

Органосохранная химиолучевая терапия рака слизистой оболочки полости рта и ротоглотки

Д.Ю. Семин, В.С. Медведев, Ю.С. Мардынский, И.А. Гулидов,

П.А. Исаев, М.У. Раджапова, Д.Н. Дербугов, В.В. Польшкин

ФГБУ Медицинский радиологический научный центр Минздравсоцразвития России, Обнинск

Контакты: Вячеслав Викторович Польшкин polkin83@mail.ru

В клинике МРНЦ проведено химиолучевое лечение 237 больным раком слизистой оболочки полости рта и ротоглотки. Больные были разделены на 3 клинические группы. В 1-й группе 26 (11%) больным проведена внутритканевая нейтронная терапия (НТ) в комбинации с одновременной полихимиотерапией (ПХТ). Во 2-й группе 34 (14%) больным НТ проводилась в сочетании с дистанционной лучевой терапией (ЛТ) и в комбинации с одновременной ПХТ. В 3-й группе 177 (75%) больным был проведен курс дистанционной ЛТ в режиме дневного дробления дозы в комбинации с ПХТ. Полная регрессия опухоли достигнута у 190 (80,2%) больных, частичная — у 44 (18,6%) и стабилизация у 3 (1,3%). Пятилетняя общая выживаемость составила $64,5 \pm 3,3\%$. Внутритканевая НТ источниками калифорния-252, дистанционная ЛТ и одновременная ПХТ при лечении больных плоскоклеточным раком слизистой оболочки полости рта и ротоглотки демонстрируют достаточно высокую эффективность при низкой токсичности, не вызывая при этом функциональных и косметических нарушений.

Ключевые слова: плоскоклеточный рак, одновременная химиолучевая терапия, дистанционная лучевая терапия, внутритканевая нейтронная терапия

Organ-sparing chemoradiotherapy for cancer of the oral and oropharyngeal mucosa

D. Yu. Semin, V.S. Medvedev, Yu.S. Mardynsky, I.A. Gulidov, P.A. Isayev, M.U. Radzhapova, D.N. Derbugov, V.V. Polkin

Medical Radiology Research Center, Ministry of Health and Social Development of Russia, Obninsk

The Medical Radiology Research Center Clinic performed chemoradiotherapy in 237 patients with cancer of the oral and oropharyngeal mucosa. The patients were divided into 3 clinical groups. In Group 1, 26 (11%) patients underwent intratissue neutron therapy (NT) in combination with simultaneous polychemotherapy (PCT). In Group 2, NT was concurrently used with teleradiotherapy (TRT) and in combination with simultaneous PCT in 34 (14%) patients. In Group 3, 177 (75%) patients received a course of TRT using a daily dose fractionation regimen in combination with PCT. Complete and partial tumor regressions were achieved in 190 (80.2%) and 44 (18.6%) patients, respectively; stabilization was seen in 3 (1.3%) cases. Five-year overall survival was $64.5 \pm 3.3\%$. Intratissue NT with Californium-252 neutron sources, TRT, and simultaneous PCT to treat patients with squamous cell carcinoma of the oral and oropharyngeal mucosa demonstrate a rather high effectiveness with a low toxicity, without causing functional and cosmetic impairments.

Key words: squamous cell carcinoma, simultaneous chemoradiotherapy, teleradiotherapy, intratissue neutron therapy

Злокачественные опухоли области головы и шеи представляют одну из сложнейших медико-социальных проблем в современной онкологии и относятся к группе социально значимых заболеваний, являясь одной из причин инвалидизации и смерти населения. Плоскоклеточный рак слизистой оболочки полости рта и глотки занимает 6-е место в мире среди злокачественных новообразований [1, 2]. Основным, наиболее доступным и одним из самых распространенных методов лечения рака органов головы и шеи в настоящее время является лучевой [3]. Вместе с тем сравнительно низкие показатели местного эффекта лечения и выраженные лучевые реакции в ходе проведения лучевой терапии (ЛТ) в режиме стандартного фракционирования диктуют необходимость поиска новых подходов к этому методу лечения [4–7]. В последнее время были теоретически обоснованы и клинически испытаны ме-

тодики ЛТ с различными вариантами дробления дозы во времени при облучении быстрорастущих новообразований. Анализ большого числа рандомизированных исследований, сравнивших возможности ЛТ в режиме стандартного фракционирования и гиперфракционирования убедительно демонстрирует преимущество нетрадиционного фракционирования дозы. При адекватно подобранном варианте дробления дозы удается добиться существенного повышения эффективности облучения без усиления лучевых реакций нормальных тканей и повышения суммарной очаговой дозы (СОД) [4, 6].

При сравнительной оценке различных способов ЛТ злокачественных новообразований особое значение приобретает метод контактной ЛТ, позволяющий создавать оптимальные дозы излучения в очаге опухоли, достаточные для ее разрушения, без усиления лучевых

реакций окружающих нормальных тканей [8]. Среди многообразия применяемых в настоящее время радионуклидов и способов брахитерапии заслуживает внимания методика внутритканевой нейтронной терапии (НТ) источниками калифорния-252 (^{252}Cf), которая позволяет обеспечить лучшие функциональные и косметические исходы при лечении больных с опухолями орофарингеальной области [8, 9]. Вместе с тем остаются недостаточно изученными вопросы применения НТ с различными радиомодифицирующими средствами и практически не исследованы возможности НТ в комбинации с химиопрепаратами. В течение последних 10-летий в процессе разработки новых методик комбинированного лечения больных плоскоклеточным раком головы и шеи велся поиск наиболее активных противоопухолевых препаратов (в том числе цисплатина и 5-фторурацила), и в настоящий момент это — одно из наиболее часто используемых сочетаний химиопрепаратов в комплексной терапии плоскоклеточного рака слизистой оболочки полости рта и ротоглотки [10–12]. В многочисленных исследованиях последних 10 лет показана наибольшая эффективность совместного применения химио- и радиотерапии, что приводит к увеличению 5-летней выживаемости примерно на 8 %.

Материалы и методы

В клинике МРНЦ в период с 1999 по 2008 г. 237 больным раком слизистой оболочки полости рта и ротоглотки в возрасте от 17 до 81 года (мужчины — 175, женщины — 62) проведено химиолучевое лечение. У 213 (89,9 %) пациентов опухоли были первичными и у 24 (10,1 %) рецидивными. По морфологической структуре у 182 (76,8 %) больных наблюдалась картина плоскоклеточного рака с ороговением, у 49 (20,7 %) — плоскоклеточного неороговевающего и у 6 (2,5 %) — низкодифференцированные формы плоскоклеточного

рака. Локализованные формы опухоли, соответствующие I и II стадиям, наблюдались у 79 (33,3 %) пациентов, местно-распространенные, соответствующие III и IV стадиям, — у 134 (56,5 %). Метастазы рака в регионарных лимфатических узлах (ЛУ) шеи были выявлены у 91 (38,4 %) больного. В соответствии с проведенными методами лечения все больные были разделены на 3 клинические группы (табл. 1).

Внутритканевая НТ проводилась с использованием штырьковых препаратов из ^{252}Cf с активной длиной 20 мм, при этом применялись стандартные фиксирующие устройства и приспособления, с помощью которых в опухоль внедрялись и фиксировались иглы-интрататы с последующим введением радиоактивных источников. Очаговые дозы при проведении внутритканевой терапии в самостоятельном варианте составили 8 Гр (при мощности дозы от 7,3 до 23,8 сГр/час). Продолжительность внутритканевой терапии в зависимости от величины и мощности дозы варьировала от 14 до 74 ч.

Дистанционная ЛТ в самостоятельном варианте проводилась в случае недоступности для размещения источников нейтронного излучения во всем объеме опухоли. Облучение осуществлялось на гамма-терапевтических установках: «Агат Р», «Рокус-АМ». Для проведения ДЛТ в самостоятельном варианте на область первичной опухоли была применена методика дневного дробления дозы на 2 фракции (1,0 + 1,5 Гр) с интервалом между фракциями 4 ч. Дистанционное облучение ЛУ шеи проводили в режиме традиционного фракционирования по 2 Гр 5 раз в неделю. При самостоятельном варианте суммарная очаговая доза (СОД) ДЛТ на первичный очаг составила преимущественно 60 Гр (в границах 60–66 Гр), а на ЛУ — 44 Гр.

При сочетанном варианте облучения на 1-м этапе проводили внутритканевую терапию, а на 2-м этапе через 7 суток после нейтронного облучения — дистан-

Таблица 1. Распределение больных по группам в зависимости от метода лечения и распространенности опухолевого процесса

Группа больных	Метод лечения	Общее число больных	Стадия первичного опухолевого процесса				Рецидивные
			I	II	III	IV	
I	^{252}Cf + ПХТ	26	8	11	3	1	3
II	^{252}Cf + ДЛТ + ПХТ	34	1	21	4	8	—
III	ДЛТ + ПХТ	177	1	37	27	91	21
Всего		237	10	69	34	100	24

^{252}Cf — внутритканевая НТ штырьковыми источниками ^{252}Cf ; ДЛТ — дистанционная ЛТ; ПХТ — одновременная полихимиотерапия препаратами цисплатин и 5-фторурацил

ционную гамма-терапию на первичный очаг и зоны регионарного лимфатического оттока в режиме стандартного фракционирования. СОД нейтронов варьировала от 3,5 до 5,0 Гр, а СОД ДЛТ составила 38–44 Гр на первичный очаг и 40–46 Гр на зоны регионарного лимфатического оттока.

В схеме полихимиотерапии (ПХТ) применялись 2 препарата — цисплатин и 5-фторурацил. В 1-й день лечения, до начала ЛТ, на фоне гипергидратации в/в вводили цисплатин из расчета 100 мг/м² площади поверхности тела. Затем больному начинали в/в введение 5-фторурацила в дозе 3000 мг непрерывно в течение 72 ч при помощи инфузионного шприцевого насоса. В случае проведения внутритканевой НТ в самостоятельном варианте единственный цикл ПХТ начинали в 1-й день лечения. При сочетанном облучении 1-й цикл химиотерапии (ХТ) начинали одновременно с внутритканевой терапией, так же, как описано выше. Второй цикл ХТ повторяли на 22-й день лечения одновременно с этапом ДЛТ. В случае проведения только дистанционной гамма-терапии непосредственно перед 1-м сеансом облучения вводили цисплатин, а затем одновременно с непрерывным введением 5-фторурацила начинали ЛТ. Цикл ХТ повторяли на 22-й день лечения. Пациентам с неполной регрессией регионарных метастазов выполнено плановое иссечение ЛУ через 4–6 недель после завершения химиолучевой терапии. В случае выявления остаточной опухоли либо локального рецидива больным выполнялось хирургическое вмешательство, объем которого определялся распространенностью новообразования.

Для оценки отдаленных результатов лечения по критерию выживаемости применялся актуальный метод построения таблиц дожития. Для сравнения таблиц выживаемости использовали тесты Wilcoxon и Mantel-Cox. Достоверность выявленных различий рассчитывали по критерию Student. Достоверными считались различия с вероятностью не менее 95 %, $p < 0,05$.

Результаты исследования

В процессе лечения у больных всех исследуемых групп выявлялись нарушения состава периферической крови. Средние показатели количества лейкоцитов, эритроцитов и концентрации гемоглобина у всех больных до начала лечения составляли $7,3 \pm 2,5 \times 10^9/\text{л}$, $4,5 \pm 0,5 \times 10^{12}/\text{л}$ и $140,0 \pm 14,3 \text{ г/л}$ соответственно. Непосредственно после завершения химиолучевой терапии отмечено незначительное снижение этих показателей до величин $4,8 \pm 2,3 \times 10^9/\text{л}$, $4,0 \pm 0,5 \times 10^{12}/\text{л}$ и $124,3 \pm 14,6 \text{ г/л}$ соответственно. Основным проявлением токсичности были тошнота и рвота различной степени выраженности, которые отмечались у 102 (68 %) больных. Поздние лучевые осложнения в виде остеомиелита нижней челюсти отмечены у 4 (2,7 %) пациентов после экстракции зуба.

Средняя продолжительность динамического наблюдения за больными в изучаемых группах составила 36,5 мес в диапазоне от 1 года до 9 лет.

В группе I полной регрессии опухоли удалось достичь у 100 % пациентов. В течение первых 2 лет наблюдения от прогрессирования основного заболевания умерло 3 больных. В 1 наблюдении рецидив первичной опухоли сопровождался метастатическим поражением легких.

В группе II у 30 (88,2 %) из 34 пациентов была достигнута полная, у 3 (8,8 %) — частичная регрессия опухоли и у 1 — стабилизация первичной опухоли. В течение первых 3 лет наблюдения от прогрессирования основного заболевания умерло 6 больных. Причем в 2 наблюдениях рецидив первичной опухоли сопровождался рецидивом метастазов в ЛУ шеи. Причиной смерти 2 больных послужили рецидивы регионарных метастазов при клинически полном излечении первичной опухоли. Таким образом, в исследуемой группе прослеживается отчетливая связь между наличием метастатического поражения регионарных ЛУ и отдаленными результатами лечения.

В группе III полная регрессия опухоли достигнута у 134 (75,7 %) и частичная у 41 (23,2 %) из 177 больных. У 2 (1,1 %) пациентов получен эффект в виде стабилизации опухоли. Общий ответ на лечение в этой группе больных составил 98,9 %. В процессе динамического наблюдения рецидивы опухоли выявлены у 36 (20,3 %) пациентов, а рецидив метастазов в ЛУ шеи — у 20 (11,3 %), причем в 13 наблюдениях рецидив опухоли сопровождался регионарным рецидивом и в 2 — отдаленным метастазированием в легкие и кости. У 22 больных рецидивы были выявлены в течение первого, у 13 — в течение 2-го и у 1 — в течение 3-го года наблюдения.

При анализе как непосредственных, так и отдаленных результатов целесообразно подвергнуть рассмотрению результаты лечения всей совокупности больных. Это объясняется прежде всего тем, что во всех группах использовалась методика одновременной ПХТ. Кроме того, подобный анализ позволяет оценить эффективность использования химиопрепаратов в сочетании с лучевым воздействием вне зависимости от его варианта. Полная регрессия опухоли после окончания лечения достигнута у 190 (80,2 %), частичная — у 44 (18,6 %) и стабилизация — у 3 (1,3 %) больных. Общий ответ на лечение составил, таким образом, 98,8 %. Ни у одного больного на фоне проводимого лечения не зарегистрировано прогрессирования первичной опухоли.

У наблюдавшихся нами пациентов метастазы рака в ЛУ шеи были выявлены в 92 (38,8 %) случаях. После завершения химиолучевой терапии полной регрессии метастазов в ЛУ шеи удалось добиться у половины больных (50 %). Анализ клинического материала позволяет констатировать, что наличие метастазов в ЛУ шеи влияет на непосредственные результаты лечения,

Таблица 2. Выживаемость в зависимости от локализации опухоли

Локализация опухоли	Число больных	Общая 5-летняя выживаемость, %
Язык	50	$63,8 \pm 5,6$
Дно полости рта	41	$59,4 \pm 6,6$
Ротоглотка	45	$73,7 \pm 5,7$
Щека	7	$12,5 \pm 11,7$
Нижняя губа	16	$75,0 \pm 10,8$

Таблица 3. Выживаемость в зависимости от стадии опухолевого процесса

Стадия опухолевого процесса	Число больных	Пятилетняя выживаемость, %
I	10	$90,0 \pm 9,5$
II	69	$85,3 \pm 4,5$
III	34	$69,2 \pm 8,1$
IV	100	$50,2 \pm 5,3$
Рецидивные	24	$35,0 \pm 10,5$

снижая его эффективность. Так, выживаемость больных с метастазами в ЛУ шеи составила $53,8 \pm 5,4\%$, в то же время в группе больных без метастазов выживаемость составила $71,3 \pm 4,0\%$, $p < 0,05$. При неполной регрессии регионарных метастазов выполнялось плановое иссечение ЛУ через 4–6 недель после завершения химиолучевой терапии у 36 пациентов. Методики операций существенно не отличались от общепринятых.

В различные сроки наблюдения рецидив первичной опухоли отмечен у 43 (18,1 %) больных, а рецидив метастазов в ЛУ шеи у 24 (10,1 %), при этом в 15 наблюдениях рецидив в области первичной опухоли сопровождался рецидивом в зоне регионарного метастазирования. В процессе динамического наблюдения от прогрессирования основного заболевания умерло 77 (32,5 %) больных. Пятилетняя общая выживаемость независимо от локализации, степени распространения

опухолевого процесса и методики лечения составила $64,5 \pm 3,3\%$. Статистически значимых отличий в показателях выживаемости в зависимости от локализации опухоли не получено (табл. 2), т. е. в результате применения одновременной химиолучевой терапии отмечено сглаживание описанных в литературе зависимостей показателей выживаемости от локализации опухоли.

Общая 5-летняя выживаемость тех больных, у которых в результате химиолучевой терапии достигнута полная регрессия опухоли, была почти в 2 раза выше выживаемости больных с частичной регрессией — $74,7 \pm 3,3\%$ и $22,8 \pm 7,1\%$ соответственно, $p < 0,05$.

Сравнительная оценка общей 5-летней выживаемости в зависимости от стадии опухолевого процесса выявила тенденцию к снижению показателей выживаемости при стадии опухолевого процесса, соответствующей символу IV, и рецидивных новообразованиях (табл. 3).

Заключение

Использование методики одновременной ПХТ препаратами цисплатин и 5-фторурацил, внутритканевой НТ и ДЛТ представляется перспективным и позволяет проводить эффективное лечение больных раком слизистой оболочки полости рта и ротоглотки. Общая 5-летняя выживаемость независимо от локализации, степени распространения опухолевого процесса и методики лечения составила $64,5 \pm 3,3\%$. Наличие метастазов в ЛУ шеи и степень регрессии опухоли в процессе лечения являются основными факторами, оказывающими негативное влияние на отдаленные результаты лечения.

Таким образом, сопоставление и анализ непосредственных и отдаленных результатов лечения, токсических проявлений и осложнений показали, что внутритканевая НТ источниками ^{252}Cf , ДЛТ и одновременная ПХТ при лечении больных плоскоклеточным раком слизистой оболочки полости рта и ротоглотки демонстрируют достаточно высокую эффективность при низкой токсичности и хорошей переносимости. Кроме того, одновременная химиолучевая терапия по своей эффективности не уступает результатам других исследователей, использующих хирургический, комбинированный и другие методы терапии, не вызывая при этом функциональных и косметических нарушений, что позволяет считать ее рациональным методом лечения довольно тяжелой по течению и прогнозу группы больных.

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Пачес А.И., Ольшанский В.О., Любаев В.Л., Туок Т.Х. Злокачественные опухоли полости рта, глотки и гортани. М.: Медицина, 1988. С. 88–109.
2. Warnakulasuriya S. Global epidemiology of oral and oropharyngeal cancer. *Oral Oncol* 2009;45(4–5):309–16.
3. Vokes E.E. Head and neck cancer. *Current Practice of Medicine* 1999; 2(7):1215–21.
4. Дарьялова С.Л., Бойко А.В., Черниченко А.В. Современные возможности лучевой терапии злокачественных опухолей. *Рос онкол журн* 2000;1:48–55.
5. Мардынский Ю.С., Лесков В.П. Расщепление суточной дозы при лучевой терапии злокачественных новообразова-
- ний. *Мед радиол и рад безопас* 1980;2:79–83.
6. Fu K.K., Pajak T.F., Trotti A. et al. A Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) phase III randomized study to compare hyperfractionation and two variants of accelerated fractionation to standard fractionation radiotherapy for head and neck squamous cell carcinomas: first report. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000 Aug; 48:7–16.
7. Sanderson R.J., Ironside J.A. Squamous cell carcinomas of the head and neck. *BMJ* 2002 Oct;325:822–7.
8. Втюрин Б.М. Контактная нейтронная терапия опухолей излучением ^{252}Cf . *Мед радиол* 1987;9:62–7.
9. Maruyama Y. Neutron brachytherapy for the treatment of malignant neoplasia. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1988 Dec; 15(6):1415–29.
10. Dimery I.W., Hong W.K. Overview of combined modality therapies for head and neck cancer. *J Natl Cancer Inst* 1993 Jan 20; 85(2):95–111.
11. Haffty B.G. Concurrent chemoradiation in the treatment of head and neck cancer. *Hematol Oncol Clin North Am* 1999 Aug;13(4):719–42.
12. Vokes E.E., Haraf D.J., Kies M.S. The use of concurrent chemotherapy and radiotherapy for locoregionally advanced head and neck cancer. *Semin Oncol* 2000; 27(4 Suppl 8):34–8.