

ПАЛЛИАТИВНОЕ ЛЕЧЕНИЕ БОЛЬНЫХ С НЕОПЕРАБЕЛЬНЫМ РЕЦИДИВНЫМ РАКОМ ГОРТАНИ

**В.А. Рожнов, В.Г. Андреев, И.А. Гулидов, В.А. Панкратов, В.В. Барышев,
М.Е. Буякова, С.Н. Вдовина**

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

В исследование включено 217 больных с неоперабельным морфологически верифицированным плоскоклеточным рецидивным раком гортани. Применено три метода паллиативного лечения: химиотерапия (33 пациента), лучевая терапия (97 больных) и химиолучевое лечение (87 пациентов). Повторные курсы лучевой терапии проводились в режиме традиционного фракционирования дозы в СОД от 30 до 60 Гр, общая доза с учетом предшествующего лучевого лечения первичной опухоли колебалась от 80 до 120 Гр. Наиболее эффективным методом является паллиативное лучевое и химиолучевое лечение, которое позволяет более чем в три раза увеличить выживаемость больных этой категории. Однолетняя выживаемость при химиотерапии составила 6,1 %, при лучевой терапии – 26,8 %, при химиолучевом лечении – 19,5 % (различия с химиотерапией статистически достоверны). Проведение паллиативной химиолучевой терапии позволяет добиться улучшения только непосредственных результатов лечения, но не влияет на продолжительность жизни больных по сравнению с лучевой терапией. Повторная лучевая терапия является наиболее эффективной в дозе выше 40 Гр, частота местных лучевых повреждений при этом незначительна. Метод паллиативного лечения рецидивного рака гортани должен определяться индивидуально.

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

PALLIATIVE TREATMENT OF PATIENTS WITH INOPERABLE RECURRENT LARYNGEAL CANCER

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

Medical Radiological Scientific Center; RAMS, Obninsk

The study included 217 patients with inoperable histologically-verified squamous cell laryngeal cancer. Three modes of palliative treatment were used: chemotherapy (33 patients), radiation therapy (97 patients) and chemoradiation therapy (87 patients). Additional radiation therapy was performed in conventional regimen of dose fractionation (30 to 60 Gy). The total dose including the previous radiation therapy for the primary tumor ranged between 80 and 120 Gy. Palliative treatment and chemoradiation therapy allowing the 3-fold increase in survival rate were found to be the most effective. The one-year survival rates were as follows: 6.1% after chemotherapy, 26.8% after radiation therapy and 19.5% after chemoradiation therapy (differences with chemotherapy were statistically significant). Palliative chemoradiation therapy resulted in improvement of only short-term treatment results influencing no on the life span of the patients as compared to radiation therapy. Additional radiation therapy at a dose higher than 40 Gy was the most effective, and the incidence rate of local radiation-induced damages was not significant. The mode of palliative treatment for recurrent laryngeal cancer should be defined individually.

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

Достижения современной онкологии позволили добиться значительных успехов в лечении первичного рака гортани. Однако причиной смерти подавляющего большинства больных этой категории является местное прогрессирование опухоли. При этом лечение подобных пациентов является очень тяжелой задачей, что в первую очередь связано с неоперабельностью опухоли и высоким риском развития лучевых повреждений при назначении повторного курса лучевой терапии. Основным методом паллиативной терапии больных с неоперабельным рецидивом рака гортани считается проведение химиотерапевтического лечения [1, 3, 5, 7]. Работ, посвященных проведению повторных

курсов лучевой терапии с паллиативной целью, крайне мало [2, 4, 6, 8], так как рецидивная опухоль считается радиорезистентной, помимо этого, велика вероятность возникновения лучевых повреждений.

Целью настоящего исследования явилось определение возможности и эффективности проведения повторного лучевого и химиолучевого лечения с паллиативной целью у больных с рецидивным раком гортани, возникшим после лучевого или комбинированного лечения.

Материал и методы

В исследование включено 217 человек с морфологически верифицированным реци-

дивным плоскоклеточным раком гортани различной степени дифференцировки. Во всех случаях рецидивные опухоли возникли после предшествующего лучевого или химиолучевого лечения, которое проводилось либо как предоперационное в плане комбинированного лечения (СОД 40 Гр), либо как самостоятельная («радикальная») лучевая или химиолучевая терапия (СОД 56 Гр и выше). У всех больных рецидивные опухоли были признаны неоперабельными. Сроки между окончанием лечения первичной опухоли и рецидивом колебались от 6 мес до 10 лет. Было применено три метода паллиативного лечения: химиотерапия, лучевая и химиолучевая терапия.

Показанием к проведению повторного курса лучевой терапии являлось наличие рецидива опухоли при умеренно выраженных постлучевых изменениях мягких тканей шеи (не выше II–III степени), отсутствии или компенсированном состоянии воспалительных процессов в области опухоли. Предшествующая доза лучевой терапии и сроки между окончанием предыдущего лечения и возникновением рецидива существенно не влияли на назначение лучевого лечения.

Показания к проведению полихимиотерапии, как самостоятельной, так и адъювантной при химиолучевом лечении, значительно не отличались от показаний к проведению лучевой терапии. Противопоказанием к проведению полихимиотерапии являлась выраженная сопутствующая патология, наличие токсичности II–III степени после предшествующего химиолучевого лечения.

Лучевую терапию осуществляли на отечественных гамма-терапевтических аппаратах типа АГАТ, РОКУС (РИП-75 см) и линейном ускорителе Philips SL-20. Размеры полей облучения варьировали в зависимости от распространенности опухолевого процесса и конституциональных особенностей пациента. Лечение во всех случаях осуществлялось по традиционной методике «дробно-протяженного» фракционирования дозы 2 Гр пять дней в нед. Суммарная очаговая доза определялась индивидуально в процессе лечения в зависимости от степени развившихся местных лучевых реакций и общего состояния пациента и колебалась от 30 Гр (ВДФ – 41 ед.) до 60 Гр. Общая доза

лучевой терапии с учетом предшествующего лечения у пациентов, включенных в данное исследование, колебалась от 80 до 120 Гр.

Проведение полихимиотерапии при химиолучевом лечении начиналось одновременно с первой фракцией лучевой терапии. Использовались различные схемы полихимиотерапии, которые определялись индивидуально в зависимости от использовавшихся ранее схем полихимиотерапии, а также индивидуальной переносимости примененных перпаратов. Расчет дозы химиопрепарата проводился по стандартной методике в зависимости от площади тела больного. Использовались следующие препараты: цисплатин, фторурацил, доксирубицин, метотрексат, циклофосфан, блеоцин, винкристин.

Самостоятельная и адъювантная полихимиотерпия принципиальных отличий не имели. Осуществлялось несколько циклов полихимиотерапии (от 1 до 8) с интервалом в 3–4 нед. Показанием к окончанию лечения являлась выраженная токсичность и прогрессирование опухоли.

Согласно примененным методам лечения все больные были разделены на три группы, которые были сопоставимы по распространенности и локализации опухоли, что позволило нам провести сравнительный анализ с целью выявления наиболее эффективного метода паллиативного лечения:

- в I группе из 33 пациентов проводилась только паллиативная химиотерапия (ХТ). В зависимости от локализации опухоли больные распределились следующим образом: неоперабельный рецидив в области первичного очага – 13 (39,4 %) пациентов и неоперабельные рецидивные регионарные метастазы, без признаков опухоли в области первичного очага – 20 (60,6 %) человек. Согласно классификации TNM (2003) у всех пациентов этой группы распространенность рецидивной первичной опухоли соответствовала T_{4+} , распространенность рецидивных метастазов rN_2 была у 1 (5 %) больного, rN_3 – у 19 (95 %) пациентов. Предшествующая доза лучевой терапии у больных этой группы была не менее 56 Гр;

- во II группе – (97 пациентов) получали только паллиативную лучевую терапию (ЛТ). В

зависимости от локализации опухоли больные распределились следующим образом: неоперабельный рецидив в области первичного очага – у 42 (43,3 %), неоперабельные рецидивные регионарные метастазы, без признаков опухоли в области первичного очага – 55 (60,6 %) пациентов. Согласно классификации TNM распространенность рецидивной первичной опухоли, соответствующей $rT_3N_0M_0$, была у 10 (23,8 %), $rT_4N_{0-3}M_0$ – у 32 (76,2 %) пациентов. Распространенность рецидивного метастаза rN_2 выявлена у 13 (23,6 %), rN_3 – у 42 (76,4 %) больных;

- в III группе (87 пациентов) проводилась паллиативная химиолучевая терапия (ХЛТ). У 35 (40,2 %) больных был рецидив в области первичного очага, у 52 (59,7 %) – наблюдались неоперабельные рецидивные регионарные метастазы. По распространенности опухоли, согласно классификации TNM, больные распределились следующим образом: $rT_3N_0M_0$ – 7 (20 %), $rT_4N_{0-3}M_0$ – 28 (80 %), rN_2 – 13 (25 %), rN_3 – 39 (75 %) пациентов соответственно.

Оценка эффективности проведенного лечения осуществлялась по нескольким критериям: средняя продолжительность жизни и общая выживаемость, длительность стабилизации и степень регрессии опухоли, купирование болевого синдрома, изменение общего состояния больного согласно статусу Карновского. Оценивались также осложнения, вызванные применяемым методом, такие как лучевые реакции или лучевые повреждения, вызванные повторным курсом лучевой терапии, токсичность химиотерапии при ее применении.

Результаты и обсуждение

У всех пациентов оценивался непосредственный эффект лечения по степени регрессии опухоли. Отсутствие регрессии рецидива при химиотерапевтическом лечении наблюдалось у 21 (63,0 %) больного, при самостоятельной лучевой терапии – у 17 (17,5 %), при химиолучевом лечении – у 7 (8,0 %) пациентов. Регрессия опухоли более 50 % зарегистрирована у 3 (9,0 %), у 47 (48,5 %) и у 50 (57,5 %) пациентов в группах паллиативной химиотерапии, лучевой и химиолучевой терапии соответственно.

При всех видах паллиативного лечения отмечено снижение интенсивности болевого

синдрома. В группе химиотерапии выраженный болевой синдром был зафиксирован у 11 (33,0 %) больных, а после лечения – у 3 (9,0 %). В группе лучевой терапии выраженный болевой синдром до лечения отмечен у 15 (15,5 %), после лечения – у 5 (5,2 %) пациентов. В группе химиолучевой терапии выраженный болевой синдром до лечения наблюдался у 15 (17,2 %), после лечения – у 2 (2,3 %) пациентов.

У больных, которым проводилась лучевая или химиолучевая терапия, из острых лучевых реакций преобладал пленчатый эпителиит, а со стороны кожных реакций – эритема кожных покровов. При дальнейшем динамическом наблюдении за этими пациентами в группах лучевой и химиолучевой терапии был выявлен постлучевой фиброз III степени в 10 (10,3 %) и 10 (11,5 %) случаях соответственно. В группе лучевой терапии у 4 (4,1 %) и в группе химиолучевой терапии у 1 (1,1 %) больного образовались лучевые язвы в области полей повторной лучевой терапии. Токсичность II–III степени как в группе химиотерапии, так и в группе химиолучевого лечения выявлена в 9 % случаев (3 и 8 человек соответственно). При исследовании изменения общего состояния согласно статусу Карновского отмечено, что статус значительно не менялся после завершения лечения и у основной массы больных составлял 40–60.

Основными показателями эффективности паллиативного лечения считается длительность стабилизации опухолевого процесса и выживаемость больных. Эти показатели изучались ежемесячно. Для сравнительной оценки эффективности лечения по показателю длительности стабилизации опухоли использован срок 6 мес. При контроле в этой точке стабилизация опухоли в группе химиотерапии наблюдалась у 5 (15 %), в группе лучевой терапии – у 23 (23,7 %), в группе химиолучевого лечения – у 26 (29,9 %) пациентов.

Изучалась средняя продолжительность жизни больных в зависимости от метода лечения. В группе химиотерапии этот показатель составил $5,1 \pm 0,7$ мес, в группе лучевой и химиолучевого лечения – $8,9 \pm 0,6$ и $8,7 \pm 0,5$ мес соответственно. Однолетняя выживаемость (рис. 1) составила: группа химиотерапии – $6,1 \pm 4,2$ %; группа лучевой терапии – $26,8 \pm 4,5$ %; группа

Таблица 1

Причины смерти больных рецидивным раком гортани, (%)

Метод лечения	Местное прогрессирование	Отдаленные метастазы	Вторая опухоль	Осложнения лечения	Другая
ХТ (n=33)	29 (87,9)	3 (9,1)	-	1 (3,0)	-
ХЛТ (n=87)	68 (78,2)	9 (10,3)	7 (8,0)	2 (2,3)	1 (1,2)
ЛТ (n=97)	75 (77,3)	9 (9,3)	4 (4,1)	4 (4,1)	5 (5,2)
Всего (n=217)	172 (79,3)	21 (9,7)	11(5,1)	7 (3,1)	6 (2,8)

Таблица 2

Эффективность паллиативной лучевой терапии в зависимости от повторной суммарной очаговой дозы облучения, (%)

Доза лучевой терапии	Общая однолетняя выживаемость	Стабилизация в течении 6 мес	Регрессия опухоли более 50 %	Лучевые повреждения III–IV ст.
30–39 Гр (n=60)	10 (16,7)	12 (20,0)	18 (30,0)	8 (13,0)
40–49 Гр (n=97)	25 (25,8)	26 (26,8)	57 (58,8)	9 (9,3)
50 Гр и выше (n=27)	8 (29,6)	11 (40,7)	18 (66,7)	7 (26,0)
Всего (n=184)	43 (23,4)	49 (26,6)	93 (50,5)	24 (13,0)

химиолучевого лечения – $19,5 \pm 4,3$ %. В группе химиотерапии двухлетней выживаемости не получено. После лучевой и химиолучевой терапии через 2 года были живы 9 ($9,3 \pm 2,9$ %) и 7 ($8,1 \pm 2,9$ %) больных соответственно. Имеются достоверные статистические различия ($p \leq 0,01$) между группами химиотерапии и лучевой и химиолучевой терапии. Достоверных различий между группами лучевой и химиолучевой терапии нет.

Таким образом, более высокая непосредственная эффективность наблюдается при проведении паллиативного химиолучевого лечения. Однако общая выживаемость после химиолучевой терапии несколько ниже по сравнению

с лучевым лечением. Следует учесть, что у больных, включенных в исследование, отмечалась выраженная опухолевая интоксикация, что усугубляло течение сопутствующей патологии, основная масса пациентов принадлежала к старшей возрастной группе. В связи с этим был проведен анализ причин смерти этих пациентов (табл. 1). Основной причиной смерти пациентов является местное прогрессирование опухоли. Наиболее эффективным методом паллиативного лечения местного рецидива опухоли является лучевая и химиолучевая терапия, так как уровень смертности от местной прогрессии ниже, чем при паллиативной химиотерапии.

Одной из наиболее актуальных проблем проведения повторных курсов лучевой терапии является определение суммарной очаговой дозы для достижения эффекта и уменьшения осложнений, связанных с лучевым лечением. Проведенный анализ показал, что различий в эффективности паллиативной лучевой и химиолучевой терапии практически не наблюдается, хотя эти группы являются сопоставимыми по локализации и распространенности опухоли. В связи с этим мы решили объединить эти группы для увеличения выборки, что позволило провести более достоверный статистический анализ. У всех пациентов суммарная очаговая доза повторного облучения колебалась от 30 до 60 Гр.

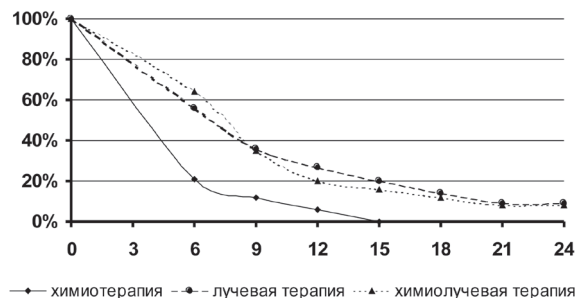


Рис. 1. Общая выживаемость больных рецидивным раком гортани при паллиативном лечении (мес)

Мы решили рассмотреть эффективность лечения в зависимости от суммарной очаговой дозы и соответственно разделить пациентов на 3 группы: 1-я группа – СОД 30–39 Гр; 2-я группа – СОД 40–49 Гр; 3-я группа – 50 Гр и выше (табл. 2).

Оказалось, что наиболее высокая выживаемость и длительность стабилизации опухоли наблюдаются при проведении повторной лучевой терапии в суммарной очаговой дозе выше 50 Гр. При этой дозе регрессий опухоли более 50 % наблюдалось в два раза чаще (30,0 % против 66,7 %). Следует отметить, что и лучевые повреждения III–IV степени у пациентов, получивших лучевую терапию в дозе свыше 50 Гр, также в два раза выше. Однако лучевые язвы наблюдались только у 2 больных, получивших дозу повторного облучения 30–39 Гр, и у 2 больных с дозой свыше 50 Гр. Все это говорит о необходимости индивидуального подхода к определению суммарной очаговой дозы повторного курса лучевого лечения.

Заключение

Представленное исследование показало, что проведение повторного лучевого лечения с паллиативной целью возможно и при этом является значительно более эффективным, чем паллиативная химиотерапия. Общая однолетняя выживаемость при лучевом или химиолучевом лечении более чем в два раза выше по сравнению с паллиативной химиотерапией ($p \leq 0,001$). Также выше следующие показатели: степень регрессии опухоли, длительность стабилизации опухоли и купирование болевого синдрома. Двухлетняя выживаемость этих больных составляет 8 %, тогда как при паллиативной химиотерапии до этого срока не дожил ни один пациент.

При планировании исследования ожидалось, что комбинация двух методов противоопухолевого лечения (лучевой терапии и химиотерапии) позволит получить более высокие результаты лечения. К сожалению, при химиолучевом лечении отмечено только повышение непосредственной эффективности, при этом общая выживаемость существенно не отличалась от группы, где проводилась только лучевая терапия. Это говорит о необходимости дальнейшего поиска новых, эффективных схем полихимиотерапии. При определении оптимальной дозы повторной лучевой терапии выявлено, что суммарная очаговая доза должна составлять 40–60 Гр, что позволяет добиться более высоких результатов лечения, при удовлетворительной переносимости нормальных тканей.

ЛИТЕРАТУРА

1. Минимальные клинические рекомендации европейского общества медицинской онкологии (ESMO). М., 2006. 127 с.
2. Холин В.В., Бартова В.Ф. Эффективность повторного лучевого лечения больных раком гортани // Медицинская радиология. 1984. № 7. С. 23–27.
3. Brockstein B.E., Vokes E.E. Oral chemotherapy in head and neck cancer // Drugs. 1999. Vol. 58, Suppl. 3. P. 91–97.
4. Dawson L.A., Myers L.L., Bradford C.R., et al. Conformal re-irradiation of recurrent and new primary head-and-neck cancer // Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 2001. Vol. 50, № 2. P. 377–385.
5. Jacobs C., Lyman G., Velez-Garcia E. et al. A phase III randomized study comparing cisplatin and fluorouracil as single agents and in combination for advanced squamous cell carcinoma of the head and neck // J. Clin. Oncol. 1992. Vol. 10, № 2. P. 257–63.
6. Neve W.D., Derycke W.D.G.S., Meerleer G.D., et al. Clinical delivery of intensity modulated conformal radiotherapy for relapsed or second-primary head and neck cancer using a multileaf collimator with dynamic control // Radiother. Oncol. 1999. Vol. 50, № 3. P. 301–314.
7. Thomson A.H., Daly M., Knepl J. et al. Methotrexate removal during haemodialysis in a patient with advanced laryngeal carcinoma // Cancer Chemother. Pharmacol. 1996. Vol. 38, № 6. P. 566–570.
8. Wang C.C., McIntyre J. Re-irradiation of laryngeal carcinoma-techniques and results // Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 1993. Vol. 26, № 5. P. 783–785.

Поступила 6.03.07