

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА МЕТОДИК ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ РАКОМ ГОРТАНИ $T_3N_{1-3}M_0$ ПРИ ПРОВЕДЕНИИ САМОСТОЯТЕЛЬНОГО ЛУЧЕВОГО И КОМБИНИРОВАННОГО ЛЕЧЕНИЯ

В.В. Барышев, В.Г. Андреев, В.А. Панкратов, В.А. Рожнов, С.Н. Вдовина, М.Е. Буякова, Л.В. Литовкина

ГУ Медицинский радиологический научный центр РАМН, г. Обнинск

В исследование было включено 112 больных раком гортани с распространенностью опухолевого процесса $T_3N_{1-3}M_0$. В результате выявлено, что наиболее предпочтительным методом лечения больных раком гортани с распространенностью $T_3N_{1-3}M_0$ является комбинированное лечение с предоперационным концентрированным облучением и неотсроченной операцией. При данной методике достигается сокращение сроков лечения, минимальная выраженность лучевых реакций с одновременным улучшением результатов раннего послеоперационного периода без ухудшения показателей эффективности лечения.

COMPARATIVE CHARACTERISTIC OF TREATMENT TECHNIQUES AFTER PERFORMING RADIATION THERAPY ALONE AND IN COMBINATION WITH SURGERY FOR LARYNGEAL CANCER PATIENTS

V.V. Baryshev, V.G. Andreev, V.A. Pankratov, V.A. Rozhnov, S.N. Vdovina, M.E. Buyakova, L.V. Litovkina

Medical Radiology Research Center, RAMS, Obninsk

The study included 112 patients with $T_3N_{1-3}M_0$ laryngeal cancer. The combined treatment with preoperative irradiation followed by surgery was found to be the most effective treatment modality for patients with $T_3N_{1-3}M_0$ laryngeal cancer allowing the treatment time to be reduced and radiation-induced damages to be minimized.

Достаточно часто специалисты указывают, что наличие регионарных метастазов к моменту начала лечения у больных раком гортани существенно ухудшает отдаленные результаты лечения. Наиболее часто метастазы в лимфатические узлы шеи диагностируются при вовлечении в опухолевый процесс надскладочного отдела гортани. В большинстве случаев такие наблюдения составляют 27–28 % [3, 17], однако отдельные исследователи приводят более высокие показатели – 35,8 [5], 44 [10], 53,6 % [16]. Разноречивость приведенных данных, по нашему мнению, зависит от неоднородности сравниваемого материала. Авторы указывают на исходное место роста первичной опухоли. В то же время от распространенности этой опухоли, поражения соседних органов и тканей в значительной степени зависит частота опухолевого поражения лимфатических узлов шеи. Степень поражения гортани по отделам, распространение рака на обе половины гортани, подскладочный отдел, неподвижность гортани, а также такие особенности клинического течения опухоли, как инфильтративно-язвенный характер роста, некроз, распад опухоли, являются неблагоприятными признаками и увеличивают

частоту метастатического поражения лимфатических узлов шеи в несколько раз. При анализе литературных данных можно сделать вывод о том, что нередко авторы, указывая на частоту регионарных метастазов у больных раком гортани, объединяют пациентов с опухолевым поражением лимфатических коллекторов шеи до начала лечения и пациентов с отсроченно реализованными поражениями на шее, возникшими после излечения первичной опухоли.

Большинство специалистов предпочитает комбинированный метод лечения больных раком гортани с метастазами в лимфатические узлы шеи. Однако спорной остается последовательность хирургического и лучевого компонентов лечения. Есть сторонники как предоперационного [7, 8], так и послеоперационного [4, 18, 20] лучевого воздействия. Е.С. Огольцова с соавт. [6] включили эту проблему в кооперированное рандомизированное исследование. Однако разницы в отдаленных результатах при пред- или послеоперационном облучении получить не удалось.

Использование методов комбинированного лечения у больных раком гортани $T_3N_{1-3}M_0$ позволяет добиться показателей отдаленной выживаемости, рав-

ных 20–40 % [2, 11–13, 19]. Однако авторы подчеркивают неэффективность различных методов лечения у больных с двухсторонними метастазами или при спаивности метастазов с окружающими тканями и сосудисто-нервным пучком шеи, а также при размерах метастазов больше 2–3 см [4, 9, 14]. М. Pisani и Р. Krengli [15] оперировали 218 больных раком гортани с метастазами в лимфатические узлы шеи с последующим облучением. По их опыту, пятилетняя выживаемость зависела от поражения капсулы лимфатического узла, а не от распространенности поражения. Авторы приводят пятилетние результаты излечения в зависимости от стадии процесса: при T_3 – 54,3 %, при T_4 – 29,6 %.

Вместе с тем крайне мало сведений в изученной литературе о методиках лучевой терапии у пациентов с реализованными метастазами к моменту начала лечения. Широта использования средств и методик повышения эффективности лучевой терапии касается, как правило, пациентов без поражения регионарных лимфоколлекторов шеи [1].

Задачей данного исследования является анализ различных методик лучевого воздействия при лечении опухолей гортани при наличии реализованных до начала лечения регионарных метастазов ($T_3N_{1-3}M_0$) для выбора рациональной методики лечения и повышения эффективности проводимой терапии.

Материалы и методы

Группу больных с распространенностью опухолевого процесса $T_3N_{1-3}M_0$ составили 112 пациентов, из них – 110 мужчин и 2 женщины. Средний возраст больных составил 53 года. У большинства пациентов (99,1 %) при обращении в опухолевый процесс был вовлечен вестибулярный отдел гортани. И лишь у 0,9 % пациентов поражались срединный и подскладочный отделы гортани. При этом у всех больных зафиксирована смешанная форма роста опухоли. При гистологическом исследовании первичной опухоли в 87 случаях (77,7 %) выявлен плоскоклеточный ороговевающий рак, в 25 (22,3 %) – плоскоклеточный неороговевающий рак. Сроки заболевания до 2 лет от начала первых симптомов болезни до начала специализированного лечения были у 83,9 % больных, и в 16,1 % случаев лечение начинали при сроках заболевания от 2 до 3 лет. Распределение пациентов в зависимости от степени поражения регионарных лимфоколлекторов было следующим: поражение лимфоузлов шеи N_1 и N_2 наблюдалось с одинаковой частотой у 40,0 % больных. Поражение регионарных лимфоузлов, классифицированное как N_3 , было в 20 % случаев.

На первом этапе в плане условно-комбинированного лечения всем больным проводилась дистанционная лучевая терапия. Распределение пациентов в зависимости от методики лечения представлено в табл. 1.

Т а б л и ц а 1
Распределение пациентов с распространенностью опухолевого поражения $T_3N_{1-3}M_0$ в зависимости от методики лечения

Методика лучевой терапии	Количество пациентов (n)	Самостоятельное лучевое лечение	Комбинированное лечение
Традиционное фракционирование	40	26	14
Условно-динамическое фракционирование	30	16	14
Суперфракционирование (1+1Гр)	24	16	8
Сочетанная, гамма-нейтронная терапия	8	4	4
Предоперационное концентрированное облучение	10	-	10
Всего	112	62	50

Согласно принципу условно-комбинированного лечения, после подведения дозы облучения, равной 30–40 Гр, и двухнедельного перерыва в лечении производилась этапная оценка регрессии опухоли и метастатических очагов. Исключение составили пациенты в группе предоперационного концентрированного облучения (облучение проводилось 2 раза в неделю по 5 Гр до СОД 20 Гр), где оперативное лечение производилось в день получения последней фракции лучевой терапии или на следующий. При достаточной радиочувствительности опухоли ($n=58$) лучевое лечение продолжено до радикальной дозы. У 2 пациентов хирургическое лечение не проводилось в связи с отказом от операции (продолжена лучевая терапия), и 2 пациента получили радикальный курс лучевой терапии в связи с противопоказаниями к хирургическому лечению.

Для оценки значимости расхождения частот признаков использован критерий χ^2 . Выживаемость исследуемых групп вычислялась по одномоментному методу Kaplan-Meier на ПК ОС Windows XP, Statistica 6.0.

Результаты и обсуждение

Наиболее низкие показатели как безрецидивной, так и общей выживаемости – 4,8 % и 28,6 % соответ-

ственно – получены у пациентов, которым проводилась лучевая терапия по конвенциональной методике. Несколько лучшие показатели безрецидивной и общей пятилетней выживаемости – 21,4 % и 42,9 % соответственно – получены в группе, где производилось дробление суточной дозы излучения (1+1 Гр). Однако статистически достоверных различий в безрецидивной и общей пятилетней выживаемости у больных в исследуемых группах не получено. Не выявлено статистически достоверных различий в показателях прогрессирования опухолевого процесса и частоте рецидивов регионарных метастазов. Следует отметить, что частота прогрессирования опухолевого процесса у пациентов с уже реализованными регионарными метастазами до начала лечения остается достаточно высокой во всех исследуемых группах – от 57,7 % при традиционном фракционировании до 68,7 % при использовании методики условно-динамического облучения и двукратного дробления суточной дозы излучения. Также выявлено, что отдаленные результаты лечения пациентов с одинаковой стадией поражения лимфоколлекторов шеи не зависят от методики лучевой терапии, в то же время эффективность лечения определяется степенью распространенности опухолевого процесса в зонах регио-

нарного метастазирования – при N_1 безрецидивная выживаемость составила 23,8 %, общая – 47,6 %; в то время как при распространенности N_3 – 0 %. В целом отмечена безусловно низкая эффективность самостоятельного лучевого лечения у данной категории больных (табл. 2).

При проведении комбинированного лечения наибольшее число хирургических операций произведено в объеме полного удаления гортани с одновременным вмешательством на лимфоколлекторах шеи – 35 случаев (70,0 %). Только на первичном очаге вмешательство осуществлено 9 пациентам (из них 7 (14,0 %) выполнена ларингэктомия, 2 (4,0 %) – резекция гортани) без удаления лимфоколлекторов шеи в связи с полной регрессией метастатических узлов. У 5 (10,0 %) пациентов удалось выполнить органосохраняющие операции с одновременным удалением лимфоколлекторов шеи. Одному пациенту (2,0 %) выполнена операция в объеме футлярно-фасциального иссечения клетчатки шеи без вмешательства на первичном опухолевом очаге.

Отдаленные результаты лечения, в зависимости от объема хирургического вмешательства, оказались следующими: при удалении первичной опухоли одновременно с удалением регионарных лимфоколлек-

Т а б л и ц а 2
Результаты самостоятельного лучевого лечения больных раком гортани $T_3N_{1-3}M_0$

Методика лучевого лечения	Пятилетние результаты наблюдения							Выживаемость	
	Всего	Без рецидива, n/%	Прогрессирование опухолевого процесса, n/%	Живы после лечения рецидива, n/%	Умерли от прогрессирования заболевания, n/%	Умерли от др. причин, n/%	Выпали из наблюдения, n/%	Безрецидивная 5-летняя, n/%	Общая 5-летняя, n/%
Традиционное фракционирование	26	1/3,8	15/57,7	5/19,23	10/80,77	5/19,2	5/19,2	4,8	28,6
Условно-динамическое фракционирование	16	1/6,3	11/68,7	2/12,50	9/87,50	2/12,5	2/12,5	7,1	21,4
Суперфракционирование	16	3/18,8	11/68,7	3/18,75	8/81,25	–	2/12,5	21,4	42,9
Сочетанное облучение (γ-и)	4	1/25,0	2/50,0	–	2/100,00	1/25,0	–	25,0	25,0
Всего:	62	6/9,7	39/62,9	10/25,6	29/74,4	8/12,9	9/14,5	11,3	30,2
N_1	25	5/20,0	12/48,0	5/41,7	7/58,3	4/16,0	4/16,0	23,8	47,6
N_2	25	1/4,0	17/68,0	5/29,4	12/70,6	4/16,0	3/12,0	4,5	27,3
N_3	12	–	10/83,3	–	10/100	–	2/16,7	–	–
Всего	62	6/9,7	39/62,9	10/25,6	29/74,4	8/12,9	9/14,5	11,3	30,2

торов выживаемость составила 36,6 %, а при проведении хирургического лечения только на первичном очаге – 44,4 %. Различия статистически не значимы.

Непосредственные результаты комбинированного лечения больных представлены в табл. 3, из которой видно, что наиболее благоприятное течение послеоперационного периода отмечено в группах пациентов, которым на первом этапе комбинированного лечения проводилось предоперационное концентри-

рованное облучение и сочетанная гамма-нейтронная терапия – показатели первичного заживления послеоперационной раны составили 90,0 % и 100,0 % соответственно. Результаты пятилетнего наблюдения пациентов, которым проведено комбинированное лечение, представлены в табл. 4. Из представленной табл. 4 видно, что частота прогрессирования опухолевого процесса при комбинированном лечении варьировала от 35,7 % при условно-динамическом фракцио-

Таблица 3

Непосредственные результаты комбинированного лечения больных с распространенностью опухоли $T_3N_{1-3}M_0$

Методика лечения	Всего	Непосредственные результаты хирургического лечения			
		Первичное заживление, n/%	Некроз кожных лоскутов, образование фистулы, n/%	Некроз кожных лоскутов, осложненный аррозиями, кровотечениями, n/%	Хронические трофические язвы, n/%
Традиционное фракционирование	14	11/ 78,6	2/ 14,3	–	1/ 7,1
Условно-динамическое фракционирование	14	10/ 71,4	1/ 7,1	1/ 7,1	2/ 14,3
Суперфракционирование	8	7/ 87,5	1/ 12,5	–	–
Сочетанная лучевая терапия (γ-и)	4	4/ 100	–	–	–
Концентрированное облучение	10	9/ 90,0	1/ 10,0	–	–
Всего	50	41/ 82,0	5/ 10,0	1/ 2,0	3/ 6,0

Таблица 4

Отдаленные результаты комбинированного лечения больных раком гортани $T_3N_{1-3}M_0$

Методика лечения	Пятилетние результаты наблюдения							Выживаемость	
	Всего	Без рецидива, n/%	Прогрессирование опухолевого процесса, n/%	Живы после лечения рецидива и метастазов, n/%	Умерли от прогрессирования, n/%	Умерли от др. причин, n/%	Выпали из наблюдения, n/%	Безрецидивная 5-летняя, n/%	Общая 5-летняя, n/%
Традиционное фракционирование	14	4/28,6	8/57,1	1/7,1	7/92,8	1/7,1	1/7,1	30,8	38,5
Условно-динамическое фракционирование	14	4/28,6	5/35,7	–	5/100	2/14,3	3/21,4	36,4	36,4
Суперфракционирование	8	3/37,5	4/50,0	1/12,5	3/87,5	1/12,5	–	37,5	50,0
Сочетанная лучевая терапия (γ-и)	4	1/25,0	2/50,0	1/25,0	1/75,0	1/25,0	–	25,0	50,0
Концентрированное облучение	10	4/40,0	4/40,0	–	4/100	1/10,0	1/10,0	44,4	44,4
Всего	50	16/32,0	23/46,0	3/13,0	20/87,0	6/12,0	5/10,0	35,6	42,2
N_1	20	11/55,0	5/25,0	2/40,0	3/60,0	3/15,0	1/5,0	57,9	68,4
N_2	19	4/21,1	9/47,4	1/11,1	8/88,9	2/10,5	4/21,1	26,7	33,3
N_3	11	1/9,1	9/81,8	–	9/100	1/9,1	–	9,1	9,1
Всего	50	16/32,0	23/46,0	3/13,0	20/87,0	6/12,0	5/10,0	35,6	42,2

нировании до 57,1 % при традиционном фракционировании. Различия статистически не достоверны. Сопоставляя эти данные с таковыми при проведении самостоятельного лучевого лечения, видим, что различий по показателям прогрессирования опухолевого процесса нет. Вместе с тем отмечена тенденция к уменьшению частоты регионарного метастазирования при осуществлении комбинированного лечения (4,0 %), в то время как в группе самостоятельного лучевого лечения этот показатель равен 21,0 %.

Как в случае проведения самостоятельного лучевого, так и в случае комбинированного лечения пациентов с реализованными метастазами в регионарные лимфоколлекторы до начала лечения эффективность зависела от степени поражения лимфатических узлов шеи. При N_1 показатели безрецидивной выживаемости составили 57,9 %, общей – 68,4 %; при N_2 – 26,7 % и 33,3 % соответственно; при N_3 – 9,1 % и 9,1 % соответственно. При анализе пятилетней выживаемости отмечена тенденция увеличения безрецидивной и общей (35,6 % и 42,2 % соответственно) выживаемости при проведении комбинированного лечения, в сравнении с самостоятельным лучевым лечением (11,3 % и 30,2 % соответственно) как в целом, так и в отдельно взятых группах.

Из полученных результатов следует, что наиболее предпочтительным методом лечения больных раком гортани, распространенностью $T_3N_{1-3}M_0$, можно предложить комбинированный метод с предоперационным концентрированным облучением и неотсроченной операцией. При данной методике достигается сокращение сроков лечения, минимальная выраженность лучевых реакций с одновременным улучшением результатов раннего послеоперационного периода без ухудшения показателей эффективности лечения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Андреев В.Г., Мардынский Ю.С. Лучевое и комбинированное лечение рака гортани. М., 1998.
2. Воронова Л.Е. Рак гортани в аспекте современного метода изучения отдаленных результатов лечения: Дис. ... канд. мед. наук. М., 1968.
3. Забиров Р.А. Рак преддверия гортани и его лечение: Дис. ... д-ра мед. наук. М., 1987.
4. Маламов М. Вырху метастазите на рака грчкляне в шийните мемрии възме и резултатите от оперативного им лечения // Оториноларингология. София, 1974. II, 2. С. 76–83.
5. Матякин Е.Г. Клинические аспекты регионарного метастазирования рака языка и гортани: Дис. ... д-ра мед. наук. М., 1988.
6. Огольцова Е.С., Пачес А.И., Матякин Е.Г., Двойрин В.В. Комбинированное лечение рака гортани III стадии с различной последовательностью облучения и операции, оценка превентивных методов воздействия на регионарные зоны (по материалам кооперированного рандомизированного исследования) // Вестник оториноларингологии. 1990. № 4. С. 52–57.
7. Цыганов А.И., Кутюх И.П. Причины запущенности рака верхних дыхательных путей и возможности их устранения // Журнал ушных, носовых и горловых болезней. 1984. № 1. С. 7–11.
8. Bagatelle F., Bignsrdi L. Behavior of cancer at the anterior commissure of la-rynges // Laryngoscope. 1983. Vol. 93, № 3. P. 353–356.
9. Bonus K., Czigner J., Savay L. Regional nyirokcsomometastasisok gegerakbar (Klinico-patologia vizsgalatok) // Fulor-gegegyogy. 1989. E. 35, № 4. P. 219–235.
10. Gudziol H., Beleites E. Uber die Haufgkeit regionarer Metastasen beim supraglottischen karcinom // Laring. Rhinol. Otol. 1982. Bd. 6, № 1. P. 35–37.
11. Henry J., Balikdian D., Storme G. et al. Radiotherapy in the Treatment of T_3 - T_4 supraglottic Tumors // Laryngoscope (St. Louis). 1975. Vol. 85, № 10. P. 1682–1688.
12. Hociota D., Calarasu R. Posibilitati si limote in chirurgia oncologica laringiana // Oto-Rino-Laring. 1985. Vol. 30, № 1. P. 1–18.
13. Merino E., Hellin D., Amoros L.M., Pemas J. Cancer of the larynx 5 Years survival // An. Otorinolaringol. Ibero Am. 1994. Vol. 21, № 4. P. 357–368.
14. Myers E.M., Ogura J.H. Completion Laryngectomy // Ann. Otol. 1979. Vol. 88, № 2. P. 172–173.
15. Pisani P., Krengli M. Results of functional latero-cervical dissection associated with post-operative radiotherapy in 102 cases of carcinoma of the larynx with lymph node metastases // G. Ital. Oncol. 1989. Vol. 9, № 2–3. P. 87–91.
16. Ragu M.P., Juneron M., Lusinchi A. et al. Carcinoma of the epilarynx: a rarely individualized entity. Meeting abstract // Ann. Oncol. 1992. Vol. 3, Suppl. 5/ A.157.
17. Redaelli de Zinis L.O., Nicolai P., Barezzani M.G. et al. Cancers du larynx. Etude retrospective a propose de 214 cas // Acta otorhinolaryngol. Belg. 1982. Vol. 31, № 2. P. 243–296.
18. Richard M.A. An assessment of treatment methods for carcinoma of the larynx presenting with cervical lymph nodes // Proc. Roy. Soc. Med. 1975. Vol. 68. P. 1.
19. Schuller D.E., Me Guirt W.F., Me Cabe B.F., Young D. The prognostic significance of metastatic cervical lymph nodes // Laryngoscope (St. Louis). 1980. Vol. 90, № 4. P. 557–570.
20. Zamora R.L., Harvey J.E., Sessions D.G., Spitznagel E.J. Clinical staging for primary malignancies of the supraglottic larynx // Laryngoscope. 1993. Vol. 103. P. 69–77.

Поступила 22.11.05