

DOI: 10.17650/2222-1468-2021-11-1-41-50



Результаты консервативного лечения местно-распространенного плоскоклеточного рака гортани с применением внутриартериальной регионарной полихимиотерапии

Д.А. Сафаров¹, А.М. Мудунов², Б.И. Долгушин¹, А.А. Ахундов¹, И.А. Задеренко¹, Д.А. Пешко¹

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России; Россия, 115478 Москва, Каширское шоссе, 24;

²Клинический госпиталь «Лапино»; Россия, Московская область, Одинцовский городской округ, 143081 д. Лапино, 1-е Успенское шоссе, 111;

Контакты: Давид Афатдинович Сафаров SafarowD@mail.ru

Цель исследования. Оценить результаты органосохраняющего лечения местно-распространенного плоскоклеточного рака гортани.

Материалы и методы. Проведен анализ данных 28 больных местно-распространенным плоскоклеточным раком гортани (III–IV стадии), получавших лечение в ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России с 2017 по 2020 г. На 1-м этапе проводились 2–3 курса комбинированной индукционной полихимиотерапии по схеме DCF с интервалом в 21 день (доцетаксел 60 мг/м², цисплатин 60 мг/м² внутриартериально болюсно на фоне детоксикации тиосульфатом натрия, 5-фторурацил 1000 мг/м²/сут в виде 96-часовой внутривенной инфузии). На 2-м этапе проведен курс дистанционной лучевой терапии (60–70 Гр, 2 Гр в сутки 5 раз в неделю) в монорежиме в случае достижения полного клинического ответа после химиотерапии либо на фоне регионарного введения цисплатина (60 мг/м² 1 раз в 3 нед) в тех случаях, когда после индукционного этапа лечения не достигнут полный клинический ответ.

Результаты. У 20 (71,5 %) пациентов отмечен полный клинический ответ после индукционного этапа лечения, у 7 (25 %) пациентов – частичный ответ. Стабилизация опухоли зарегистрирована у 1 (3,5 %), 2-летняя общая выживаемость составила 95,8 ± 4,1 %, выживаемость без прогрессирования – 90,1 ± 6,8 %.

Заключение. Предложенная в нашем исследовании тактика органосохранного лечения при раке гортани III–IV стадии с заменой системной химиотерапии на регионарную внутриартериальную перед проведением лучевой терапии является высокоэффективной как с точки зрения непосредственного противоопухолевого эффекта, так и с точки зрения безрецидивной и общей выживаемости.

Ключевые слова: рак гортани, регионарная химиотерапия, интраартериальная химиотерапия, химиолучевое лечение рака гортани, опухоли головы и шеи

Для цитирования: Сафаров Д.А., Мудунов А.М., Долгушин Б.И. и др. Результаты консервативного лечения местно-распространенного плоскоклеточного рака гортани с применением внутриартериальной регионарной полихимиотерапии. Опухоли головы и шеи 2021;11(1):41–50.

Results of conservative treatment of locally advanced larynx squamous cell carcinoma using intraarterial regional polychemotherapy

D.A. Safarov¹, A.M. Mudunov², B.I. Dolgushin¹, A.A. Akhundov¹, I.A. Zaderenko¹, D.A. Peshko¹

¹N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology of the Ministry of Health of Russia; 24 Kashirskoe Sh., Moscow 115478, Russia;

²“Lapino” Clinical Hospital; 111 1st Uspenskoe Sh., Lapino 143081, Odintsovo city district, Moscow region, Russia

Contacts: David Afatdinovich Safarov SafarowD@mail.ru

The study objective is to evaluate the results of organ-preserving treatment of locally advanced larynx squamous cell carcinoma.

Materials and methods. Analysis of 28 patients with locally advanced larynx squamous cell carcinoma (stages III–IV) who underwent treatment at the N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology of the Ministry of Health of Russia between 2017 and 2020 was performed. At the first stage, 2–3 courses of combined inductive polychemotherapy per the DCF scheme with 21-day interval were performed (docetaxel 60 mg/m², cisplatin 60 mg/m² intra-arterially bolus with detoxication with sodium thiosulfate, 5-fluorouracil 1000 mg/m²/day as 96-hour infusion). The second stage included external beam radiotherapy (60–70 Gy, 2 Gy per day 5 days a week) as monotreatment if complete clinical response after chemotherapy was achieved or with regional administration of cisplatin (60 mg/m² once per 3 weeks) if after inductive stage full clinical response wasn't observed.

Results. In 20 (71.5 %) patients, complete clinical response was observed after inductive treatment; in 7 (25 %) patients, partial response was observed. Tumor stabilization was detected in 1 (3.5 %) patient. Two-year overall survival was 95.8 ± 4.1 %, progression-free survival was 90.1 ± 6.8 %.

Conclusion. The proposed strategy of organ-preserving treatment of stage III–IV larynx cancer with substitution of systemic chemotherapy with regional intraarterial chemotherapy prior to radiotherapy is highly effective from the point of view of direct anti-tumor effect and recurrence-free and overall survival.

Key words: larynx cancer, regional chemotherapy, intraarterial chemotherapy, chemoradiation treatment of larynx cancer, head and neck tumors

For citation: Safarov D.A., Mudrykh A.M., Dolgushin B.I. et al. Results of conservative treatment of locally advanced larynx squamous cell carcinoma using intraarterial regional polychemotherapy. *Opukholi golovy i shei* = Head and Neck Tumors 2021;11(1):41–50. (In Russ.).

Введение

Рак гортани является актуальной социальной проблемой. На сегодняшний день заболеваемость раком гортани в мире оценивается в 2,76 случая в год на 100 тыс. человек, при этом смертность составляет 1,66 на 100 тыс. жителей в год. За последние 30 лет заболеваемость увеличилась на 12 %, в то время как смертность снизилась примерно на 5 %, что говорит об отрицательной динамике показателей данной нозологической группы. Уровень заболеваемости и смертности выше в Европе и ниже в Африке, но соотношение между смертностью и заболеваемостью наиболее неблагоприятно в Африке [1–3].

Стандартизованный показатель заболеваемости раком гортани в России в 2015 г. среди мужчин составил 6,69 на 100 тыс. населения, среди женщин 0,33 на 100 тыс. населения, причем в 60 % случаев диагноз устанавливается лишь на III–IV стадиях, что обуславливает неблагоприятный прогноз для данной группы пациентов. Показатели смертности у пациентов со злокачественными опухолями гортани в России — 4,01 и 0,18 на 100 тыс. человек для мужчин и женщин соответственно. Согласно статистическим исследованиям, за последние 10 лет заболеваемость раком гортани в России увеличилась на 20 %, на конец 2019 г. на учете состояло 46 648 пациентов с данной патологией. В 95 % случаев морфологическим вариантом является плоскоклеточный рак [4–7].

Согласно данным ряда рандомизированных исследований, одними из основных этиологических факторов для рака гортани являются табакокурение и употребление алкогольных напитков, что повышает риск развития данной патологии в 2–4 раза [8, 9].

Важной особенностью рака гортани является вариабельность клинического течения, а также частоты

регионарного и отдаленного метастазирования и прогноза заболевания в целом в зависимости от локализации первичной опухоли. Примерно в 60–65 % случаев поражаются голосовые складки, у 30–35 % пациентов наблюдается поражение вестибулярного отдела гортани и около 5–10 % случаев приходится на злокачественные опухоли подскладочного отдела [10–12].

Уровень общей 5-летней выживаемости для локализованных форм плоскоклеточного рака гортани составляет 83 % при локализации опухолевого процесса в области голосовых складок, тогда как при поражении надскладочного и подскладочного отделов этот показатель равен 60 %. Если же говорить о местно-распространенных опухолях, при которых наблюдается выход опухоли за пределы гортани либо поражение лимфатических узлов шеи, общая 5-летняя выживаемость снижается до 33–48 % для всех локализаций [13].

Материалы и методы

В нашей клинике было проведен анализ данных 28 больных местно-распространенным плоскоклеточным раком гортани (III–IV ст.), наблюдавших и получавших лечение в ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России с 2017 по 2020 г.

У 5 (17,8 %) пациентов диагностированы опухоли стадии T2, у 19 (67,9 %) — T3, у 4 (14,3 %) — T4. У 3 (10,7 %) пациентов выявлено метастатическое поражение лимфатических узлов шеи; II стадия заболевания диагностирована у 5 (17,8 %) пациентов, III стадия — у 18 (64,4 %), IV стадия — у 5 (17,8 %). При этом у 10 (35,7 %) больных отмечалось поражение вестибулярного, у 18 (64,3 %) — складочного отдела гортани.

В исследование были включены 25 (89,3 %) пациентов мужского пола и 3 (10,7 %) — женского. Возраст

больных варьировал от 33 до 70 лет (средний возраст $57,4 \pm 7,9$ лет, медиана 59 лет). У 3 (10,7 %) пациентов выявлено поражение регионарных лимфатических узлов, при этом у 1 больного клинически поражен единственный лимфатический узел (cN), еще у 1 пациента выявлены несколько метастазов в лимфатических узлах шеи на гомолатеральной стороне (cN2b) и еще у 1 пациента отмечено двустороннее поражение лимфатических узлов шеи — cN2c. Характеристика исследуемых пациентов представлена в табл. 1.

Таблица 1. Характеристика пациентов, $n = 28$

Table 1. Characteristics of patients, $n = 28$

Показатель Characteristic	Число пациентов, абс. (%) Number of patients, abs. (%)
Пол: Sex:	
Мужской Male	25 (89,3 %)
Женский Female	3 (10,7 %)
Размеры первичной опухоли, cT: Primary tumor size, cT:	
T2	5 (17,8 %)
T3	19 (67,9 %)
T4	4 (14,3 %)
Поражение лимфатических узлов шеи, cN: Neck lymph node involvement, cN:	
cN1	1 (3,57 %)
cN2b	1 (3,57 %)
cN2c	1 (3,57 %)
Стадия заболевания: Disease stage:	
II	5 (17,8 %)
III	18 (64,4 %)
IV	5 (17,8 %)
Локализация в гортани: Larynx location:	
Вестибулярный отдел Vestibule	10 (35,7 %)
Складочный отдел Vocal fold	18 (64,3 %)
Количество курсов индукционной полихимиотерапии: Number of inductive polychemotherapy courses:	
2	9 (32,1 %)
3	16 (57,1 %)
4	3 (10,2 %)

Всем пациентам на 1-м этапе лечения проводились 2–3 курса комбинированной индукционной полихимиотерапии (ПХТ) по схеме DCF с интервалом в 21-й день — доцетаксел 60 мг/м², цисплатин 60 мг/м² внутриаптерально болюсно на фоне детоксикации

тиосульфатом натрия, 5-фторурацил 1000 мг/м²/сут в виде 96-часовой внутривенной инфузии. После окончания индукционной химиотерапии проводилась оценка эффекта, после чего всем пациентам был проведен курс дистанционной лучевой терапии (ДЛТ) (СОД 60–70 Гр, 2 Гр/сут 5 раз в нед в монорежиме в случае достижения полного клинического ответа после химиотерапии либо на фоне регионарного введения цисплатина 60 мг/м² 1 раз в 3 нед в тех случаях, когда после индукционного этапа лечения не достигнут неполный клинический ответ).

Статистическая обработка материала и расчеты показателей проведены с использованием программ Microsoft Excel, Statistica for Windows v. 10 Ru, SPSS 21.0 for Windows. Показатели общей выживаемости рассчитывали, исходя из реальных данных о длительности жизни каждого больного на момент завершения исследования, с использованием методики Каплана–Мейера. Также оценивали выживаемость без признаков прогрессирования; достоверность различий выживаемости в группах рассчитывали с помощью log-rank test.

Достоверность различий значений средних показателей оценивали с помощью t-критерия Стьюдента. Для параметров качественной оценки применялся точный критерий Фишера. Различия считали достоверными при уровне значимости $p < 0,05$.

Результаты

Оценка эффекта проводимого лечения производилась на 14-й день после начала последнего курса ПХТ и через 1 мес после окончания всего лечения. Уровень объективного ответа (полный + частичный ответ) опухоли после проведения 2–3 курсов ПХТ составил 96,4 % ($n = 27$): у 20 (71,5 %) пациентов отмечен полный клинический ответ после индукционного этапа лечения, у 7 (25 %) пациентов — частичный ответ. Стабилизация опухоли зарегистрирована у 1 (3,5 %) пациента. Данные представлены в табл. 2.

Среднее время наблюдения за больными составило $15,7 \pm 7,2$ мес (от 3,9 до 30,6 мес, медиана 15,5 мес). По результатам исследования 2-летняя общая выживаемость (ОВ) пациентов составила $95,8 \pm 4,1$ % (рис. 1, табл. 3), 2-летняя выживаемость без признаков прогрессирования (ВБП) — $90,1 \pm 6,8$ %. Выживаемость пациентов в зависимости от локализации поражения представлена в табл. 4. На момент публикации материала медианы наблюдения не достигнуты (рис. 2, табл. 5).

Всего в исследование было включено 5 пациентов с IV стадией заболевания; за период наблюдения у 2 (7,15 %) зарегистрирован локорегионарный рецидив — на 8-м и на 14-м месяце наблюдения. Один пациент подвергся ларингэктомии с радикальной шейной лимфодиссекцией, еще 1 пациент от спасительной операции отказался. У обоих пациентов в дальнейшем были зарегистрированы отдаленные метастазы,

Таблица 2. Клинический ответ опухоли после индукционного этапа лечения
Table 2. Tumor clinical response after inductive treatment

Клинический ответ Clinical response	Число пациентов Number of patients	
	Абс. Abs.	%
Полный регресс Full regression	20	71,5
Частичный регресс Partial regression	7	25
Стабилизация Stabilization	1	3,5
<i>Итого</i> <i>Total</i>	27	96,4

оба пациента получали таргетную и иммунную терапию и оба умерли от проявлений заболевания. Следует отметить, что у обоих пациентов первично был выявлен рак вестибулярного отдела гортани.

Один (3,6 %) пациент с III стадией заболевания умер от сопутствующего заболевания через 3 мес после окончания лечения.

Как видно из представленных таблиц, закономерно прослеживается тенденция к ухудшению прогноза с увеличением стадии заболевания, а также при локализации опухоли в области надскладочного отдела гортани.

Токсичность

Зарегистрированные побочные эффекты были обусловлены в первую очередь местными воспалительными изменениями, связанными с регионарным введением химиопрепарата. У 32,9 % пациентов выявлен мукозит в области вестибулярного отдела гортани и гортаноглоточного синуса, у 3 (10,7 %) пациентов это стало причиной проведения санационной ларингэктомии

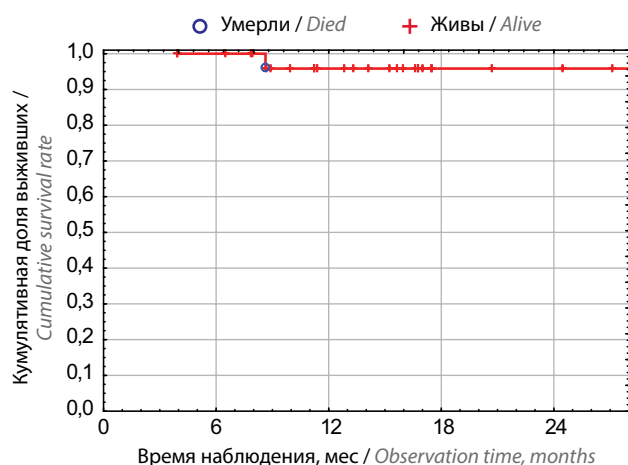


Рис. 1. Кривая Каплана—Майера, отражающая общую выживаемость
Fig. 1. Kaplan—Mayer curve reflecting overall survival

ввиду развития некроза хрящей гортани. По результатам гистологического исследования, у всех 3 пациентов выявлен лечебный патоморфоз IV степени.

Таблица 3. Общая выживаемость пациентов в зависимости от стадии заболевания

Table 3. Overall survival depending on disease stage

Выживаемость Survival rate	Стадия Stage		
	II	III	IV
N	5	18	5
1-летняя 1-year	100	93,8 ± 6,1	100
2-летняя 2-year	—	93,8 ± 6,1	100
2,5-летняя 2.5-year	—	—	50,0 ± 35,4

Таблица 4. Выживаемость пациентов в зависимости от локализации поражения

Table 4. Survival rate of patients depending on the location of the lesion

Выживаемость Survival rate	Отдел Area	
	Надскладочный Vestibule	Голосовой Vocal fold
N	10	18
Общая Overall	88,9 ± 10,5	100
Без прогрессирования Without progression	88,9 ± 10,5	100



Рис. 2. Кривая Каплана—Майера, отражающая выживаемость без прогрессирования

Fig. 2. Kaplan—Mayer curve reflecting progression-free survival

Таблица 5. Выживаемость без прогрессирования в зависимости от стадии заболевания

Table 5. Progression-free survival, depending on the stage of the disease

Выживаемость Survival rate	Стадия Stage		
	II	III	IV
N	5	18	5
1-летняя 1-year	100	100	80,0 ± 17,9
2-летняя 2-year	-	100	40,0 ± 29,7

Системная токсичность проявлялась в основном в виде лейкопении III–IV степени у 25,3 % пациентов; явлений фебрильной нейтропении не отмечено. Ни одному пациенту в процессе лечения не потребовалась редукция дозы вводимых препаратов или дозы лучевой терапии. Кроме того, несмотря на применение платиносодержащей схемы терапии, в процессе лечения не было зарегистрировано явлений нефротоксичности.

Специфическими побочными эффектами являются также сосудисто-неврологические осложнения во время манипуляции в бассейне общей сонной артерии. У 2 (0,56 %) пациентов возникла транзиторная ишемическая атака в бассейне внутренней сонной артерии на стороне манипуляции с полным клиническим восстановлением в дальнейшем на фоне ангиопротекторной и нейротропной терапии. У 1 (0,28 %) пациента во время манипуляции в верхней щитовидной артерии произошла перфорация артерии, была установлена имплантируемая эндоваскулярная спираль, без признаков кровотечения (табл. 6.)

Обсуждение

Гортань играет важную роль в обеспечении социально и физиологически значимых функций, таких как функция барьера между верхними дыхательными и пищеварительными путями, дыхание, голосообразование. В связи с этим к современным методам лечения при раке гортани предъявляются исключительные требования в плане сохранения функции органа.

На сегодняшний день в арсенале специалиста по опухолям головы и шеи для лечения рака этой локализации имеются различные варианты консервативного химиолучевого лечения и различные хирургические методики. Длительное время для местно-распространенных опухолей (III–IV степени) стандартом лечения являлась ларингэктомия [14, 15]. Такой подход позволяет достичь общей 5-летней выживаемости в 55–60 % [16, 22, 43, 44], однако является весьма травматичным и приводит к инвалидизации пациента, снижает социальную адаптацию и крайне неблагоприятно влияет на психологическое состояние больных [17–19].

Таблица 6. Побочные эффекты лечения

Table 6. Side effects of treatment

Побочный эффект Side effect	Степень Stage	Количество выявленных случаев, % Number of detected cases, %
Тошнота, рвота Nausea, vomiting	Не было No	5,1
	1	37,4
	2	46,5
	3	11,1
Лейкопения Leukopenia	Не было No	7,1
	1	21,2
	2	46,5
	3	20,2
Алоpecia Alopecia	Не было No	5,1
	1	2,0
	2	29,3
	3	48,5
Мукозиты, дерматиты Mucositis, dermatitis	Не было No	19,6
	1	19,2
	2	47,5
	3	22,2
Нейрососудистые осложнения Neurovascular complications	Не было No	99,16
	ТИА TIA	0,56
	Повреждения сосудов Vascular damage	0,28
Диарея Diarrhea	Не было No	5,1
	1	54,5
	2	19,2
	3	17,2
Нефротоксичность Nephrotoxicity	Не было No	96,0
	1	3,0
	2	1,0

В последние десятилетия идет пересмотр тактики лечения местно-распространенного рака гортани со смещением акцента в сторону консервативных методик. По данным современных источников, такой подход позволяет добиться отдаленных результатов, сопоставимых с таковыми при применении радикальной хирургической операции на 1-м этапе [20, 21].

Так, в метаанализе Z.X. Tang и соавт. было изучено 15 крупных исследований, проведенных с 1995 по 2016 г. Было проведено сравнение эффективности лечения местно-распространенного рака гортани с проведением ларингэктомии на 1-м этапе и консервативной химиолучевой терапии (ХЛТ). По результатам метаанализа не было обнаружено значимых различий общей и безрецидивной 5-летней выживаемости пациентов [22].

В рандомизированное исследование RTOG 91–11 было включено 500 пациентов с плоскоклеточным раком вестибулярного и складочного отдела гортани III–IV стадии. В 1-й группе пациентов проводилось 2 курса индукционной ПХТ по схеме PF с последующей лучевой терапией, во 2-й группе — одновременная ХЛТ, 3-я группа пациентов получала лучевую терапию в монорежиме. Режимы индукционной химиотерапии с последующей лучевой терапией и режим конкурентной ХЛТ показали сопоставимые отдаленные результаты, однако при применении последней отмечался более высокий уровень локального контроля. Выводы данной работы были в последующем подтверждены исследованием RTOD 91–11, опубликованном в 2013 г., в котором проводилось обновление данных 10-летнего периода наблюдения [23, 24].

Все это привело к расширению показаний к проведению консервативного органосохраняющего лечения, однако при таком подходе наблюдается достаточно высокий уровень токсичности и отдаленных нежелательных явлений в виде выраженного хронического повреждения почек, поражения сердечно-сосудистой системы и развития миелодиспластических процессов. Кроме того, наблюдается достаточно высокий уровень развития стриктур в области верхних дыхательно-пищеварительных путей с необходимостью постановки трахео- и гастростомы, повышенный риск развития аспирационной пневмонии. Все это может быть причиной повышения смертности в последующие после лечения годы [25–28].

Таким образом, комбинированная ХЛТ позволяет проводить органосохраняющее лечение без ухудшения выживаемости, однако достаточно часто при этом страдает функциональность гортани, а также наблюдается достаточно высокий уровень системной токсичности.

Это стало причиной поиска альтернативных вариантов консервативного органосохраняющего лечения, одним из которых может стать регионарная внутриартериальная химиотерапия. Методика заключается в подведении высоких доз цитостатических препаратов непосредственно к основному массиву опухоли через

микрокатетер, установленный в питающий артериальный сосуд.

Изучение регионарной внутриартериальной химиотерапии берет свое начало с середины XX в. Так, в Институте Густава Русси во Франции была проведена работа по сравнению эффективности монорежима лучевой терапии и ее комбинации с интраартериальными введениями метотрексата [39]. Частота объективного ответа, по результатам проведенного исследования, была выше в группе химиолучевого лечения и составляла 41 % в сравнении с 9 % в группе пациентов, получавших лучевую терапию в монорежиме. Показатели однолетней выживаемости были на уровне 33 и 17 % в группах химиолучевого лечения и лучевой терапии соответственно.

В дальнейшем развитие технических аспектов интервенционной радиологии и клинической фармакологии с разработкой новых препаратов на основе платины [45] послужило стимулом к возобновлению в последнее десятилетие интереса к данной проблеме.

В отделении опухолей головы и шеи Университета Теннесси, США, было проведено исследование RADPLAT [29], предусматривающее регионарное внутриартериальное введение цисплатина в дозе 150 мг/м² еженедельно на фоне проведения дистанционной лучевой терапии. Всего в исследование было включено 213 пациентов с местно-распространенными формами плоскоклеточного рака органов головы и шеи. По результатам исследования, частота объективного ответа на лечение составила 91 %, а общая 5-летняя выживаемость для всех стадий была на уровне 38,8 %.

На базе отделения радиологии клиники Мейо, Лос-Анджелес, США, было проведено исследование по аналогичной схеме с включением 19 пациентов с III–IV стадиями плоскоклеточного рака рото-, гортаноглотки и гортани, у 12 пациентов отмечалось поражение лимфатических узлов, классифицируемое как N2, еще у 1 больного — N3. Согласно представленным данным, 2 пациента скончались от фебрильной нейтропении и присоединившейся в процессе лечения инфекции. Медиана наблюдения за больными составила 21 мес, показатель общей выживаемости пациентов был на уровне 89,5 % [30].

A. Rabbani и соавт. сообщают о проведенном на базе медицинского колледжа Университета Флориды, США, исследования по применению комбинированной ХЛТ по протоколу RADPLAT 35 пациентам с местно-распространенным плоскоклеточным раком органов головы и шеи; у 25 (71,5 %) пациентов отмечалось поражение лимфатических узлов, классифицируемое как N1–N3. Общая 4-летняя выживаемость составила 57 %, тогда как безрецидивная выживаемость за этот же промежуток времени составляла 65 % [31].

А. Номта и соавт. сообщают о проведенном в Университете Хоккайдо, Япония, с 1999 по 2010 г. исследовании по изучению результатов химиолучевого лечения по схеме RADPLAT применительно к местно-распространенным формам плоскоклеточного рака полости носа и придаточных пазух. Всего в исследование было включено 54 пациента, у 27 (50 %) из которых опухоли классифицировались как cT4a, у 12 (22,2 %) пациентов имелись нерезектабельные опухоли cT4b. По результатам исследования 5-летняя безрецидивная выживаемость составила 65,8 %, причем в случае первично нерезектабельных опухолей cT4b она была равна 59,7 %, а общая 5-летняя выживаемость зарегистрирована на уровне 67,9 %. При этом наблюдался весьма невысокий уровень системной токсичности, лейкопения III степени наблюдалась у 18 (34 %) пациентов. Большая часть нежелательных явлений была связана с местными проявлениями в виде мукозитов II и III степени — у 20 (37 %) и 15 (28 %) пациентов соответственно [32].

В дальнейшем методика получила развитие в виде проведения при местно-распространенном раке органов головы и шеи регионарной внутриартериальной ПХТ. Об одной из наиболее эффективных схем данного вида терапии сообщают Т. Furasaka и соавт., медицинский факультет Университета Нихон, Токио, Япония [33]. Авторы проанализировали результаты лечения 45 пациентов с местно-распространенным плоскоклеточным раком языка. Всем пациентам проводилась комбинированная химиотерапия с регионарным внутриартериальным введением в 1-й день доцетаксела и цисплатина в дозах 60 мг/м², в дальнейшем со 2-го по 5-й дни проводилась внутривенная инфузия 5-фторурацила в дозе 750 мг/м²/сут. После 2 курсов лечения проводилась оценка эффекта, и пациенты, достигшие полного ответа опухоли после индукционного этапа лечения, получали курс дистанционной лучевой терапии в монорежиме, в то время как пациенты, достигшие лишь частичного ответа, — курс конкурентной химиолучевой терапии с регионарными введениями редуцированных доз доцетаксела и цисплатина 50 мг/м². По окончании лечения уровень полного клинического ответа составил 95,6 %, что является очень хорошим показателем для данной когорты пациентов. Медиана 5-летнего наблюдения на момент публикации материала не была достигнута, однако ожидаемый уровень общей 5-летней выживаемости составил 89,8 %.

С учетом столь высокой эффективности указанной схемы химиотерапии в нашем исследовании был применен аналогичный подход. Выбор данной схемы лечения был обоснован анализом литературы, демонстрирующим более выраженный клинический эффект и лучшие отдаленные результаты как при плоскоклеточном раке органов головы и шеи в целом [34, 35], так и при раке гортани в частности. В рандомизированном исследовании Y. Pointreau и соавт. проводилось срав-

нение 2 групп лечения пациентов с местно-распространенным плоскоклеточным раком гортани. В 1-й группе пациентов проводилась индукционная ПХТ по схеме PF, 2-я группа получала схему TPF, в дальнейшем обе группы пациентов проходили курс ДЛТ. Во 2-й группе 62,7 % пациентов получили полный объем лечения без редукции доз и отсрочек лечения, в 1-й группе этот показатель составил 32 %. Частота объективного ответа (ЧОО) опухоли у пациентов, получавших трехкомпонентную схему лечения, была на уровне 80 %, включая 41,8 % полных ответов и 38,2 % частичной регрессии опухоли. При применении комбинации цисплатина с 5-фторурацилом общая ЧОО составила 59,2 % (30,1 % полных ответов и 29,1 % частичных). Стабилизация и прогрессирование заболевания отмечались при применении PF и TPF в 15 и 40,8 % случаях соответственно [40].

В нашем исследовании после проведения 2–3 курсов индукционной комбинированной ПХТ у 71,5 % пациентов отмечен полный клинический ответ, общая же частота объективного ответа составила 96,4 %, что является достаточно высоким уровнем для индукционной ПХТ, не достижимым ни при одном режиме системной химиотерапии.

Другим важным преимуществом регионарной ВАХТ является низкий уровень системной токсичности, возможность проводить более агрессивное лечение у пожилых и соматически ослабленных больных. Как известно, проведение системной высокодозной химиотерапии по схеме PF и TPF сопровождается достаточно широким спектром нежелательных явлений. В ряде крупных исследований индукционной системной полихимиотерапии при плоскоклеточном раке головы и шеи продемонстрировано, что применение схемы TPF приводит к развитию тяжелой нейтропении III и IV степени у 83 % больных, чуть ниже этот показатель при исключении из схемы лечения таксанов — 56 %. Примечательный факт, что в достаточно большом количестве случаев, 30–35 %, исследователям приходилось редуцировать дозы или отходить от планируемого графика лечения ввиду выраженности побочных эффектов [40–42].

В нашем исследовании системная токсичность проявлялась в основном в виде лейкопении III–IV степени у 25,3 % пациентов, явлений фебрильной нейтропении не отмечено. Также в процессе лечения не было зарегистрировано явлений нефротоксичности, несмотря на применение платиносодержащей схемы лечения.

В целом зарегистрированные побочные эффекты закономерно связаны не столько с системной токсичностью цитостатических препаратов, сколько с воздействием их на слизистую оболочку гортани и гортаноглотки. Вкупе с ишемическим повреждением, возникающим при обтурации микрокатетером просвета артерии, это приводит к развитию мукозитов III–IV степени.

У 32,9 % пациентов в нашем исследовании выявлены мукозиты в области вестибулярного отдела гортани и грушевидного синуса, у 3 (10,7 %) пациентов это стало причиной проведения санационной ларингэктомии ввиду развития некроза хрящей гортани. По результатам гистологического исследования, у всех 3 пациентов выявлен лечебный патоморфоз IV степени. Данное явление описано в ряде исследований регионарной ВАХТ и является основным сдерживающим фактором для применения методики у данной группы пациентов. Существуют меры профилактики данного осложнения, заключающиеся в изменении концентрации вводимого противоопухолевого агента, а также изменении скорости и длительности введения или введения в так называемом режиме free flow, когда микрокатетер не обтурирует просвет артерии полностью [36–38].

Кроме того, специфическими побочными эффектами являются сосудисто-неврологические осложнения во время манипуляции в бассейне общей сонной артерии. У 2 (0,56 %) пациентов отмечены явления транзиторной ишемической атаки в бассейне внутренней сонной артерии на стороне манипуляции – в дальнейшем, на фоне ангиопротекторной и нейротропной терапии, с полным клиническим восстановлением. Надо отметить, что оба эти пациента были старше 65 лет и у обоих отмечалась выраженная извитость сонных артерий.

У 1 (0,28 %) пациента во время манипуляции в верхней щитовидной артерии возникла перфорация артерии, была установлена имплантируемая эндоваскулярная спираль, без признаков кровотечения в дальнейшем.

На момент публикации материала период наблюдения составил $15,7 \pm 7,2$ мес (от 3,9 до 30,6 мес, медиана 15,5 мес). По результатам исследования, 2-летняя общая выживаемость пациентов составила $95,8 \pm 4,1$ % (рис. 1, табл. 3), 2-летняя выживаемость без признаков прогрессирования пациентов составила $96,2 \pm 3,8$ и $90,1 \pm 6,8$ % соответственно. На момент публикации материала медианы наблюдения не достигнуты (рис. 2, табл. 5). В целом была отмечена тенденция к ухудшению прогноза при увеличении стадии заболевания, а также при локализации опухоли в вестибулярном отделе гортани.

Заключение

Предложенная в нашем исследовании тактика органосохраняющего лечения больных раком гортани III–IV стадии с заменой системной химиотерапии на регионарную ВАХТ на этапе индукции перед проведением лучевой терапии является высокоэффективной как с позиции выраженности непосредственного противоопухолевого эффекта, так и с позиции длительности безрецидивного периода и общей выживаемости пациентов. Регионарная ВАХТ позволяет в значительной степени повысить частоту регрессии первичной опухоли на фоне лечения.

Кроме всего прочего, регионарная ВАХТ позволяет проводить лечение у соматически ослабленных больных, что крайне актуально, учитывая тот факт, что большинство больных раком гортани относятся к старшей возрастной группе.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Nocini R., Molteni G., Mattiuzzi C., Lippi G. Updates on larynx cancer epidemiology. *Chin J Cancer Res* 2020;32(1):18–25. DOI: 10.21147/j.issn.1000-9604.2020.01.03;
2. Steuer C.E., El-Deiry M., Parks J.R. et al. An update on larynx cancer. *CA Cancer J Clin* 2017;67(1):31–50. DOI: 10.3322/caac.21386.
3. American Cancer Society. Cancer Facts and Figures 2019. Atlanta: American Cancer Society, 2019. Available online: <https://www.cancer.org/content/dam/cancer-org/research/cancer-facts-and-statistics/annual-cancer-facts-and-figures/2019/cancer-facts-and-figures-2019.pdf>
4. Каприн А.Д. Состояние онкологической помощи населению в России в 2019 году. М., 2017. 16 с. [Kaprin A.D. The state of oncological care for the population in Russia in 2019. Moscow, 2017. 16 p. (In Russ.)].
5. Каприн А.Д., Старинский В.В. Злокачественные новообразования в России в 2015 году (заболеваемость и смертность). М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России, 2017. [Kaprin A.D., Starinsky V.V. Malignant neoplasms in Russia in 2015 (morbidity and mortality). Moscow: P. A. Herzen Moscow State Medical Research Institute-branch of the Federal State Budgetary Institution “NMIRC” of the Ministry of Health of Russia, 2017 (In Russ.)].
6. Ciolofan M.S., Vlăescu A.N., Mogoantă C.A. et al. Clinical, Histological and Immunohistochemical Evaluation of Larynx Cancer. *Curr Health Sci J* 2017;43(4): 367–75. DOI: 10.12865/CHSJ.43.04.14.
7. Steuer C.E., El-Deiry M., Parks J.R. et al. An update on larynx cancer. *CA Cancer J Clin* 2017;67(1):31–50. DOI: 10.3322/caac.21386.
8. Islami F., Trabacere I., Rota M. et al. Alcohol drinking and laryngeal cancer: overall and dose-risk relation—a systematic review and meta-analysis. *Oral Oncol* 2010;46(11):802–10. DOI: 10.1016/j.oraloncology.2010.07.015.
9. Altieri A., Garavello W., Bosetti C. et al. Alcohol consumption and risk of laryngeal cancer. *Oral Oncol* 2005;41(10):956–65. DOI: 10.1016/j.oraloncology.2005.02.004.
10. Raitiola H., Pukander J., Laippala P. Glottic and Supraglottic Laryngeal Carcinoma: Differences in Epidemiology, Clinical Characteristics and Prognosis. *Acta Otolaryngol* 1999;119(7):847–51. DOI: 10.1080/00016489950180531.
11. Williamson A.J., Bondje S. Glottic Cancer. In: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2021.

12. Markou K., Christoforidou A., Karasmanis I. et al. Laryngeal cancer: epidemiological data from Northern Greece and review of the literature. *Hippokratia* 2013;17(4):313–8.
13. Howlader N., Noone A.M., Krapcho M. et al (eds). SEER Cancer Statistics Review, 1975–2016, National Cancer Institute, Bethesda, MD, https://seer.cancer.gov/csr/1975_2016/, based on November 2018 SEER data submission, posted to the SEER website, April 2019.
14. Sheahan P., Ganly I., Rhys-Evans P.H., Patel S.G. Tumors of the Larynx. Principles and Practice of Head and Neck Surgery and Oncology. London: Informa, 2009. 658p.
15. Badwal J.S. Total Laryngectomy for Treatment of T4 Laryngeal Cancer: Trends and Survival Outcomes. *Pol Przegl Chir* 2018;6(91(3):30–7. DOI: 10.5604/01.3001.0012.2307.
16. Stankovic I., Milisavljevic D., Stankovic M. et al. Survival after Salvage Total Laryngectomy: The Influence of Previous Treatment. *J Nucl Med Radiat Ther* 2017;8:1 DOI: 10.4172/2155-9619.1000322.
17. Babin E., Beynier D., Le Gall D., Hitier M. Psychosocial quality of life in patients after total laryngectomy. *Rev Laryngol Otol Rhinol (Bord)* 2009;130(1):29–34.
18. McQuellon R.P., Hurt G.J. The psychosocial impact of the diagnosis and treatment of laryngeal cancer. *Otolaryngol Clin North Am* 1997;30(2):231–41.
19. Bindewald J., Oeken J., Wollbrueck D. et al. Quality of life correlates after surgery for laryngeal carcinoma. *Laryngoscope* 2007;117(10):1770–6. DOI: 10.1097/MLG.0b013e3180caa18c.
20. Subramaniam N., Balasubramanian D., Reddy R. et al. Organ Preservation Protocols in T4 Laryngeal Cancer: a Review of the Literature. *Indian J Surg Oncol* 2019;10(1):149–55. DOI: 10.1007/s13193-018-0840-9.
21. Forastiere A.A., Goepfert H., Maor M. et al. Concurrent chemotherapy and radiotherapy for organ preservation in advanced laryngeal cancer. *N Engl J Med* 2003;349(22):2091–8. DOI: 10.1056/NEJMoa031317.
22. Tang Z.X., Gong J.L., Wang Y.H. et al. Efficacy comparison between primary total laryngectomy and nonsurgical organ-preservation strategies in treatment of advanced stage laryngeal cancer: A meta-analysis. *Medicine (Baltimore)* 2018;97(21):e10625. DOI: 10.1097/MD.00000000000010625.
23. Forastiere A.A., Zhang Q., Weber R.S. et al. Long-term results of RTOG 91-11: a comparison of three nonsurgical treatment strategies to preserve the larynx in patients with locally advanced larynx cancer. *J Clin Oncol* 2013;31(7):845–52. DOI: 10.1200/JCO.2012.43.6097.
24. Forastiere A.A., Zhang Q., Weber R.S. et al. Long-term results of RTOG 91-11: a comparison of three non-surgical treatment strategies to preserve the larynx in patients with locally advanced larynx cancer. *J Clin Oncol* 2013;31(7):845–52. DOI: 10.1200/JCO.2012.43.6097.
25. Ghadjar P., Simcock M., Zimmermann F. et al. Predictors of severe late radiotherapy-related toxicity after hyperfractionated radiotherapy with or without concomitant cisplatin in locally advanced head and neck cancer. Secondary retrospective analysis of a randomized phase III trial (SAKK 10/94). *Radiother Oncol* 2012;104(2):213–18. DOI: 10.1016/j.radonc.2012.05.004.
26. Machtay M., Moughan J., Trotti A. et al. Factors associated with severe late toxicity after concurrent chemoradiation for locally advanced head and neck cancer: an RTOG analysis. *J Clin Oncol* 2008; 26(21): 3582–9. DOI: 10.1200/JCO.2007.14.8841.
27. Orphanidou C., Biggs K., Johnston M.E. et al. Prophylactic feeding tubes for patients with locally advanced head-and-neck cancer undergoing combined chemotherapy and radiotherapy-systematic review and recommendations for clinical practice. *Curr Oncol* 2011;18(4):e191–201. DOI: 10.3747/co.v18i4.749.
28. Nguyen N.P., North D., Smith H.J. et al. Safety and effectiveness of prophylactic gastrostomy tubes for head and neck cancer patients undergoing chemoradiation. *Surg Oncol* 2006;15(4):199–203. DOI: 10.1016/j.suronc.2006.12.002.
29. Robbins K.T., Kumar P., Regine W.F. et al. Targeted chemoradiation for advanced head and neck cancer – analysis of 213 patients. *Head Neck* 2000;22(7):687–93. DOI: 10.1002/1097-0347(200010)22:7<687::aid-hed8>3.0.co;2-w.
30. Foote 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. *Cancer* 2005;103(3):559–68. DOI: 10.1002/cncr.20803.
31. Rabbani A., Hinerman R.W., Schmalfuss 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.
32. Homma A., Sakashita T., Yoshida D. et al. Superselective intra-arterial cisplatin infusion and concomitant radiotherapy for maxillary sinus cancer- British Journal of Cancer 2013;109(12):2980–6. DOI: 10.1038/bjc.2013.663.
33. Furusaka T., Asakawa T., Tanaka A. et al. 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.
34. Vermorken J.B., Remenar E., van Herpen C. et al. Cisplatin, fluorouracil, and docetaxel in unresectable head and neck cancer. *N Engl J Med* 2007;357(17):1695–704. DOI: 10.1056/NEJMoa071028.
35. Postner M.R., Herschock D.M., Blajiman C.R. et al. Cisplatin and fluorouracil alone or with docetaxel in head and neck cancer. *N Engl J Med* 2007;357(17):1705–15. DOI: 10.1056/NEJMoa070956.
36. Yokoyama J. A novel laryngeal preservation therapy for advanced laryngeal cancer (T3, 4) by superselective intra-arterial chemotherapy / Yokoyama J., Furukawa M. *J Jpn Bronchoesophageal Soc* 2009;60:93–9.
37. Nomura K. Intra-arterial cisplatin with concomitant radiation for advanced hypopharyngeal cancer. *Laryngoscope* 2013;123(4):916–22. DOI: 10.1002/lary.23870.
38. Yoshizaki T., Kondo S., Wakisaka N. Concurrent Intra-arterial Chemotherapy and Radiotherapy for Advanced Laryngeal Cancer. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 2009;118(3):172–8. DOI: 10.1177/000348940911800303.
39. 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(3):491–6. DOI: 10.1002/1097-0142(197409)34:3<491::aid-cnrcr2820340303>3.0.co;2-g.
40. Pointreau Y., Garaud N., Chapet S. et al. Randomized Trial of Induction Chemotherapy With Cisplatin and 5-Fluorouracil With or Without Docetaxel for Larynx Preservation. *JNCI Journal of the National Cancer Institute* 2009;101(7):498–506. DOI: 10.1093/jnci/djp007.
41. Sanders I.W., Haslet K., Correa P. Sequential TPF chemotherapy followed by concurrent chemoradiotherapy in locally advanced head and neck cancer – a retrospective analysis of toxicity and outcomes. *Scott Med J* 2014;59(1):50–5. DOI: 10.1177/0036933013518153.
42. Lorch J.H., Goloubeva O., Haddad R.I. 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):153–59. DOI: 10.1016/S1470-2045(10)70279-5.
43. Kowalski L.P., Batista M.B., Santos C.R. et al. Prognostic factors in T3, N0-1 glottic and transglottic carcinoma. A multifactorial study of 221 cases treated by surgery or radiotherapy. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1996;122(1):77–82. DOI: 10.1001/archotol.1996.01890130069011.

44. Lin D.J., Goodfellow M., Ong J. et al. Treatment outcomes of laryngectomy compared to non-surgical management of T3 laryngeal carcinomas: a 10-year multicentre audit of 179 patients in the northeast of England. *J Laryngol Otol* 2020;134(12):1103–7. DOI: 10.1017/S0022215120002704.
45. Вартанян А.А., Огородникова М.В. Молекулярные механизмы действия препаратов платины. *Российский биотерапевтический журнал* 2004;3(1):14–9. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/molekulyarnye-mehanizmy-deystviya-preparatov-platiny> (дата обращения: 09.02.2021). [Vartanyan A. A., Ogorodnikova M. V. Molecular mechanisms of action of platinum preparations. *Russian Biotherapeutic Journal* 2004;3(1):14–9. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/molekulyarnye-mehanizmy-deystviya-preparatov-platiny> (accessed: 09.02.2021) (In Russ.)].

Вклад авторов

Д.А. Сафаров: проведение исследовательской работы, анализ статистических данных;
А.М. Мудунов: разработка дизайна исследования, руководство исследовательской группой;
Б.И. Долгушин: анализ публикаций по теме статьи, анализ полученных данных;
А.А. Ахундов: экспертная оценка данных, написание текста статьи;
И.А. Задеренко: сбор данных для анализа, статистическая обработка
Д.А. Пешко: графическое и лексическое оформление статьи, формирование списка литературных источников.

Authors' contributions

D.A. Safarov: research work, analysis of statistical data;
A.M. Mudunov: development of the research design, management of the research group;
B.I. Dolgushin: analysis of publications on the topic of the article, analysis of the obtained data;
A.A. Akhundov: expert evaluation of the data, writing the text of the article;
I.A. Zaderenko: data collection for analysis, statistical processing;
D.A. Peshko: graphic and lexical design of the article, formation of a list of literary sources.

ORCID авторов / ORCID of authors

Д.А. Сафаров / D.A. Safarov: <https://orcid.org/0000-0003-2793-5597>
А.М. Мудунов / A.M. Mudunov: <https://orcid.org/0000-0003-1255-5700>
Б.И. Долгушин / B.I. Dolgushin: <https://orcid.org/0000-0001-7185-7165>
А.А. Ахундов / A.A. Akhundov: <https://orcid.org/0000-0002-9543-990X>
И.А. Задеренко / I.A. Zaderenko: <https://orcid.org/0000-0003-0183-4827>
Д.А. Пешко / D.A. Peshko: <https://orcid.org/0000-0003-1611-4603>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Financing. The study was performed without external funding.

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики

Этический комитет ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России подтверждает, что исследование проведено в соответствии с этическими нормами Хельсинкской декларации и отвечает требованиям, предъявляемым к подобным биомедицинским исследованиям, а также не противоречит законам Российской Федерации.

Compliance with patient rights and principles of bioethics

The Ethics Committee of N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology of the Ministry of Health of Russia confirms that the study was conducted in accordance with the ethical standards of the Helsinki Declaration and meets the requirements for such biomedical research, as well as does not contradict the laws of the Russian Federation.

Статья поступила: 30.01.2021. **Принята к публикации:** 28.03.2021.

Article submitted: 30.01.2021. **Accepted for publication:** 28.03.2021.