

© В. В. Шенталь, С. М. Шувалов, 1997
УДК 616.31/321-006.6-085

В. В. Шенталь, С. М. Шувалов

СОВРЕМЕННЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ РАКОМ РОТОГЛОТКИ

Отделение опухолей головы и шеи ОНЦ РАМН, Винницкий областной онкологический диспансер

Одним из основных методов лечения больных раком ротоглотки на современном этапе является химиолучевая терапия, включающая модифицированные способы облучения. Реже используется комбинированное лечение, включающее оперативное вмешательство. В настоящее время не существует единой методики лечения, что свидетельствует о сложности проблемы. Эффективность лечения и показатель выживаемости остаются низкими [1–6].

Были изучены результаты лечения 799 больных раком ротоглотки. Фракционированное облучение получали 80,8%, гиперфракционированное — 19,2% и симптоматическую терапию — 8,3% пациентов. Лечение больных проводили в Винницком областном онкологическом диспансере, ОНЦ РАМН, Украинском НИИ онкологии и радиологии. Первым этапом у большинства больных проводили химиотерапевтическое лечение. В сочетании с лучевым методом лечения у 31 пациента применяли также локальную гипертермию, у 51 — длительную внутривенную инфузионную химиотерапию (ДВИХТ), у 17 — внутриартериальную химиотерапию. Фракционированная лучевая терапия заключалась в применении дробных доз по 2 Гр в день 5 раз в неделю в виде прерывистого или расщепленного курса телегамматерапии (ТГТ). Временной интервал между этапами не превышал 2–3 нед. Суммарная очаговая доза (СОД) составила 60–70 Гр.

Гиперфракционированную лучевую терапию проводили путем разделения суточной дозы на три фракции по 1 Гр с интервалами между сеансами облучения 3–3,5 ч. Весь курс облучения расщеплялся на 3 этапа с 2-недельными перерывами между ними. СОД на этих этапах составляли 30, 30 и 21–24 Гр (СОД 81–84 Гр). Методика ДВИХТ заключалась в следующем: в 1-й день внутривенно однократно на фоне гипергидратации вводили по 100 мг/м² платидиума и по 1000 мг/м²/сут 5-фторурацила с 1-го по 5-й день в виде непрерывной 100-часовой инфузии. Интервал между курсами составлял 3–4 нед. Катетер устанавливали в подключичную или локтевую вены. 5-Фторурацил в дозе 1000 мг/м²/сут растворяли в 400 мл физиологического раствора и подавали непрерывно с постоянной скоростью инфузии 16–17 мл/ч. Проводили 3 курса ДВИХТ, после чего начинали лучевую терапию при регрессии опухоли не менее 50%. Методика применения лучевой терапии в сочетании с локальной СВЧ-гипертермией заключалась в следующем: дистанционную ТГТ проводили на аппарате «Рокс» в 2-статическом режиме с двух встречных полей фракционно по 2–2,5 Гр 5 раз в неделю, СОД на I этапе составляла 20–30 Гр, локальную СВЧ-гипертермию — на аппаратах «Плот» или «Яхта-3», ра-

V.V.Shental, S.M.Shuvalov

MODERN TREATMENT REGIMENS FOR OROPHARYNGEAL CANCER

Department of Head and Neck Tumors, CRC RAMS, Vinnitsa Regional Cancer Center

Chemoradiotherapy involving modified irradiation schedules is at present the primary mode of treatment for oropharyngeal cancer. Combined modality treatment including surgery is less common. There is no general treatment regimen which proves the problem difficult. Treatment efficacy and patients' survival remain low [1–6].

We studied treatment outcomes of 799 patients with oropharyngeal cancer receiving irradiation by fractions (80.8%), hyperfractions (19.2%) and symptomatic therapy (8.3%). The patients were managed at the Vinnitsa Regional Cancer Center, the CRC RAMS, the Ukrainian Oncology and Radiology Research Institute. Most patients first received chemotherapy. Radiotherapy was combined with local hypothermia in 31, continuous intravenous infusion chemotherapy (CIVCT) in 51, intraarterial chemotherapy in 17 patients. Fractionated radiotherapy was given by 2 Gy daily doses 5 times a week as an intermittent or split course telegam-matherapy (TGT) at intervals not more than 2-3 weeks. Total tumor dose (TTD) was 60-70 Gy.

Hyperfractionation radiotherapy was given by dividing daily doses into three fractions of 1 Gy at an intersession interval 3 to 3.5 hours. The whole course was split into 3 stages at a 2-week interval. TTD at the three stages were 30, 30 and 21-24 Gy (overall 81-84). CIVCT consisted of a single intravenous infusion of platidium at 100 mg/m² on day 1 and a continuous 100-hour infusion of 5-fluorouracyl at 1000 mg/m²/day on days 1 to 5 by subclavicular or ulnar vein catheterization at intercycle intervals 3 to 4 weeks. 5-Fluorouracyl at a dose 1000 mg/m²/day was reconstituted in 400 ml saline and delivered continuously at a constant rate 16-17 ml/h. The patients were given three CIVCT cycles to switch over to radiotherapy if tumor regression was not less than 50%. Radiotherapy in combination with local microwave hyperthermia consisted of distant TGT as delivered by a two opposing field approach at fractions of 2-2.5 Gy 5 times a week up to a TTD 20-30 Gy using a Rocus unit and local microwave hyperthermia at 60-min sessions, tumor temperature was 43±0.5°C using Plot and Yakhta-3 apparatus at 460 and 915 MHz. The total number of chemotherapy and hyperthermia sessions was 4-5. The treatment was carried out up to a TTD 45-50 Gy and a methotrexate dose 150-180 mg. The TTD during the TGT third stage reached 65-70 Gy. The interstage intervals were not more than 3-4 weeks.

The chemotherapy was mainly given to patients with cancer of the root of the tongue (43.9%) though this fact was related both to treatment peculiarities and to more frequent detection of cancer of this site. The 5-year survival of patients with cancer of the root of the tongue

ботающих на частоте 460 и 915 МГц. Продолжительность сеанса гипертермии составляла 60 мин, температура в опухоли — $43 \pm 0,5^\circ\text{C}$, общее число сеансов химиотерапии и гипертермии — 4–5. Доводили СОД до 45–50 Гр и метотрексата до 150–180 мг. Во время III этапа ТГТ СОД достигала 65–70 Гр. Перерывы между этапами не превышали 3–4 нед.

Наиболее часто химиотерапевтическое лечение применяли у больных раком корня языка (43,9%), однако данный факт связан не только с особенностями лечения, но и с более частым выявлением рака данной локализации. Показатель 5-летней выживаемости больных раком корня языка, леченных методом фракционированной лучевой терапии, был довольно низким — 12,7%, причем даже среди больных с I–II стадией рака этот показатель не превышал 18,4%. Данные 5-летней выживаемости были лучшими у больных раком мягкого неба (30,8%; $p > 0,05$) и худшими у пациентов раком корня языка (12,7%; $p < 0,05$) и передних небных дужек (11,5%; $p < 0,05$). Метод наиболее эффективен у больных с I–II стадией рака, однако и среди пациентов этих групп показатель 5-летней выживаемости не превышал 48,7% (II стадия рака мягкого неба).

Таким образом, обобщенный показатель 5-летней выживаемости при раке ротоглотки был довольно низким и составил 15,6%, а колебания его в зависимости от локализации опухоли находились в пределах 11–30%.

Более хорошие результаты лечения были получены при лечении гиперфракционированной лучевой терапией. Показатель 5-летней выживаемости больных раком ротоглотки составил 25,1%, что в 1,5 раза превышает аналогичный показатель в группе пациентов, леченных фракционированной ТГТ ($p < 0,05$). Однако и эти результаты лечения следует признать неудовлетворительными. При сравнении показателей 3-летней выживаемости необходимо отметить его более высокое значение при лечении методом гиперфракционирования доз облучения (50,4%; $p < 0,05$).

Мы проанализировали результаты лечения 16 больных при сочетании методов ДВИХТ с фракционированной и 35 с гиперфракционированной лучевой терапией. Сравнивали показатели 3-летней выживаемости. Большинство больных были с III–IV стадией рака ротоглотки (94,1%) и лишь 3 со II стадией (5,9%). Лучшие результаты были получены при сочетании метода ДВИХТ с гиперфракционированной лучевой терапией (показатель 3-летней выживаемости больных с III стадией рака 55,6%; $p < 0,05$). При сравнении данной методики с результатами комбинированного лечения, включающего оперативное вмешательство, статистически значимых различий по 3-летней выживаемости не получено ($p > 0,05$).

Довольно высокими были показатели 5-летней выживаемости при лечении больных раком ротоглотки методом фракционированной лучевой терапии в сочетании с локальной гипертермией. Так, при III стадии рака этот показатель составил 58,8%, IV — 23,8%, а обобщенный — 43,4%. При сравнении данных результатов с комбинированным методом лечения статистически значимых различий не получено ($p > 0,05$), однако

treated by fractionation radiotherapy was rather low (12.7%), even in stage I-II this rate was not more than 18.4%. The 5-year survival was the highest in cancer of the soft palate (30.8%, $p < 0.05$) and the lowest in cancer of the root of the tongue (12.7%, $p < 0.05$) and of the front palatine arches (11.5%, $p < 0.05$). The methodology was the most effective in patients with stage I-II disease, though even in these cases the 5-year survival was not more than 48.7% (stage II soft palate cancer).

Thus the common 5-year survival in oropharyngeal cancer was rather low 15.6%, the rate ranging with respect to tumor site from 11 to 30%.

Hyperfractionation radiotherapy gave better results. The 5-year survival in oropharyngeal cancer was 25.1%, i.e. 1.5-fold greater as compared to the group treated by fractionation TGT ($p < 0.05$). These results are also far from being satisfactory. Comparison of the modalities in question by 3-year survival demonstrates hyperfractionation to be more efficient (50.4%, $p < 0.05$).

We analysed results of combined modality treatment consisting of CIVCT with fractionation radiotherapy (16 patients) and with hyperfractionation radiotherapy (35) by 3-year survival. A majority of the patients had stage III-IV oropharyngeal cancer (94.1%) and only 3 patients (5.9%) had stage II. The best results were achieved by CIVCT in combination with hyperfractionated radiotherapy (3-year survival in stage III 55.6%, $p < 0.05$). There were no statistically significant differences in the 3-year survival between this mode and combined modality treatment including surgery ($p < 0.05$).

The fractionation radiotherapy plus local hyperthermia provided a rather high 5-year survival. The rate in stage III was 58.8%, IV 23.8%, common rate was 43.4%. We failed to find statistically significant differences on comparing these results with combined modality treatment ($p < 0.05$) however they were much better as compared with the fractionation radiotherapy ($p < 0.05$).

There were but few patients (17) receiving intraarterial chemotherapy with most of them starting treatment in stage IV disease which had a significant effect on treatment outcomes and survival (8.3%).

Recurrence after chemoradiotherapy was 20.5%, 66% of the patients relapsing within the first year. The recurrence rate was the highest after fractionation radiotherapy (25.4%). 27.2% of the relapsing patients underwent surgery (cryodestruction 19.0%, oropharyngeal resection 8.2%), 14.7% received polychemotherapy, 13.0% chemoradiotherapy, 8.7% intraarterial chemotherapy, 4.3 intraarterial chemotherapy in combination with microwave hyperthermia, 31.2% symptomatic treatment. 69.6% of patients with recurrence of oropharyngeal cancer die within the first year following recurrence onset. Practically all modes of treatment of the relapsing patients give low 5-year survival, surgery being however the most efficient. After cryodestruction the 5-year survival is 9.2%, after oropharyngeal resection and recurrent tumor dissection 18.3%. Polychemotherapy and intraarterial chemotherapy are of poor efficacy. Among conservative treatment modes complex therapy including local hyperthermia and TGT give the greatest effect. However,

они значительно лучше показателей метода фракционированной лучевой терапии ($p < 0,05$).

Группа больных, леченных методом внутриартериальной химиотерапии, была незначительной (17 пациентов), кроме того, большая часть их была взята на лечение в IV стадии рака, что явилось существенным фактором, повлиявшим на исход лечения и показатель выживаемости, который составил 8,3%.

При химиолучевом лечении рецидивы опухолей были выявлены у 20,5% больных, причем в 1-й год у 66%. Наибольшее число рецидивов было выявлено при проведении фракционированной лучевой терапии (25,4%). Хирургические методы лечения больных с рецидивами опухолей были применены в 27,2% случаев (криодеструкция 19%, резекция ротоглотки 8,2%), полихимиотерапия — в 14,7%, химиолучевая — в 13,0%, внутриартериальная — в 6,7% и сочетание ее с СВЧ-гипертермией — в 4,3%, симптоматическая — в 32,1% случаев. В течение первого года после выявления рецидива опухоли ротоглотки 69,6% больных умирают. Практически все методы лечения больных с рецидивами дают низкий показатель 5-летней выживаемости, однако наиболее эффективными являются хирургические вмешательства. Так, при проведении криодеструкции показатель 5-летней выживаемости равен 9,2%, а при резекции ротоглотки и удалении рецидивной опухоли — 18,3%. Методы полихимио- и внутриартериальной химиотерапии имеют низкую эффективность. Лучшие результаты среди консервативных методов достигнуты при применении комплексной терапии, включающей локальную гипертермию и ТГТ. Однако вопрос о влиянии этих методов на рецидив опухоли требует дальнейшего изучения, так, полученные нами данные о 5-летней выживаемости имеют довольно большие пределы колебаний (9,8—16,1%). Большое число больных с запущенными формами рецидивов (59, 32,1%) были на-

правлены на симптоматическое лечение. Среди путей повышения эффективности лечения больных с рецидивами опухолей ротоглотки необходимо отметить важную роль четко организованной диспансеризации, способствующей раннему выявлению рецидивов.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Пачес А. Н., Любаев В. Л. //Злокачественные опухоли полости рта, глотки и гортани. — М., 1988.
2. Процьк В. С., Трушкевич Л. Н., Ндемелі Ш. //Международная конф. «Достижения и перспективы развития криобиологии и криомедицины»: Материалы. — Харьков, 1988. — С. 56.
3. Процьк В. С., Ндемелі Ш., Черненко О. Д. //Клиническая онкология. Респ. межвед. сборник. — Киев, 1991. — С. 67—71.
4. Процьк В. С., Барабой В. А., Зінченко В. А., Бобро Л. і та інші. Шляхи впровадження нових схем радіогіпертермії в онкологічній клініці //Шляхи впровадження найбільш ефективних методів в обліку та лікування онкологічних хворих. Матер. науково-практичної конф. онкологів України. — Донецьк, 1993. — С. 97—99.
5. Шеніталь В. В. Регионарная внутриартериальная химиотерапия рака слизистых оболочек полости рта: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — М., 1970.
6. Шеніталь В. В. Криодеструкция опухолей головы и шеи: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. — М., 1979.

Поступила 30.05.97 / Submitted 30.05.97