

Гиперфракционированная лучевая терапия больных местно-распространенным плоскоклеточным раком слизистой оболочки органов полости рта

М.Г. Джумаев

Отделение опухолей головы и шеи Научно-клинического центра онкологии
Дирекции международных медицинских центров им. Великого Сапармурата Туркменбаши
Министерства здравоохранения и медицинской промышленности Туркменистана

Контакты: Меретгулы Гулмырадович Джумаев meretgulyjumatayev@yahoo.com

В исследование включено 178 больных местно-распространенным раком полости рта. Проведена сравнительная оценка эффективности 3 вариантов лучевой терапии (ЛТ). В 1-й группе проводилось гиперфракционированное облучение разовой очаговой дозой 1 Гр — 3 раза в день, во 2-й по 1,2 Гр — 2 раза в день и в 3-й (контрольной) конвенциональная ЛТ по 2 Гр — 1 раз в день. Всем больным ЛТ проводилась в течение 6 дней в неделю. Показатели 3-летней выживаемости по группам составили 65, 56 и 42 % соответственно. Причем 3-летняя выживаемость у больных с полным клиническим эффектом независимо от варианта лечения составила 75,6 %. Среди вариантов гиперфракционированного облучения наиболее перспективным направлением является облучение 3 раза в день по 1 Гр с интервалом 3–4 ч в течение 6 дней недели.

Ключевые слова: местно-распространенный рак полости рта, гиперфракционированная лучевая терапия, плоскоклеточный рак

Hyperfractionated radiotherapy in patients with locally advanced squamous cell carcinoma of the oral cavity

M.G. Dzhumayev

Department of Head and Neck Tumors, Oncology Research and Clinical Center, Saparmurat Turkmenbashi
the Great Directorate of International Medical Centers, Ministry of Health and Medical Industry of Turkmenistan

The study included 178 patients with locally advanced cancer of the oral cavity. We conducted a comparative assessment of the effectiveness of 3 different variants of radiotherapy. The first group was irradiated by hyperfractionated radiotherapy with single dose 1 Gy — 3 times a day, the second with 1.2 Gy — 2 times a day and the third (control) with conventional radiation therapy with single dose 2 Gy, once a day. For all patients radiation therapy was carried out for 6 days a week. The three-year survival rates for groups amounted to 65, 56 and 42% respectively. Moreover, three-year survival rate for patients with complete clinical effect, regardless of treatment option was 75.6%. The most promising direction is hyperfractionated radiotherapy with single dose 1 Gy three times a day and interval of 3–4 hours for 6 days a week.

Key words: locally advanced cancer of the oral cavity, hyperfractionated radiotherapy, squamous cell carcinoma

Актуальность проблемы

Рак слизистой оболочки полости рта (РСОПР) занимает 6-е место по распространенности среди злокачественных новообразований в мире [8, 15].

В отдельных регионах планеты наблюдается очень высокая заболеваемость злокачественными опухолями слизистой оболочки органов полости рта. Например, РСОПР в конце прошлого века у жителей Бомбея (Мумбаи), Индия составлял 52 % от общего числа злокачественных новообразований всех локализаций [2, 8].

Лучевая терапия (ЛТ) злокачественных новообразований слизистой оболочки полости рта до настоящего времени является наиболее часто применяемым, а у большинства больных — единственным методом лечения. По данным М.И. Давыдова и Е.М. Аксель

(2004) [9], в России в 2001 г. ЛТ была проведена более чем у 80 % больных РСОПР и раком глотки, при этом у 48 % пациентов она была использована в самостоятельном плане. Однако результаты 5-летней выживаемости при использовании только лучевого лечения у больных с III стадией не превышают 30 %, а при IV стадии заболевания составляют лишь 5–10 % [5, 11, 13, 15]. Следует подчеркнуть, что у ряда больных с остаточными опухолями после окончания полного курса лечения удается успешно выполнить спасительные операции и дополнительно улучшить показатели общей выживаемости пациентов [3, 4].

Цель исследования

С целью усиления эффективности радиотерапии и уменьшения частоты ранних и поздних лучевых по-

вреждений в последние годы применяют различные нетрадиционные режимы фракционирования дозы со снижением разовой очаговой дозы за фракцию и использованием оптимального интервала между фракциями [1, 2, 6, 7, 10, 12, 14].

Материал и метод

Под нашим наблюдением находилось 178 больных с местно-распространенным плоскоклеточным РСОРП. Мужчин — 143, женщин — 35, в возрасте от 30 до 75 лет с превалированием возрастной группы 41–60 лет. По исходной локализации опухоли больные распределялись следующим образом: 55 — подвижная часть языка, 28 — альвеолярный отросток нижней челюсти, 29 — дно полости рта, 35 — альвеолярный отросток верхней челюсти, 16 — слизистая оболочка щеки и 15 — твердое небо (табл. 1).

Для уточнения распространенности процесса применялись общеклинические и специальные инструментальные методы исследования — фиброскопия с обязательной биопсией опухоли для морфологического анализа, ультразвуковое исследование лимфатических узлов (ЛУ) шеи и брюшной полости, радиоизотопное исследование костной системы. Морфологическая верификация диагноза получена у всех пациентов. При этом плоскоклеточный рак с ороговением был выявлен у 65 % больных, низкодифференцированный плоскоклеточный рак — у 25 %, степень дифференцировки не была установлена у 10 % пациентов. Экзофитно растущие формы опухоли выявлены у 45,8 %, инфильтративные — у 30,5 % и смешанные у 23,7 % больных. Все больные имели местно-распространенные опухоли III (65 %) и IV (35 %) стадий заболевания. Метастатическое по-

ражение ЛУ шеи выявлено у 80 % пациентов, причем одностороннее — у 75 %, двустороннее — у 25 %. Распространенность опухоли по системе TNM оказалась следующей: T1–4N0M0 — 20 %, T1–4N1–3 — 80 %.

До начала ЛТ все больные проходили топометрическую подготовку и с учетом данных визуального, пальпаторного осмотра, рентгенологического, эндоскопического и ультразвукового исследований составлялись поперечные срезы на уровне центра опухоли в соотношении 1 : 1.

В зависимости от варианта ЛТ все больные были распределены на 3 группы. Первая группа больных получала гиперфракционированное облучение в дозе 1 Гр 3 раза в день с интервалом 3–4 ч (62 пациента), 2-я группа облучалась в дозе 1,2 Гр 2 раза в день с интервалом 5–6 ч (56 пациентов), 3-я группа больных — в традиционном режиме в дозе 2 Гр ежедневно (60 пациентов). Следует подчеркнуть, что ЛТ во всех группах проводилась в течение 6 дней с перерывом только на 1 день (воскресенье). При этом общая продолжительность курса ЛТ в 1-й группе больных составила 29 дней, во 2-й — 34 дня и в 3-й — 42 дня соответственно, т. е. в 1,5 раза короче по сравнению с традиционными формами ЛТ по 2 Гр ежедневно 5 раз в неделю.

Результаты и обсуждение

Больные относительно удовлетворительно переносили изучаемые варианты гиперфракционированного облучения. Все 178 пациентов закончили программу лечения с суммарной очаговой дозой (СОД) в 1-й группе — 70–75 Гр, во 2-й группе — 65–70 Гр, в 3-й группе — 70 Гр соответственно. Полный клинический эффект в виде резорбции первичной опухоли в метастатически измененных ЛУ в 1-й группе достиг-

Таблица 1. Распределение больных местно-распространенным раком органов полости рта в зависимости от варианта ЛТ и локализации опухоли

Локализация опухоли	Методика лучевой терапии			Всего
	1 Гр 3 раза в день	1,2 Гр 2 раза в день	2 Гр 5 раз в неделю	
Язык	19 (34,5 %)	21 (38,2 %)	15 (27,3 %)	55
Альвеолярный отросток нижней челюсти	14 (50 %)	8 (28,6 %)	6 (21,4 %)	28
Дно полости рта	8 (27,6 %)	7 (24,1 %)	14 (48,3 %)	29
Альвеолярный отросток верхней челюсти	15 (42,8 %)	10 (28,6 %)	10 (28,6 %)	35
Слизистая оболочка щеки	1 (6,2 %)	5 (31,3 %)	10 (62,5 %)	16
Твердое небо	5 (33,4 %)	5 (33,3 %)	5 (33,3 %)	15
Всего	62 (34,8 %)	56 (31,5 %)	60 (33,7 %)	178

Таблица 2. Результаты 3 вариантов гиперфракционированного облучения местно-распространенного плоскоклеточного рака органов полости рта

Метод лечения	Число больных	Полный эффект	Рецидивы	Безрецидивная выживаемость	Трехлетняя выживаемость
1 Гр — 3 раза в день	62	43 (69,3 %)	20 (46,5 %)	23 (53,8 %)	65 %
1,2 Гр — 2 раза в день	56	33 (58,9 %)	18 (54,5 %)	15 (45,4 %)	56 %
2 Гр — 1 раза в день	60	29 (48,3 %)	17 (58,6 %)	12 (41,3 %)	42 %
Всего	178	105	55 (52,3 %)	50 (47,6 %)	54,3 %

нут у 43 (69,3 %) из 62, во 2-й группе — у 33 (58,9 %) из 52, в 3-й — у 29 (48,3 %) из 60 пациентов (табл. 2).

Таким образом, непосредственный клинический эффект оказался лучше в группе больных, получавших гиперфракционированное облучение в дозе 1 Гр 3 раза в день в течение 6 дней и длительностью общего курса лечения 29 дней, т. е. 69,3 % против 58,9 % и 48,3 % во 2-й и 3-й группах исследования соответственно. Рецидивы заболевания выявлены у 54 (52,3 %) больных, причем больше всего в группе конвенциональной ЛТ (58,6 %).

Возраст больных играл определенную роль в эффективности лечения. Полный клинический эффект достигнут у подавляющего большинства пациентов старше 60 лет, в то время как в возрастной группе 30–60 лет — только у 22,9 % пациентов. Следует отметить, что лучшие результаты лечения достигнуты у женщин, у которых полный клинический эффект получен в 85,6 % против 78,5 % — у мужчин.

Наиболее благоприятные результаты лечения наблюдались у больных с экзофитными формами новообразований, где полного клинического эффекта удалось добиться у 92,5 % больных против 62,5 % при инфильтративной форме роста опухоли. Анализ результатов лечения в зависимости от исходной локализации опухоли показал, что лучшие результаты лечения наблюдаются у больных с опухолью слизистой оболочки щеки, передней половины языка, твердого неба, при которых полный клинический эффект достигнут у 93,7 % по сравнению с 39,3 % при других исходных локализациях опухолей.

Сроки наблюдения за больными колебались от 13 до 59 мес при медиане 39 мес. В течение этого периода умерли 43,8 % пациентов, живы и находятся по наблюдением 56,2 % пациентов. Средняя продолжительность жизни среди умерших составила 15 мес. Среди 105 пациентов с полным клиническим эффектом у 52,3 % возникли рецидивы опухоли, в среднем спустя 8–12 мес после окончания лечения. Длительность безрецидивного течения заболевания в указанные сроки наблюдения составила 47,6 % (табл. 2).

Трехлетняя выживаемость для всей группы боль-

ных, рассчитанная по методике Каплана–Майера, составила 53,4 %, а соответственно группам — 65 %, 56 %, 42 % (рис. 1). Среди 105 больных с полным клиническим эффектом — 75,6 %.

Анализ полученных результатов показал, что боль-

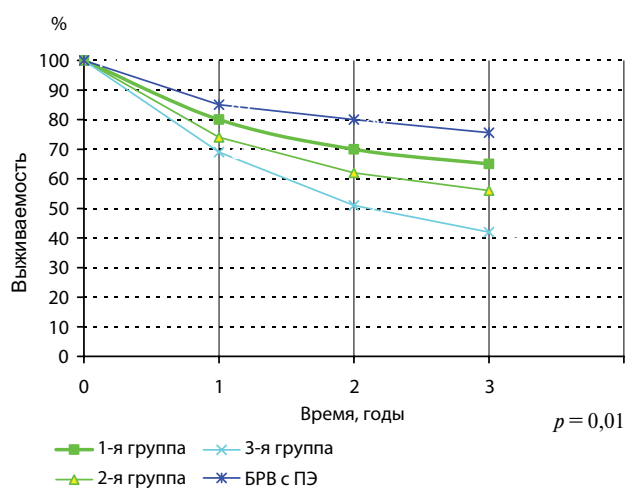


Рис. 1. Отдаленные результаты ЛТ местно-распространенного плоскоклеточного рака полости рта

ные, как правило, хорошо переносят различные варианты гиперфракционированного облучения. Выраженных лучевых реакций и осложнений, препятствующих продолжению ЛТ, не было отмечено ни у одного больного. Лучевые реакции обычно начинались с сухости слизистой полости рта, с последующей гиперемией, очагового или пленчатого эпителиита, которые усиливались после первой половины курса лечения, иногда возникала необходимость перерыва на несколько дней с последующим продолжением курса лечения в соответствии с намеченным планом лечения. Кожные реакции и осложнения у всех больных, подвергнутых гиперфракционированным вариантам облучения, были менее выражены по сравнению с реакцией слизистой оболочки. Эритема кожных покровов обычно возникала после СОД 27–30 Гр, которая по мере увеличения дозы постепенно переходила в пигментацию с явлениями сухого эпидермита к концу облучения.

Поздние лучевые реакции выявлены у 12 пациен-

тов, у 9 из них наблюдались индуративные изменения мягких тканей зачелюстной области, причем у 2 из них с явлениями тризма II–III степени спустя 6 мес после окончания ЛТ.

Заключение

Анализ полученных результатов лечения объективно свидетельствует, что усиление интенсивности лечения (18 Гр еженедельно) и укорочение продолжительности курса ЛТ (29 дней) в условиях гиперфракционированного облучения позволяют существенно улучшить непосредственные и ближайшие резуль-

таты лечения больных местно-распространенным плоскоклеточным РСОПР. Среди вариантов гиперфракционированного облучения наиболее перспективным направлением является облучение 3 раза в день с интервалом 3–4 ч в течение 6 дней недели, позволяющее расширить терапевтический интервал радиочувствительности, увеличить СОД до 75 Гр, укоротить общую продолжительность курса лечения в 2 раза (29 дней) и увеличить 3-летнюю выживаемость больных местно-распространенным плоскоклеточным раком органов полости рта до 65 %.

ЛИТЕРАТУРА

1. Адильбаев Г.Б. и др. Возможности интенсификации химиолучевой терапии рака полости рта. Тезисы V съезда онкологов стран СНГ. Республика Узбекистан, Ташкент, 2008. С. 149.
2. Алекнавичус Э.Э. Гиперфракционированная лучевая терапия местно-распространенного рака ротоглотки. Дис. ... канд. мед. наук. М., 1989.
3. Алиева С.Б., Матякин Е.Г., Задеренко И.А., Жарков О.А. «Спасительные» операции при остаточных и рецидивных опухолях после химиолучевой терапии у больных раком глотки». Вестник РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН 2009;2(2) (прил. 1):70.
4. Алиев Б.М. и др. Отдаленные результаты комплексного и комбинированного лечения местно-распространенного рака слизистой оболочки полости рта. Вопр онкол 1990;36(11):1358–61.
5. Вาженін А.В. и др. Эффективность различных схем химиолучевой терапии больных со злокачественными опухолями слизистой оболочки ротовой полости и ротоглотки. Тезисы V съезда онкологов стран СНГ. Республика Узбекистан. Ташкент, 2008. С. 154.
6. Виноградов В.М., Ладанова Т.В. Двукратно-расщепленный мультифракционированный ускоренный курс дистанционной гамма-терапии опухолей орофарингеальной зоны III–IV стадии. 1-й съезд онкологов стран СНГ, Москва, 1996. С. 124.
7. Воробьев Ю.И. и др. Лучевая терапия с полирадиомодификацией при распространенном локально-регионарном раке слизистой оболочки полости рта и ротоглотки. Сборник научн. трудов. М., 1991. С. 35–7.
8. Гарбузов М.И. Лучевая терапия первичных злокачественных опухолей слизистой оболочки полости рта. Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М., 1982.
9. Давыдов М.И., Аксель Е.М. Злокачественные новообразования в России и странах СНГ в 2003 г. М., 2004. С. 279.
10. Bourhis J. et al. Hyperfractionated or accelerated radiotherapy in head and neck cancer: a metaanalysis. Lancet 2006;368:843–54.
11. Bonner J.A. et al. Radiotherapy plus cetuximab for squamous-cell carcinoma of the head and neck. N Engl J Med 2006;354:567–78.
12. Budach W. et al. A meta-analysis of hyperfractionated and accelerated radiotherapy and combined chemotherapy and radiotherapy regimens in unresected locally advanced squamous cell carcinoma of the head and neck. BMC Cancer 2006;6:28.
13. Chao K.S. et al. Intensity-modulated radiation therapy for oropharyngeal carcinoma: impact of tumor volume. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2004;59(1):43–8.
14. Chao K.S., Majhail N., Huang C.J., Simpson J.R., Perez C.A., Haughey B., Spector G. Intensity-modulated radiation therapy reduces late salivary toxicity without compromising tumor control in patients with oropharyngeal carcinoma: a comparison with conventional techniques. Radiother Oncol 2001;61(3):275–80.
15. Chen A.Y. et al. Changes in treatment of advanced oropharyngeal cancer, 1985–2001. Laryngoscope 2007;117:16–21.