

Оценка эффективности применения сочетанной фотонно-нейтронной терапии в зависимости от глубины залегания первичного очага у пациентов со злокачественными опухолями головы и шеи

Е.Ю. Лукина¹, А.В. Важенин¹, А.И. Кузнецова¹, Г.В. Мокичев², З.З. Мунасилов², И.А. Важенин¹

¹ ГЛПУ Челябинский областной клинический онкологический диспансер,
Уральская клиническая база ФГУ Российский научный центр рентгенорадиологии Минздрава России,
² Федеральный ядерный центр им. акад. Е.И. Забабахина, Челябинск

Контакты: Елена Юрьевна Лукина lukinaelena@list.ru

Проанализированы результаты сочетанной фотонно-нейтронной терапии (СФНТ) 320 больных с учетом размера и глубины залегания первичной опухоли. Применение СФНТ у больных с опухолями головы и шеи повышает частоту полных резорбций опухоли, медиана полных регрессий в основной группе составляет 84,52 %, в контрольной — 46,7 %. Наибольшая эффективность проведенной СФНТ в сравнении с традиционной гамма-терапией отмечена у пациентов с размерами первичной опухоли T3 и глубиной ее залегания до 3,7–4,2 см.

Ключевые слова: нейтронная терапия, опухоли головы и шеи, лучевая терапия

Evaluation of the efficiency of a combination of photon and neutron therapy from the depth of a primary focus in patients with head and neck malignancies

E. Yu. Lukina¹, A. V. Vazhenin¹, A. I. Kuznetsova¹, G. V. Mokichev², Z. Z. Munasipov², I. A. Vazhenin¹

¹Chelyabinsk Regional Clinical Oncology Dispensary,
Ural Clinical Base, Russian X-ray Radiology Research Center, Ministry of Health and Social Development of Russia
²Academician E. I. Zababakhin Federal Nuclear Center, Chelyabinsk

The paper analyzes the results of a combination of photon and neutron therapy (CPNT) in 320 patients, by taking into account the extent and depth of a primary tumor. CPNT used in patients with head and neck neoplasms increased the rate of complete tumor resorption; the median complete regression in the study and control groups was 84.52 and 46.7%, respectively. The highest efficiency of CPNT versus traditional gamma therapy was noted in patients with the sizes of a primary tumor (T3) and its depth of up to 3.7–4.2 cm

Key words: neutron therapy, head and neck tumors, radiotherapy

Введение

Лучевая терапия (ЛТ) составляет неотъемлемую часть противоопухолевой терапии. Отмечается тенденция к возрастанию роли ионизирующих излучений, что связано с органосохраняющей направленностью этой терапии, позволяющей добиться выздоровления на фоне хорошей социальной реабилитации [1–3]. Появление рецидивов и метастазов опухоли, повышение их радиорезистентности к повторным курсам ЛТ является одним из факторов, снижающих эффективность стандартной радиотерапии. Применение нейтронной терапии в общем курсе ЛТ позволяет повысить эффективность лечения злокачественных опухолей с относительной резистентностью к редкоионизирующему фотонному излучению [4–7].

Исследования по применению нейтронов энергии 10,2 МэВ в онкологии ведутся в ГЛПУ ЧОКОД (Челябинск) с 1996 г. [1, 2, 8–10]. Накопленные клинические

результаты терапии более 900 пациентов свидетельствуют о высокой эффективности выбранной методики сочетанной фотонно-нейтронной терапии (СФНТ) у пациентов с опухолями головы и шеи, что позволяет увеличить безрецидивный период течения заболевания и повысить качество жизни.

В мировой практике показатели 5-летней выживаемости при местно-распространенном раке оротофарингеальной области, как правило, не превышают 30–43 %. Успехи в лечении больных с опухолями головы и шеи достигнуты, главным образом, на ранних стадиях заболевания [6, 7]. Быстрые нейтроны, не имея преимуществ в отношении глубинного дозового распределения, обладают рядом особенностей радиобиологического плана, позволяющих успешно осуществлять лечение пациентов с опухолями, малочувствительными к традиционной гамма-терапии [7–10].

Материалы и методы

В основную группу исследования включены 320 больных со злокачественными новообразованиями (ЗН) в области головы и шеи, которым в период с 1999 по 2005 г. проводилась СФНТ в плане самостоятельного курса либо в составе комплексного и комбинированного лечения.

Контрольную группу составили 1220 больных, получивших курс фотонной терапии в ГЛПУ ЧО-КОД в 1981–1992 гг. По методу проведенного лечения больных были выбраны 3 основные схемы: самостоятельный курс ЛТ, самостоятельный курс ЛТ на фоне радиомодификации цисплатином в дозе 100 мг/м², предоперационный курс ЛТ. В основной группе курс ЛТ дополнялся курсом нейтронной терапии. Дистанционная гамма-терапия проводилась в режиме традиционного и динамического фракционирования с использованием аппаратов «Рокус-М», «Агат-Р», «Theratron Elite 80», ускорителей «Philips SL 15», «Philips SL 20».

Облучение быстрыми нейтронами проводилось с использованием генератора нейтронов «НГ-12И» в режиме мультифракционирования с разовой очаговой дозой (РОД) 0,3 Гр 2 раза в день с интервалом между фракциями не менее 3 ч до суммарной очаговой дозы (СОД) 2,4 Гр. Вклад нейтронного облучения в СОД – от 18 до 32 %, в зависимости от выбранного плана лечения. Доза 2,4 Гр достигается равными порциями за 8 сеансов.

В целях неспецифической профилактики и лечения имеющихся лучевых реакций больным проводились сеансы лазеротерапии через кварцевый световод диаметром 2 мм на аппарате «ЛГН-222» ($\lambda = 0,63$ мкм, измеренная выходная мощность 40 мВт, экспозиция 2–3 мин).

Сроки наблюдения за больными составили от 10 до 60 мес, медиана 54 мес. Статистическая обработка результатов проводилась с помощью компьютерной программы Statistica фирмы «Stat Sofort» версия 6.0, статистически значимыми считались отличия $p < 0,05$; вычислялся критерий соответствия χ^2 Пирсона, критерий t Стьюдента. Отдаленные результаты общей (ОВ) и безрецидивной (БРВ) выживаемости оценивались с помощью моментного метода Каплана–Майера.

В основной группе возраст больных составил 19–79 лет, средний возраст 63 года. Из них мужчин 228 (71 %), женщин 92 (29 %). Распределение пациентов исследуемой группы по локализации и глубине залегания первичной опухоли представлено в табл. 1.

Диагноз ЗН подтвержден гистологически у 312 (97,2 %) больных, цитологически – у 9 (2,8 %). Среди гистологических вариантов преобладал плоскоклеточный рак – 280 (87,5 %) случаев. Высокодифференцированный рак – у 76 (23,75 %) пациентов,

Таблица 1. Распределение больных основной группы по локализации и глубине залегания первичной опухоли

Локализация	Число пациентов	Глубина залегания опухоли (см)	Средняя глубина (см)
Гортань	149 (46 %)	3,7–5,5	4,2
Носоглотка и околоносовые пазухи	16 (5 %)	6,0–7,5	6,5
Полость рта	47 (15 %)	1,5–6,5	4,5
Ротоглотка	30 (9 %)	2,5–7,4	4,7
Слизистая носа	11 (3 %)	–	–
Гортаноглотка	6 (2 %)	–	–
Губа	12 (4 %)	–	–
Околоушная слюнная железа	21 (7 %)	1–5,5	3,1

умеренно-дифференцированный – у 101 (31,25%), низкодифференцированный – у 52 (17,75%), недифференцированный – у 9 (0,25 %), в 42 (14,5 %) случаях степень дифференцировки плоскоклеточного рака не установлена.

В контрольной группе возраст больных составил от 19 до 82 лет. Мужчин было 1010 (82,8 %), женщин – 210 (17,2 %). Среди больных контрольной группы рак слизистой дна ротовой полости – у 351 (29 %), рак языка – у 301 (25 %), рак ротоглотки – у 212 (17%), рак гортаноглотки – у 13 (1 %), рак гортани – у 149 (12 %), пазух носа и носоглотки – у 106 (9 %); опухоли других локализаций – у 88 (7 %) больных: околоушная слюнная железа и губы. Диагноз ЗН подтвержден гистологически у 1115 (91,3 %) пациентов, цитологически – у 105 (8,7 %). Среди гистологических вариантов преобладал плоскоклеточный рак – 1044 (85,5%). Высокодифференцированный рак – 253 (21%), умеренно-дифференцированный – 286 (23 %), низкодифференцированный 270 (22,5 %), недифференцированный – 86 (7%), в 149 (12 %) случаях степень дифференцировки плоскоклеточного рака не установлена.

Результаты и обсуждение

Непосредственные результаты, которые оценивались через 1 мес после окончания курса лучевого лечения, представлены в табл. 2. В группе больных, получивших радикальный курс ЛТ с применением быстрых нейтронов, медиана полной регрессии опухоли составила 84,52 %, в контрольной группе – 46,7 %. Результаты лечения больных с различными локализациями злокачественных опухолей оказались различными.

Наилучшие результаты полной резорбции достигнуты при опухолях околоносовых пазух и носо-

Таблица 2. Непосредственные результаты лечения больных с опухолями головы и шеи в исследуемых группах в зависимости от локализации опухоли

Основная группа			Локализация	Контрольная группа			P
Регрессия опухоли менее 50 %	Регрессия опухоли более 50 %	Регрессия опухоли 100 %		Регрессия опухоли менее 50 %	Регрессия опухоли более 50 %	Регрессия опухоли 100 %	
11 (7 %)	19 (13 %)	119 (80 %)	Гортань	85 (57 %)	26 (18 %)	38 (25 %)	< 0,005
0 (0 %)	1 (10 %)	9 (90 %)	Околоушная слюнная железа	0 (0 %)	9 (42,8 %)	12 (57,2 %)	0,01
1 (1,2 %)	3 (12,5 %)	20 (83,3 %)	Глотка	80 (37,5 %)	82 (38,6 %)	50 (23,9 %)	0,002
2 (13,3 %)	0 (0 %)	13 (86,7 %)	Околоносовые пазухи, носоглотка	88 (83 %)	11 (10,4 %)	7 (6,6 %)	> 0,05
4 (4,4 %)	9 (13 %)	61 (82,6 %)	Полость рта	285 (45,9 %)	161 (25,9 %)	175 (29,2 %)	0,002

глотки – 86,7 % в основной группе, 83,0 % – в контрольной. Разница статистически недостоверна. Заметна разница этого показателя в основной группе при опухолях ротоглотки и полости рта по отношению к контрольной группе – соответственно 83,3 % и 82,6 % при СФНТ, 37,5 % и 45,3 % при фотонной терапии ($p < 0,002$). Несколько меньше соотношение по признаку полной резорбции при оценке непосредственного результата лучевого лечения рака языка – 80 % в основной группе и 65,2 % – в контрольной ($p = 0,05$).

Статистически значимое улучшение непосредственных результатов лечения было отмечено у пациентов основной группы с локализацией первичной опухоли в гортани, глотке, околоушных слюнных железах, полости рта. При анализе отдаленных результатов лечения больных со злокаче-

ственными опухолями головы и шеи были получены данные о значительном превосходстве нового метода лечения с использованием быстрых нейтронов в сравнении с традиционной фотонной терапией. Результаты представлены в сводной табл. 3.

Оценка изменения показателей 5-летней ОБ и БРВ в основной и контрольной группе в зависимости от размера первичной опухоли представлена на рис. 1 и 2.

Таким образом, следуя данным, представленным на графиках, можно сделать вывод, что при использовании СФНТ происходит динамическое увеличение показателей 5-летней ОБ и БРВ при увеличении размеров первичной опухоли. Наиболее значимая разница в результатах лечения по показателю 5-летней ОБ и БРВ оказались у пациентов с размером первичной опухоли Т3. Анализ полученных отдаленных результа-

Таблица 3. Сравнительная характеристика БРВ больных исследуемых групп в зависимости от локализации и периода наблюдения

Основная группа (годы), %					Локализация	Контрольная группа (годы), %					P
1-й	2-й	3-й	4-й	5-й		1-й	2-й	3-й	4-й	5-й	
88	80	73	68	68	Гортань T1N0–2	90	90	72	58	52	< 0,005
74	74	68	62	62	Гортань T2N1–2	62	62	62	52	48	< 0,005
70	70	65	65	65	Гортань T3–4N0–2	64	50	40	38	35	< 0,005
100	90	60	50	40	Околоушная слюнная железа	67	61	38	38	14	> 0,05
45	41	37	20	20	Глотка	30	25	16	16	16	0,002
86	72	68	68	62	Носоглотка и околоносовые пазухи	82	68	68	65	60	> 0,05
86	68	46	46	42	Полость рта	84	64	31	28	22	< 0,005

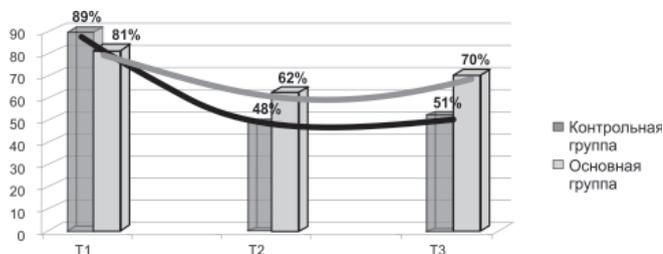


Рис. 1. Оценка изменения показателей 5-летней ОБ и БРВ в основной и контрольной группах в зависимости от размера первичной опухоли

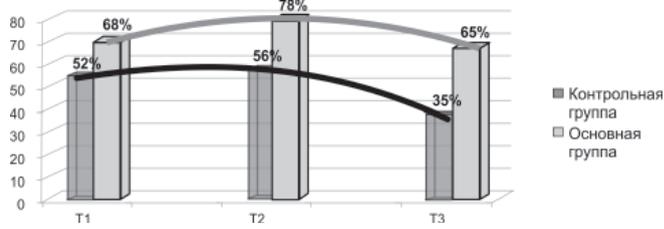


Рис. 2. Динамика изменения 5-летней БРВ пациентов в зависимости от размеров первичной опухоли

Таблица 4. Динамика изменения общей и 5-летней выживаемости в зависимости от глубины залегания первичной опухоли.

Локализация	Глубина залегания опухоли (см)	Средняя величина (см)	Увеличение 5-летней БРВ	Увеличение 5-летней ОБ
Гортань	3,7–5,5	4,1	+ 25%	+ 8%
Носоглотка, околоносовые пазухи	6,0–7,5	6,5	+2%	+ 0%
Околоушная слюнная железа	1–5,5	3,7	+ 26%	–
Полость рта	1,5–6,5	4,5	+ 20%	+ 8%
Ротоглотка	2,5–7,4	4,2	+ 26%	+ 4%

тов лечения и глубины залегания ЗН в группах с различной локализацией опухоли представлен в табл. 4. Анализ полученных данных показал увеличение показателя ОБ и БВ в группах у пациентов с опухолями гортани, околоушной слюнной железы, ротоглотки, где средняя гл-

бина залегания опухоли составляла до 3,7–4,2 см. Мы не увидели значимых различий при использовании традиционной гамма-терапии и СФНТ у пациентов с опухолями носоглотки и околоносовых пазух, где глубина залегания первичной опухоли была 6,4 см.

Алгоритм СФНТ больных с опухолями головы и шеи

Постановка диагноза, оценка распространенности процесса

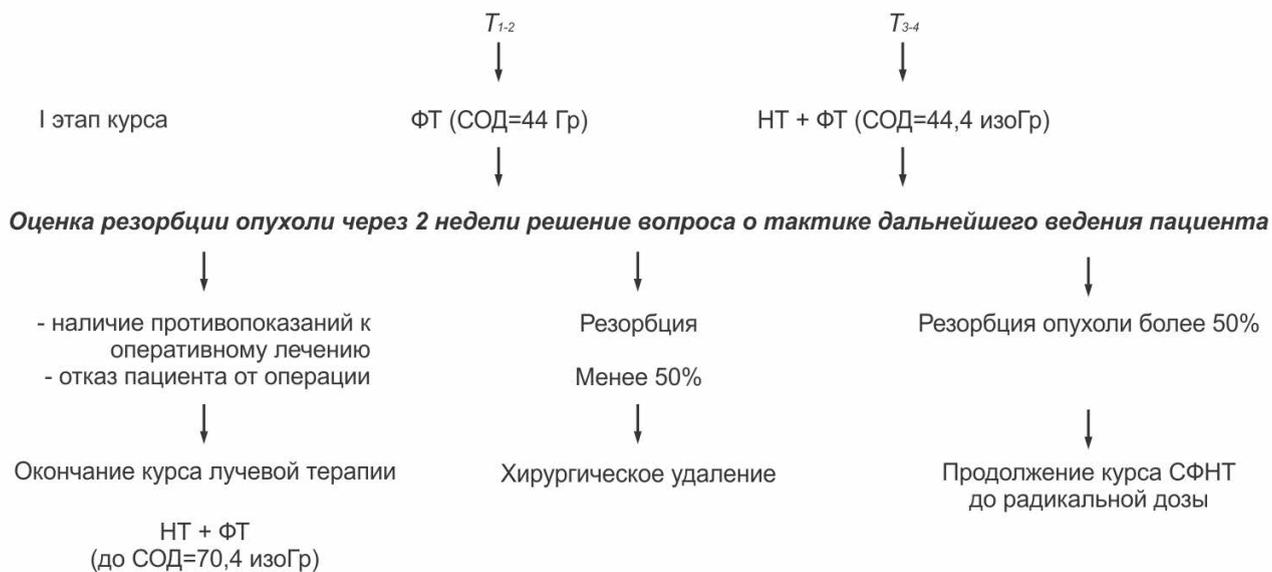


Рис. 3. Алгоритм СФНТ больных с опухолями головы и шеи

Заключение

Применение СФНТ в программе радикального курса лучевого лечения ЗН головы и шеи повышает частоту полных резорбций опухоли, медиана полных регрессий составила 84,52 % в основной группе, 46,7 % – в контрольной. Наибольшая эффективность проведенной СФНТ в сравнении с традиционной гамма-терапией отмечена у пациентов с размерами первичной опухоли Т3 и глубиной ее залегания до 3,7–4,2 см.

- При опухолях гортани в исследуемой группе БРВ составила 65 %, что на 30 % выше, чем в контрольной группе – 35 %; ОВ – соответственно 76 % и 66 % ($p < 0,005$).

- При опухолях околоушных слюнных желез

5-летняя БРВ в основной и контрольной группе составила соответственно 40 и 14 % ($p > 0,05$).

- При опухолях глотки 3-летняя БРВ после курса СФНТ выше на 18 ± 3 % ($p = 0,002$), чем при проведении фотонной терапии. Пятилетняя ОВ составила соответственно 46 % и 20 %.

- При ЗН полости рта и языка проведение СФНТ увеличивает 5-летнюю БРВ на 11 ± 5 % и ОВ на 17 % в сравнении с фотонной терапией ($p < 0,005$).

- Пятилетняя БВ при ЗН носоглотки и околоносовых пазух после проведения СФНТ составляет 62 % (в контрольной группе – 60 %) ($p > 0,05$). Таким образом, учитывая полученные результаты, мы построили алгоритм проведения СФНТ у пациентов с опухолями головы и шеи в Уральском нейтронном центре. Данные представлены на рис. 3.

ЛИТЕРАТУРА

1. Важенин А.В., Рыкованов Г.Н. Уральский центр нейтронной терапии. 10-летний опыт работы» М., 2008, с. 1–4.
2. Важенин А.В. «Радиационная онкология, организация, тактика, пути развития». М.: Издательство РАМН.2003. 236 с.
3. Важенин А.В. Научные и организационные проблемы создания и эффективного использования высокотехнологических онкоррадиологических центров. Сборник материалов. Выпуск 1. М.,2007.
4. Гулидов И.А., Мардынский Ю.С., Цыб А.Ф. Нейтроны ядерных реакторов в лечении злокачественных новообразований. Обнинск: МРНЦ РАМН, 2001. С. 132.
5. Зырянов Б.Н., Мусабаева Л.И.,

- Летов В.Н., Лисин В.А. Дистанционная нейтронная терапия. Томск: издательство Том. ун-та, 1991. 300 с.
6. Гулидов И.А., Мардынский Ю.С., Втюрин Б.М. и др. Быстрые нейтроны реактора в сочетанной гамма-нейтронной терапии больных раком органов полости рта и ротоглотки. Российский онкологический журнал 2000;6:4–7.
7. Мардынский Ю.С., Бердов Б.А., Гулидов И.А., Сысоев А.С. Применение нейтронной терапии при опухолях головы и шеи. Ростов-на-Дону, 1999. С. 160.
8. Магда Э.П., Мокичев Г.В., Матвеев В.А., Васильченко Л.Е., Шарабура Т.М., Ключина О.Н., Абдуллина Н.А., Доможирова А.С.

- Первый опыт использования фотонно-нейтронной терапии: преимущества, проблемы. Вестник Российской академии медицинских наук 2002;3:51.
9. Важенин А.В., Доможирова А.С., Магда Э.П., Мокичев Г.В. Нейтронно-фотонная лучевая терапия опухолей головного мозга. Вопросы онкологии 2003;3(49):328–31.
10. Магда Э.П., Литвин В.И., Кандиев Я.З., Кирюшкин С.В., Мокичев Г.В., Подъезжих А.Л., Просоленко И.В., Рябов В.А., Семков А.Л., Важенин А.В. Дозиметрические характеристики пучка излучения установки НГ-12. Применение нейтронов в онкологии. Томск, 1998. С. 72.