

© Коллектив авторов, 1993
УДК 616.311-006.6-085.849.1

Г.В. Голдобенко, Г.Г. Матякин, Н.С. Андросов, Е.Г. Матякин, С.И. Ткачев, В.Н. Чехонадский

ОТДАЛЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ НЕТРАДИЦИОННОЙ СОЧЕТАННОЙ ЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИИ БОЛЬНЫХ РАКОМ СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ ПОЛОСТИ РТА

НИИ клинической онкологии

Лучевое лечение больных раком слизистой оболочки ротовой полости до сих пор сохраняет одно из ведущих мест в клинической онкологии. Последнее прежде всего объясняется тем, что радиационный лечебный эффект достигается с минимальными функциональными и косметическими нарушениями, что обеспечивает полноценную трудовую и общественную реабилитацию больных.

Среди злокачественных опухолей органов полости рта наиболее часто встречается рак языка и дна полости рта. По данным ОНЦ РАМН, на долю этих локализаций приходится около 80% случаев. При этом плоскоклеточный рак составляет 90% новообразований слизистой оболочки полости рта. Несмотря на определенные успехи, достигнутые в лечении этого заболевания, местные рецидивы рака выявляются у 25—40% больных, а 5-летняя продолжительность жизни при местнораспространенных опухолях не превышает 40%. Неудачи лучевой терапии прежде всего определяются, по мнению ряда авторов [1—4], неизлеченностью первичной опухоли и реже отдаленным метастазированием. Поэтому большое значение придается разработке методов терапии, позволяющих добиться полного местного излечения опухоли у максимального числа больных. Поиск идет как по пути совершенствования технических средств облучения, позволяющих формировать рациональные дозные поля в зоне опухоли и пограничных нормальных тканях, так и по пути поиска средств, усиливающих повреждающее действие ионизирующих излучений в опухоли и снижающих подобный эффект в нормальных тканях.

При решении первой задачи вновь возрос интерес к исследованиям возможности внутритканевого или сочетанного облучения рака полости рта, что связано с новыми техническими возможностями его проведения, обусловленными созданием новой аппаратуры типа "Микроселектрон". При внутритканевом облучении возможно формирование дозного поля в зоне роста опухоли с наибольшим градиентом мощности дозы на границе опухоли — нормальной ткани.

Решение второй задачи связано с изучением селективной модификации радиочувствительности нормальной и опухолевой тканей и моделированием временного распределения поглощенной дозы излучения в новообразовании. Для этой цели используют локальное перегревание опухоли, электронакцепторные препараты, а также нетрадиционные режимы лучевой терапии.

Многие проблемы данных исследований еще не решены и обсуждаются, поэтому мы поделимся собственным опытом сочетанного лучевого лечения рака полости рта с использованием нетрадиционного курса об-

G.V. Goldobenko, G.G. Matyakin, N.S. Androsov, E.G. Matyakin, S.I. Tkachev, V.N. Chehonadsky

FOLLOW-UP RESULTS OF UNTRADITIONAL COMBINED RADIOTHERAPY FOR CANCER OF ORAL MUCOSA

Research Institute of Clinical Oncology

Radiotherapy is a principal modality of treatment for cancer of oral mucosa because the radiotherapeutic curative effect may be achieved with minimal functional and cosmetic damage to provide full working and social rehabilitation of patients.

Cancers of the tongue and oral fundus are the most common malignant tumors of the oral cavity. By data of the CRC RAMS they are about 80% of the cases. Squamous cell carcinoma is 90% of neoplasms in the oral mucosa. In spite of the certain progress in treatment for this disease 25 — 40% of the patients develop local relapse, and the 5-year survival in locally advanced cancer is 40% or less. In the opinion of some authors [1 — 4] it is mainly insufficient cure of the primary tumor and, less often, remote metastasizing that account for the radiotherapy failure. Therefore of great importance is development of therapeutic methods providing complete local tumor response in the maximal number of cases.

The first aim of the research is improvement of technical means of irradiation that allow rational design of dose fields in the tumor zone and adjacent normal tissues, the other objective is factors enhancing the damaging action of ionizing radiation in the tumor and reducing this effect in normal tissues.

Study of potentials of interstitial and combined irradiation of oral cancer has again drawn attention of investigators due to development of novel apparatus of the "Microselectron" class. They allow interstitial irradiation of a dose field in the tumor growth zone with the largest gradient of dose intensity at the borderline between the tumor and normal tissue.

The later direction of the research is associated with selective modification of radiosensitivity of normal and neoplastic tissues and simulation of temporal distribution of the cumulative irradiation doses in the tumor. Local tumor overheating, electron acceptor drugs, as well as untraditional radiotherapeutic regimens are used for this purpose.

There are many unsolved and disputable problems in this field and we should like to share our experience of combined radiotherapy for oral cancer by an untraditional course of irradiation with use of radiomodifiers (SHF-hyperthermia and metronidazole).

Materials and Methods. During 1980 — 1988 combined radiotherapy was given at the CRC RAMS to 221 patients with cancer of mucosa of the tongue movable segment and oral fundus. We have studied 195 of the cases that had been followed up for 5 years and more. The patients' age ranged from 20 to 70 (60% older than 50 years of age). The ratio of males to females was 3:1. 98 patients had tumors on the tongue and 97 — on the oral fundus. The tumors were exophytic in 32%, endophytic in 33% and mixed in 35%

лучения и радиомодификаторов (СВЧ-гипертермии и метронидазола).

Материал и методы. В ОНЦ РАМН с 1980 по 1988 г. сочетанную лучевую терапию получил 221 больной раком слизистой оболочки подвижной части языка и дна полости рта. Проанализированы данные о 195 больных, которые были прослежены на протяжении более 5 лет. Их возраст колебался от 20 до 70 лет (60% были старше 50 лет). Соотношение мужчин и женщин составило 3:1. У 98 больных опухоль располагалась на языке, у 97 — на дне полости рта. У 32% больных была экзофитная форма опухоли, у 33% — эндофитная и у 35% — смешанная. Плоскоклеточный ороговевающий рак диагностирован у 70% больных, неороговевающий — у 30%. Согласно Международной классификации TNM (1987 г.), I стадия заболевания (T1N0M0) была у 15 (8%) больных, II стадия (T2N0M0) — у 102 (52%) и III стадия (T3N0—1M0) — у 78 (40%). У 28 (14%) больных до начала лечения были выявлены метастазы в регионарных лимфатических узлах (N1).

В соответствии с намечаемым лечением все больные рандомизированно были разделены на 4 группы.

В 1-ю группу вошло 50 больных, которым был проведен традиционный курс сочетанной лучевой терапии. На первом этапе осуществляли дистанционное γ -облучение разовой очаговой дозой 2 Гр, ежедневно, 5 раз в неделю до суммарной дозы 36—40 Гр, затем после перерыва 2—3 нед проводили внутритканевое γ -облучение в дозе 36 Гр (^{60}Co , мощность дозы 30—65 сГр/ч). Суммарная очаговая доза за два этапа лечения составляла 74 ± 2 Гр.

Больные 2-й группы (53) получали нетрадиционную лучевую терапию, которая начиналась с дистанционного γ -облучения первичной опухоли разовой очаговой дозой 5 Гр, 2 раза, через день (с целью девитализацию опухолевых каней перед выполнением радиохирургических манипуляций). Затем проводили внутритканевое γ -облучение до суммарной очаговой дозы 36 Гр. После перерыва в 2 нед продолжали дистанционное облучение первичного очага разовой очаговой дозой 4 Гр 2 раза в неделю до суммарной дозы 20 Гр. Суммарная очаговая доза составила 66 Гр (по биоэффекту 72 Гр).

Больным 3-й группы (49) было выполнено сочетанное лучевое лечение, подобное 2-й группе, но дополненное локальной СВЧ-гипертермией. Перегревание первичной опухоли проводили непосредственно перед каждой фракцией дистанционного (кроме первой) и началом внутритканевого облучения (6 сеансов). Для этого использовали электромагнитное излучение с частотой колебаний 460 или 915 мГц, генерируемых отечественными аппаратами типа "Яхтa". Температуру на поверхности опухоли и у ее основания поддерживали на уровне $42,5—43^\circ\text{C}$ в течение 45—60 мин.

Больным 4-й группы (43) проведено такое же лечение, как и 3-й, только за 3 ч до каждого сеанса дистанционного облучения больному через рот, натошак, давали метронидазол. Перед первой фракцией доза препарата колебалась от 8 до 10 г, а затем уменьшалась при последующих приемах до 5—6 г (полагали, что перегревание опухоли может способствовать увеличению концентрации препарата в опухоли). Максимальная общая доза препарата достигала 40 г.

У всех больных проводили облучение регионарных лимфатических узлов шеи разовой очаговой дозой 2 Гр до суммарной 45—50 Гр. Однако во 2, 3 и 4-й группах его начинали после окончания внутритканевого облучения, т.е. с началом перерыва. Полагали, что во время внедрения радиоактивных препаратов возможен "выброс" опухолевых клеток в лимфатический коллектор, а поэтому необходимо было сохранение барьерной функции регионарных лимфатических узлов.

При клинически определявшихся метастазах, после излечения первичной опухоли, осуществляли дополнительное хирургическое удаление лимфатических узлов шеи.

Анализ основных прогностических факторов (пол, возраст, локализация, размер и форма роста опухоли, наличие метастазов в лимфатических узлах) показал, что они одинаково часто встречались во всех 4 группах больных. Только в 4-й группе оказалось достоверно больше больных с опухолью T3 (24 ± 6 , $28 \pm 6,1$, $37 \pm 6,9$ и $77 \pm 6,4\%$ соответственно).

Результаты и обсуждение. Непосредственные результаты лечения оценивали по частоте полных регрессий первичной опухоли (табл. 1). При этом,

of the cases. Squamous cell keratogenous carcinoma was diagnosed in 70%, non-keratogenous carcinoma in 30% of the cases. According to the international TNM system (1987) the cases were classified as follows: 15 (8%) stage I (T1N0M0), 78 (40%) stage III (T3N0—1M0) cases. Regional lymph node metastases (N1) were detected prior to treatment in 28 (14%) cases.

In accordance with the treatment design all the patients were randomized into 4 groups.

Group 1 was composed of 50 patients receiving traditional radiotherapy. The initial stage consisted of distant γ -irradiation at a single dose 2 Gy daily 5 times a week upto a cumulative dose 36—40 Gy to be followed at a 2—3-week interval by interstitial γ -irradiation, 36 Gy (^{60}Co at 30—65 cGy/h). The total tumor dose received during the two stages of treatment was 74 ± 2 Gy.

Patients of group 2 (53) were given untraditional radiotherapy started with distant γ -irradiation of the primary tumor at a single tumor dose 5 Gy 2 times every second day (to provide devitalization of tumor tissue before surgery) to be followed by interstitial γ -irradiation upto a cumulative tumor dose of 36 Gy. After a 2-week interval the treatment was continued as distant irradiation of the primary tumor at a single dose 4 Gy 2 times a week to reach total dose of 20 Gy. The overall tumor dose was 66 Gy (72 Gy by bioeffect).

Patients of group 3 (49) received combined radiotherapy similar to that in group 2 supplemented with local SHF-hyperthermia. Primary tumor overheating was undertaken immediately before each fraction (except the first) of distant and initiation of interstitial irradiation (6 performances). The overheating was carried out with electromagnetic radiation of 460 or 915 mHz generated by a domestic apparatus of the Yahta type. Temperature of $42,5—43^\circ\text{C}$ was maintained for 45-60 min at the tumor surface and base.

Patients of group 4 (43) were given the same treatment as in group 3 supplemented with oral administration of metromidazole on an empty stomach 3 h before each distant irradiation. The first drug dose was ranging within 8—10 g to be reduced in the following administrations to 5—6 g (tumor overheating was supposed to contribute to elevation of the drug concentration in the tumor). The maximal total drug dose was 40 g.

All the patients received radiotherapy to cervical lymph nodes at a single tumor dose of 2 Gy to a total of 45—50 Gy. In groups 2, 3, and 4 the treatment was undertaken after the interstitial irradiation, i.e. with the beginning of the interval. We expected release of tumor cells to the lymph collector during administration of radioactive drugs, which required the barrier function of regional lymph nodes to be preserved.

In cases with clinically detected metastases we performed surgery for cervical lymph node metastases after the primary tumor was destroyed.

Main prognostic factors (patients' age and sex, tumor size, site and growth form, presence of lymph node metastases) were equally frequent in all the patients. Though there were significantly more stage T3 cases in group 4 (24 ± 6 ; $28 \pm 6,1$, $37 \pm 6,9$ and $77 \pm 6,4\%$, respectively).

Results and Discussion. The immediate treatment results were evaluated by the rate of complete response of the primary tumor (table 1). Besides the routine visual and palpatory evaluation we carried out cytological and morphological study of samples taken from the zone of the removed or residual tumor. The patients were examined 3—4 weeks after treatment, then every 3 mo during the first year and further every 6 or 12 mo. The statistical analysis of the results obtained was performed according to Student's *t*-test.

Study of the complete tumor response depending upon the tumor site showed that the lesions in the tongue region and on the oral fundus were equally frequent ($86 \pm 3,5$ and $93 \pm 2,6\%$, respectively); ($p > 0,05$). This circumstance allowed us to consider these tumors jointly when evaluating immediate results of treatment. Table 1 shows that the rate of complete local response was higher in patients receiving untraditional combined radiotherapy both independently and with administration of radiomodifiers.

Таблица 1

Table 1

Частота полных регрессий первичного рака полости рта в зависимости от метода терапии и размеров первичной опухоли
Rate of complete response in primary oral cancer versus therapeutic regimens and primary tumor size

Группа больных	Частота полных регрессий, %			Итого
	размер опухоли, см			
	1,5 – 2	2,1 – 4	≥ 4,1	
1-я	100	79±7,5	50±14,4 [*]	76±6
<i>p</i>	—	< 0,001	> 0,05 [*]	< 0,001
2-я	100	97±2,6	76±9,3 [*]	92±3,3
<i>p</i>	—	—	< 0,05	—
3-я	—	100	95±4,6	98±1,9
4-я	—	100	92±4,6	94±3,5
Patients' group	1.5 – 2	2.1 – 4	≥ 4.1	Total
	tumor size, cm			
	Percentage of complete response			

* $p < 0,001$ между 1-й и 3-й группой.

* $p < 0,001$ between groups 1 and 3.

кроме обычного визуального и пальпаторного исследования, проводили цитологическое или морфологическое изучение материала, полученного из зоны бывшей или остаточной опухоли. Больных обследовали через 3—4 нед, затем в течение 1-го года наблюдения каждые 3 мес и позднее через каждые 6 или 12 мес. Статистическую обработку полученных результатов проводили с использованием критериев Стьюдента.

Анализ данных о влиянии на частоту полных регрессий опухоли ее локализации показал, что они наблюдались одинаково часто как при расположении в области языка, так и в зоне дна полости рта ($86\pm3,5$ и $93\pm2,6\%$ соответственно; $p > 0,05$). Это позволило нам объединить в группах обе локализации рака для изучения непосредственных результатов лечения. Из табл. 1 видно, что полное местное излечение опухоли значимо чаще встречалось у больных, получивших нетрадиционное сочетанное лучевое лечение как в самостоятельном виде, так и с радиомодификаторами.

Далее можно отметить, что при новообразованиях размером 2,1—4 см изменение только режима облучения (2-я группа) привело к повышению эффективности лучевой терапии, а дополнительное использование радиомодификаторов не оказало положительного влияния (3-я и 4-я группы). Однако при раке, размеры которого превышали 4 см, для достижения подобного эффекта необходимо было использовать локальную гипертермию (3-я группа). Дополнение этого лечения назначением метронидазола не сказалось на дальнейшем улучшении результатов лучевой терапии (4-я группа). Эти данные еще раз подтверждают теоретические и экспериментальные предпосылки о необходимости использования радиомодификаторов при местнораспространенных раках, т.е. опухолях, содержащих значительное число радиорезистентных гипоксических клеток.

Отсутствие положительного эффекта от применения двух радиомодификаторов, по-видимому, связано с тем, что модифицированная схема облучения в комбинации с локальной гипертермией оказалась такой высокоэффективной (95—98% полных регрессий опухо-

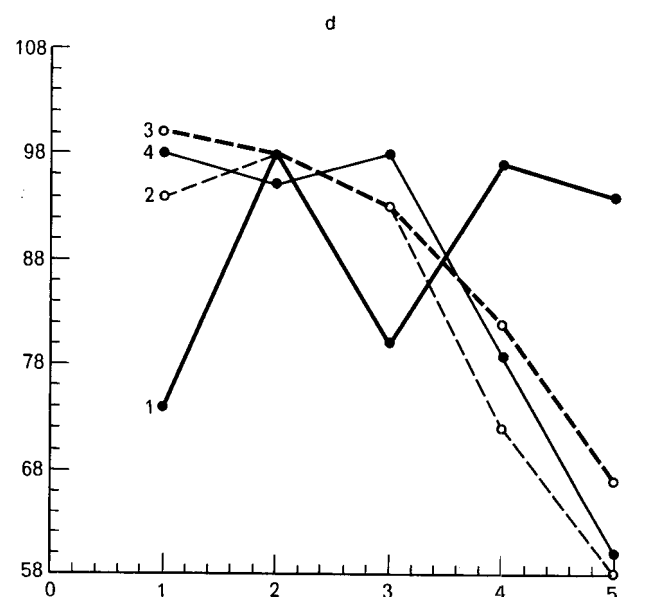
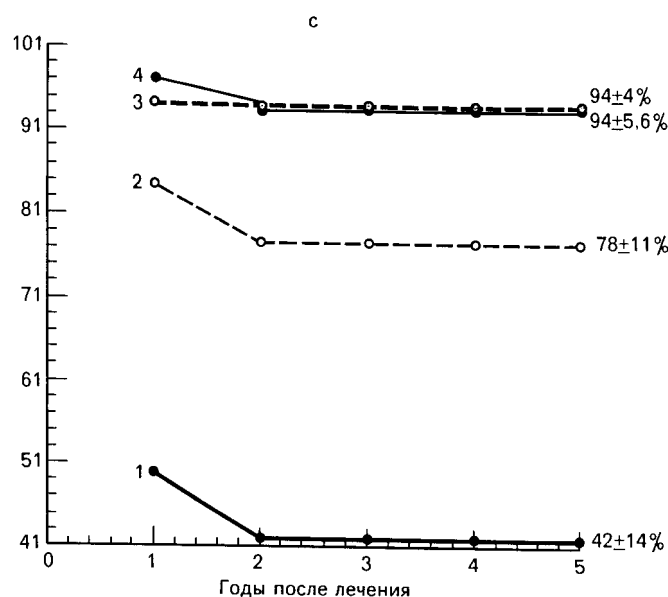
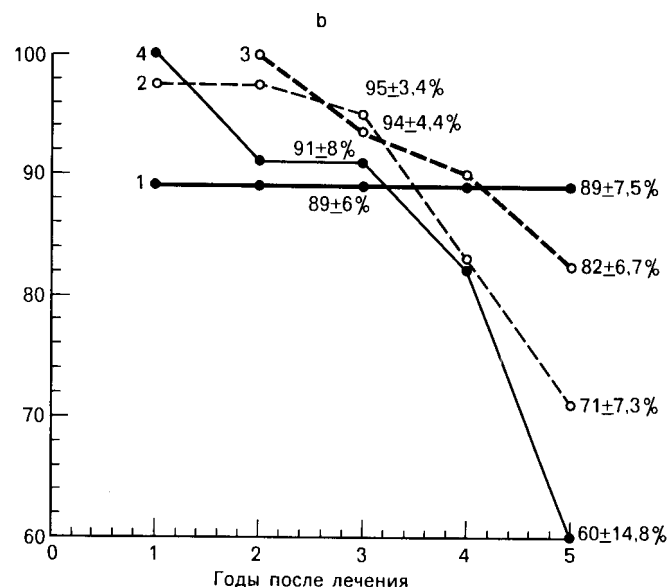
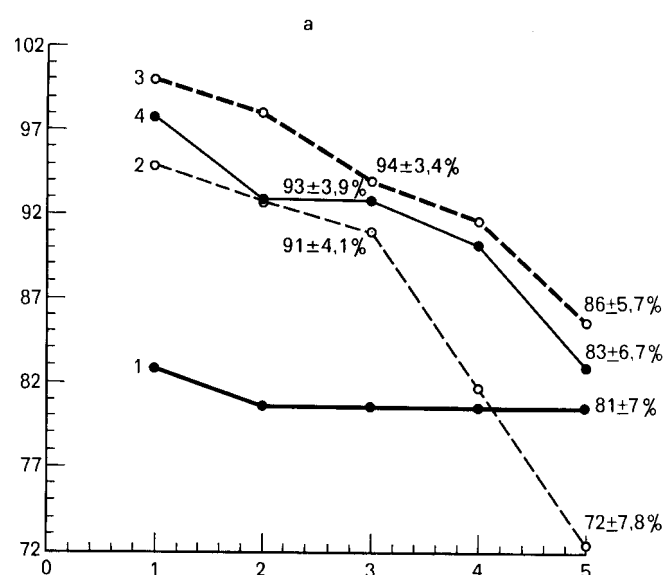
в случаях с опухолями 2,1 — 4 см в размере изменение в режиме облучения (группа 2) привело к повышению эффективности радиотерапии, а дополнительное использование радиомодификаторов не оказало положительного эффекта (группы 3 и 4). В опухоли более 4 см в размере аналогичный эффект можно было достигнуть только добавлением локальной гипертермии (группа 3). Введение метронидазола не улучшило дальнейшего эффекта радиотерапии (группа 4). Эти данные подтверждают теоретические и экспериментальные предпосылки о необходимости использования радиомодификаторов при местнораспространенных раках, т.е. опухолях, содержащих значительное число радиорезистентных клеток.

Администрация двух радиомодификаторов не привела к ожидаемому, казалось бы, улучшению результатов лечения, что свидетельствует о том, что модифицированная схема облучения в комбинации с локальной гипертермией оказалась такой высокоэффективной (95—98% полных регрессий опухо-

Очевидно, что частота полных регрессий опухоли также зависит от использования традиционных режимов комбинированной радиотерапии, несмотря на равные биологически эффективные дозы опухоли (группы 1 и 2). Это подтверждает наше мнение о том, что сравнение эффектов различных радиотерапевтических режимов в терминах концепции времени-дозы-фракции не всегда имеет место.

На рисунке показана общая выживаемость (*a*) и выживаемость в зависимости от стадии заболевания (*b*, *c*). Число 3-летних выживших значительно больше в группах 2, 3 и 4 ($91\pm4,1$, $94\pm3,4$ и $93\pm3,9\%$, соответственно) по сравнению с группой 1 с традиционной радиотерапией ($81\pm7\%$, $p < 0,05$). Различия в оценке 5-летней выживаемости незначительны.

Выживаемость пациентов с ранней стадией заболевания в течение всего периода наблюдения во всех группах, в то время как число 5-летних выживших со стадией III рака полости рта значительно больше после нетрадиционной радиотерапии (группа 2) по сравнению с традиционной радиотерапией (группа 1). Аналогичная тенденция наблюдается у пациентов, получивших радиомодификаторы (группы 3 и 4) по сравнению с пациентами, получающими радиотера-



Отдаленные результаты лечения больных раком слизистой оболочки органов полости рта в зависимости от метода лучевой терапии.

а — общая продолжительность жизни больных; б — больных I—II стадиями; с — больных III стадиями; д — годовая выживаемость; 1 — 1-я группа больных; 2 — 2-я группа; 3 — 3-я группа; 4 — 4-я группа.

По оси абсцисс — годы после лечения; по оси ординат — выживаемость, %.

Follow-up results of treatment for cancer of oral mucosa versus radiotherapy regimens.

a, overall survival; b, survival in stage I — II disease; c, survival in stage III disease; d, annual survival.

1, patients' group 1; 2, patients' group 2; 3, patients' group 3; 4, patients' group 4.

Numbers on the x axis show years following treatment, numbers on the y axis represent survival.

ли), что дальнейшее улучшение результатов лечения вряд ли можно было уловить при наблюдении за небольшими группами больных.

Далее, очевидно, что на частоту полных регрессий новообразований заметное влияние оказывает и применение традиционного режима сочетанной лучевой терапии, несмотря на сохранение величины суммарной очаговой дозы по биологическому эффекту (1-я и 2-я группы). Последнее заставляет нас присоединиться к мнению тех исследователей, которые полагают, что сравнение эффективности различных

apy alone (groups 1 and 2). Thus, the modified regimens of combined radiotherapy lead to a significant increase in the 5-year survival of patients with stage III cancer of the oral mucosa.

To make the study results complete we evaluated yearly survival of 1, 2, 3, 4 and 5 years in all the patients' groups as percentage of the total number of primary tumors (see the figure, d). The death rate in group 1 was the highest during the first 3 years following treatment, the lowest survival was detected

Таблица 2

Table 2

Частота выявления рецидивов опухолей и регионарных метастазов в процессе динамического наблюдения за больными
Rate of follow-up relapsing and regional metastasizing

Группа больных	Общее число больных	Продолженный рост опухоли					Истинный рецидив					Регионарные метастазы				
		год наблюдения														
		1-й	2-й	3-й	4-й	5-й	1-й	2-й	3-й	4-й	5-й	1-й	2-й	3-й	4-й	5-й
1-я	50	8(16)	4(8)	—	—	—	—	—	1(2)	1(2)	3(6)	5(10)	2(4)	3(6)	—	—
2-я	53	3(6)	1(2)	—	—	—	—	—	—	—	—	—	2(4)	1(2)	1(2)	—
3-я	49	—	1(2)	—	—	—	—	—	—	1(2)	—	—	—	2(4)	—	—
4-я	43	1(2)	2(4)	—	—	—	—	—	—	1(2)	1(2)	—	1(2)	—	—	—
И т о г о...	195	12(6)	8(4)	—	—	—	—	—	1(0,5)	3(1,5)	4(2)	5(2,5)	5(2,5)	6(3)	1(0,5)	—
Patients' group	Total No of cases	1st	2nd	3rd	4th	5th	1st	2nd	3rd	4th	5th	1st	2nd	3rd	4th	5th
		follow-up year														
		Continuing tumor growth					True relapse					Regional metastases				

Примечание. В скобках — процент.

Note. Numbers in the parentheses show percentage.

методов лучевой терапии на основании величины очаговой дозы излучения, вычисленной согласно концепции ВДФ, не всегда состоятельно.

Общая продолжительность жизни больных представлена на рисунке, а, в зависимости от стадии заболевания — на рисунке, б, с. Как видно, число больных, живущих 3 года, достоверно больше во 2-, 3-, и 4-й группах ($91 \pm 4,1$, $94 \pm 3,4$ и $93 \pm 3,9\%$ соответственно) по сравнению с 1-й группой, получившей традиционную лучевую терапию ($81 \pm 7\%$; $p < 0,05$). Однако к 5-му году наблюдения это различие становится недостоверным.

При ранних стадиях заболевания при всех методах лечения число живущих больных одинаково на протяжении всего периода наблюдения, в то время как при III стадии рака слизистой оболочки полости рта достоверно большее число больных переживают 5 лет после нетрадиционной лучевой терапии (2-я группа) по сравнению с обычным курсом облучения (1-я группа). Аналогичная закономерность наблюдается у больных, получавших радиомодификаторы (3-я и 4-я группы), по сравнению с больными, подвергнутыми только лучевому лечению (1-я и 2-я группы).

Таким образом, необходимо отметить, что модифицированные методы сочетанной лучевой терапии ведут к достоверному увеличению числа больных раком слизистой оболочки органов полости рта III стадии, переживших 5 лет после окончания лечения.

Для полноты анализа результатов исследования были определены показатели выживаемости в конце 1, 2, 3, 4 и 5-го годов наблюдения для всех групп больных так, чтобы для каждого из этих сроков показатель вычислялся из всего числа первичных случаев (см. рисунок, д). Полученные данные позволили отметить, что наибольшее число умерших больных из 1-й группы приходится на первые 3 года после лечения, а наиболее низкий показатель выживаемости относится к 1-му и 3-му годам наблюдения. Во 2-й и 4-й группах этот показатель достигает наибольшего значения только к концу 5-го года после лечения. Поэтому число больных, переживших 3 года после лечения, достоверно выше во 2, 3 и 4-й группах по сравнению с 1-й. Последнее объясняется тем, что в ней число больных с неизлеченной первичной опухолью было выше, чем в

within the 1st and 3rd follow-up years. In groups 2 and 4 the death rate reached maximum by the end of the 5th year following treatment. Therefore the number of patients surviving 3 years was significantly higher in groups 2, 3 and 4 than in group 1. This circumstance may be due to the greater fraction of patients with uncured primary tumors in group 1 than in other groups which accounted for the high death rate during the first follow-up years. The rise in the mortality by the 5th year in groups 2, 3 and 4 may be explained by patients' developing true relapses and remote metastases.

Table 2 shows the rate of local relapsing and regional metastasizing.

The highest rate of relapses and regional metastases is observed in patients receiving the traditional combined treatment (34 and 20%, respectively) as compared with the untraditional radiotherapy (8 and 5%, $p < 0.05$). True relapses were mainly detected by the 4th and 5th follow-up years while regional metastasizing and relapses as continuing tumor growth occurred within the first 3 years.

It should also be noted that remote metastases were diagnosed in patients with stage III disease in groups 2, 3 and 4 only, for the most part during the 5th follow-up year (12, 4 and 2%, respectively). It seems that patients of group 1 with the risk of hematogenous metastases died within the first follow-up years due to uncured primary tumors. We think that patients with cancer of the oral mucosa more than 4 cm and/or regional lymph node metastases may need adjuvant chemotherapy.

However, our study shows that uncured primary tumors are the main cause of death in the patients treated. Of 33 deaths among the patients with cancer of mucosa of the tongue movable segment and oral fundus 19 (58%) were caused by this factor.

Radiation reactions were equally frequent and expressed in all the patients' groups studied.

Local radiation reaction occurred in 39 (20%) patients mainly during a term ranging from 5 mo to 2 y following treatment. Radiation ulcer of the tongue

других группах, и именно они определили высокую смертность в первые годы наблюдения. Повышение смертности к 5-му году наблюдения во 2, 3, 4-й группах можно объяснить тем, что к этому периоду времени у больных начинают выявляться истинные рецидивы и отдаленные метастазы.

В табл. 2 приводятся данные о частоте местных рецидивов и регионарных метастазов.

Из табл. 2 видно, что наибольший процент возникновения рецидивов и регионарных метастазов отмечается при традиционном сочетанном облучении (34 и 20% соответственно) по сравнению с нетрадиционными методами облучения (8 и 5%; $p < 0,05$). При этом истинные рецидивы выявлялись в основном на 4-м и 5-м годах наблюдения, а регионарные метастазы и рецидивы в виде продолженного роста реализовались в течение первых 3 лет наблюдения.

Кроме того, необходимо отметить, что отдаленные метастазы были диагностированы только у больных с III стадией заболевания 2, 3 и 4-й групп в основном на 5-м году наблюдения (у 12, 4 и 2% пациентов соответственно). Вероятно в 1-й группе те больные, у которых была опасность развития гематогенных метастазов, погибли в первые годы наблюдения из-за неизлеченности первичной опухоли. Полагаем, что больным раком слизистой оболочки органов полости рта с опухолью более 4 см и/или с наличием метастазов в регионарных лимфатических узлах, вероятно, необходимо проведение адъювантного химиолечения.

Однако анализ нашего клинического материала все же позволяет отметить, что, несмотря на то что метастазирование первичной опухоли заметно влияет на смертность леченых больных, основной причиной смертности является неизлеченность первичного злокачественного очага. Так, из 33 умерших после лечения больных раком слизистой оболочки подвижной части языка и дна полости рта у 19 (58%) этот фактор стал причиной смерти.

При оценке сроков и степени выраженности лучевых реакций, развивавшихся при проведении различных видов сочетанной лучевой терапии, можно отметить, что их выраженность и частота были одинаковыми во всех исследовавшихся группах больных.

Местные лучевые осложнения развивались в основном в сроки от 5 мес до 2 лет после окончания лечения у 39 (20%) больных. Лучевые язвы тканей языка и дна полости рта имелись у 25 из них, а остеонекроз нижней челюсти — у 14. При этом они встречались вдвое чаще после традиционного курса лучевой терапии по сравнению с нетрадиционными методами облучения. Наименьший процент осложнений (13) был отмечен у больных 2-й группы, 69% больных были излечены консервативными методами и только у 31% потребовалось хирургическое лечение.

Таким образом, необходимо отметить, что разработанные методики нетрадиционных режимов сочетанного облучения обладают высокой эффективностью при лечении больных раком слизистой оболочки органов полости рта, особенно при III стадии заболевания. и не несут опасности увеличения поздних лучевых повреждений.

tissue and oral fundus was detected in 25 and lower jaw osteonecrosis in 14 of them. The reactions after the traditional radiotherapy were twice as frequent as after the untraditional irradiation. The rate of complications was the lowest (13%) in patients of group 2, 69% were cured by conservative treatment and 31% only required surgery.

So, the untraditional regimens of combined irradiation show high efficacy in treatment for cancer of the oral mucosa, especially of stage III disease, and cause no increase in the risk of delayed radiation damage.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Астрахан Д.Б. Лучевое лечение злокачественных опухолей полости рта и ротового отдела глотки. — М., 1962.
2. Пачес А.И. Опухоли головы и шеи. — М., 1971.
3. Цыбырнэ Г.А. Лечение местнораспространенного рака головы и шеи. — Кишинев, 1987.
4. Baud J. // Amer. J. Roentgenol. — 1950. — Vol. 63, № 5. — P. 701—711.

Поступила 21.01.92 / Submitted 21.01.92