

*Е.В. ЛУКАЧ, Ю.О. СЕРЕЖКО, Є.І. КЛОЧКОВ, В.В. СТРЕЖАК,
Є.М. ЦИМБАЛЮК, Д.О. ЗИНЧЕНКО*

УДОСКОНАЛЕННЯ СХЕМИ РЕГІОНАРНОЇ ПОЛІХІМІОТЕРАПІЇ ПРИ КОМБІНОВАНОМУ ЛІКУВАННІ ХВОРИХ НА РАК ПРИНОСОВИХ ПАЗУХ

*Ин-т отоларингології ім. проф. О.С. Коломійченка АМНУ
(дир. – чл.-кор. АМНУ, проф. Д.І. Заболотний)*

УСОВЕРШЕНСТВОВАНИЕ СХЕМЫ РЕГИОНАРНОЙ ПОЛИХИМИОТЕРАПИИ ПРИ КОМБИНИРОВАННОМ ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ РАКОМ ОКОЛОНОСОВЫХ ПАЗУХ

*Лукач Э.В., Сержко Ю.А., Клочков Е.И.,
Стрежак В.В., Цымбалюк Е.Н., Зинченко Д.А.
(Киев)*

Резюме

Проведено комбіноване лікування больних раком околоносовых пазух. Регионарная полихимиотерапия дополнялась введением доксорубицина – ингибитора топоизомеразы II. Получено достоверное улучшение на 44% объективного ответа опухоли на терапию. Однако введение доксорубицина усиливало у 47% больных явления мукозита.

Ключевые слова: злокачественные опухоли, околоносовые пазухи, полихимиотерапия, доксорубицин.

IMPROVEMENT OF THE SCHEME REGIONAL POLYCHEMOTHERAPY AT THE COMBINED TREATMENT OF THE PATIENTS WITH PARANASAL SINUS CANCER

*Lukach E.V., Serezhko Yu.A., Klochkov E.I.,
Strezhak V.V., Tsybaljuk E.N., Zinchenko D.A.
(Kiev)*

Resume

The combined treatment the patients with paranasal sinus cancer is lead. The regional polychemotherapy was supplemented with introduction doxorubicin – the inhibitor topoisomerase II. Authentic improvement on 44% of the objective answer of a tumour on the therapy is received. However, introduction doxorubicin strengthened at 47% of the patients of the mucositis phenomenon.

Key words: cancer, paranasal sinus, polychemotherapy, doxorubicin.

В лікуванні хворих зі злоякісними пухлинами носа та приносних пазух використовують поліхіміотерапію (ПХТ) у поєднанні з телегаматерапією. Таке лікування збільшує частоту повного регресу первинного осередку пухлини та її метастазів, збільшує безрецидивне виживання, зберігає форму та функцію органів. Цитостатичні ефекти хіміопрепаратів, крім того підсилюються їх і радіосенсибілізуючою дією на пухлину [1, 2].

Висока ефективність комбінації препаратів платини з 5-фторурацилом при лікуванні хворих на ракові пухлини голови та шиї [1, 3, 4] межує зі значною токсичністю такої комбінації. Тому застосування регіо-

нальної хіміотерапії лише в зоні кровопостачання зовнішньої сонної артерії дає можливість знизити системну пригнічуючу дію хіміопрепаратів на організм хворого [5]. Посилення ефекту поліхіміотерапії відмічено при застосуванні інгібіторів топоізомераз, які крім безпосередньої дії на генетичний апарат злоякісно трансформованих клітин підвищували їх чутливість до хіміотерапії, та/або опромінення. [6, 7, 8]. Одним з інгібіторів топоізомеразі II є антрацикліновий антибіотик доксорубіцин [9]. Доксорубіцин має анти мітотичний та цитостатичний ефект завдяки наявності низки механізмів дії. Головним є здатність препарату блокувати ДНК-топоізомеразу II, що пору-

шує процес реплікації і транскрипції в пухлинних клітинах, сегрегацію хромосом у мітозі. Це призводить до виникнення міотичних блоків, незбалансованого росту та загибелі клітин пухлини.

Матеріали і методи дослідження

Під нашим спостереженням знаходились 43 хворих на рак порожнини носа та приносних пазух віком від 27 до 78 років (26 чоловіків та 17 жінок). Хворих, яким проводили комбіноване лікування було розподілено на дві групи: контрольну (28 осіб) та основну (15 осіб), де традиційне лікування доповнювали регіонарним введенням доксорубіцину.

Проведено стандартне лабораторно-клінічне обстеження, до якого входили збір анамнезу та огляд хворого, загальний та біохімічний аналіз крові, КТ дослідження голови. Всі діагнози були гістологічно верифіковані. Діагностувались: плоскоклітинний рак – 6, перехідноклітинний рак – 5, залозисті раки (аденокарцинома та аденокістозний рак) – 4 (основна група); плоскоклітинний рак – 17, перехідноклітинний рак – 7, залозисті раки – 4 (контрольна група).

Комбіноване лікування включало поєднану з телегаматерапією полі хіміотерапію. Телегаматерапію проводили по розщепленій методиці єдиній для основної і контрольної групи з осередковою дозою до 40 Гр на першому етапі. Другий етап променевого лікування СОД до 60-65 Гр проводився через 10-15 днів після завершення першого. Під час телегаматерапії проводилась регіонарна артеріальна поліхіміотерапія. Для хворих з контрольної групи за схемою (CF), яка включала: карбоплатин 450 мг, фторурацил 5 г на курс лікування. Введення фторурацилу відбувалось в дні проведення телегаматерапії за 1-1,5 години до опромінювання. У основній групі хворих наведений комплекс доповнювався внутрішньоартеріальним введенням доксорубіцину за схемою DCF: доксорубіцин 60 мг, карбоплатин 450 мг, фторурацил 5 г на курс лікування.

Результатами лікування могли бути: повний регрес (ПР) пухлини, частковий регрес (ЧР), стабілізація або прогресія росту пухлини, що оцінювали за даними клінічного та КТ-дослідження.

Достовірність відмінностей результатів лікування оцінювали за даними статистичної обробки з використанням непараметричного критерію χ^2 .

Результати дослідження.

Одержані результати лікування хворих на рак приносних пазух із застосуванням інгібітору топоізомерази через місяць після закінчення курсу показали, що регіонарна ПХТ за схемою DCF дає об'єктивну відповідь пухлини (ПР+ЧР) у 80 % випадків проти 36 % після застосування регіонарної ПХТ за схемою CF у контрольній групі (див. рис. 1).

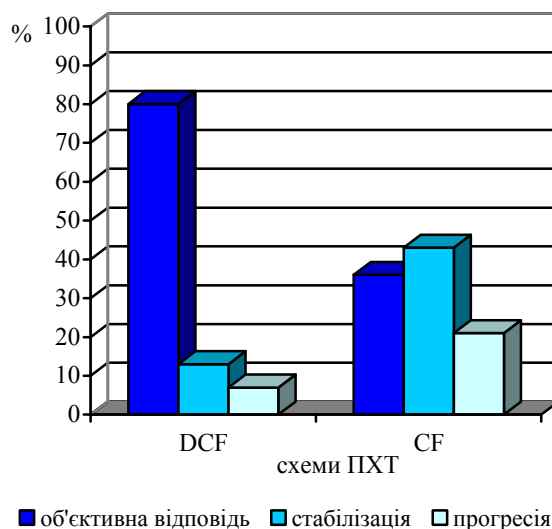


Рис. 1. Відповідь пухлини на терапію через місяць після закінчення лікування хворих на рак приносних пазух з використанням різних схем ПХТ

Детальний аналіз результатів лікування хворих свідчить про те, що при застосуванні інгібітора топоізомерази II доксорубіцину повний регрес пухлини спостерігався у 5 хворих (33%), частковий регрес – у 7 (47%), стабілізація – у 2 (13%) і прогресія росту пухлини – у одного хворого (7%). У контрольній групі, що не одержувала доксорубіцину, повний регрес пухлини був у 8 випадках (29%). Частковий регрес спостерігався у 2 хворих (7%), стабілізація росту пухлини – у 12 (43%) і прогресія росту – у 6

хворих (21%). Тобто, застосування традиційного лікування давало найбільший відсоток випадків стабілізації росту пухлини. В той же час доповнення регіонарної поліхіміотерапії доксорубіцином суттєво

збільшувало відсоток випадків з частковим регресом пухлини (табл. 1). Відмінність розподілу результатів лікування хворих основної і контрольної груп була статистично достовірною ($\chi^2=11,48$; $p<0,01$).

Таблиця 1

Результати відповіді пухлини на терапію через місяць після комплексного лікування хворих на рак приносових пазух

Схеми ПХТ	Відповідь пухлини на терапію, кількість хворих (%)			
	повний регрес	частковий регрес	стабілізація	прогресія
CF	8 (29%)	2 (7%)	12 (43%)	6 (21%)
DCF	5 (33%)	7 (47%)	2 (13%)	1 (7%)

Регіонарна ХТ, яка проводилась через катетер в зовнішній сонній артерії, могла в деяких випадках приводити до локальних побічних реакцій в шкірі та слизовій оболонці в зоні кровопостачання зазначеної артерії.

Прояви дерматиту ділянки обличчя спостерігались у 4 хворих основної групи. У 2 осіб дерматит виник після другого введення доксорубіцину і у такої ж кількості хворих – після третього регіонарного введення хіміопрепарату.

Разом з тим, застосування доксорубіцину супроводжувалось посиленням проявів мукозита порожнини рота у 5 хворих, що становило 33 % випадків від загальної кількості хворих основної групи. Це ускладнення спостерігалось частіше у осіб жіночої статі (80%). В 15% випадків хворі скаржились на біль після першого введення доксорубіцину і у 60 % випадків після другого введення хіміопрепарату.

Однак, результати гематологічного та біохімічного дослідження крові у хворих контрольної та основної груп хворих не демонстрували достовірних змін в динаміці лікування до і після проведеної хіміопроменевої терапії.

Можливо, негативна дія доксорубіцину на слизову оболонку та шкіру посилювалась впливом телегаматерапії.

У трьох жінок після другого та третього введення хіміопрепарату відмічались прояви артеріїту. Спостерігались незнач-

ний біль і почервоніння шкіри обличчя. Ці прояви були короточасні і зникли самостійно без будь-яких лікувальних заходів. Курс хіміопроменевої терапії не переривався і був проведений у повному обсязі. При проявах мукозиту хворим призначали парентеральне введення антибіотика та антисептичні розчини для полоскання порожнини рота.

Після закінчення основного курсу хіміопроменевої терапії, при частковому регресі пухлини, регіонарну поліхіміотерапію продовжували, застосовуючи хіміопрепарати в звичайних дозах. При наявності залишкової пухлини проводилось хірургічне видалення її з визначенням ступеня лікувального патоморфозу. Зважаючи на вираженість лікувального патоморфозу пухлини коректували в подальшому призначення протипухлинного лікування індивідуально для кожного хворого.

Таким чином, застосування доксорубіцину в схемі регіонарної ПХТ під час телегаматерапії достовірно покращило на 44% об'єктивну відповідь пухлини на лікування. При цьому не було відмічено суттєвих змін у гематологічних та біохімічних показниках крові після проведеної хіміопроменевої терапії. Однак слід відзначити, що доповнення схеми ПХТ доксорубіцином – посилювало прояви мукозита порожнини рота майже у половини хворих переважно у осіб жіночої статі.

1. Константинова М.М. Химиотерапия плоскоклеточного рака головы и шеи // Практическая онкология. – 2003. – Т.4, №1. – С. 25-30.
2. Кропотов М.А. Общие принципы лечения больных первичным раком головы и шеи // Практическая онкология. – 2003. – Т.4, №1. – С. 1-8.
3. Kish J. A., Weaver A., Jacobs J., Cummings G., Al-Sarraf M. Cisplatin and 5-fluorouracil infusion in patients with recurrent and disseminated epidermoid cancer of the head and neck // Cancer. – 1984. – Vol. 53. – P.1819.
4. Мудунов А.М., Матякин Е.Г., Гарин А.М., Подвизников С.О., Азизян Р.И. Преимущества неоадьювантной химиотерапии в лечении плоскоклеточного рака органов полости рта и ротоглотки // Современная онкология. – 2002. – Т.4, №3. – С. 1-8.
5. Алиев Б.Н., Пачес А.И., Чуприк-Малиновская Т.П. Отдаленные результаты комплексного и комбинированного лечения местнораспространенного рака слизистой оболочки полости рта // Вопр. онкологии. – 1990. – Т.31, №11. – С. 1358-1361.
6. Villalona-Calero M.A., Kolesar J.M. Mitomycin as a modulator of irinotecan anticancer activity // Oncology. – 2002. – Vol.16, №8. – P. 21-25.
7. RachamallaR., Malemud S., Grossbard M.L. et al. Phase I study of biweekly irinotecan in combination with gemcitabine, 5-fluorouracil, leucovorin, and cisplatin in patients with pancreatic cancer and other solid tumors // Cancer invest. – 2003. – №21. – P. 103-104.
8. Лушников Е.Ф. Лечебный патоморфоз опухолей. – В кн.: Патологоанатомическая диагностика опухолей человека / Под ред. Н.А. Краевского, А.В. Смоляникова, Д.С. Саркисова – 4-е изд. – М.: Медицина, 1993. – 560 с.
9. Олійниченко П.И., Булкина З.П., Синиборова Т.И. Справочник по полихимиотерапии опухолей. – К.: Здоров'я, 2000. – С. 50-52.

Надійшла до редакції 20.03.2007

© Е.В. Лукач, Ю.О. Сережко, Є.І. Клочков, В.В. Стрежак, Є.М. Цимбалюк, Д.О. Зінченко, 2007