

© КУРПЕШЕВ О.К., МАРДЫНСКИЙ Ю.С., МАКСИМОВ С.А.,
МЕДВЕДЕВ В.С.

УДК 616.311- 006.6- 085: 615.849

КОМБИНИРОВАННОЕ ЛЕЧЕНИЕ БОЛЬНЫХ РАКОМ ПОЛОСТИ РТА С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ «УСЛОВНО-ДИНАМИЧЕСКОГО» РЕЖИМА ФРАКЦИОНИРОВАНИЯ ЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИИ И ЛОКО- РЕГИОНАРНОЙ ГИПЕРТЕРМИИ

О.К. Курпешев, Ю.С. Мардынский, С.А. Максимов, В.С. Медведев

Медицинский радиологический научный центр РАМН, директор – акад.
РАМН А.Ф. Цыб; Красноярский государственный медицинский университет
им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого, ректор – д.м.н., проф. И.П. Артюхов.

***Резюме.** В работе проведен ретроспективный анализ результатов лечения 67 больных раком полости рта с использованием одной лучевой терапии (ЛТ) и ЛТ в сочетании с локо-регионарной гипертермией (термолучевая терапия – ТЛТ). При ТЛТ, по сравнению с ЛТ, значимо повышалась частота полной регрессии опухоли ($p=0,034$). Пятилетняя общая выживаемость больных двух групп значимо не различались. Показатели 5-летнего локального контроля после ЛТ равнялись 22,7%, ТЛТ – 38,8% ($p=0,062$), объединенных данных локального и регионарного контроля – 20,3% и 36,4% ($p=0,022$) соответственно. Медиана объединенных данных локального и регионарного контроля после ЛТ была равна 11 мес, ТЛТ – 16 мес. ($p<0,05$). Вместе с тем при ТЛТ имела место тенденция к повышению частоты лучевых реакций 4 степени [$p=0,068$] и осложнений в виде остеомиелита*

($p=0,06$). Локо-регионарная гипертермия не повышает частоту развития регионарных и отдаленных метастазов.

Ключевые слова: *рак полости рта, лучевая терапия, локальная УВЧ-гипертермия, термолучевая терапия.*

Курпешев Оразахмет Керимбаевич – д.м.н., зав. отделением локальной и общей гипертермии МРНЦ РАМН;

Мардынский Юрий Станиславович – член-корр. РАМН

Максимов Сергей Анатольевич – д.м.н., проф. каф. онкологии и лучевой терапии с курсом ПО КрасГМУ; тел. 8(391)2769019.

Результаты лечения злокачественных опухолей области головы и шеи остаются на довольно низком уровне, что связано с поступлением больных на специализированное лечение в основном с III-IV стадиями заболевания, а также склонностью опухоли к быстрому, инфильтративному росту и раннему метастазированию [1, 5].

Пятилетняя общая выживаемость больных зависит от стадии и локализации опухоли и колеблется от 12 до 70% [2, 4, 7, 9]

В исследованиях I.M.G. Agra с соавт. [7] пятилетняя общая выживаемость больных раком полости рта (I-IV ст.) после различных методик лечения в целом (операция, лучевая терапия, химиотерапия и их комбинаций) составила 33,6%. Рецидивы в области первичного очага развились в 63,6% случаях, регионарных лимфоузлах – в 23,1%, одновременно в первичной опухоли и регионарных лимфоузлах – в 13,3%.

По данным A. L. Carvalho с соавт. [7], из 2067 больных плоскоклеточным раком полости рта и орофарингеальной области [I-IV ст.] неудачи лечения в течение 5 лет имели место в 1079 (52,2%) наблюдениях. Из них, при III-IV стадий рака после одной лучевой терапии рецидивы первичной опухоли развились у 41,2% больных, одновременно в первичной опухоли и регионарных метастазах – у 21,7%. Более низкие показатели получены при

лечении рака корня языка, 2 года жили менее 20% больных с III-IV ст. заболевания (12).

Улучшение результатов лучевой терапии злокачественных новообразований области головы и шеи, как и любой другой локализации, многие исследователи связывают в использовании локальной гипертермии [3, 6, 8, 10, 11].

Нами проведен ретроспективный анализ результатов лечения больных раком орофарингеальной области, подвергшихся лучевой терапии в различных режимах фракционирования в самостоятельном виде или в сочетании с УВЧ-гипертермией и/или регионарной кратковременной индуцированной гипергликемией.

В данном сообщении представлены результаты лечения 67 больных раком полости рта, подвергшихся лучевой терапии в режиме «условно-динамического» фракционирования в самостоятельном виде или в сочетании с УВЧ-гипертермией.

Цель исследования: изучить возможности термолучевой терапии при использовании её при злокачественных новообразованиях полости рта.

Материалы и методы

Лучевая терапия (ЛТ) в самостоятельном виде проведена 35 больным, в комбинации с локо-регионарной УВЧ-гипертермией (термолучевая терапия – ТЛТ) – 32 пациентам.

Подробная характеристика больных и опухолей представлены в табл. 1.

Лучевую терапию (ЛТ) проводили в режиме «условно-динамического» фракционирования: по 4 Гр три раза в неделю до СОД 20 Гр в последующем по 2 Гр ежедневно (5 раз в неделю) до общей СОД 52-56 Гр с 2-недельным перерывом после СОД 30-32 Гр (ВДФ 94-100 ед.).

Облучение в обеих группах осуществляли по стандартной методике, с двух противолежащих полей, на гамма-терапевтических аппаратах «АГАТ» или «РОКУС» по стандартной методике.

Локо-регионарную гипертермию (ЛРГТ) проводили на УВЧ комплексе «Супертерм ЭП-40» (40,68 МГц). Каждому больному было проведено по 4 сеанса гипертермии, которую сочетали только с разовыми дозами радиации в 4 Гр, начиная со 2 по 5 фракции.

Для нагревания использовали электроды-аппликаторы размерами 80х120 или 120х150 мм, которые позволяли воздействовать одновременно на первичную опухоль и подчелюстные лимфатические узлы.

Контроль уровня температуры осуществляли с помощью оптоволоконных термодатчиков, вмонтированных в инъекционную медицинскую иглу длиной 40 и 60 мм с наружным диаметром 0,4-0,6 мм.

Максимальная температура на периферии опухоли колебалась в пределах 41,0-41,4, в центре – до 41,6-42, 8 °С. Выход на гипертермический режим осуществляли в течение 6-12 мин. и завершали за 10-15 мин. до начала облучения. Длительность сеанса нагревания в режиме составляла 40-70 мин.

Непосредственную реакцию опухоли оценивали по методике RECIST [15] через 4-6 недель после лечения.

Отдаленные результаты лечения были изучены по показателям кумулятивной общей, безметастатической (в отдаленные органы) выживаемости, а также срокам развития рецидива или продолженного роста первичной опухоли (локальный контроль) или метастазов в регионарных лимфоузлах (регионарный контроль). Оценку показателей регионарного контроля осуществляли только у больных с наличием регионарных метастазов исходно (N1-3). Учитывая, что при ЛРГТ в поле нагрева попадали и метастазы в подчелюстных лимфоузлах, оценку проводили и по объединенным данным локального и регионарного контроля. В этом случае количество случаев наблюдения состояло из суммы числа больных с локальным и регионарным контролем. Такой подход давал возможность увеличения объема выборки и позволял более достоверно оценить значимость вклада ЛРГТ в эффект ЛТ.

Степень проявления лучевых реакций нормальных тканей оценивали по рекомендациям RTOG, а поздних лучевых повреждений - согласно классификации J-J. Pavy с соавт. [14].

Количественные данные, полученные при оценке непосредственного эффекта лечения на опухоли, а также лучевых реакций и повреждений подвергали статистической обработке с определением достоверности различий между сравниваемыми группами по критерию χ^2 или точного теста Фишера.

Кривые кумулятивной выживаемости были построены моментным методом по Kaplan-Meier [13]. Статистические различия между кривыми выживаемости оценивали с помощью Log-Rank теста. Для данного объема выборки больных критической величиной уровня значимости была принята $p \leq 0,05$, значение $p > 0,05$ и $< 0,1$ – как тенденцию к различию.

Статистическую обработку данных проводили с помощью программы Statistica, версия 6.0 (StatSoft, Inc.).

Результаты и обсуждение

Непосредственные результаты лечения. При оценке непосредственных результатов лечения статистически значимое различие между двумя группами больных было установлено по частоте полной регрессии (ПР) первичной опухоли и не выявлено при оценке реакции регионарных метастазов в целом.

ПР первичной опухоли после ЛТ диагностирована у 10 (28,6%) из 35 больных, ТЛТ – у 19 (59,4%) из 34 ($p=0,034$), со стороны регионарных метастазов [с категорией N1-3 исходно] такой ответ зарегистрирован у 8 (25,8%) из 31 больного и у 11 (40,7%) из 27 ($p=0,177$) пациентов соответственно. Полную регрессию регионарных метастазов наблюдали в основном в подчелюстных лимфоузлах (попадающих в зону гипертермического воздействия). В этой связи был проведен отдельный анализ реакции метастазов, локализованных в этой области.

Была установлена тенденция к значимому повышению частоты ПР метастазов в этой области после ТЛТ по сравнению с ЛТ. Как показано в табл. 1, до лечения в контрольной группе больных метастазы в подчелюстной области диагностированы у 23 больных, в основной – у 22. ПР метастазов в подчелюстной области после ЛТ наступила у 5 (21,7%) больных, ТЛТ – у 10 (45,5%), $p=0,085$. Дополнительно был проведен анализ реакций отдельных метастазов на проводимое лечение. До лечения в контрольной (ЛТ) группе больных в подчелюстной области насчитывалось 29 метастатических узлов, а в основной (ТЛТ) – 26. После ЛТ полная регрессия имела место в 9 (31,0 %) метастазах, после ТЛТ – в 14 (53,8%), $p=0,075$. В то же время частота ПР метастазов, локализованных в шейных лимфоузлах, которые не попадали в зону нагрева, была одинакова ($p>0,1$).

Лучевые реакции кожи и слизистых оболочек. У всех больных развивались лучевые реакции 3-4 степени. Однако, после ТЛТ, по сравнению с ЛТ, частота реакций 4 ст. повышалась от 11,4 до 28,1% ($p=0,078$).

Отдаленные результаты лечения. Сравнительные результаты лечения в обеих группах больных, оцененные по общей и безметастатической выживаемости (в отдаленные органы), регионарного и локо-регионарного контроля были не значимы. Тенденция к значимому различию выявлена по 5-летнему локальному контролю первичной опухоли. Этот показатель (рис. 1) в группе больных, получивших ЛТ, составил 22,7%, а ТЛТ – 38,8%, т.е. неудачи лечения (продолжение роста или рецидивы первичной опухоли) в течение 5 лет в контрольной группе имели место у 77,3% больных, в основной – у 61,2% ($p=0,062$). Такую же закономерность наблюдали и по медиане этого показателя: после ЛТ она была равна 10 мес., а после ТЛТ – 15,5 мес. ($p<0,1$).

Учитывая, что в зону гипертермического воздействия попадали и часть метастазов, локализованных в подчелюстных лимфоузлах, дополнительно были проанализированы объединенные данные локального и регионарного контроля (рис. 1).

Как видно из рис. 2, объединенные 5-летние показатели локального и регионарного контроля после ЛТ равнялись 20,3%, а ТЛТ – 36,4% т.е. различие составило 16,1% с уровнем значимости, $p=0,022$. Значимое различие имело место и по медиане этого показателя: после ЛТ она была равна 11 мес., а после ТЛТ - 16 мес. ($p<0,05$). Полученные данные свидетельствуют, о том, что с увеличением объема выборки достоверность различий между группами возрастает, что свидетельствует о роли локальной гипертермии в эффективности лучевой терапии рака полости рта.

Местные лучевые осложнения. Местные лучевые осложнения проявлялись в виде лучевых язв или остеомиелитов, которые формировались в течение 5-8 мес. и 13-32 мес., (в среднем $22,1\pm 6,1$ мес.) соответственно. В этой связи частотный анализ развития лучевых язв проводили по отношению ко всем больным, а остеомиелитов – по отношению к больным, проживших более 12 мес.

В контрольной группе лучевые осложнения в виде язвы наблюдали у 1 больного, в основной – у четырех: у одного лучевая язва, у 4 (13,3%) – остеомиелит [$p=0,06$].

В связи с отсутствием эффекта от консервативной терапии, больным с лучевыми язвами была проведена некроэктомия с пластикой дефекта дельтопекторальным лоскутом, всем больным с остеомиелитом - резекция нижней челюсти.

Таким образом, у больных местно-распространенным (Т3-Т4) раком языка и дна полости рта использованная методика ЛРГТ значительно повышает непосредственную эффективность лучевой терапии на первичную опухоль ($p=0,034$) и имеет место тенденция к усилению эффекта на метастазы в подчелюстных лимфоузлах ($p=0,085$), попадающих в зону гипертермического воздействия. После ТЛТ имеется тенденция к значимому повышению отдаленных результатов лечения, оцененных по критерию локального ($p=0,062$) и значимое – по объединенным данным локального и регионарного контроля ($p=0,022$). ЛРГТ не повышает метастазирование опухолей как в

регионарные лимфоузлы так и в отдаленные органы. При ТЛТ по сравнению с ЛТ имеет место тенденция к повышению частоты развития лучевых реакций 4 ст. ($p=0,078$) и поздних лучевых осложнений нормальных тканей в виде остеомиелита ($p=0,06$).

COMBINED TREATMENT OF PATIENTS WITH ORAL CANCER BY “CONDITIONAL AND DYNAMICAL” REGIME OF FRACTIONAL RADIOTHERAPY AND LOCO-REGIONAL HYPERTHERMIA

O.K. Kurpeshev, Yu.S. Mardynskiy, S.A. Maksimov, V.S. Medvedev

Medical Radiological Research Center

Krasnoyarsk State Medical University named after prof. V.F. Voino-Yasenetsky

Abstract. We retrospectively analyzed the results of treatment by single radiotherapy (RT) and radiotherapy combined with loco-regional hyperthermia (thermal and radiotherapy - TRT) of 67 patients with oral cancer. The frequency of tumor total regression was increased in TRT ($p=0.034$) compared with RT. Five-year survival did not differ among the groups. Indicators of five-years local control after RT were 22.7% and after TRT were – 38.8% ($p=0.062$). Combine indicators of local and regional controls were – 20,3% and 36,4% ($p=0,022$) respectively in RT and TRT. Median of combine local and regional control after RT was 11 month and after TRT was 16 month ($p<0,05$). Besides, the increase of radio reactions of the fourth degree [$p=0,068$] and the complication as osteomyelitis ($p=0,06$) was found out after TRT. Loco-regional hyperthermia does not increase the frequency of regional and distant metastasis development.

Key words: oral cavity cancer, radiotherapy, local ultrasound frequency electric field hyperthermia, thermoradiotherapy.

Литература

1. Светицкий П.В. Использование тепла в лечении злокачественных опухолей. – Ростов-на-Дону, 2001. – 160 с.
2. Воробьев Ю.И., Попов Н.В. Лучевая терапия поздних стадий рака ротоглотки // Мед. радиология и рад. безопасность. –1999. –№5. –С. 56-60.

3. Гладылина И.А. Сравнительный анализ результатов лучевого и химиолучевого лечения больных раком ротоглотки III-IV стадии // Мед. радиология и рад. безопасность. –2001. – № 3. – С. 44-52.
4. Курпешев О.К., Цыб А.Ф., Мардынский Ю.С. и др. Локальная гипертермия в лучевой терапии злокачественных опухолей (экспериментально-клиническое исследование). – Обнинск, 2007. – 219 с.
5. Максимов С.А. Мегавольтная лучевая терапия рака ротоглотки: Автореферат дис. ... д-ра мед. наук. – М., 2003. –32 с.
6. Медведев В.С., Семин Д.Ю., Раджапова М.У. Рак слизистой полости рта и ротоглотки // Терапевтическая радиология / Под ред. Цыба А.Ф. и Ю.С. Мардынского М.: ООО «МК», 2010. –С. 105-159.
7. Agra I.M.G., Carvalho A.L., Ulbrich F.S. et al. Prognostic factors in salvage surgery for recurrent oral and oropharyngeal cancer // Head Neck. –2006. –Vol. 28. –P.107-113.
8. Bicher J.I., Al-Bussam N., Wolfstein R.S. Thermoradiotherapy with curative intent - breast, head and neck and prostate tumors // German Journal of Oncology, (Deutsche Zeitschrift for Onkologie). – 2006, –Vol. 38. – P.116-122
9. Carvalho A.L., Magrin J., Kowalski L.P. Sites of recurrence in oral and oropharyngeal cancers according to the treatment approach // Oral Diseases. –2003. –Vol. 9, No 3. –P. 112-118.
10. Hiraki Y., Nakajo M., Miyaji N. et. al. Effectiveness of RF capacitive hyperthermia combined with radiotherapy for stages III and IV oropharyngeal cancers: a non-randomized comparison between thermoradiotherapy and radiotherapy // Int. J. Hypert. –1998. –Vol. 14, № 5. –P. 445-457.
11. Huilgol N.G. A phase I study to study arsenic trioxide with radiation and hyperthermia in advanced head and neck cancer // Int. J. Hypert. –2006. –Vol. 22, № 5. –P. 391-397.

12. Jaulerry C., Rodriguez J., Brunin F. et al. Results of radiation therapy in carcinoma of the base of the tongue. The Curie Institute experience with about 166 cases // Cancer. –1991. Vol. 67. – P. 1532-1238.

13. Kaplan E.L., Meier P. Nonparametric estimation from incomplete observations // J. Amer. Stat. Ass. –1958. –Vol. 53. –P. 457-481.

14. Pavy J-J., Denekamp J., Letschert J. et al. Late effects toxicity scoring: the SOMA scale // Radiotherapy and Oncology. –1995. –V. 35, № 1. – P. 11-15.

15. Therasse P, Arbuck S.G, Eizenhauer E.A. et al. New guidelines to evaluate the response to treatment in solid tumors // J. National Cancer Institute. – 2000. –Vol. 92, № 3. –P.205-216.