

ОДНОВРЕМЕННОЕ ПРИМЕНЕНИЕ ХИМИО- И ЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИИ ПРИ САМОСТОЯТЕЛЬНОМ КОНСЕРВАТИВНОМ И КОМБИНИРОВАННОМ ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ МЕСТНО-РАСПРОСТРАНЕННЫМ РАКОМ ГОРТАНИ И ГОРТАНОГЛОТКИ

В.А. Панкратов, В.Г. Андреев, В.А. Рожнов, И.А. Гулидов, В.В. Барышев, М.Е. Буюкова, С.Н. Вдовина, О.К. Курпешев, Н.И. Подлесных

ГУ «Медицинский радиологический научный центр РАМН», г. Обнинск

Проведено сравнительное изучение непосредственных и отдаленных результатов одновременного химиолучевого лечения больных раком гортани и гортаноглотки с распространенностью опухолевого процесса $T_{3-4}N_{0-3}M_0$ в сочетании с различными физическими радиомодификаторами – 358 человек вошли в исследуемую группу, и 682 пациента, пролеченных по аналогичным методикам, но без применения системной полихимиотерапии, составили контрольную группу. Получено существенное повышение трехлетней безрецидивной (72,6 %) и общей выживаемости (82,7 %) (в контрольной группе соответственно 54,7 % и 63,4 %) ($p < 0,001$). В 57 % случаев удалось сохранить функционирующий орган по сравнению с 28 % в контрольной группе ($p < 0,001$). Проведение поддерживающих курсов системной полихимиотерапии является слабоэффективным методом и не приводит к значимому повышению безрецидивной и общей выживаемости пациентов как при самостоятельном лучевом, так и при комбинированном лечении.

Ключевые слова: рак гортани, рак гортаноглотки, лучевая терапия, химиотерапия.

CONCURRENT CHEMO-AND RADIATION THERAPY IN CONSERVATIVE ALONE AND COMBINED TREATMENT OF PATIENTS WITH LOCALLY ADVANCED LARYNGEAL AND LARYNGOPHARYNGEAL CANCERS

V.A. Pankratov, V.G. Andreev, V.A. Rozhnov, I. A. Gulidov, V.V. Baryshev,
M.E. Buyakova, S.N. Vdovina, O.K. Kurpeshev, N.I. Podlesnykh

Medical Radiology Research Center, RAMS, Obninsk

A comparative analysis of short-and long-term results of concurrent chemo-and radiation therapy of patients with laryngeal and laryngopharyngeal cancers ($T_{3-4}N_{0-3}M_0$) in combination with various physical radiomodifiers was carried out. The study group included 358 patients. The control group comprised 682 patients treated according to the same technique but without systemic polychemotherapy. The 3-year recurrence-free and overall survival rates were significantly higher in the study group than in the control group (72,6 % and 82,7 % versus 54,7 % and 63,4 %, respectively). Organ-preserving surgery was possible to perform for 57 % of patients of the study group and for 28 % of patients of the control group ($p < 0,001$). Systemic polychemotherapy appeared to be a low-effective treatment mode resulting no in significant increase in recurrence-free and overall survivals of patients treated both with radiation alone and in combined treatment.

Key words: laryngeal cancer, laryngopharyngeal cancer, radiation therapy, chemotherapy.

В последнее время надежды на улучшение результатов лечения больных местно-распространенным раком гортани и гортаноглотки большинство исследователей связывают с разработкой комплексных методов, предусматривающих на первом этапе лучевую терапию с различными режимами фракционирования дозы излучения и избирательным усилением эффекта на первичном очаге за счет физических и химических средств радиомодификации с целью достижения регрессии опухоли, достаточной для выполнения хирургического вмешательства, прежде всего

органосохраняющей операции, или проведения самостоятельного консервативного лечения [1, 2, 3, 5, 6].

Однако работ по одновременному использованию лучевой терапии, системной полихимиотерапии и физических радиомодификаторов в доступной нам литературе не обнаружено, хотя «золотым стандартом» при лечении местно-распространенных опухолей головы и шеи общепризнано одновременное использование лучевого воздействия с пролонгированным введением препаратов платины и 5-фторурацила [4].

Цель исследования: повышение эффективности консервативного и комбинированного лечения больных местно-распространенным раком гортани и гортаноглотки III–IV стадии с применением одновременно с лучевой терапией системной полихимиотерапии и физических средств радиомодификации.

Материал и методы

Исследование основывается на результатах обследования и лечения 358 больных раком гортани и гортаноглотки с распространенностью опухолевого процесса $T_{3-4}N_{0-3}M_0$, которым одновременно с лучевой терапией проведена системная полихимиотерапия в сочетании с различными физическими радиомодификаторами. Все исследуемые больные разделены на четыре группы в зависимости от примененного радиомодификатора: 1-я группа – лучевая терапия в сочетании с полихимиотерапией (ПХТ) ($n=84$), 2-я группа – лучевая терапия в сочетании с низкоинтенсивным инфракрасным лазерным излучением (НИЛИ) + полихимиотерапия ($n=97$), 3-я группа – лучевая терапия в сочетании с омагничиванием опухоли постоянным магнитным полем (ПМП) + полихимиотерапия ($n=123$), 4-я группа – лучевая терапия в сочетании с локальной УВЧ гипертермией + полихимиотерапия ($n=54$).

Всем больным, включенным в исследование, одновременно с началом лучевой терапии проводился 8-дневный цикл полихимиотерапии по следующей схеме: винкристин $1,4 \text{ мг/м}^2$ в 1-й день, цисплатин 20 мг/м^2 во 2, 3, 4-й дни, блеомицетин 10 мг/м^2 в 5-й, 6-й дни, циклофосфан 200 мг/м^2 в 7-й, 8-й дни. С целью определения значения поддерживающих курсов ПХТ на течение заболевания и продолжительность жизни больных после завершения полного курса лечения 186 пациентам контрольной группы проведены 3–4 цикла полихимиотерапии.

Сравнительный анализ осуществлен с группой исторического контроля из 682 больных с распространенностью опухолевого процесса $T_{3-4}N_{0-3}M_0$, пролеченных по аналогичным методикам с применением аналогичных радиомодификаторов и режимов фракционирования, но без включения в схему лечения курсов системной полихимиотерапии.

Большинство больных были мужчины (93 %) в возрасте от 40 до 50 лет. Наиболее часто (46,0 %) опу-

холь располагалась в срединно-вестибулярном отделе гортани. При распространении опухоли на соседние органы в 36,3 % случаев поражен был грушевидный синус, у 17,7 % больных в процесс были вовлечены валекулы и корень языка.

Распространенность опухоли гортани T_3 определена у 224 (62,5 %), T_4 – у 134 (37,4 %) пациентов. При этом у 34 (15,2 %) с T_3 и у 93 (69,4 %) с T_4 имели место метастазы в лимфатические узлы шеи.

После подведения дозы 30–40 Гр (в зависимости от методики) и двухнедельного перерыва осуществлялась оценка эффективности лучевой терапии по степени регрессии опухоли и региональных метастазов. При сокращении опухоли более чем на 50 % или полной регрессии лучевая терапия продолжалась по прежней методике до дозы 50–60 Гр. В случае слабой эффективности консервативного лечения осуществлялось хирургическое вмешательство, в том числе и органосохраняющее.

Лучевая терапия осуществлена на гамма-терапевтических аппаратах с использованием различных режимов фракционирования дозы: традиционным дробно-протяженным фракционированием дневной дозы по 2 Гр ежедневно до СОД 30–40 Гр и далее на 2-м этапе до СОД 60–65 Гр; методом дробления дозы (1+1 Гр) ежедневно с интервалом между фракциями 4–5 ч до СОД 30–40 Гр и далее на 2-м этапе до СОД 60–65 Гр; методом дробления дозы (1+1 Гр) и (1+3 Гр), в дни проведения сеансов УВЧ гипертермии, до СОД 28–32 Гр, с продолжением на 2-м этапе до СОД 50–52 Гр; методом укрупненного фракционирования дозы по 5 Гр 2 раза в нед до СОД 20 Гр с последующим неотсроченным хирургическим вмешательством. Выбор режима фракционирования лучевого воздействия и применяемого при этом радиомодификатора осуществлялся «слепым» методом конвертов.

Лазеротерапия проводилась с помощью терапевтического аппарата «Лазурь», с длиной волны 0,89 мкм, при импульсивном режиме работы частотой 40 Гц и средней мощностью излучения 200 мВт на выходе. Лазерное воздействие чрескожно в проекции опухоли осуществлялось перед каждой первой фракцией облучения, ежедневно, в течение 10 мин. Магнитотерапия осуществлялась с помощью специального аппарата «Горло», имеющего напряженность магнитного поля 700 мТл, ежедневно перед каждой первой фракцией облучения в течение 30 мин. Ло-

кальная гипертермия реализовывалась на комплексе «Супертерм-40» с рабочей частотой 40,68 МГц, нагревом опухоли до температуры 41–42°C в течение 40–60 мин 2 раза в нед непосредственно перед второй фракцией лучевой терапии, проводимой в эти дни по схеме 1+3 Гр. Всего нагрев опухоли осуществляли в течение 4 сеансов на 1-м этапе и 2 сеансов на 2-м этапе лечения в случае продолжения лучевой терапии.

Эффект сравниваемых методов лечения оценивали по критерию «непосредственной эффективности» лучевой терапии после 2-недельного перерыва по степени регрессии опухоли, лучевым реакциям на дозе 30–40 Гр и постлучевым изменениям окружающих здоровых тканей в случае химиолучевого и лучевого лечения. Основными показателями эффективности использованных методов терапии являлись результаты 3-летней общей и безрецидивной выживаемости. Вычисления показателей выживаемости производились прямым методом. Все полученные результаты подверглись статистической обработке, достоверность различий определяли по критерию χ^2 .

Результаты и обсуждение

Анализ непосредственной эффективности химиолучевого лечения на фоне применения различных радиомодификаторов с целью усиления радиосенсибилизирующего воздействия на опухоль после 40 Гр (без учета 16 больных, которым проведено предоперационное облучение укрупненными фракциями) показал, что выраженная резорбция опухоли наблюдалась у 283 из 342 (82,7 %) больных. Причем полная резорбция опухоли отмечалась у 122 (35,7 %) пациентов. Уменьшение объема опухоли более чем на 50 % наблюдалось у 161 (47,0 %) больных. Лишь в 59 (17,2 %) случаях опухоль сократилась меньше чем на 50 %. В контрольной группе (без учета 164 больных с предоперационно-концентрированным облучением) выраженная регрессия опухоли отмечена у 346 из 518 (66,8 %) пациентов. Полная регрессия новообразования определена у 140 (27,2 %) больных, регрессия более 50 % – в 206 (33,2 %) случаях. Не выраженная регрессия образования отмечена у 172 пациентов (33,2 %) ($p < 0,001$).

Из 358 больных основной группы – 142 пациентам (39,7 %) с выраженной регрессией опухоли курс лучевой терапии продолжен до дозы 50–60 Гр. В связи с наличием остаточной опухоли после облучения

в дозе 30–40 Гр 158 больным (44,1 %) осуществлено комбинированное лечение.

Лучевая терапия была продолжена до полной терапевтической дозы 52 (14,5 %) больным, которые отказались от хирургического лечения, и 6 (1,7 %) пациентам с противопоказаниями к хирургическому лечению. Результаты лечения последних больных анализировались отдельно.

Результаты консервативного и комбинированного лечения прослежены в течение 3 лет наблюдения у 266 больных исследуемой группы и у 557 пациентов контрольной группы.

Анализ результатов самостоятельного химиолучевого лечения 142 больных с применением различных радиомодификаторов и режимов фракционирования показал, что наилучшие результаты 3-летней безрецидивной и общей выживаемости получены во 2-й группе, где в качестве радиомодификатора применялось лазерное излучение – 75,0 ± 6,0 % и 90,4 ± 4,1 %. В контрольной группе данные показатели равнялись соответственно 46,8 ± 7,3 % ($p < 0,05$) и 70,2 ± 6,7 % ($p < 0,05$). В 1-й группе безрецидивная выживаемость составила 69,6 %, а общая – 82,6 %. В контрольной соответственно – 36,7 % и 52,6 %. В 3-й группе – 64,7 % и 82,3 %. В контрольной группе результаты безрецидивной и общей выживаемости составили 67,4 % и 72,1 %. В 4-й группе живы 3 года без рецидива опухоли и метастазов 63,2 % больных, живы после лечения – 94,7 %. В контрольной группе эти показатели составили – 57,1 % и 71,4 % соответственно.

При самостоятельном химиолучевом лечении больных раком гортани в зависимости от примененных режимов фракционирования наилучший результат безрецидивной выживаемости получен у больных с распространенностью опухоли T_3N_0 – (81,4 ± 4,7 %) в группе, где применено дробление дневной дозы. При традиционном фракционировании безрецидивная выживаемость у больных с аналогичной распространенностью опухоли составила 76,5 ± 10,3 %. В контрольных группах показатель безрецидивной выживаемости был лучшим также при использовании режима суперфракционирования и соответствовал 47,6 ± 7,8 % ($p < 0,01$), при традиционном режиме фракционирования живы без рецидива 3 года и более 40,2 ± 4,9 % больных ($p < 0,01$).

Общая выживаемость при самостоятельном химиолучевом лечении больных раком гортани и гор-

таноглотки III–IV стадии равнялась $87,5 \pm 2,9\%$ (112 из 128 пациентов, наблюдавшихся в течение 3 лет). В контрольной группе данные показатели составили лишь $59,6 \pm 2,8\%$ (182 из 305) случаев ($p < 0,001$).

Использование химиолучевого лечения с предоперационной целью в суммарной дозе 30–40Гр, примененного у 158 больных, позволило произвести органосохраняющие хирургические вмешательства различного объема у 44 пациентов с распространенностью процесса T_3 (40,2 %) и у 2 – с T_4 (3,2 %). В основном все больные были деканулированы, лишь 6 человек после расширенной передне-боковой резекции гортани не деканулированы, вследствие нарушения разделительной функции гортани. Остальным больным выполнено 48 расширенных ларингэктомий из них: 2 операции с круговой резекцией глотки, 15 фулярно-фасциальных иссечений клетчатки шеи, в 16 случаях – операция Крайля. Выполнено 64 ларингэктомии, из них фулярно-фасциальные иссечения клетчатки шеи произведены 5 пациентам. Послеоперационный период у большинства больных, получивших предоперационное химиолучевое лечение, протекал гладко. Первичное заживление отмечено у 136 больных (86,0 %), вторичное заживление – у 22 (14,0 %) больных, из них самостоятельное заживление глоточного свища отмечено у 18 пациентов.

При комбинированном лечении пациентов с распространенностью опухолевого процесса $T_3N_0M_0$ (предоперационный курс химиолучевой терапии + операция) наилучшие результаты безрецидивной выживаемости получены в 4-й группе (модификатор УВЧ гипертермия), где более 3 лет живы без рецидива все 9 пролеченных больных из 9 (в контрольной группе – 56,3 %). Во 2-й группе (лазеротерапия) – живы без рецидивов и метастазов 3 года и более – 91,7 % больных (в контрольной – 66,7 %), в 3-й группе (магнитотерапия) – 90,0 % больных (в контрольной – 80,0 %), и в 1-й группе (ПХТ) живы без рецидивов – 81,8 % пациентов (в контрольной – 54,2 %).

При изучении результатов общей выживаемости в зависимости от режима фракционирования лучший результат получен при использовании укрупненных фракций лучевого воздействия (5 Гр два раза в нед до СОД 20 Гр) с неотсроченным хирургическим вмешательством (12 из 14 больных $85,7 \pm 9,3\%$), в контрольной группе – $69,3 \pm 3,9\%$ ($p < 0,3$). При традиционном фракционировании этот показатель равен –

$96,2\%$, контроль – $54,2\%$, а при применении суперфракционирования дозы (1+1 Гр) – $84,1\%$.

Показатели безрецидивной выживаемости наилучшими были при включении в схему предоперационной химиолучевой терапии низкоинтенсивного инфракрасного лазерного излучения – $93,1\%$, и при традиционном режиме фракционирования – $82,0\%$, в контрольной группе – $50,0\%$ и $66,7\%$ соответственно.

При сравнительном анализе результатов лечения больных раком гортани и гортаноглотки с проведением (после окончания полного курса лечения) 3–4 поддерживающих курсов системной полихимиотерапии (186 больных) повышение безрецидивной выживаемости выявлено лишь у больных с распространенностью опухолевого процесса $T_3N_0M_0$ при комбинированном лечении $94,5 \pm 3,1\%$, в контрольной группе – $76,2 \pm 4,3\%$ ($p < 0,05$). В других группах улучшения результатов не наблюдалось.

При изучении суммированных результатов самостоятельного химиолучевого лучевого и комбинированного лечения, 3-летняя безрецидивная выживаемость во всей группе составила $72,6 \pm 2,7\%$ (193 больных из 266). Общая выживаемость оказалась равной $82,7 \pm 2,3\%$ (220 больных из 266) (таблица). В контрольной группе данные показатели были значительно ниже и равнялись соответственно – $54,7 \pm 2,1\%$ (305 больных из 557) ($p < 0,001$) и $63,4 \pm 2,1\%$ (353 больных из 557) ($p < 0,001$).

Проведенные исследования по разработке новых методов, сочетающих одновременное применение физических и химических средств радиомодификации с лучевым лечением, позволили существенно повысить результативность консервативного лечения местно-распространенного рака гортани и гортаноглотки, сохранив орган у 89 из 128 больных ($69,5 \pm 4,1\%$) по сравнению с контрольной группой, где аналогичный результат получен у 142 больных из 305 ($46,5 \pm 2,8\%$) ($p < 0,01$). При комбинированном лечении удалось сохранить функционирующий орган у 46 из 138 больных ($33,3 \pm 4,0\%$) в исследуемой группе и лишь у 17 больных из 252 ($6,8 \pm 1,5\%$) ($p < 0,01$) – в контрольной. Всего же сохранить гортань удалось у 152 из 266 больных ($57,1 \pm 3,0\%$) по сравнению с контрольной группой (159 из 557 больных) $28,5 \pm 1,9\%$ ($p < 0,001$).

Таким образом, одновременное применение лучевой терапии с использованием различных режимов фракционирования дозы и системной полихи-

Таблица

Суммированные результаты 3-летней безрецидивной и общей выживаемости больных раком гортани при консервативном и комбинированном лечении

Методика лучевой терапии	Исследуемая группа (химиолучевая терапия) n=266		Контрольная группа (лучевая терапия) n=557	
	Живы без реци- дивов (%)	Живы всего (%)	Живы без реци- дивов (%)	Живы всего (%)
Традиционное фракционирование	77,1	85,1	36,2	47,4
Суперфракционирование	69,7	79,8	46,8	70,2
Концентрированное облучение	85,7	85,7	69,3	69,3
Лучевая терапия в сочетании с ПХТ	67,3	74,5	38,5*	52,3*
Лучевая терапия в сочетании с НИЛИ	81,5	93,8	68,2	70,4
Лучевая терапия в сочетании с ПМП	66,7	74,4	64,7	73,8
Лучевая терапия в сочетании с УВЧ	75,0	90,0	58,6	72,8
Всего	193/72,6%	220/82,7%	305/54,7%	353/63,4%

Примечание: * – контрольную группу составили пациенты, получившие лучевую терапию без применения системной полихимиотерапии и модификаторов.

миотерапии в сочетании с постоянным магнитным полем, локальной гипертермией и низкоинтенсивным лазерным излучением позволяет существенно повысить эффективность лечения больных раком гортани и гортаноглотки III–IV стадии как при консервативном, так и при комбинированном лечении.

ЛИТЕРАТУРА

1. Андреев В.Г. Органосберегающее лучевое, химиолучевое и комбинированное лечение больных злокачественными опухолями верхних дыхательных путей // Тез. VIII Всероссийского съезда рентгенологов и радиологов. Челябинск; Москва, 2001. С. 3.
2. Дарьялова С.Л., Бойко А.В., Демидова Л.Б. и др. Использование противоопухолевых препаратов в качестве модификаторов реакции злокачественных опухолей на лучевую

терапию // II ежегодн. рос. онколог. конф.: «Современные тенденции развития лекарственной терапии опухолей». М., 1998. С. 76–77.

3. Карасева В.В., Кицманюк З.Д., Мусабеева Л.И. и др. Химиолучевое лечение больных местно-распространенным раком органов полости рта и ротоглотки // Российский онкологический журнал. 2000. № 4. С. 21–23.

4. Константинова М.М. Химиотерапия плоскоклеточного рака головы и шеи // Практическая онкология. Т. 4, № 1. 2003. С. 25–30.

5. Матякин Е.Г., Алферов В.С. Химиотерапия опухолей головы и шеи // II ежегодн. рос. онколог. конф.: «Современные тенденции развития лекарственной терапии опухолей». М., 1998. С. 54–56.

6. Ольшанский В.О., Битюцкий П.Г., Дарьялова С.Л. Современное состояние лечения рака гортани // Вопросы онкологии. 1987. Т. 33, № 2. С. 41–48.

Поступила 11.05.06