

О.К. Курпешев, В.А. Гулидов, В.Г. Андреев, И.А. Панкратов, А.В. Орлова

РЕЗУЛЬТАТЫ ХИМИОЛУЧЕВОГО ЛЕЧЕНИЯ МЕСТНОРАСПРОСТРАНЕННОГО РАКА ГОРТАНИ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ГИПЕРФРАКЦИОНИРОВАННОГО РЕЖИМА ОБЛУЧЕНИЯ

ФГБУ «Медицинский радиологический научный центр» Минздрава России, Обнинск

Химиолучевая терапия (ХЛТ) в самостоятельном виде проведена 27 больным раком гортани (Т3-4N0-3M0). Лучевую терапию (ЛТ) осуществляли в режиме гиперфракционирования по схеме 1+1 Гр (с интервалом 4–5 ч), 5 раз в неделю до СОД 60 Гр с 2-недельным перерывом после СОД 30–40 Гр. Курсы полихимиотерапии (ПХТ) проводили одновременно с ЛТ на каждом этапе лечения. Общая 5-летняя выживаемость больных в целом по группе (Т3-4N0-3) составила 44,6 %, для пациентов с категориями Т3N0 — 72,7 %, Т3N1-2 — 42,9 %, Т4N1-2 — 40,0 %, со средней продолжительностью жизни (СПЖ) — 38,1; 50,8; 39,0 и 39,8 мес. соответственно. В течение 5-летнего наблюдения локальный контроль первичной опухоли при Т3 был равен 61 %, Т4 — 25 % ($p = 0,039$) со средним сроком ремиссии 40,6 и 13,5 мес. соответственно. За этот срок регионарный контроль при метастазах (мтс) категории N1 достигал 50 %, со средней продолжительностью времени ремиссии 32,7 мес. У 4 больных из 5 с мтс категории N2 и у всех 3 пациентов с N3 в течение первого года после ХЛТ было диагностировано продолжение роста или рецидив опухоли.

Таким образом, консервативная ХЛТ позволяет получить относительно удовлетворительные 5-летние результаты лечения у больных с категориями опухолей Т3N0-1, тогда как при Т3-Т4N2-3 она остается на низком уровне.

Ключевые слова: рак гортани, лучевая терапия, гипертермия, полихимиотерапия

Лучевая терапия (ЛТ) является частью комбинированного лечения больных с местнораспространенным раком гортани (1–4, 8). В ряде случаев, из-за отказа больного от операции, общесоматических противопоказаний или прорастания опухоли в соседние органы, она применяется в самостоятельном виде. В этой связи для разработки методов, повышающих эффективность лучевого воздействия, все большее вни-

мание уделяется совместному использованию ее с химиотерапией [1–3, 7].

Целью работы являлось изучение эффективности самостоятельного курса ЛТ в режиме гиперфракционирования в комбинации с полихимиотерапией (ПХТ) у больных местнораспространенным раком гортани.

Материалы и методика

Исследование основано на результатах лечения 27 больных местнораспространенным раком гортани с Т3-4N0-3M0, с выраженной регрессией опухоли в процессе лечения или отказавшихся от операции.

Характеристика больных и опухоли по основным прогностическим признакам приведена в табл. 1.

ЛТ осуществляли на гамма-терапевтических установках в режиме гиперфракционирования по схеме 1+1 Гр (с интервалом 4–5 ч), 5 раз в неделю до СОД 60 Гр с 2-недельным перерывом после СОД 30–40 Гр. На 1-ом этапе, при развитии выраженного сливного пленчатого эпителиита, делали 2-недельный перерыв, у 6 (22,2 %) больных после СОД 30 Гр, у 21 (77,8 %) — 40 Гр.

ПХТ проводили одновременно с ЛТ в начале каждого этапа лечения по схеме: винкристин (1,4 мг/м² в 1 день),

Таблица 1

Основные характеристики больных и опухоли

Характеристика	Количество больных, абс. (%)
Всего больных	27 (100 %)
Пол: м/ж	27/0
Средний возраст	49,5 года (25–74 лет)
Распределение по TN:	
Т3 N0	11 (40,7 %)
Т3 N1	4 (14,8 %)
Т3 N2	4 (14,8 %)
Т4 N1	4 (14,8 %)
Т4 N2	1 (3,7 %)
Т4 N3	3 (11,1 %)
Локализация первичной опухоли:	
– срединный вестибулярный отдел	23 (85,2 %)
– срединный подскладочный отдел	4 (14,8 %)
– в том числе с распространением на соседние органы	6 (22,2 %)
Гистология:	
– плоскоклеточный неороговевающий	8 (29,6 %)
– плоскоклеточный ороговевающий	19 (70,4 %)
Форма роста первичной опухоли:	
– эндофитная	4 (14,8 %)
– экзофитная	9 (33,3 %)
– смешанная	14 (51,9 %)
– в том числе с изъязвлением	17 (62,9 %)

цисплатин (20 мг/м² — 2, 3, 4 дни), блеомицетин (10 мг/м² — 5, 6 дни), циклофосфан (200 мг/м² — 7, 8 дни).

Характер и интенсивность развития лучевых реакции слизистой оболочки гортани и кожи изучали по завершении 1-го этапа лечения, непосредственный ответ опухоли — после 2-недельного перерыва, перед 2 этапом лечения. Оценку реакции опухоли проводили по версии RECIST 1.1 (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors Group), предложенной E.A. Eisenhauer, P. Therasse, J. Bogaerts et al. в 2009 году [5].

Отдаленные результаты лечения анализировали по 5-летней общей выживаемости, локальному и регионарному контролю. Расчет кривых выживаемости проводили методом Kaplan-Meier [6]. Статистические различия между кривыми выживаемости оценивали с помощью Log-Rank теста. Статистическую обработку проводили с помощью программы Statistica, версия 6.0 (StatSoft, Inc.).

Результаты

Ранние лучевые реакции на слизистой оболочке гортани после 1 этапа лечения проявились в виде катарального, островкового или сливного пленчатого эпителиита. Катаральный эпителиит развился у 3 (11,1 %) больных, островковый пленчатый эпителиит — у 6 (22,2 %), сливной — у 18 (66,7 %) пациентов. Лучевой эпидермит в виде выраженной эритемы имел место только в 1 (3,7 %) случае.

В целом по группе полный ответ первичной опухоли диагностирован у 16 (59,2 %) пациентов, частичный — у 10 (37,0 %) и у 1 (3,7 %) — стабилизация. При категории Т3 полный ответ выявлен у 13 (68,4 %) пациентов из 19, а с Т4 — у 3 (37,5 %) из 8, в остальных случаях имел место частичный ответ. Продолженный рост новообразования, в течение 6 мес. после лечения, диагностирован у 1 (5,3 %) больного с категорией первичной опухоли Т3 и у 5 (62,5 %) — с Т4. Из 16 больных, имевших исходно мтс в лимфатических узлах, у 4 (25,0 %) диагностировали полный ответ и у 8 (50,0 %) — частичный. При этом из 8 пациентов с регионарными мтс категории N1 объективный ответ получен в 7 (87,5 %) случаях, в том числе полный ответ в 4 (50,0 %), частичный — в 3 (37,5 %). Тогда как из 8 больных с N2 и N3 полный ответ не диагностирован ни в одном случае, частичный — у 5 (62,5 %), у остальных 3 имела место стабилизация или продолжение их роста.

На рис. 1, 2, 3 представлены кривые 5-летней общей выживаемости, локального и регионарного контроля соответственно.

Как видно из рис. 1, общая 5-летняя выживаемость в целом по группе (Т3-4N0-3) была равна 44,6 %, средняя продолжительность жизни (СПЖ) — 38,1 мес. У больных с Т3N0 эти показатели были значительно выше и достигали 72,7 % и 50,8 мес. соответственно. В то время как у больных с Т3N1-2 и Т4N1-2 общая выжи-

ваемость снизилась до 39,8–42,9 %, а СПЖ — до 39,0–39,8 мес. Больные категорий Т4N3 не пережили полугодового срока, СПЖ этих

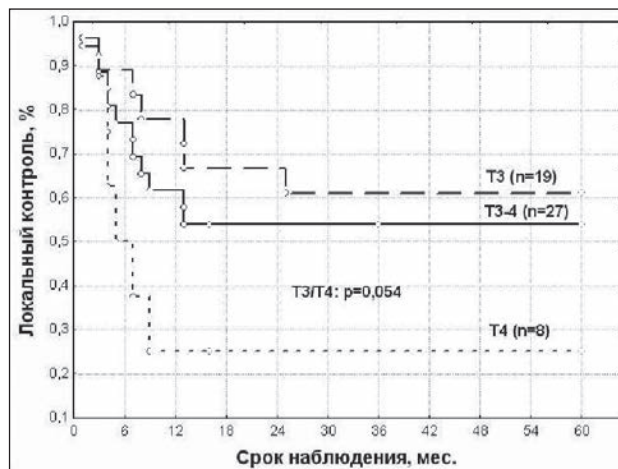


Рис. 1. Общая выживаемость больных в целом по группе (Т3-4N0-3) и в отдельности для категорий Т3N0, Т3N1-2, Т4N1-2 и Т4N3. Обозначения даны на рисунке.

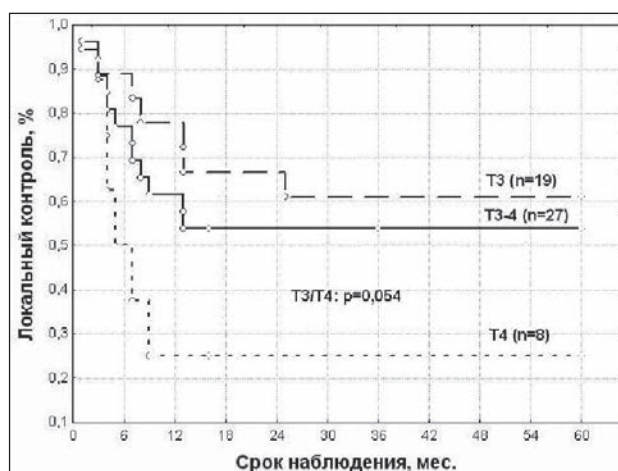


Рис. 2. Локальный контроль у больных в целом по группе (Т3-4) и в отдельности для категорий Т3 и Т4. Обозначения даны на рисунке.

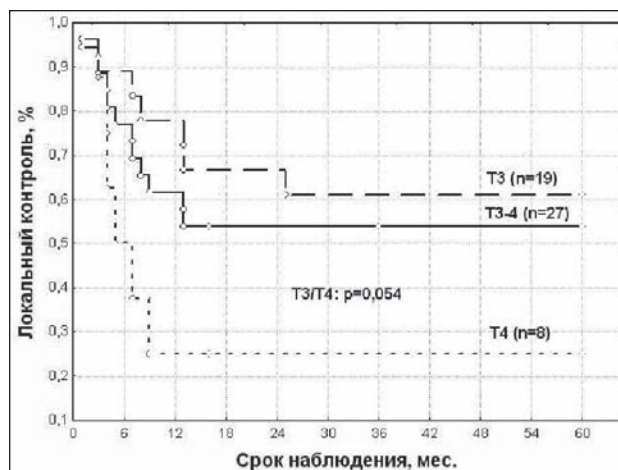


Рис. 3. Регионарный контроль у больных с метастазами категорий N1, N2 и N3. Обозначения даны на рисунке.

пациентов составила 12,3 мес. Из-за небольшой выборки значимые различия имели место только между подгруппами больных с T3N0 и T4N3 ($p = 0,021$). Достоверность различия между двумя подгруппами с T4N1-2 и T4N3 оценена на уровне $p = 0,081$.

Анализ данных по локальному и региональному контролю показал, что отдаленные результаты местного лечения, как и непосредственная реакция опухолей, зависели от объема новообразования. В течение 5-летнего срока наблюдения локальный контроль (рис. 2) для всех больных в целом (T3-4) был равен 50 %, отдельно для пациентов с T3 — 61 %, T4 — 25,0 % ($p = 0,04$). Средний срок ремиссии достигал 32, 40,6 и 13,5 мес. соответственно. Пятилетний регионарный контроль (рис. 3) у больных с мтс категории N1 был равен 50,0 % со средней продолжительностью времени ремиссии 32,7 мес. Из 5 больных у 4 с N2 и у всех 3 пациентов с N3 в течение 1-го года после ХЛТ диагностировано продолжение роста или рецидив мтс. Несмотря на небольшую выборку, значимые различия по региональному контролю выявлены между больными с N1 и N3 ($p = 0,036$) и тенденция к различию — с N2 и N3 ($p = 0,067$).

Поздние лучевые повреждения в виде отека слизистой оболочки гортани и перихондрита развились у 2 (7,4 %) больных и были купированы консервативными методами лечения.

Заключение

Использованная методика химиолучевой терапии позволяет получить относительно удовлетворительные результаты локального и регионарного контроля у больных с T3N0-1, в то время как при T3-4N2-3 эффективность лечения остается на низком уровне.

Системная полихимиотерапия в сочетании с использованной схемой лучевой терапии не приводит к выраженному усилению лучевых реакций и поздних лучевых повреждений.

По нашему мнению, дальнейшее улучшение результатов химиолучевого лечения местнораспространенного рака гортани возможно при использовании дополнительно радио- и/или химиомодифицирующих агентов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Алферов В.С. Органосохраняющее лечение рака гортани // Материалы V Росс. онкол. конф. М., — 2000. — С. 80–81.

2. Андреев В.Г., Мардынский Ю.С. Лучевое и комбинированное лечение рака гортани. М., — 1998. — С. 115.
3. Чижевская С.Ю., Чойнзонов Е.Л. Современные возможности и перспективы комбинированного лечения рака гортани и гортаноглотки // Сиб. онкол. журн. — 2007. — Т. 24. — № 4. — С. 127–132.
4. Cosetti M., Yu G.P., Schantz S.P. Five-year survival rates and time trends of laryngeal cancer in the US population // Arch Otolaryngol. Head Neck Surg. — 2008. — Vol. 134, No. 4. — P. 370–379.
5. Eisenhauer E.A., Therasse P., Bogaerts J. et al. New response evaluation criteria in solid tumours: Revised RECIST guideline (v. 1.1) // Eur. J. of Cancer. — 2009. — Vol. 45. — P. 228–247.
6. Kaplan E.L., Meier P. Nonparametric estimation from incomplete observations // J. Amer. Stat. Ass. — 1958. — Vol. 53. — P. 457–481.
7. Majem M., Mesia R., Mañós M. et al. Does induction chemotherapy still have a role in larynx preservation strategies? The experience of Institut Catala d'Oncologia in stage III larynx carcinoma // Laryngoscope. — 2006 — Vol. 116. — No. 9. — P. 1651–1656.
8. Spriano G., Antognoni P., Sanguineti G. et al. Laryngeal long-term morbidity after supraglottic laryngectomy and postoperative radiation therapy // Am. J. Otolaryngol. — 2000. — Vol. 21. — No. 1. — P. 14–21.

*O.K.Kurpeshev, V.A.Gulidov, V.G.Andreev,
I.A.Pankratov, A.V.Orlova*

THE RESULTS OF CHEMORADIOTHERAPY FOR LOCALLY ADVANCED LARYNGEAL CANCER WITH HYPERFRACTIONATED RADIATION MODE

Medical Radiological Research Center, Obninsk

Single chemoradiotherapy (CRT) was performed in 27 patients with laryngeal cancer (T3-4N0-3M0). Radiotherapy (RT) was carried out in hyperfractionated mode 1+1 Gy (every 4-5 hours), 5 times a week to CFD 60 Gy with a 2-week break after CFD 30-40 Gy. Courses of polychemotherapy (PCT) were performed simultaneously with RT at each stage of treatment. Overall 5-year survival of patients in the whole by the group (T3-4N0-3) was 44.6 %, for patients with T3N0 — 72,7 %, T3N1-2 — 42,9 %, T4N1-2 — 40.0 % with an average life expectancy 38.1; 50.8; 39.0 and 39.8 months respectively. During a 5-year follow-up the local control of the primary tumor at T3 was equal to 61 %, T4 — 25 % with a median remission of 40.6 and 13.5 months respectively. During this period the regional control at metastases N1 was 50 %, with a median remission of 32.7 months. In 4 patients of 5 with N2 and in all 3 patients with N3 during the first year after CRT continued growth or tumor recurrence was diagnosed. Thus, conservative CRT provides relatively satisfactory 5-year outcomes in patients with tumors T3N0-1.

Keywords: cancer, laryngeal cancer, radiation therapy, hyperthermia, chemotherapy

Поступила в редакцию 12.03.2014 г.