
КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

УДК: 615.327.2–006.6+615.849+615.28

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА ХИМИОЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИИ БОЛЬНЫХ РАКОМ НОСОГЛОТКИ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ РЕЖИМА ФРАКЦИОНИРОВАНИЯ ДОЗЫ И МЕТОДИК ХИМИОТЕРАПИИ

**В.Г. Андреев, Ю.С. Мардынский, В.В. Барышев, Н.И. Подлесных,
В.А. Панкратов, В.А. Рожнов**

*ГУ «Медицинский радиологический научный центр РАМН», г. Обнинск
249030, Калужская область, г. Обнинск, ул. Королева, 4
e-mail: baryshev@mrrc.obninsk.ru*

Изучены результаты химиолучевой терапии 103 больных раком носоглотки. При оценке эффективности лечения выяснилось, что лучшие результаты получены при проведении лучевой терапии в сочетании с 2 курсами полихимиотерапии с включением препаратов платины. Предпочтительным методом облучения является режим дневного дробления дозы по схеме 1 + 1,5 Гр, что позволяет увеличить суммарную очаговую дозу без заметного повышения частоты лучевых реакций. Целесообразно проведение адъювантной полихимиотерапии после основного курса химиолучевого лечения в количестве 3–4 курсов, что позволяет повысить выживаемость.

Ключевые слова: рак носоглотки, лучевая терапия, режимы фракционирования дозы, химиотерапия.

COMPARATIVE ASSESSMENT OF CHEMORADIOTHERAPY FOR PATIENTS WITH NASOPHARYNGEAL CANCER WITH RESPECT TO REGIMEN OF DOSE FRACTIONATION AND CHEMOTHERAPY MODES

*V.G. Andreev, Yu. S. Mardynsky, V.V. Baryshev, N.I. Podlesnykh, V.A. Pankratov, V.A. Rozhnov
Medical Radiological Research Center, Russian Academy of Medical Sciences, Obninsk
4, Korolyeva Street, 249030-Obninsk, Kaluga region, e-mail: @mrrc.obninsk.ru*

Results of chemoradiotherapy for 103 nasopharyngeal cancer patients were studied. The assessment of treatment efficacy showed that beneficial results were obtained in cases of combination of radiation therapy with 2 courses of polychemotherapy including platinum. A radiation therapy regimen of daily dose fractionation according to the schedule 1 + 1,5 Gy allowed the total tumor dose to be increased not increasing the incidence of radiation-induced reactions. Adjuvant polychemotherapy is recommended after 3–4 courses of chemoradiotherapy, thus improving survival.

Key words: nasopharyngeal cancer, radiation therapy, regimen of dose fractionation.

По данным мировой литературы, частота рака носоглотки составляет 0,1–3 % среди всех злокачественных новообразований, до 2 % – среди опухолей головы и шеи и до 50 % – среди злокачественных поражений глотки [3, 7, 8]. Чаще всего эта злокачественная опухоль регистрируется у мужчин. Анализ заболеваемости и смертности от рака носоглотки в течение длительного периода (с 1950 по 1980 г.) не выявил заметной динамики показателя [13].

Анатомо-топографические особенности злокачественных опухолей носоглотки обу-

словливают их раннее регионарное метастазирование. По данным литературы, регионарные метастазы диагностируются у 80 % больных, поступающих на лечение в специализированные клиники. Двустороннее поражение лимфоузлов отмечается примерно у 40–50 % больных. По нашим данным, регионарные метастазы рака носоглотки наблюдаются в 74,8 % случаев, из них 54,5 % больных имели одностороннее поражение лимфоколлекторов шеи, а отдаленные метастазы встречались в 1,9 % случаев [6, 8].

Размеры первичной опухоли не всегда обуславливают наличие или отсутствие поражения лимфоузлов шеи. Иногда при небольшой по размеру опухоли могут наблюдаться регионарные метастазы, в том числе и контралатеральные. По данным МРНЦ РАМН, больные с распространенностью опухолевого процесса $T_1N_{1-3}M_0$ составляют 66,2 %, $T_2N_{1-3}M_0$ – 18,2 %, $T_4N_{1-3}M_0$ – 10,4 % от общего количества пациентов с поражением лимфоузлов шеи. В то же время отмечено, что при поражении более трех стенок носоглотки регионарные метастазы определяются у 59 % больных, и у 8 % из них размеры узлов превышают 6 см [12]. Стадирование рака носоглотки основывалось на рекомендациях Американского комитета по изучению рака (AJCC).

В современной клинической практике особое значение приобретают комплексные методы лечения больных раком носоглотки: лучевая терапия с химиотерапией в различных режимах, причем лучшие результаты достигаются при синхронном использовании этих методов. Адьювантная полихимиотерапия при этом имеет меньшее значение, как и при других локализациях опухоли в области головы и шеи. В последнее время рассматриваются варианты лечения опухолей носоглотки, в том числе и рецидивных, с помощью фотодинамической терапии [9]. Комбинация препаратов платины и 5-фторурацила, показав высокую эффективность в качестве индукционной, радиосенсибилизирующей терапии, стала основным методом лечения рака головы и шеи, в том числе и при раке носоглотки. Это позволяет в ряде случаев достичь увеличения безрецидивной и общей выживаемости [5].

Следует помнить, что анатомические особенности строения носоглотки препятствуют выполнению радикальных хирургических вмешательств в области первичного очага. Практически всегда единственным методом лечения таких пациентов является консервативное лечение. Это обуславливает поиск методов повышения эффективности лечения больных раком носоглотки.

Целью работы является повышение эффективности лечения больных раком носоглотки за счет использования различных методик химио-

лучевой терапии на основе анализа отдаленных результатов.

Материал и методы

Исследование является ретроспективным, нерандомизированным, с параллельным контролем. Оценены результаты лечения 103 больных локализованным раком носоглотки T_1 и T_2 , которым проводилось химиолучевое лечение в клинике МРНЦ РАМН. Средний возраст пациентов составил 56 лет. При поступлении 33,0 % из них предъявляли жалобы на затруднение носового дыхания, 46,6 % – на наличие «опухоли на шее» и 14,6 % больных отмечали снижение слуха. Другие жалобы встречались значительно реже.

Частота встречаемости гистологических вариантов первичной опухоли была следующей: плоскоклеточный рак выявлен в 32,0 % (54,5 % – ороговевающий, 45,5 % – неороговевающий), переходноклеточный рак – в 6,9 %, низкодифференцированный рак – в 18,4 % и недифференцированный рак носоглоточного типа – в 42,7 % случаев. Распределение больных в зависимости от поражения регионарных лимфатических узлов (всего 73,7 %): 32,9 % имели регионарные метастазы до 3 см в диаметре, 33,0 % – поражение регионарных лимфоколлекторов от 3 до 6 см, 7,8 % – свыше 6 см. В зависимости от распространенности опухолевого процесса пациенты были разделены следующим образом: $T_1N_0M_0$ – 15,5 % (n=16); $T_1N_{1-3}M_0$ – 51,5 % (n=53); $T_2N_0M_0$ – 8,7 % (n=9); $T_2N_{1-3}M_0$ – 22,4 % (n=23); M_1 – 1,9 % (n=2). Аналогичные соотношения сохранялись при разделении пациентов на группы в зависимости от режима фракционирования и морфологического типа опухоли.

Всем больным проводилась дистанционная гамма-терапия на аппаратах типа «Агат». Суммарная очаговая доза составляла от 55 до 70 Гр в зависимости от режима фракционирования и выраженности лучевых реакций. Облучение проводилось в виде сплит-курса, в режиме: традиционного фракционирования – у 32 пациентов, суперфракционирования 1 + 1 Гр – у 44, 1 + 1,5 Гр – у 27 больных. Всем пациентам одновременно с курсом лучевой терапии проводили 1 или 2 курса полихимиотерапии (в зависимости от переносимости лечения и развития лучевых

реакций). Части пациентов (58,3 %) проводили адъювантную полихимиотерапию в количестве 3–4 курсов. При этом использовались две основные схемы полихимиотерапии: схема 1 (Винкристин, Цисплатин, Блеоцин, Циклофосфан) и схема 2 (Винкристин, Доксорубицин, Циклофосфан) с расчетом стандартных доз по площади поверхности тела.

Сроки наблюдения после лечения составили не менее 5 лет. Критериями эффективности лечения служили показатели кумулятивной выживаемости больных, которую вычисляли с помощью статистического пакета STATISTICA 6.0, в модуле «Анализ выживаемости» методом «Таблицы и распределения времен жизни» и «Методом множительных оценок Kaplan–Meier». Сравнение выживаемости в группах проводилось с использованием логарифмического рангового критерия. Различия считали достоверными при $p < 0,05$.

Результаты исследования

При динамическом наблюдении пациентов в зависимости от морфологической структуры опухоли были получены следующие показатели кумулятивной выживаемости: при переходноклеточном раке ($n=7$) – 60,00 %; при плоскоклеточном ($n=33$) – 50,34 %; при недифференцированном ($n=44$) – 63,96 %; при низкодифференцированном раке ($n=19$) – 75,83 %. Таким образом, более высокие отдаленные результаты лечения получены в

группе больных с низкодифференцированным раком носоглотки (75,8%), более низкие – в группе пациентов, у которых выявлен плоскоклеточный рак (50,3%). Полученные различия результатов статистически недостоверны.

При оценке результатов лечения в группах, сформированных в зависимости от наличия или отсутствия регионарных метастазов, было выявлено, что наличие лимфогенного поражения достоверно не влияет на отдаленные результаты. Так, пятилетняя выживаемость в группе без поражения лимфоузлов шеи составляет 63,6 %, а в группах с односторонним и контралатеральным вовлечением лимфатических узлов в опухолевый процесс эти показатели составили 55,0 % и 64,3 % соответственно.

При оценке отдаленных результатов в зависимости от режима фракционирования лучевой терапии наблюдалось улучшение отдаленных результатов лечения при применении фракционирования 1 + 1,5 Гр в сут, несколько худшие результаты получены в группе традиционного фракционирования и наиболее низкие результаты определены в группе больных, где применялся режим суперфракционирования 1+1 Гр в сут. При этом в перечисленных группах соотношение опухолевого процесса было примерно одинаково (рис. 1).

В связи с проведением лечения с использованием методики сплит-курса оценка регрессии

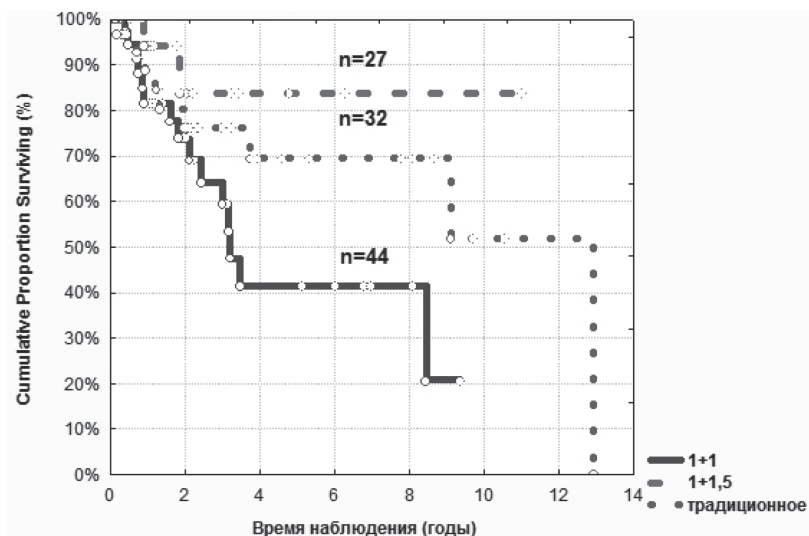


Рис. 1. Кумулятивная выживаемость больных раком носоглотки в зависимости от режима фракционирования дозы излучения (по Kaplan–Meier)

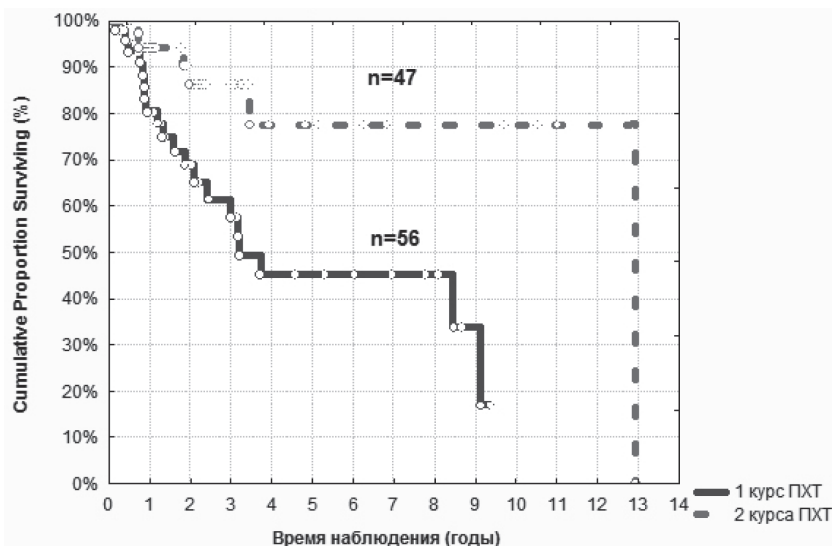


Рис. 2. Кумулятивная выживаемость больных раком носоглотки в зависимости от числа курсов химиотерапии во время лучевой терапии (по Kaplan–Meier)

первичной опухоли и регионарных метастазов (если таковые имелись) осуществлялась после первого этапа лучевого лечения (СОД=30–40 Гр).

Макроскопически полная регрессия первичной опухоли выявлена у 52,4 % больных, регрессия более 50 % отмечена у 42,7 % пациентов, у 4,9 % результаты лучевого лечения оценены как неудовлетворительные. При этом после завершения полного курса пятилетняя выживаемость при полной и частичной регрессии опухоли составила 64,32 % и 55,24 % соответственно. Ни один из пациентов с неудовлетворительными результатами лучевой терапии не дожил до 5 лет. Различия выживаемости в группах полной (макроскопически подтвержденной) регрессии и более 50 % регрессии были статистически не достоверными ($p < 0,55$).

В зависимости от реакции регионарных метастазов на проводимое лечение больные распределились следующим образом: в 36,4 % случаев отмечена полная регрессия, в 54,5 % – уменьшение более чем на 50 %, у 9,1 % больных этапная оценка показала низкую эффективность проводимой терапии. При дальнейшем наблюдении за этими пациентами получены следующие результаты: пятилетняя выживаемость составила 75,58 % у больных с полной регрессией опухоли, 48,83 % – при более 50 % регрессии метастазов и 0 % – в группе больных с неудовлетворительными результатами лучевого лечения. При этом различия выживаемости

между группами с полной регрессией и более 50 % регрессией метастазов являются статистически достоверными ($p < 0,02$).

Как уже было сказано выше, всем пациентам проводился один или два курса полихимиотерапии во время лучевой терапии. Выживаемость больных, которым проводилось 2 курса химиотерапии во время лучевого лечения, значительно лучше, чем в группе, где проводился 1 курс химиотерапии (рис. 2). Различия статистически достоверны, $p = 0,01175$.

Общепризнанной является необходимость включения препаратов платины в схему химиотерапии больных раком носоглотки [11, 14]. При анализе отдаленных результатов лечения пациентов с использованием указанной группы лекарственных средств было выявлено, что пятилетняя выживаемость больных, в схему лечения которых включали Карбоплатин или Платидиам, была выше – 77,67 % – в сравнении с пациентами, у которых эти препараты не применялись, – 48,34 % ($p < 0,01$).

До настоящего времени остается спорным вопрос о применении адъювантных курсов химиотерапии и их количестве [1, 2, 10]. В нашем центре больным раком носоглотки проводилось 3–4 курса полихимиотерапии после завершения основного этапа химиолучевого лечения ($n = 60$). Части пациентов подобные курсы химиотерапии не проводились ($n = 43$). Полученные данные (рис. 3) свидетельствуют об улучшении от-

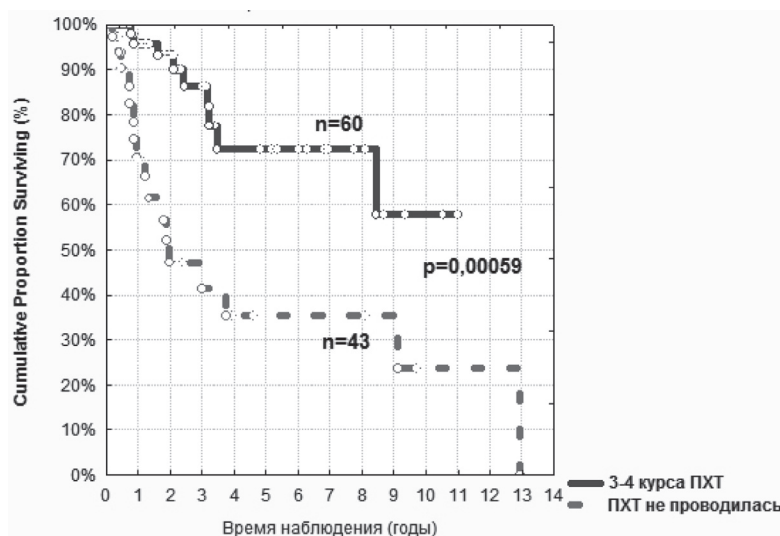


Рис. 3. Кумулятивная выживаемость больных раком носоглотки в зависимости от способа адьювантной терапии (по Kaplan-Meier)

даленных результатов лечения больных раком носоглотки при проведении адьювантной полихимиотерапии в отличие от пациентов, которым эти курсы не проводились ($p=0,00059$). Однако дальнейшее увеличение числа адьювантных курсов химиотерапии не ведет к достоверному улучшению отдаленных результатов лечения. Вместе с тем ухудшается качество жизни больного и увеличивается стоимость лечения.

Таким образом, несмотря на распространенность первичной опухоли, соответствующую индексу T_{1-2} , уже 73,7 % из них имели поражение регионарных лимфоколлекторов. Тем не менее, по данным нашего исследования, наличие регионарных метастазов перед началом химиолучевого лечения достоверно не повлияло на отдаленные результаты. Аналогичный результат получен при оценке влияния морфологического строения опухоли на отдаленное состояние пролеченных больных.

В процессе анализа была выявлена зависимость отдаленных результатов от фракционирования дозы. Так, достоверно выше (82,89 %) оказались показатели в группе дневного неравномерного дробления суточной дозы излучения ($1 + 1,5$ Гр), несколько хуже в группе традиционного фракционирования дозы – 70,45 % и более низкие в группе суперфракционирования ($1 + 1$ Гр) – 43,29 %.

Изучение отдаленных результатов лечения в зависимости от радиочувствительности пер-

вичной опухоли не выявило существенных различий между группами с полной регрессией опухоли и группой с более чем 50 % регрессией первичного опухолевого очага. В то же время достоверно лучше оказались отдаленные результаты лучевого лечения больных раком носоглотки, у которых выявлена полная регрессия метастатических узлов в отличие от пациентов с более чем 50 % регрессией регионарных метастазов.

Применение химиотерапии в лечении больных раком носоглотки в виде 2 курсов «синхронной» (одновременной) химиотерапии достоверно эффективнее 1 курса химиотерапии во время лучевого лечения. Включение препаратов платины в схему химиотерапии также достоверно увеличивало (77,67 %) пятилетние результаты лечения в сравнении с пациентами, у которых препараты платины не применялись (48,34 %) ($p<0,01$).

Выводы

1. При планировании химиолучевого лечения больных раком носоглотки одновременно с курсом лучевой терапии больным целесообразно назначать 2 курса полихимиотерапии (в начале первой половины сплит-курса лучевой терапии и в конце второй) с включением препаратов платины.

2. При осуществлении лучевого лечения больным раком носоглотки во время химио-

лучевой терапии предпочтительным является режим дневного дробления дозы 1 + 1,5 Гр. Это позволяет увеличить СОД без заметного повышения частоты лучевых реакций и улучшить результаты лечения.

3. Проведение адъювантной полихимиотерапии после основного курса химиолучевого лечения показано в количестве 3–4 курсов, что является наиболее эффективным по показателям выживаемости без ухудшения качества жизни пациента.

ЛИТЕРАТУРА

1. Гарин А.М. Место и значение антиметаболитов в химиотерапии злокачественных опухолей. М., 2000. С. 3–55.
2. Гершанович М.Л., Филлов В.А., Акимов М.А. и др. Введение в фармакотерапию злокачественных опухолей. СПб., 1999. С. 95–96.
3. Двойрин В.В., Аксель Е.М., Трапезников Н.Н. Заболеваемость и смертность от злокачественных новообразований населения России и некоторых стран СНГ в 1993 году. М.: ОНЦ РАМН, 1995. 231 с.
4. Кропотов М.А. Общие принципы лечения больных первичным раком головы и шеи // Практическая онкология. 2003. Т. 4, № 1. С. 1–8.
5. Мудунов А.М. Сравнительная оценка эффективности неадъювантной химиотерапии в комплексном и комбинированном лечении плоскоклеточного рака слизистой оболочки полости рта и ротоглотки: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2002. 16 с.
6. Павлов А.С., Стулов Л.Д. Злокачественные опухоли носоглотки и их лучевое лечение. М.: Медицина, 1985. 240 с.
7. Чиссов В.И., Старинский В.В., Ременник Л.В. Злокачественные новообразования в Российской Федерации в 2003 г. (Заболеваемость и смертность). М., 2004. С. 3–128.
8. Чуприк-Малиновская Т.П. Рак носоглотки: вопросы диагностики и лечения // Практическая онкология. 2003. Т. 4, № 1. С. 38–44.
9. Chan A.T., Teo P.M., Leung T.W. et al. The role of chemotherapy in the management of nasopharyngeal carcinoma // Cancer. 1998. Vol. 82, № 6. P. 1003–1012.
10. Chemotherapy Source Book / Ed. M.C. Perry. Baltimore, 1996. P. 293–316.
11. Clark J.R., Norris C.M., Dreyfuss A.I. et al. Nasopharyngeal carcinoma: The Dana-Farber Cancer Institute experience with 24 patients treated with induction chemotherapy and radiotherapy // Ann. Otol. Rhinol. Laryngol. 1987. Vol. 96. P. 608–614.
12. En Pee L., Peir Gun L. Radiation therapy of nasopharyngeal carcinoma: prognostic factors based on a 10-year follow up of 1302 patients // Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 1989. Vol. 16, № 2. P. 301–305.
13. Haughbin M., Kramer S., Patchefsky A.S. et al. Carcinoma of nasopharynx: A 25 year study // Am. J. Clin. Oncol. 1985. Vol. 8. P. 384–392.
14. Khoury G.G., Paterson I.C.M. Nasopharyngeal carcinoma: A review of cases treated by radiotherapy and chemotherapy // Clin. Radiol. 1987. Vol. 38. P. 17–20.

Поступила 12.11.08