

КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

УДК: 616.22+616.32]-006.6-059

РЕЗУЛЬТАТЫ КОМБИНИРОВАННОГО ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ РАКОМ ГОРТАНИ И ГОРТАНОГЛОТКИ

Е.Л. Чойнзонов^{1,2}, С.Ю. Чижевская¹, Л.И. Мусабаева¹, И.Г. Фролова¹,
С.В. Авдеев¹, И.Г. Синилкин¹, Р.В. Зельчан¹, П.В. Суркова¹, А.В. Кушнер¹

ФГБУ «НИИ онкологии» СО РАМН, г. Томск¹

ГОУ ВПО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Томск²
634028, Россия, г. Томск, ул. Савиных, 12/1, e-mail: sch@oncology.tomsk.ru¹

Проведена оценка эффективности комбинированного лечения 178 больных с морфологически верифицированным плоско-клеточным раком гортани и гортаноглотки II–IV стадии опухолевого процесса за период с 2006 по 2011 г. Применение методов комбинированного лечения больных раком гортани и гортаноглотки с использованием современных противоопухолевых препаратов и режимов лучевой терапии в 34,4 ± 4,8 % случаев позволяет добиться полной регрессии опухоли и избежать операции, а в 31,7 ± 5,8 % выполнить органосохранные и функционально-щадящие операции, что способствует улучшению качества жизни пациентов.

Ключевые слова: рак гортани и гортаноглотки, комбинированное лечение, неoadъювантная химиотерапия, лучевая терапия в режиме мультифракционирования дозы.

RESULTS OF COMBINED MODALITY TREATMENT FOR LARYNGEAL AND LARYNGOPHARYNGEAL CANCERS

E.L. Choinzonov^{1,2}, S.Yu. Chizhevskaya¹, L.I. Musabaeva¹, I.G. Frolova¹,

S.V. Avdeev¹, I.G. Sinilkin¹, R.V. Zelchan¹, P.V. Surkova¹, A.V. Kushner¹

Cancer Research Institute, Siberian Branch of the Russian Academy of Medical Sciences, Tomsk¹

Siberian State Medical University, Tomsk²

12/1, Savinykh Street, Tomsk-634028, Russia, e-mail: sch@oncology.tomsk.ru¹

This study evaluated the efficacy of combined modality treatment for 178 patients with histologically confirmed stage II–IV laryngeal and laryngopharyngeal carcinomas during the 2006–2011 period. The use of combined modality treatment including the current anti-tumor agents and radiation therapy regimens allows one to achieve complete tumor regression and avoid surgery in 34,4 ± 4,8 % of cases and to perform organ-preserving and function-sparing surgeries in 31,7 ± 5,8 % of cases, thus improving life quality of patients.

Key words : laryngeal and laryngopharyngeal carcinomas, combined modality treatment, neoadjuvant chemotherapy, multifraction radiation therapy.

Несмотря на значительные успехи в лечении рака гортани и гортаноглотки (РГГ), достигнутые в последнее десятилетие, многие аспекты этой проблемы остаются нерешёнными. Основным и наиболее эффективным методом лечения местнораспространённого РГГ остаётся комбинированное воздействие, в котором хирургическое лечение занимает центральное место. Выбор метода лечения должен решаться строго индивидуально с учётом клинических, морфологических и иммунобиологических особенностей опухолевого процесса [9, 12, 13].

Перспективным подходом к повышению эффективности лечения больных раком гортани и

гортаноглотки является внедрение в клиническую практику современных цитостатиков в сочетании с лучевой терапией и хирургическим вмешательством [5, 8]. Особая роль химиотерапии при сочетании с лучевой состоит в том, что, кроме противоопухолевого действия, многие препараты оказывают радиосенсибилизирующий эффект [2, 4]. Применение цитостатиков приводит к лечебному патоморфозу III–IV степени у достаточно большого количества пациентов. В настоящее время химиотерапия часто используется в неoadъювантном режиме или же в сочетании с лучевой терапией для проведения органосохранного лечения, что ведёт к улучшению качества жизни радикально

пролеченных больных [1, 4, 13, 14]. Теоретической предпосылкой проведения неoadьювантной химиотерапии (НАХТ) является суждение о возможности достижения более высокой частоты объективных ответов при создании высокой концентрации цитостатиков в ткани опухоли. Целями НАХТ являются уменьшение массы опухоли; уничтожение микрометастазов; проведение операции в абластичных условиях [11].

Однако назначение цитостатиков в монорежиме оказалось малоэффективным. Так, частота объективных эффектов при использовании метотрексата составила 31 %, проспидина – 17,3 %, блеомицина – 18 %, 5-фторурацила – 15–25 %, цисплатина – 16–39 %, виндезина – 0–25 %. Более обнадеживающие результаты были получены после введения в клиническую практику таксанов, непосредственная эффективность паклитаксела составила 34,5–43 %, доцетаксела – 32–42 % [6].

Уникальный механизм действия таксола обеспечивает высокую противоопухолевую активность препарата при лечении злокачественных новообразований различной локализации, в том числе и плоскоклеточного рака головы и шеи. Его синергизм с другими цитостатиками, в первую очередь с производными платины и антрациклинами, позволяет надеяться на создание новых эффективных комбинаций полихимиотерапии, что может значительно улучшить непосредственные и отдаленные результаты лечения. Использование паклитаксела в комбинации с препаратами платины позволяет повысить частоту объективных ответов до 80 %. Многочисленные исследования, стимулируемые высокой активностью и токсичностью цисплатина, были направлены на синтезирование аналогов препарата и привели к созданию карбоплатина, показавшего такую же активность и меньшую токсичность [6, 7].

По данным Российского онкологического научного центра им. Н.Н. Блохина РАМН, для правильной оценки эффективности лечения показано проведение не менее 2 курсов НАХТ. У больных с гистологически доказанным полным эффектом после химиотерапии выживаемость была выше, чем при частичной регрессии. После успешной химиотерапии можно проводить лучевую терапию или выполнить хирургическое вмешательство без серьезных осложнений, при этом снижается и частота отдаленного метастазирования. При

проведении 2 курсов химиотерапии до облучения 5-летняя выживаемость составила 78,1 %, против 84,7 % при выполнении лекарственного лечения в процессе облучения [10].

Дополнительные возможности в повышении эффективности комбинированных методов лечения открываются с появлением новых высокоэффективных химиопрепаратов и более совершенных вариантов лучевой терапии [3]. Одним из перспективных направлений является облучение в режиме мультифракционирования дозы. Проведение расщепленного курса лучевой терапии позволяет довести СОД до 70,0–72,0 Гр, не увеличивая частоту лучевых осложнений [4, 10].

Таким образом, несмотря на достигнутые успехи в лечении рака гортани и гортаноглотки, многие аспекты этой проблемы остаются нерешенными. Все вышеизложенное обосновывает актуальность дальнейших исследований по поиску новых и совершенствованию существующих способов комбинированного лечения, оценки эффективности и качества жизни больных раком гортани и гортаноглотки.

Целью исследования является повышение эффективности лечения и улучшение качества жизни больных раком гортани и гортаноглотки путем разработки методов комбинированной терапии с использованием современных противоопухолевых препаратов и модифицированных режимов лучевой терапии.

Материал и методы

В исследование включено 178 больных с морфологически верифицированным плоскоклеточным раком гортани и гортаноглотки II–IV ($T_{2-4}N_{0-2}M_0$) стадии, получивших комбинированное лечение в ФГБУ «НИИ онкологии» СО РАМН за период с 2006 по 2011 г. В основную группу вошло 96 пациентов, из них мужчин – 84, женщин – 12, средний возраст – $56 \pm 1,8$ года. Контрольная группа включала 82 пациента, из них мужчин – 73, женщин – 9, средний возраст – $58 \pm 1,4$ года. У всех больных морфологически верифицированный плоскоклеточный рак гортани (81 % пациентов) и гортаноглотки (19 % пациентов). Сравнимые группы были репрезентативны по основным клинико-морфологическим параметрам.

Пациентам основной группы проводилось 2 курса неoadьювантной химиотерапии с интервалом 3–4 нед по схеме паклитаксел – 175 мг/м²,

карбоплатин – АUC-6, с последующей лучевой терапией в режиме мультифракционирования дозы по 1,3 Гр, 2 раза в день с интервалами в 4 ч, с оценкой эффекта на СОД 40 Гр по изоэффекту. Затем больным, у которых была достигнута полная регрессия, продолжалась лучевая терапия в режиме мультифракционирования дозы до СОД 65 изоГр. Пациентам, эффект лечения которых был оценен как частичная регрессия и стабилизация, выполнялось хирургическое лечение.

Больным, включённым в контрольную группу, проводилось лечение по стандартной схеме: лучевая терапия РОД 2 Гр 5 раз в нед, с оценкой эффекта на СОД 40 Гр. Затем больным, у которых была достигнута полная регрессия, продолжалась лучевая терапия по прежней схеме до СОД 60 Гр. Пациентам, эффект лечения которых был оценен как частичная регрессия и стабилизация, выполнялось хирургическое лечение.

Морфологическое исследование опухоли проводилось с оценкой гистотипа и степени дифференцировки, определения лечебного патоморфоза. Влияние противоопухолевой химиотерапии на эффективность комбинированного лечения сопоставляли по показателям регрессии первичного опухолевого очага. Оценка эффективности лечения проводилась с использованием шкалы ВОЗ на основании непосредственных и отдаленных результатов с учетом частоты и сроков возникновения рецидивов и метастазов. Токсичность противоопухолевой химиотерапии оценивали на основании учета частоты и выраженности побочных реакций и осложнений в соответствии с критериями Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Version 3.

Для статистического анализа полученных данных применялись стандартные методы медико-биологической статистики с использованием пакета программ «Statistica for Windows» (версия 6.0). Сравнительный анализ проводился с помощью критерия Стьюдента (t). Различия считали достоверными при 5 % уровне значимости ($p < 0,05$).

Результаты и обсуждение

У пациентов основной группы после проведения 1-го этапа комбинированного лечения (2 курса ХТ с последующей лучевой терапией в режиме мультифракционирования дозы по 1,3 Гр, 2 раза в день с интервалами в 4 часа, с оценкой эффекта на СОД 40 изоГр) полная регрессия опухоли наблюдалась

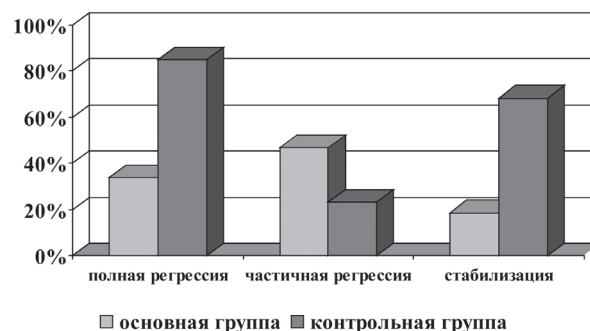


Рис. 1. Непосредственная эффективность лечения больных раком гортани и гортаноглотки ($p < 0,05$)

у 33 ($34,4 \pm 4,8\%$) больных, что подтверждалось данными фиброларингоскопии с биопсией (зарегистрирован лечебный патоморфоз IV ст.). Этим больным была продолжена лучевая терапия до достижения радикальной дозы – 65 изоГр, что в итоге позволило избежать радикального хирургического вмешательства и инвалидизации пациентов.

В контрольной группе полная регрессия опухоли отмечалась у 7 ($8,5 \pm 3,1\%$) пациентов при оценке эффекта на СОД 40 Гр, что подтверждено данными фиброларингоскопии с биопсией (лечебный патоморфоз IV ст.), а также данными ультразвукового исследования шейных узлов. Далее продолжена лучевая терапия до достижения радикальной дозы – 60 Гр (рис. 1).

Больным основной группы ($65,6 \pm 4,8\%$), эффект лечения которых оценен как частичная регрессия ($46,9 \pm 5,1\%$) и стабилизация процесса ($18,7 \pm 3,9\%$), было выполнено хирургическое вмешательство, в том числе в $31,7 \pm 5,8\%$ случаев – органосохранные операции, в $68,3 \pm 5,8\%$ случаев – радикальные операции (ларингэктомия или комбинированная ларингэктомия с или без вмешательства на лимфопутях). Больным контрольной группы, эффект лечения которых оценен как частичная регрессия ($23,2 \pm 4,6\%$) и стабилизация процесса ($68,3 \pm 5,1\%$), также проводилось хирургическое лечение, в том числе в $16 \pm 4,2\%$ случаев – органосохранные операции, в $84 \pm 4,2\%$ случаев – радикальные операции (ларингэктомия или комбинированная ларингэктомия с или без вмешательства на лимфопутях). Таким образом, проведение 1-го этапа лечения у больных основной группы способствует повышению резектабельности опухоли, что в $31,7 \pm 5,8\%$ случаев позволяет провести органосохранные операции.

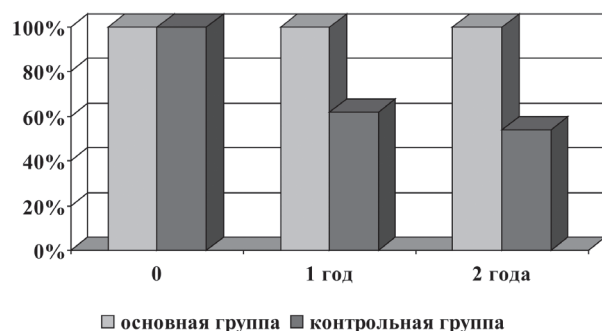


Рис. 2. Показатели общей выживаемости больных раком гортани и гортаноглотки ($p < 0,05$)

Пациенты основной группы удовлетворительно переносили лечение. Основными осложнениями, развившимися после проведения химиотерапии, были тошнота I–II ст. – у 7 ($7,3 \pm 2,7$ %) пациентов, артралгия/миалгия – у 15 ($15,6 \pm 3,7$ %) больных, аллергические реакции – у 3 ($3,1 \pm 1,7$ %) пациентов. Все осложнения коррегировались в короткие сроки и переносились больными удовлетворительно. Аллопеция наблюдалась в 100 % случаев. Полученные результаты свидетельствуют о том, что проведение курсов химиотерапии в указанном режиме удовлетворительно переносится больными и не сопровождается гематологической и гастроинтестинальной токсичностью. После проведения курса лучевой терапии в режиме мультифракционирования дозы у 31 ($32,3 \pm 4,8$ %) пациента зарегистрировано появление на коже полей облучения эритемы (I степень лучевых реакций по RTOG/EORTC), что не требовало специального лечения и прерывания курса облучения. У 21 ($21,9 \pm 4,2$ %) больного отмечалось появление на коже полей облучения сухого эпидермита, а на слизистой – эпителиита, что соответствовало II степени выраженности лучевых реакций по RTOG/EORTC. Для купирования острых лучевых реакций проводилась магнито-лазерная терапия, включающая воздействие инфракрасного лазерного излучения [15]. Частота и выраженность лучевых реакций в контрольной группе статистически достоверно не отличались от показателей основной группы.

Последовательное применение химио- и лучевой терапии способствовало снижению токсичности проводимого лечения. Выявленные осложнения химиотерапии и лучевые повреждения не превыша-

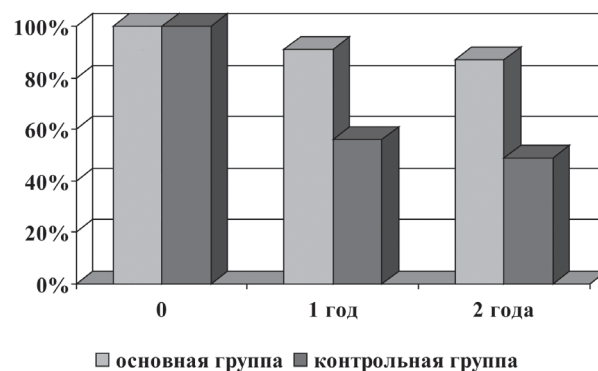


Рис. 3. Показатели безрецидивной выживаемости больных раком гортани и гортаноглотки ($p < 0,05$)

ли I–II степени по критериям Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Version 3 и шкале RTOG/EORTC, легко купировались и не влияли на сроки проведения дальнейшего лечения.

При сравнительном анализе общей выживаемости выявлено достоверное увеличение показателя в основной группе. Показатели общей 2-летней выживаемости в основной группе составили 100 %, в контрольной группе – $53,8 \pm 5,5$ % (рис. 2). Показатели 2-летней безрецидивной выживаемости больных раком гортани и гортаноглотки в основной группе достигали $87,3 \pm 3,4$ %, в контрольной – $49,2 \pm 5,5$ % (рис. 3).

Таким образом, полученные результаты свидетельствуют о том, что применение методов комбинированного лечения больных раком гортани и гортаноглотки с использованием современных противоопухолевых препаратов и режимов лучевой терапии, за счет полной регрессии опухоли в $34,4 \pm 4,8$ % случаев позволяет избежать операции, сохранив при этом функционально важный орган (гортань), а в $31,7 \pm 5,8$ % случаев выполнить органосохранные и функционально щадящие операции, что способствует улучшению качества жизни пациентов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Азизян Р., Бадалян А. Современные подходы к лечению рака гортани III стадии ($T_3N_0M_0$) // Вестник РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН. 2009. № 2 (Прил. 1). С. 69.
2. Алиева С.Б., Ткачев С.И., Любаев В.Л. и др. Химиолучевая терапия местнораспространенного рака головы и шеи III–IV стадии // Вестник РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН. 2007. Т. 18, № 2. С. 39–42.
3. Масленникова А.В., Ильин Н.В., Терентьев И.Г. Химиолучевая и термолучевая терапия прогностически неблагоприятного рака глотки и гортани // Российский онкологический журнал. 2006. № 6. С. 28–31.

4. Матакова И.С. Результаты химиолучевого лечения рака гортани $T_3N_0M_0$ // Материалы VIII Российского онкологического конгресса. М., 2004. С. 134–135.
5. Переводчикова Н.И. Химиотерапия опухолевых заболеваний. Краткое руководство. М., 2004. 10 с.
6. Подвязников С.О., Бяхов М.Ю. Таксол в химиотерапии плоскоклеточного рака головы и шеи // Таксол в клинической практике / Под ред. Н.И. Переводчиковой. М., 2003. 375 с.
7. Подвязников С.О., Бяхов М.Ю. Опыт применения таксола в химиотерапии плоскоклеточного рака головы и шеи // Современная онкология. 2004. Т. 4, № 3. С. 15–18.
8. Решетов И.В., Чиссов В.И., Трофимов Е.И. Рак гортаноглотки. М., 2005. 300 с.
9. Рожнов В.А., Андреев В.Г., Мардынский Ю.С. и др. Сравнительные результаты хирургического и комбинированного лечения местно-распространённого рецидивного рака гортани ($rT_3N_0M_0$) // Сибирский онкологический журнал. 2008. № 5 (29). С. 23–26.
10. Слобина Е.Л. Лечение больных местнораспространённым раком гортани с использованием динамического мультифракционирования дозы // Вестник РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН. 2009. Т. 20, № 2. Прил. 1. С. 87.
11. Ткачёв С.И., Алиева С.Б. Химиолучевая терапия местнораспространённого плоскоклеточного рака головы и шеи // Вестник РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН. 2006. Т. 17, № 2. Прил. 1. С. 51–52.
12. Чижевская С.Ю., Чойнзонов Е.Л. Современные возможности и перспективы комбинированного лечения рака гортани и гортаноглотки // Сибирский онкологический журнал. 2007. № 4 (24). С. 127–133.
13. Чойнзонов Е.Л., Мухамедов М.Р., Балацкая Л.Н. Рак гортани. Современные аспекты лечения и реабилитации. Томск: Изд-во НТЛ, 2006. 280 с.
14. Lee-Preston V., Steen I.N., Dear A. et al. Optimizing the assessment of quality of life after laryngeal cancer treatment // J. Laryngol. Otol. 2004. Vol. 118 (6). P. 432–438.

Поступила 30.11.11