПНПП, которые позволили бы решить сразу несколько задач: улучшить выживаемость, снизить токсичность химиолучевого лечения, обеспечить возможность применения высокоактивного лечения у пациентов с соматическими заболеваниями. В последнее десятилетие появился ряд работ, демонстрирующих преимущество регионарной интраартериальной ХТ у данной группы пациентов.

Интраартериальная химиотерапия

Методика интраартериальной ХТ предполагает введение высоких доз химиопрепаратов через микрокатетер, установленный в сосуд, питающий опухоль, что позволяет достичь высоких концентраций химиопрепарата непосредственно в опухолевой ткани при отсутствии воздействия на организм в целом. Такой подход обоснован, так как частота отдаленных метастазов при опухолях данной локализации не превышает 10 % [10], а значит, нет необходимости в системном действии химиопрепаратов.

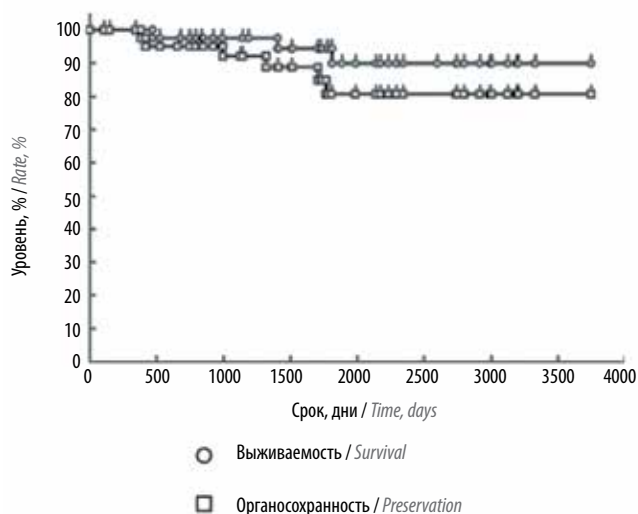
Первая работа, посвященная оценке эффективности интраартериальной ПХТ, была выполнена еще в 1965 г. в Институте Гюстава Русси во Франции. Авторы сравнивали эффективность лучевой терапии в монорежиме и в комбинации с интраартериальной ХТ при раке слизистой оболочки полости рта и ротоглотки [11].

В 2000 г. были представлены результаты крупного исследования RADPLAT, проведенного в Университете Теннесси (Мемфис, США) с 1993 по 1998 г. В исследование были включены 213 пациентов с III и IV стадиями плоскоклеточного рака головы и шеи. У 196 (92 %) пациентов первичная опухоль классифицировалась как T3–4, примерно у 1/3 пациентов процесс был нерезектабельным ввиду инвазии в основание черепа, прорастания в сонную артерию, предпозвоночные мышцы и фасцию. Проводилась лучевая терапия по радикальной схеме (суммарная очаговая доза 68–72 Гр), в 1, 8, 15, 22-й дни которой вводился цисплатин в дозе 150 мг/м² интраартериально. Полный клинический ответ зарегистрирован у 171 (80 %) пациента. Безрецидивная и общая 5-летняя выживаемость составила соответственно 53,6 и 38,8 %. В то же время у 41 % пациентов отмечена токсичность III–IV степени преимущественно гематологического характера, а также различные варианты сердечно-сосудистых и неврологических нарушений, связанных, вероятно, с имеющимися на тот момент недостатками техники внутрисосудистых вмешательств [12].

Современные возможности интервенционной радиологии позволяют выполнить суперселективную катетеризацию питающих опухоль сосудов и таким образом добиться еще более высоких концентраций химиопрепарата в опухоли наряду с меньшей травматизацией расположенных рядом сосудов, органов и тканей. Эти факторы обусловили рост интереса к данной проблеме в последнее десятилетие. Так, исследователи из Клиники Майо (Миннесота, США) проанализировали результаты лечения 19 пациентов с плоскоклеточным раком головы и шеи различной локализации T3 и T4N0–N3M0, получавших лечение по протоколу RADPLAT. Общая выживаемость через 2 года после окончания лечения составила 89,2 %. У 84 % пациентов после окончания лечения зарегистрирован полный эффект [13].

Ученые из Медицинского колледжа Университета Флориды (США) проанализировали результаты лечения 35 пациентов с III–IV стадией плоскоклеточного рака головы и шеи по схеме RADPLAT. Общая и безрецидивная 4-летняя выживаемость для данной группы больных составила 57 и 65 % соответственно [14].

Большой интерес представляет исследование, выполненное с 1999 по 2010 г. в Университете Хоккайдо (Япония), в которое были включены 54 пациента с плоскоклеточным раком слизистой оболочки верхнечелюстной пазухи T2–4: T3 у 14 (25,9 %) пациентов, T4a – у 27 (50 %) и T4b – у 12 (22,2 %). Лечение также проводилось по схеме RADPLAT. Безрецидивная 5-летняя выживаемость при T4a и T4b составила 62,5 и 59,7 %, а общая 5-летняя выживаемость – 66,8 и 57,1 % соответственно. Токсичность лечения была преимущественно гематологической и проявлялась



Уровень выживаемости после суперселективной интраартериальной химиотерапии при раке языка (адаптировано из [16]). Средний период наблюдения 1779 дней (110–3752), или 59,3 мес

The survival rate after superselective intra-arterial chemotherapy in cancer of the tongue (adapted from [16]). Median follow-up period 1779 days (110–3752) or 59.3 month

в виде лейкопении III степени (у 34 %) и мукозитов III степени (у 28 %) [15].

В дальнейшем с целью увеличения выживаемости были предприняты попытки проведения интраартериальной химиотерапии с использованием нескольких препаратов. Одна из них осуществлена в Университете Нихон (Токио, Япония). В исследование были включены 45 пациентов с плоскоклеточным раком языка T2–4: T3 – у 28 (62 %) пациентов, T4a – у 7 (16 %), T4b – у 1 (2 %). Авторы определяли уровень частичного и полного ответа опухоли после интраартериального введения доцетаксела (60 мг/м²) и цисплатина (60 мг/м²) в 1-й день на фоне детоксикации тиосульфатом натрия (9 г/м² внутривенно струйно) с последующим непрерывным системным введением 5-фторурацила (750 мг/м²) со 2-го по 6-й день. В 95,6 % случаев зарегистрирован полный клинический ответ. Ожидаемый уровень 5-летней выживаемости по истечении медианы периода наблюдения (более 4 лет) составил 89,8 % [16] (см. рисунок).

Наиболее выраженные побочные эффекты регистрировались в виде гематологических нарушений, а также эпителиитов различной степени выраженности, что также вписывается в концепцию регионарной ПХТ (см. таблицу).

Важным условием успеха терапии является создание в питающем опухоль сосуде высоких концентраций химиопрепарата, так как известен дозозависимый эффект большинства химиопрепаратов, используемых при плоскоклеточном раке головы и шеи. В рассмотренных выше исследованиях было показано, что применение ПХТ в режиме интраартериального введения

Уровень токсичности при применении интраартериальной химиотерапии (адаптировано из [16]), %

The level of toxicity after superselective intra-arterial chemotherapy (adapted from [16]), %

Побочный эффект Side effect	I степень I degree	II степень II degree	III степень III degree	IV степень IV degree
Анемия Anemia	33	24	9	—
Лейкопения Leukopenia	20	40	20	4,5
Нейтропения Neutropenia	20	40	18	6,5
Тромбоцитопения Thrombocytopenia	6,5	4	—	—
Печеночная недостаточность Hepatic insufficiency	29	22	4	—
Тошнота, рвота Nausea, vomiting	15,5	4	—	—
Алопеция Alopecia	4	91	—	—
Мукозиты Mucositis	22	27	40	—
Дерматиты Dermatitises	9	9	31	—

достоверно усиливает ответ опухоли на лечение. Последние работы в этом направлении продемонстрировали значительное улучшение отдаленных результатов и органосохраняющий эффект, улучшение качества жизни пациентов в сравнении с системной химиотерапией.

Еще одним преимуществом регионарной интраартериальной химиотерапии является возможность параллельного использования детоксикатора, что исключает токсическое воздействие, присущее системной ХТ с применением препаратов платины. Данное обстоятельство играет очень важную роль при выборе тактики лечения у пожилых больных и у пациентов с соматическими заболеваниями, особенно с нарушениями функции почек, сердечно-сосудистой системы, которые нередко не позволяют назначить системную ХТ.

Факторами, ограничивающими внедрение регионарной интраартериальной ХТ в широкую клиническую практику, являются: высокая технологичность, необходимость специального оборудования для интервенционной радиологии и, как следствие, увеличение стоимости лечения. Однако высокая эффективность этой методики в будущем, вероятно, приведет к активному внедрению ее в клиническую практику.

Заключение

Применение различных вариантов комбинированного лечения с использованием системной ХТ позволяет в ряде случаев не проводить массивных хирургических операций при распространенном плоскоклеточном раке ПНПП и сохранить глазное яблоко. Однако такой подход не приводит к улучшению органосохранности, в связи с чем в настоящий момент ведется множество исследований альтернативных методов лечения данной патологии, в частности регионарной интраартериальной ХТ.

По результатам анализа научных данных можно сделать вывод, что регионарная интраартериальная ХТ имеет ряд преимуществ перед системной: улучшает частичный и полный ответ опухоли на лечение, отдаленные результаты лечения, снижает токсичность ПХТ за счет отсутствия системного воздействия химиопрепаратов, а также расширяет возможности органосохраняющего лечения и, соответственно, повышает качество жизни пациентов.

Таким образом, регионарная интраартериальная ХТ является перспективным методом лечения при плоскоклеточном раке головы и шеи, имеет большую практическую значимость и требует дальнейшего изучения.

Л И Т Е Р А Т У Р А / R E F E R E N C E S

- Ock C.Y., Keam B., Kim T.M. et al. Induction chemotherapy in head and neck squamous cell carcinoma of the paranasal sinus and nasal cavity: a role in organ preservation. *Korean J Intern Med* 2016;31(3):570–8. DOI: 10.3904/kjim.2015.020.
- Reyes-Gibby C.C., Anderson K.O., Merriam K.W. et al. Survival patterns in squamous cell carcinoma of the head and neck: pain as an independent prognostic factor for survival. *J Pain* 2014;15(10):1015–22. DOI: 10.1016/j.jpain.2014.07.003.
- Fernström E., Nyman J., Hammerlid E. et al. Results of preoperative chemoradiotherapy for patients with advanced cancer of the nasal cavity and paranasal sinuses. *Acta Otolaryngol* 2017;137(12):1292–300. DOI: 10.1080/00016489.2017.1357081.
- Bristol I.J., Ahamad A., Garden A.S. et al. Postoperative radiotherapy for maxillary sinus cancer: long-term outcomes and toxicities of treatment. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007;68(3):719–30. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2007.01.032.
- Dimery I.W., Hong W.K. Overview of combined modality therapies for head and neck cancer. *J Natl Cancer Inst* 1993;85(2):95–111. DOI: 10.1093/jnci/85.2.95.
- International Nasopharynx Cancer Study Group. Preliminary results of randomized trial comparing neoadjuvant chemotherapy (cisplatin, epirubicin, bleomycin) plus radiotherapy vs. radiotherapy alone in stage IV (>N2, M0) undifferentiated nasopharyngeal carcinoma: a positive effect on progression-free survival. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1996;35(3):463–9. PMID: 8655368.
- Sanders I.W., Haslet K., Correa P. et al. Sequential TPF chemotherapy followed by concurrent chemoradiotherapy in locally advanced head and neck cancer – a retrospective analysis of toxicity and outcomes. *Scottish Med J* 2014;59(1):50–5. DOI: 10.1177/0036933013518153.
- Lorch J.H., Goloubeva O., Haddad R.I. et al. Induction chemotherapy with cisplatin and fluorouracil alone or in combination with docetaxel in locally advanced squamous-cell cancer of the head and neck: long-term results of the TAX 324 randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2011;12(2):153–9. DOI: 10.1016/S1470-2045(10)70279-5.
- Kim J.H., Lee Y.S., Chung Y.-S. et al. Treatment outcomes of concurrent chemoradiotherapy for locally advanced sinonasal squamous cell carcinoma: A single-institution study. *Acta Otolaryngol* 2015;135(11):1189–95. DOI: 10.3109/00016489.2015.1061697.
- Garavello W., Ciardo A., Spreafico R., Gaini R.M. Risk factors for distant metastases in head and neck squamous cell carcinoma. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2006;132(7):762–6. DOI: 10.1001/archotol.132.7.762.
- Richard J.M., Sancho H., Lepintre Y. et al. Intra-arterial methotrexate chemotherapy and telecobalt therapy in cancer of the oral cavity and oropharynx. *Cancer* 1974;34:491–6.
- Robbins K.T., Kumar P., Wong F.C. et al. Targeted chemoradiation for advanced head and neck cancer: analysis of 213 patients. *Head Neck* 2000;22(7):687–93. PMID: 11002324.
- Foot R.L., Kasperbauer J.L., Okuno S.H. et al. A pilot study of high-dose intraarterial cisplatin chemotherapy with concomitant accelerated radiotherapy for patients with previously untreated T4 and selected patients with T3N0–N3M0 squamous cell carcinoma of the upper aerodigestive tract. *Cancer* 2005;103(3):559–68. DOI: 10.1002/cncr.20803.
- Rabbani A., Hinerman R.W., Schmal-fuss I.M. et al. Radiotherapy and concomitant intraarterial cisplatin (RADPLAT) for advanced squamous cell carcinomas of the head and neck. *Am J Clin Oncol* 2007;30(3):283–6. DOI: 10.1097/01.coc.0000258118.38177.74.
- Homma A., Sakashita T., Yoshida D. et al. Superselective intra-arterial cisplatin infusion and concomitant radiotherapy for maxillary sinus cancer. *Br J Cancer* 2013;109:2980–6. DOI: 10.1038/bjc.2013.663.
- Furusaka T., Asakawa T., Tanaka A., Ikeda M. Efficacy of multidrug superselective intra-arterial chemotherapy (docetaxel, cisplatin, and 5-fluorouracil) using the Seldinger technique for tongue cancer. *Acta Otolaryngol* 2012;132(10):1108–14. DOI: 10.3109/00016489.2012.684702.
- Namon A.J., Panje W.R. Controversy in the management of tumors of the nasal cavity and paranasal sinuses. In: Comprehensive Management of Head and Neck Tumors. 2nd ed. Eds.: S.E. Thawley, W.R. Panje, J.G. Batsakis et al. Philadelphia: WB Saunders, 1999.

Вклад авторов

А.М. Мудунов: получение данных для анализа;
 М.Н. Нариманов: получение данных для анализа;
 Д.А. Сафаров: анализ полученных данных;
 Б.И. Долгушин: экспертная оценка, статистический анализ;
 А.А. Ахундов: обзор публикаций по теме статьи;
 И.А. Трофимов: написание текста статьи.

Authors' contributions

A.M. Mudunov: obtaining data for analysis;
 M.N. Narimanov: obtaining data for analysis;
 D.A. Safarov: analysis of the obtained data;
 B.I. Dolgushin: expert review, statistical analysis;
 A.A. Akhundov: reviewing of publications of the article's theme;
 I.A. Trofimov: article writing.

ORCID авторов

А.М. Мудунов: <https://orcid.org/0000-0002-0918-3857>
 М.Н. Нариманов: <https://orcid.org/0000-0003-1806-8401>
 Д.А. Сафаров: <https://orcid.org/0000-0003-2793-5597>

Б.И. Долгушин: <https://orcid.org/0000-0001-7185-7165>

А.А. Ахундов: <https://orcid.org/0000-0002-9543-990X>

И.А. Трофимов: <https://orcid.org/0000-0002-5800-8684>

ORCID of authors

A.M. Mudunov: <https://orcid.org/0000-0002-0918-3857>

M.N. Narimanov: <https://orcid.org/0000-0003-1806-8401>

D.A. Safarov: <https://orcid.org/0000-0003-2793-5597>

B.I. Dolgushin: <https://orcid.org/0000-0001-7185-7165>

A.A. Akhundov: <https://orcid.org/0000-0002-9543-990X>

I.A. Trofimov: <https://orcid.org/0000-0002-5800-8684>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Financing. The study was performed without external funding.

Статья поступила: 19.12.17. **Принята к публикации:** 22.03.18

Article received: 19.12.17. **Accepted for publication:** 22.03.18