

КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

А. А. Айдарбекова, В. Л. Любаев, С. И. Ткачев

ХИМИОЛУЧЕВАЯ ТЕРАПИЯ РЕГИОНАРНЫХ МЕТАСТАЗОВ У БОЛЬНЫХ РАКОМ ГОРТАНОГЛОТКИ

НИИ клинической онкологии ГУ РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН, Москва

Химиолучевое лечение регионарных метастазов проведено 49 больным раком гортаноглотки. Регионарные метастазы, соответствующие символу N1, диагностированы у 17 (34,7%) больных, N2 — у 22 (44,9%), N3 — у 10 (20,4%). Полная регрессия метастазов в группе больных, получивших химиолучевое лечение, достигнута у 11 (22,4%) больных, регрессия на 75% — у 11 (22,4%), на 50% — у 14 (28,6%), на 25% — у 9 (18,4%). Прогрессирование отмечено у 1 (2,1%) больного, отсутствие эффекта — у 3 (6,1%). Общая 2-летняя выживаемость в группе больных, получивших химиолучевое лечение, составила 35%, 5-летняя — 24,5%.

Ключевые слова: рак гортаноглотки, регионарные метастазы, лучевая терапия, химиотерапия.

Рак гортаноглотки отличается довольно ранним метастазированием. Регионарные метастазы в лимфатических узлах шеи диагностируют у 60—80% больных, поступающих на стационарное лечение [2; 3]. У значительного числа больных метастазы соответствуют символам N2 и N3 [8]. Наличие регионарных метастазов при раке гортаноглотки снижает 5-летнюю выживаемость почти на 50% [9; 10].

Лечение больных раком гортаноглотки с данной распространенностью опухолевого процесса представляет определенные трудности. В большинстве случаев больным сначала проводят хирургическое, лучевое или комбинированное лечение. Сейчас ведется активный поиск более эффективных методов воздействия на регионарные метастазы рака гортаноглотки с целью улучшения отдаленных результатов лечения.

В последние годы изучается эффективность одновременной химиолучевой терапии [4; 5]. При этом до сих пор остается нерешенным вопрос о количестве курсов химиотерапии [7]. По данным Р. Huguenin с соавт., комбинация интенсивной полихимиотерапии и лучевой терапии снижает частоту рецидивов и отдаленных метастазов [6]. Через 2,5 года и 5 лет рецидив и регионарные метастазы отсутствовали у 55 и 51% больных, перенесших химиолучевое лечение, и у 42 и 33% больных, которым проведена только лучевая терапия. Общая 2,5- и 5-летняя выживаемость составила после химиолучевого лечения 59 и 46%, после лучевой терапии — 49 и 32%. В то же время, по дан-

ным М. Г. Маджидова, 5-летняя выживаемость после химиолучевого лечения ниже, чем после лучевой терапии, и составляет 34,4% [1].

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В нашем исследовании химиолучевая терапия проведена 49 (48 мужчин, 1 женщина) больным раком гортаноглотки с регионарными метастазами. У всех больных при обращении в стационар диагностированы III и IV стадии заболевания. Регионарные метастазы, соответствующие символу N1, выявлены у 17 (34,7%) больных, N2 — у 22 (44,9%), N3 — у 10 (20,4%). Экзофитная форма роста опухоли диагностирована у 14 (28,6%) больных, эндофитная — у 21 (42,8%), смешанная — у 14 (28,6%). У 16 (32,7%) из 49 больных выявлен плоскоклеточный ороговевающий рак, у 3 (6,1%) — плоскоклеточный неороговевающий рак, у 30 (61,2%) — плоскоклеточный рак (дифференцировка не определена).

У 16 (32,7%) больных наблюдалось поражение лимфатических узлов только II уровня, у 9 (18,4%) — III, у 10 (20,4%) — II и III, у 1 (2,0%) — III и IV, у 7 (14,3%) — II — IV, у 6 (12,2%) — IV. У 20 (40,8%) больных метастатически измененные регионарные лимфатические узлы были смещаемыми, у 20 (40,8%) — ограниченно смещаемыми, у 9 (18,4%) — несмещаемыми. У 20 (40,8%) больных выявлен 1 измененный лимфатический узел, у 3 (6,1%) — 2, у 3 (6,1%) — 3, у 9 (18,4%) — 4 и более, у 14 (28,6%) — конгломерат лимфатических узлов. Вовлечение в процесс регионарных лимфатических узлов на стороне поражения отмечено у 38 (77,6%) больных, на противоположной стороне — у 5 (10,2%), двусторонние метастазы — у 6 (12,2%).

У 44 (89,8%) больных первичный очаг излечен химиолучевым методом. Комплексное лечение получили 5 (10,2%) больных. Рецидив первичной опухоли отмечен у 4 (8,2%) больных, которым проведена химиолучевая терапия. Суммарная очаговая доза на зоны регионарного метастазирования у 4 (8,2%) больных составила 30—40 Гр, у 7 (14,3%) — 40—50 Гр, у 9 (18,4%) — 50—60 Гр, у 29 (59,1%) — более 60 Гр. Семнадцать (34,7%) больным проведен 1 курс химиотерапии, 21 (42,9%) — 2 курса, 6 (12,2%) — 3 курса, 2 (4,1%) — 4 курса, 3 (6,1%) — 6 курсов. В табл. 1 представлены схемы химиотерапии, использовавшиеся для лечения регионарных метастазов рака гортаноглотки.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Общая 2-летняя выживаемость в группе больных, получивших химиолучевое лечение, составила 35%, 5-летняя — 24,5%.

Оценка эффективности лечения в зависимости от размеров метастазов представлена на рис. 1. Из 49 больных, получивших химиолучевую терапию, полной регрессии удалось достичь у 11 (22,4%) больных. Регрессия на 75% отмечена у 11 (22,4%) больных, на 50% — у 14 (28,7%), на 25% — у 9 (18,4%). Эффект отсутствовал у 3 (6,1%) больных, прогрессирование отмечено — у 1 (2,0%).

Из 17 больных с опухолями N1 полная регрессия метастазов достигнута у 4 (23,5%), регрессия на 75% — у 6 (35,3%), на 50% — у 4 (23,5%), на 25% — у 1 (5,9%). Эффект отсутствовал у 2 (11,8%) больных. Общая 2-летняя выживаемость в группе больных с опухолями N1 составила 70,5%, 5-летняя — 31,7%.

Из 22 больных с опухолями N2 полная регрессия метастазов наблюдалась у 7 (31,8%) больных, регрессия на 75% — у 3 (13,6%), на 50% — у 5 (22,7%), на 25% — у 5 (22,7%). У 1 (4,6%) больного эффект отсутствовал, еще у 1 (4,6%) отмечено прогрессирование заболевания. Общая 2-летняя выживаемость больных с метастазами, соответствующими символу N2, составила 36,5%, 5-летняя — 2,4% (более 5 лет прожил 1 больной) ($p < 0,05$).

Таблица 1

Схемы химиотерапии, использовавшиеся для лечения регионарных метастазов рака гортаноглотки

Схемы	Число больных	
	абс.	%
5-фторурацил + цисплатин	19	38,9
5-фторурацил + цисплатин + метотрексат + фолинат кальция (Лейковорин)	1	2,0
5-фторурацил + цисплатин + блеомицин	11	22,5
5-фторурацил + цисплатин + блеомицин + карбоплатин	2	4,1
5-фторурацил + цисплатин + фолинат кальция (Лейковорин)	3	6,1
Доцетаксел + цисплатин	3	6,1
Доцетаксел + цисплатин + этопозид	1	2,0
Блеомицин + цисплатин + метотрексат	1	2,0
Винкристин + циклофосфамид + доксорубин	1	2,0
Циклофосфамид + метотрексат + доксорубин + цисплатин	2	4,1
Циклоплатин + эпирубицин	1	2,0
Метотрексат + цисплатин	4	8,2
Всего	49	100,0

Из 10 больных с опухолями N3 полной регрессии не было ни у кого, регрессия на 75% наблюдалась у 2 (20,0%) больных, на 50% — у 5 (50,0%), на 25% — у 3 (30,0%). Более 2 лет прожил 1 больной.

При экзофитной форме роста опухоли полная регрессия отмечена у 3 (21,4%) больных, регрессия на 75% —

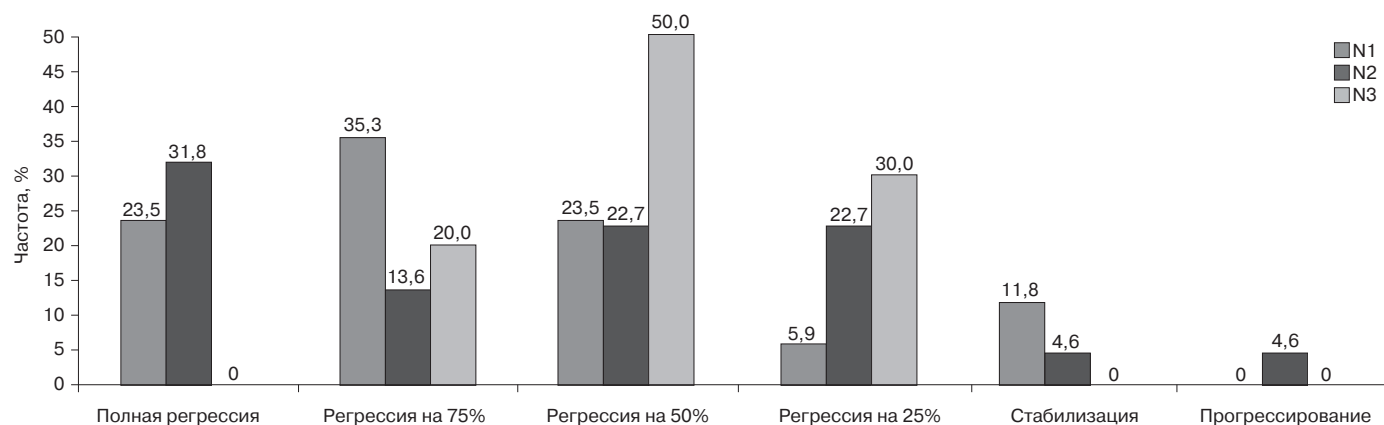


Рисунок 1. Непосредственные результаты химиолучевой терапии при регионарных метастазах рака гортаноглотки.

у 5 (35,7%), на 50% — у 4 (28,6%), на 25% — у 2 (14,3%). Общая 2-летняя выживаемость составила 45,6%, 5-летняя — 30,4%.

При эндофитной форме роста опухоли полная регрессия достигнута у 3 (14,3%) больных, регрессия на 75% — у 5, на 50% — у 7 (33,3%), на 25% — у 4 (19,0%). У 1 (4,8%) больного эффект отсутствовал, еще у 1 (4,8%) отмечено прогрессирование заболевания. Общая 2-летняя выживаемость в этой группе больных составила 41,9%, 5-летняя — 21,0%.

При смешанной форме роста опухоли полная регрессия наблюдалась у 5 (35,7%), регрессия на 75% — у 1 (7,2%), на 50% — у 3 (21,4%), на 25% — у 3 (21,4%). Эффект отсутствовал у 2 (14,3%) больных. Общая 2-летняя выживаемость составила 16,4%.

Анализ эффективности химиолучевого лечения регионарных метастазов рака гортаноглотки в зависимости от их смещаемости показал, что полная клиническая регрессия метастазов в группе больных со смещаемыми метастатически измененными лимфатическими узлами достигнута у 4 (20,0%), в группе больных с ограниченно смещаемыми лимфатическими узлами — у 7 (35,0%). В группе больных с несмещаемыми метастатически измененными лимфатическими узлами полных регрессий не было. Регрессия на 75% отмечена у 6 (30,0%) больных со смещаемыми лимфатическими узлами, у 4 (20,0%) с ограниченно смещаемыми и у 1 (11,1%) с несмещаемыми, регрессия на 50% — у 4 (20,0%), 5 (25,0%) и 5 (55,6%) больных, регрессия на 25% — у 4 (20,0%), 2 (10,0%) и 3 (33,3%) больных соответственно. Эффект химиолучевого лечения отсутствовал у 2 (10,0%) больных со смещаемыми и у 1 (5,0%) больного с ограниченно смещаемыми метастатически измененными регионарными лимфатическими узлами. У 1 (5,0%) больного с ограниченно смещаемыми лимфатическими узлами отмечено прогрессирование заболевания.

Отдаленные результаты лечения в зависимости от смещаемости лимфатических узлов показали, что общая 2-летняя выживаемость в группе больных со смещаемыми лимфатическими узлами составила 79,2%, 5-летняя — 50,9%, в группе больных с ограниченно смещаемыми лимфатическими узлами — 16,7 и 16,7% соответственно ($p < 0,05$). При несмещаемых лимфатических узлах 2 года прожили 2 больных, 5 лет — 1 больной.

В табл. 2 представлены непосредственные результаты химиолучевого лечения регионарных метастазов рака гортаноглотки. При поражении лимфатических узлов II уровня полная регрессия отмечена у 6 (37,5%) из 16 больных, регрессия на 75% — у 4 (25,0%), на 50% — у 1 (6,2%), на 25% — у 3 (18,8%). У 2 (12,5%) больных эффект отсутствовал. Общая 2-летняя выживаемость составила 50,4%, 5-летняя — 41,2%.

При метастазах в лимфатических узлах II и III уровней полная регрессия наблюдалась у 2 (20,0%), регрессия на 75% — у 2 (20,0%), на 50% — у 5 (50,0%), на 25% — у 1 (10,0%). Более 2 и 5 лет прожил 1 больной.

При поражении лимфатических узлов III уровня полная регрессия диагностирована у 2 (22,2%) больных, регрессия на 75% — у 2 (22,2%), на 50% — у 1 (11,1%), на 25% — у 3 (33,3%). Прогрессирование отмечено у 1 (11,1%) больного. Общая 2-летняя выживаемость составила 52,0%, 5-летняя — 37,2%.

Полная регрессия отмечена у 1 (16,7%) из 6 больных с поражением лимфатических узлов IV уровня. У 4 (66,7%) больных наблюдалась регрессия на 50%, у 1 (16,7%) лечение было неэффективным. Общая 2-летняя выживаемость составила 16,0%.

Метастазы в лимфатических узлах III и IV уровней выявлены у 1 больного. Сразу после лечения отмечена регрессия метастатических опухолей на 75%. Больной умер через год.

Таблица 2

Непосредственные результаты лучевой терапии регионарных метастазов при раке гортаноглотки в зависимости от уровня поражения лимфатических узлов

Уровни поражения	Всего	Полная регрессия		Регрессия на 75%		Регрессия на 50%		Регрессия на 25%		Отсутствие эффекта		Прогрессирование	
		абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
II	16	6	37,5	4	25,0	1	6,2	3	18,8	2	12,5	—	—
III	9	2	22,2	2	22,2	1	11,1	3	33,3	—	—	1	11,1
II и III	10	2	20,0	2	20,0	5	50,0	1	10,0	—	—	—	—
IV	6	1	16,7	—	—	4	66,7	—	—	1	16,7	—	—
III и IV	1	—	—	1	100,0	—	—	—	—	—	—	—	—
II—IV	7	—	—	2	28,6	3	42,8	2	28,6	—	—	—	—

При поражении лимфатических узлов II—IV уровней регрессия на 75% отмечена у 2 (28,6%) больных, на 50% — у 3 (42,8%), на 25% — у 2 (28,6%). Два года прожили 2 больных, 5 лет — 1 больной.

При поражении 1 лимфатического узла полная регрессия наблюдалась у 6 (30,0%) из 20 больных, регрессия на 75% — у 6 (30,0%), на 50% — у 4 (20,0%), на 25% — у 2 (10,0%). Эффект отсутствовал у 1 (5,0%), еще у 1 (5,0%) диагностировано прогрессирование. Общая 2-летняя выживаемость составила 62,9%, 5-летняя — 35,0%.

При поражении 2 лимфатических узлов полная регрессия отмечена у 2 (66,7%) из 3 больных, регрессия на 50% — у 1 (33,3%). Все больные умерли в течение 2 лет после лечения.

При наличии 3 метастатически измененных лимфатических узлов у 2 (66,7%) больных наблюдалась полная регрессия, у 1 (33,3%) — регрессия на 25%. Общая 2-летняя выживаемость составила 33,3%.

Из 9 больных, у которых определялись 4 и более пораженных лимфатических узлов, полная регрессия отмечена у 1 (11,1%), регрессия на 75% — у 3 (33,3%), на 50% — у 2 (22,2%), на 25% — у 2 (22,2%). Эффект отсутствовал у 1 (11,1%) больного.

При наличии конгломерата метастатически измененных лимфатических узлов (14 больных) у 2 (14,3%) больных выявлена регрессия на 75%, у 7 (50,0%) — на 50%, у 4 (28,6%) — на 25%. У 1 (7,1%) больного эффект отсутствовал. Двухлетняя выживаемость составила 9,2%, 5 лет прожил 1 больной ($p < 0,05$ по сравнению с группой больных с поражением 1 лимфатического узла).

ВЫВОДЫ

Химиолучевое лечение позволило добиться полной клинической регрессии метастазов, соответствующих не только символу N1, но и символу N2 (31,8% больных). Кроме того, частичной регрессии, позволяющей в последующем выполнить радикальную шейную диссекцию, удалось достичь у 70% больных с регионарными метастазами, соответствующими символу N3.

Отдаленные результаты лечения были лучше при опухолях N1: общая 2-летняя выживаемость 70,5%, 5-лет-

няя — 31,7%. Общая 2-летняя выживаемость больных с метастазами, соответствующими символу N2, составила 36,5%.

Наиболее эффективным химиолучевое лечение оказалось у больных со смещаемыми метастатически измененными лимфатическими узлами. Общая 2-летняя выживаемость составила при этом 79,2%, 5-летняя — 50,9%. Более высокая эффективность лечения отмечена также при поражении лимфатических узлов II и III уровней, а также при поражении 1—3 лимфатических узлов. После химиолучевого лечения у 10 (20,4%) больных выполнены хирургические вмешательства на зонах регионарного метастазирования.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Маджидов М. Г.* Современные подходы к диагностике и лечению местнораспространенного рака гортаноглотки (T3—4N0—3M0): Дис... д-ра мед. наук. — М., 2005. — 236 с.
2. *Пачес А. И.* Опухоли головы и шеи. — 4-е изд. — М.: Медицина, 2000. — 479 с.
3. *Трофимов Е. И.* Хирургические аспекты лечения больных первичным раком гортаноглотки: Дис... д-ра мед. наук. — М., 2003. — 290 с.
4. *Altundag O., Gullu I., Altundag K. et al.* Induction chemotherapy with cisplatin and 5-fluorouracil followed by chemoradiotherapy or radiotherapy alone in the treatment of locoregionally advanced resectable cancers of the larynx and hypopharynx: results of single-center study of 45 patients // *Head Neck*. — 2005. — Vol. 27, N 1. — P. 15—21.
5. *Homma A., Furuta Y., Suzuki F. et al.* Rapid superselective high-dose cisplatin infusion with concomitant radiotherapy for advanced head and neck cancer // *Head Neck*. — 2005. — Vol. 27, N 1. — P. 65—71.
6. *Huguenin P., Beer K. T., Allal A. et al.* Concomitant cisplatin significantly improves locoregional control in advanced head and neck cancers treated with hyperfractionated radiotherapy // *J. Clin. Oncol.* — 2004. — Vol. 22, N 23. — P. 4613—4621.
7. *Leon X., Quer M., Orus C. et al.* Treatment of neck nodes after induction chemotherapy in patients with primary advanced tumours // *Eur. Arch. Otorhinolaryngol.* — 2000. — Vol. 257, N 9. — P. 521—525.
8. *MacComb W. S., Healey J. J., McGraw J. P. et al.* Hypopharynx and cervical esophagus / *MacComb W. S., Fletcher G. H. (eds.). Cancer of the Head and Neck*. — Baltimore: Williams and Wilkins, 1967. — P. 213—240.
9. *Manaki N.* Management of cervical lymph node metastases in head and neck cancer by radiation therapy // *Proc. of the 31st Congress of the Japan Society of Cancer Therapy*, 1994. — P. 161.
10. *Okamoto M., Takahashi H., Yao K. et al.* Combined therapy for hypopharyngeal cancer // *Acta. Otolaryngol.* — 1996. — Vol. 524 (suppl.). — P. 83—87.

Поступила 13.04.2006

A. A. Aidarbekova, V. L. Lyubaev, S. I. Tkachev

CHEMORADIOTHERAPY FOR REGIONAL METASTASES IN PATIENTS WITH HYPOPHARYNGEAL CANCER

Clinical Oncology Research Institute, N. N. Blokhin RCRC RAMS, Moscow

Chemoradiotherapy for regional metastases was given to 49 patients with hypopharyngeal cancer. Node involvement status was assessed as N1 in 17 (34.7%), N2 in 22 (44.9%) and N3 in 10 (20.4%) patients. Chemoradiotherapy resulted in total response in 11 (22.4%), 75% response in 11 (22.4%), 50% response in 14 (28.6%), 25% response in 9 (18.4%) patients; no response was reported in 3 (6.1%) and disease progression in 1 (2.1%) cases. Overall 2-year and 5-year survival rates following chemoradiotherapy were 35 and 24.5% respectively.

Key words: hypopharyngeal cancer, regional metastases, radiotherapy, chemotherapy.
