

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ТЕРАПИЯ В ЛЕЧЕНИИ МЕСТНОРАСПРОСТРАНЕННОГО РАКА ГОРТАНИ

Сивкович О.О.

ФГУ Научно-клинический центр оториноларингологии ФМБА России, Москва

Одной из актуальных задач современной онкологии является поиск эффективных методов лечения рака гортани. Это обусловлено не только ростом удельного веса рака данной локализации и его распространенности в структуре опухолей верхних дыхательных путей, но и новыми требованиями, предъявляемыми к методикам хирургического лечения онкологических больных [3]. Лечение рака гортани должно сочетать онкологическую радикальность с возможностью полноценной реабилитации дыхательной, голосовой и разделительной функций органа.

У большинства больных после двух курсов неоадьювантной ПХТ отмечали уменьшение размеров первичной опухоли более чем на 50%.

Включение неоадьювантной ПХТ с антагонистом EGFR в план комбинированного лечения больных местнораспространенным раком гортани позволяет добиться выполнения радикальных и в то же время функционально-щадящих операций.

Наилучшие результаты отмечали в группе с выраженной чувствительностью клеток опухоли к химиопрепаратам, где наблюдали резорбцию опухоли и лекарственный патоморфоз 3-4 степени. Это свидетельствует о возможности создания абластичных условий для выполнения органосохраняющих операций при сохранении границ первичной распространенности опухоли, с учетом которых должно выполняться вмешательство.

Ключевые слова: неоадьювантная полихимиотерапия, противоопухолевая терапия, рак гортани, щитовидный хрящ.

С целью повышения эффективности лечения в настоящее время используется комбинированная терапия с неоадьювантной (предоперационной) полихимиотерапией (ПХТ). ПХТ способствует гибели опухолевых клеток, практически не ухудшая состояния окружающих тканей,

и применяется для уменьшения размеров опухоли, улучшения отдаленных результатов, уменьшения частоты рецидивов, регионарных и отдаленных метастазов. Использование неoadъювантной ПХТ позволяет добиться полной клинической регрессии опухоли у 25% больных, снижает частоту рецидивов и метастазов по сравнению с комбинацией ЛТ + операция и увеличивает 5-летнюю выживаемость на 10% [1].

Наиболее активными противоопухолевыми препаратами при лечении плоскоклеточного рака головы и шеи являются 5-фторурацил, препараты платины, блеомицин, метотрексат и другие [2].

Успехи биохимии, позволившие установить механизмы регуляции деления и гибели клеток, открыли перспективы создания противоопухолевых препаратов, действующих на конкретные молекулярные мишени. Такие препараты получили название таргетных. Конкретными мишенями этих препаратов являются рецепторы факторов роста (EGFR-1, HER-2/neu и др.), белки, осуществляющие проведение митогенных сигналов от рецепторных молекул, контролирующих апоптоз и ангиогенез [6].

Эрбитукс ("Merck Serono", Германия) является химерным моноклональным антителом IgG1, которое конкурентно связывает внеклеточный домен EGFR с большей афинностью, чем их эндогенные лиганды. Подавляется передача сигнала от EGFR к ядру клетки, что ведет к угнетению пролиферации, метастазирования, инвазии; у опухоли возрастает чувствительность к повреждающим факторам, усиливается апоптоз [8]. Эрбитукс стимулирует интернализацию и деградацию EGFR, ингибирует

выработку факторов неоангиогенеза [11], усиливает антителозависимую клеточную цитотоксичность, способствуя выработке Т-киллеров [10].

Исследования с эрбитуксом в клеточных линиях и на ксенографных моделях рака показали увеличение ответа опухоли на однократное и фракционированное облучение [4, 7], замедление возобновления роста [8] и улучшение контроля над опухолью [5].

Материалы и методы. Проанализированы результаты лечения 14 больных с местнораспространенным плоскоклеточным раком гортани, которые получали эрбитукс в сочетании с ПХТ в неоадьювантном режиме. У 5 пациентов распространенность опухоли соответствовала T2, у 9 – T3. Регионарные метастазы наблюдались у 4 пациентов (N0 – 10, N1 – 4). Отдаленных метастазов не было. Морфологически у 11 пациентов был высокодифференцированный рак, у 3 – умереннодифференцированный плоскоклеточный рак.

На первом этапе лечения проводили ПХТ по схеме: цисплатин – 75мг/м^2 – в первый день, 5-фторурацил – 750мг/м^2 – 2, 3 и 4 дни, затем – эрбитукс в нагрузочной дозе 400мг/м^2 однократно и по 250мг/м^2 еженедельно в течение месяца. Всем больным до начала и после завершения первого курса ПХТ проводилось комплексное клиническое обследование, включающее фиброларингоскопию с мультифокальной биопсией, компьютерную спиральную 3D-томографию гортани, определение уровня опухолеассоциированного маркера SCCA (*squamous cell carcinoma antigen*) в

крови. В процессе химиотерапии оценивали индивидуальную переносимость препаратов.

Пациентам, у которых отмечалась резорбция опухоли более 50%, выполняли второй курс ПХТ через 3 недели по той же схеме. Если резорбция опухоли была менее 50%, прибегали к хирургическому лечению. Через 14-20 дней после окончания ПХТ выполняли операцию на гортани.

Всем пациентам выполняли органосохраняющее оперативное вмешательство: в зависимости от локализации опухоли использовали различные варианты резекций гортани: фронто-латеральные (3), комбинированные (11). Во время выполнения оперативного вмешательства старались сохранить черпаловидные хрящи. При невозможности их сохранения выполняли одномоментную реконструкцию большим рожком щитовидного хряща с целью объемного замещения дефекта задней стенки гортани и дальнейшей реабилитации разделительной функции гортани.

В нашей клинике предложен способ реконструкции задней стенки гортани. Для этого выполняли фронто-латеральную резекцию гортани с экзартикуляцией пораженного опухолью черпаловидного хряща. Выделяли из окружающих тканей наружную поверхность и верхние отделы ипсилатеральной пластины щитовидного хряща и его верхнего рожка. По направлению снаружи внутрь, чтобы максимально сохранить непрерывность внутренней слизистой выстилки, ножницами отсекали аутоотрансплантат, включающий верхние отделы пластины щитовидного хряща с верхним рожком и с сохранением прикрепляющихся к ним мышц на питающей

сосудистой ножке. Размеры аутоотрансплантата подбирали в зависимости от размеров пострезекционного дефекта тканей. Перемещали аутоотрансплантат, ротируя и укладывая его в ложе удаленного черпала так, чтобы слизистая была обращена в просвет гортаноглотки и гортани, а срез трансплантата – на суставную поверхность печатки. Мобилизовали слизистую передней и задней поверхностей печатки перстня. Области трансплантата, лишенные слизистой оболочки, укрывали мобилизованной слизистой. Края слизистой аутоотрансплантата сшивали с краями мобилизованной слизистой перстневидного хряща. При перемещении трансплантата слизистая образует складку между его исходным и конечным положением – между задне-верхними отделами щитовидного хряща и областью черпала. Эта складка является дополнительным фактором улучшения разделительной функции, препятствуя попаданию пищи в дыхательные пути. Таким образом восстанавливается задняя стенка и формируется разделительный механизм гортани. Донорскую зону резецированной верхней части пластины щитовидного хряща укрывали претиреоидными мышцами.

Гортань ушивали на кулоне-обтураторе для формирования её полноценного просвета и накладывали швы на кожу.

Использование данной методики обеспечивает возможность стабильного и регулируемого объемного замещения удаленного черпаловидного хряща.

Результаты. Оперативное вмешательство после двух курсов ПХТ выполнено 13 пациентам, после одного курса – 1. У большинства больных после двух курсов неоадьювантной ПХТ произошло уменьшение размеров

первичной опухоли более чем на 50%. Снижение концентрации SCCA в крови более 50% от исходной отмечено у 13 пациентов.

В ходе ПХТ (цисплатин + 5-фторурацил) тяжелых токсических реакций не было. Отмечали такие явления, как фарингомикоз (1), тошнота и рвота (3), диарея (2). При проведении таргетной терапии эрбитуксом наиболее частым токсическим эффектом была угревая сыпь.

При плановом гистологическом исследовании удаленного во время операции блока тканей с опухолью наблюдали лекарственный патоморфоз разной степени выраженности. Во всех случаях в краях резекции опухоли не выявлено.

При проведении работы мы отдавали себе отчет, что патоморфоз можно изменить при увеличении числа курсов предоперационной ПХТ. Но данное обстоятельство не являлось самоцелью, учитывая сугубо прикладное значение ПХТ в данном исследовании.

Послеоперационный период протекал благоприятно у всех пациентов, заживление раны первичным натяжением наблюдали у 12. У 2 больных заживление проходило вторичным натяжением из-за возникновения слюнных свищей.

При сроках послеоперационного наблюдения от 6 до 24 мес. ни у одного пациента продолженного роста или рецидива опухоли не было. У 2 пациентов появились метастазы в лимфатических узлах шеи, по поводу которых выполнена лимфаденэктомия. Разделительная функция гортани компенсирована у 13, деканюлированы 11 человек.

Таким образом, включение неоадьювантной ПХТ с антагонистом EGFR в план комбинированного лечения больных местнораспространенным раком гортани позволяет добиться выполнения радикальных и в то же время функционально-щадящих операций.

Наилучшие результаты отмечали в группе с выраженной чувствительностью клеток опухоли к химиопрепаратам, где наблюдали резорбцию опухоли и лекарственный патоморфоз 3-4 степени. Это свидетельствует о возможности создания абластичных условий для выполнения органосохраняющих операций при сохранении границ первичной распространенности опухоли, с учетом которых должно выполняться вмешательство.

Список литературы

1. **Канаев С.В.** Принципы и обоснования химиолучевого лечения злокачественных опухолей Практическая онкология 2008; 1: 1–8.
2. **Переводчикова Н.И.** Руководство по химиотерапии опухолевых заболеваний. М.: Практическая медицина, 2005. 698 с.
3. **Решетов В.И., Чиссов В.И., Трофимов Е.И.** Рак гортаноглотки. М.: Медицина, 2006; 280 с.
4. **Saleh M.N. et al.** Combined modality therapy of A431 human epidermoidcancer using anti-EGFr antibody C225 and radiation. Cancer Biother Radiopharm 1999; 14: 451–463.
5. **Nasu S. et al.** C225 antiepidermal growth factor receptor antibody enhances tumor radiocurability. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2001; 51: 474–477.

6. **Cohen S. et al.** Epidermal growth factor-receptor-protein kinase interactions. Copurification of receptor and epidermal growth factor-enhanced phosphorylation activity. *J Biol Chem* 1980; 255: 4834–4842.
7. **Huang S.M. et al.** Epidermal growth factor receptor blockade with C225 modulates proliferation, apoptosis, and radiosensitivity in squamous cell carcinomas of the head and neck. *Cancer Res* 1999; 59: 1935–1940.
8. **Milas L. et al.** Epidermal growth factor receptor and tumor response to radiation: in vivo preclinical studies. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004; 58: 966–971.
9. **Schmidt-Ullrich R.K. et al.** ERBB receptor tyrosine kinases and cellular radiation responses. *Oncogene* 2003; 22: 5855–5865.
10. **Kawaguchi Y. et al.** Erbitux induce antibody-dependent cellular cytotoxicity against EGFR-expressing esophageal squamous cell carcinoma. *Int J Cancer* 2006; 120: 781–787.
11. **Hadari Y.R., Doody J.F.** The IgG1 monoclonal antibody cetuximab induces degradation of the epidermal growth factor receptor. Presented at the 2004 Gastrointestinal Cancers Symposium. – San Francisco, 2004; 22–24.