

Е.Л. Чойнзонов^{1,2}, С.Ю. Чижевская¹, Л.Н. Балацкая¹

ХИМИОЛУЧЕВАЯ ТЕРАПИЯ В КОМБИНИРОВАННОМ ЛЕЧЕНИИ РАКА ГОРТАНОГЛОТКИ

¹ФГБУ «НИИ онкологии» СО РАМН, Томск,²ГОУ ВПО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Томск

Проведена оценка эффективности комбинированного лечения 62 больных с морфологически верифицированным плоскоклеточным раком гортаноглотки с T2-4N0-2M0 стадией опухолевого процесса. Полная регрессия зарегистрирована в $28,1 \pm 7,9$ % случаев, частичная регрессия — в $50,0 \pm 8,8$ %, стабилизация — в $21,9 \pm 7,3$ %. Общая эффективность лечения составила $78,1 \pm 7,3$ %. Осложнения химиотерапии и лучевые повреждения не превышали I-II степени по критериям CTC-NCIC и шкале RTOG/EORTC, легко купировались, не влияли на сроки проведения дальнейшего лечения и не оказывали существенного воздействия на течение послеоперационного периода. Органосохраняющие операции удалось выполнить в 26 % случаев. Общая 5-летняя выживаемость оказалась равна $65,4 \pm 8,4$ %, безрецидивная 5-летняя выживаемость — $60,6 \pm 8,9$ %. Эффективность восстановления голосовой функции — $73,9 \pm 9,1$ %. Сроки реабилитации составили $21 \pm 8,2$ дня.

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

Злокачественные новообразования гортаноглотки представляют собой одну из самых актуальных и социально-значимых проблем в современной онкологии. В структуре общей заболеваемости злокачественными опухолями рак гортаноглотки составляет от 0,4 до 1,3 % [4, 7, 10, 11]. Для этой локализации характерны скрытое клиническое течение, сложность анатомо-топографического строения, инфильтративный характер роста опухоли, трудности диагностики, позднее обращение пациентов за помощью. Традиционным методом лечения больных местнораспространенным плоскоклеточным раком гортаноглотки остается комбинированный метод, включающий лучевую терапию и оперативное вмешательство в объеме комбинированной ларингэктомии. Часть больных к подобному объему хирургического лечения психологически не готова и нередко отказывается

от операции. Наличие постоянной трахеостомы, отсутствие голосовой и нарушение дыхательной функций значительно снижают качество жизни и социальную адаптацию. Это, в свою очередь, заставляет клиницистов думать о новых подходах к лечению опухолей данной локализации [3, 9]. Только 20,8 % больных с местно-распространенным процессом получают комбинированное лечение, включающее не только хирургический и лучевой компонент, но и противоопухолевую химиотерапию [6]. Химиотерапия в сочетании с лучевой терапией обеспечивает непосредственное противоопухолевое действие, радиосенсибилизирующий эффект, увеличение частоты локального контроля, возможность проведения органосохранного лечения (у значительного числа больных сохраняется орган и его функция, что ведёт к улучшению качества жизни), снижение вероятности развития отдалённых метастазов.

Решение многочисленных проблем лечения рака гортаноглотки во многом создаёт предпосылки и диктует необходимость проведения реабилитационных мероприятий по восстановлению утраченных или ослабленных функций в последующем, а также существенно влияет на улучшение качества жизни. Значительная распространенность рака гортаноглотки, сложность и стойкость нарушенных функций дыхания, речи, глотания, сопровождающихся длительной и, нередко, стойкой утратой трудоспособности, ставят проблему реабилитации и качества жизни больных в ряд важнейших медико-социальных проблем [1, 2, 8, 10, 12].

Все вышеизложенное обосновывает актуальность дальнейших исследований по поиску новых и совершенствованию существующих способов комбинированного лечения данной локализации, оценки его эффективности и качества жизни больных.

Целью настоящей работы является повышение эффективности лечения и улучшение качества жизни больных раком гортаноглотки путём совершенствования метода комбинированной терапии с использованием современных противоопухолевых препаратов и режимов лучевой терапии.

Материалы и методика

Материалом для исследования послужили наблюдения за 62 больными с морфологически верифицированным плоскоклеточным раком гортаноглотки II–IV (T2–4N0–2M0) стадии опухолевого процесса, получивших комбинированное лечение в отделении опухолей головы и шеи ФГБУ «НИИ онкологии» СО РАМН за период с 2006 по 2011 гг. Эффективность лечения изучалась в сравнительном аспекте в двух группах. Пациенты обеих групп были сравнимы по основным клинико-морфологическим параметрам: полу, возрасту, локализации процесса, клинико-анатомической форме опухоли, стадии, морфологическому типу новообразования, что позволило корректно провести сравнительный анализ результатов лечения.

Пациентам основной группы ($n = 32$) проводилось 2 курса неoadъювантной химиотерапии с интервалом 3–4 нед по схеме паклитаксел — 175 мг/м², карбоплатин — АУС — 6, с последующей лучевой терапией в режиме мультифракционирования дозы по 1,3 Гр, 2 раза в день с интервалами в 4 часа. Больным, у которых была достигнута полная регрессия, лучевая терапия продолжалась в аналогичном режиме до СОД = 65–72 изоГр. Пациентам, эффект лечения которых был оценен как частичная регрессия и стабилизация, вторым этапом выполнялось хирургическое вмешательство.

Больным, включенным в группу сравнения ($n = 30$), лечение проводилось по стандартной схеме: лучевая терапия РОД = 2 Гр 5 раз в неделю с оценкой эффекта на СОД = 40 Гр. Полной регрессии в этой группе зарегистрировано не было. Пациентам, эффект лечения которых был оценен как частичная регрессия и стабилизация, выполнялось хирургическое лечение.

Непосредственные результаты в виде объективного ответа опухоли на проведение неoadъювантной химиотерапии и лучевой терапии оценивались с помощью шкалы RECIST. Токсичность противоопухолевой химиотерапии оценивали на основании учета частоты и выраженности побочных реакций и осложнений в соответствии с критериями CTC-NCIC. Степень местных лучевых повреждений нормальных тканей и критических органов определялась согласно существующей шкале лучевых повреждений RTOG/EORTC. На основании комплекса инструментальных исследований, клинических данных, а также лабораторных показателей проведен анализ особенностей течения послеоперационного периода. При комбинированном лечении учитывали частоту послеоперационных осложнений. В работе рассмотрены также вопросы голосовой реабилитации больных, перенесших хирургический этап комбинированного лечения в объеме ларингэктомии и органосохраняющих операций.

Выживаемость больных определялась с помощью динамического (актуриального) метода. Сравнительная оценка эффективности комбинированного лечения больных раком гортаноглотки дана на основании анализа срока и частоты появления рецидивов и метастазов. Для изучения отдаленных результатов произведен расчёт скорректированной выживаемости с использованием интервального метода и построением таблиц дожития.

При статистической обработке полученных результатов использовали критерии Стьюдента, Манна–Уитни, Шапиро–Вилкса, Вилкоксона, односторонний критерий Фишера. Однофакторный дисперсионный анализ (ANOVA, STATISTICA 6.0) проводился для оценки значимости различий групп под влиянием отдельных факторов. Коэффициент ранговой корреляции Спирмена (r) рассчитывали при проведении корреляционного анализа. Прогностическая значимость признаков в отношении общей и безрецидивной выживаемости оценена с использованием программы Survival Analysis, STATISTICA 6.0. Кривые кумулятивной выживаемости строились по методу Каплана–Майера.

Значимость различий в выживаемости между группами оценена по критерию Гехана–Вилкоксона.

Статистическая обработка данных опросников проводилась с помощью специальной методики подсчета результатов, предоставленной для клинического протокольного исследования по международной программе, с помощью пакета программ «Statistica for Windows», версия 6.0 и отвечала требованиям EORTC.

Результаты и обсуждение

В результате проводимого лечения у пациентов основной группы полная регрессия опухоли была достигнута в $28,1 \pm 7,9$ % случаев, частичная регрессия зарегистрирована у $50,0 \pm 8,8$ % больных, стабилизация — у $21,9 \pm 7,3$ % пациентов. Общая эффективность терапии составила $78,1 \pm 7,3$ %. По данным литературы, использование паклитаксела в комбинации с препаратами платины позволяет повысить частоту объективных ответов до 70–80 % [5], что, в целом, согласуется с данными, полученными в нашем исследовании. В группе сравнения полной регрессии достигнуто не было, частичная регрессия составила $33,3 \pm 8,6$ %, стабилизация — $66,7 \pm 8,6$ %, общая эффективность терапии — $33,3 \pm 8,6$ %. Различия между группами статистически значимы ($p = 0,001$).

Нередко химиотерапевтическое лечение сопровождается негативным влиянием на организм больного, выражающимся в развитии тех или иных побочных реакций и осложнений. Основными осложнениями, развившимися после проведения химиотерапии, были алоpecia в 100 % случаев и артралгия/миалгия — в $15,6 \pm 6,4$ %, что связано с фармакологическими особенностями паклитаксела. Тошнота/рвота I–II степени возникли в $6,3 \pm 4,2$ % случаев, аллергические реакции в $3,1 \pm 1,7$ %. При проведении химиотерапии по схеме паклитаксел/карбоплатин выявлен приемлемый профиль токсичности, удовлетворительная переносимость и безопасность. Отсрочки лечения и редукции доз не проводилось. В целом, осложнения, возникающие при проведении химиотерапии с использованием указанной схемы, носили кратковременный, нестойкий характер и достаточно хорошо купировались назначением симптоматической терапии, что согласуется с данными литературы [5].

После проведения курса лучевой терапии в режиме мультифракционирования дозы по 1,3 Гр 2 раза в день с интервалами в 4 часа в $31,3 \pm 8,1$ % случаев зарегистрированы ранние местные лучевые реакции I степени по RTOG/EORTC, в $21,9 \pm 7,3$ % случаев — II степени выраженности.

Применение современных противоопухолевых препаратов и режимов лучевой терапии в $26,1 \pm 9,1$ % случаев позволило выполнить

органосохраняющие операции у больных основной группы. В контрольной группе органосохраняющие операции не выполнялись, так как не было выраженного эффекта от предоперационного курса ЛТ.

Выраженного влияния неoadъювантной химиотерапии и предоперационного курса лучевой терапии в режиме мультифракционирования дозы на течение послеоперационного периода у больных не отмечено; случаев послеоперационной летальности в исследуемых группах также не зарегистрировано.

При изучении структуры и характера послеоперационных осложнений отмечено, что фарингосвищи/фарингостомы встречались

в $9,3 \pm 5,1$ %, заживление вторичным натяжением — в $6,3 \pm 4,2$ %, кровотечение из послеоперационной раны — в $3,1 \pm 1,7$ %.

Таким образом, последовательное применение химио- и лучевой терапии способствовало снижению токсичности проводимого лечения. Выявленные осложнения химиотерапии и лучевые повреждения не превышали I–II степени по критериям CTC-NCIC и шкале RTOG/EORTC, легко купировались и не влияли на сроки проведения дальнейшего лечения, а также не оказывали существенного воздействия на течение послеоперационного периода.

Общая 5-летняя выживаемость в основной группе составила $65,4 \pm 8,4$ %, в группе сравне-

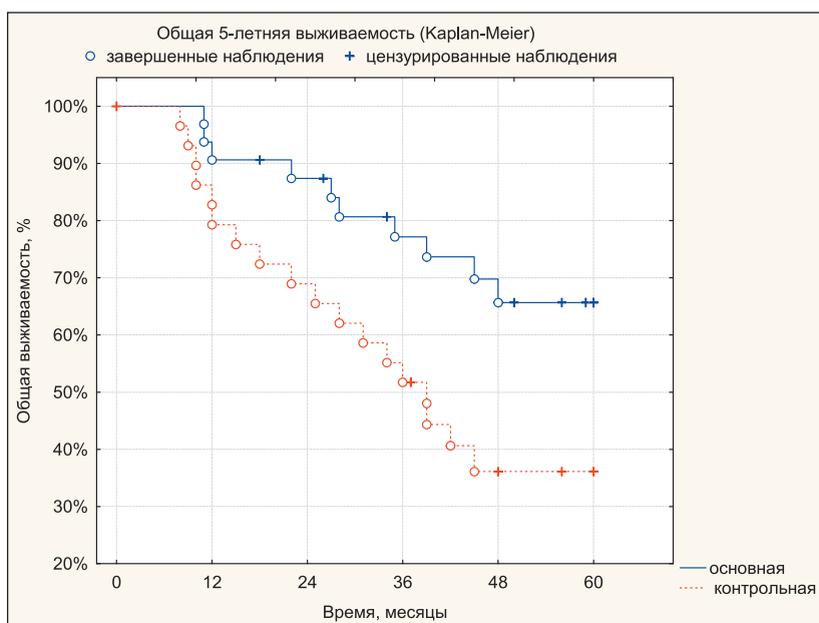


Рис. 1. Кривые общей выживаемости больных раком гортаноглотки ($p < 0,05$)

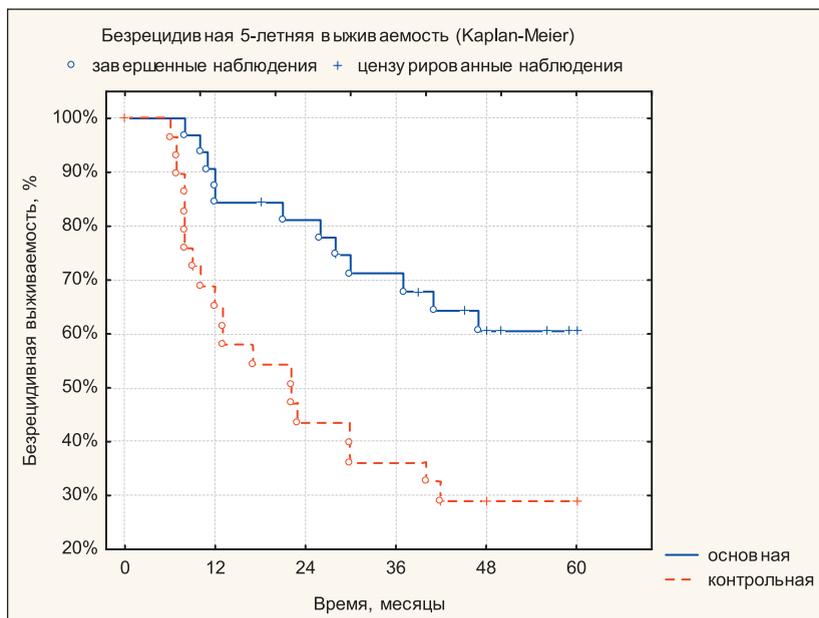


Рис. 2. Кривые безрецидивной выживаемости больных раком гортаноглотки ($p < 0,05$)

ния — $35,8 \pm 9,2$ % ($p < 0,05$) (рис. 1); безрецидивная 5-летняя выживаемость — $60,6 \pm 8,9$ % и $29,3 \pm 8,8$ %, соответственно ($p < 0,05$) (рис. 2).

Одним из наиболее тяжёлых последствий хирургического лечения злокачественных новообразований гортани и гортаноглотки является полная или частичная утрата звучной речи и нарушение дыхательной функции. При этом остро возникает проблема речевого общения пациентов, осложняя и ограничивая их возможности в социальном, трудовом и профессиональном плане. Эффективность логовосстановительной терапии во многом зависит не только от объёма и техники выполнения хирургического вмешательства, но и от психотерапевтической подготовки пациента, формирования у него активной установки на специальные занятия, которые позволяют выработать новый механизм фонации. Потеря звучной речи после ларингэктомии особенно сильно отражается на психике пациентов, а также на возможности исполнения прежней работы и контактирования в обществе. В процессе исследования удалось выявить такую закономерность, что ведущим показателем социальной адаптации служит именно звучная речь, благодаря которой больной может возвратиться к прежнему социальному статусу.

Эффективность восстановления голосовой функции, по полученным данным, составила $73,9 \pm 9,1$ % в сроки $21 \pm 8,2$ дней.

Таким образом, больным раком гортаноглотки со стадиями T2–4N0–2M0 показана неoadъювантная химиотерапия по схеме паклитаксел/карбоплатин с последующей лучевой терапией в режиме мультифракционирования дозы по радикальной программе при полной резорбции опухоли. В случае достижения частичной регрессии или стабилизации процесса следующим этапом комбинированного лечения необходимо выполнение радикального хирургического вмешательства.

ЛИТЕРАТУРА

1. Балацкая Л.Н., Чойнзонов Е.Л. Качество жизни онкологических больных как критерий оценки эффективности лечения и реабилитации // Сиб. вестник психиатрии и наркологии. — 2008. — № 3. — С. 36–37.
2. Бондаренко В.П., Квасов А.Н., Конев А.А. и др. Программные средства комплекса исследования речевого сигнала при злокачественных заболеваниях гортани // Мед. техника. — 2009. — № 4. — С. 33–37.
3. Ваккер А.В. Комбинированное лечение рака гортани // Медицинские новости: научно-практический информационно-аналитический журнал для врачей и руководителей здравоохранения / учредители: УП ЮПОКОМ, Республиканская научная медицинская библиотека, Редакция журнала «Здравоохранение». — 2006. — № 10. — С. 90–92.
4. Давыдов М.И., Аксель Е.М. Статистика злокачественных новообразований в России и странах СНГ

в 2007 г. // Вестн. Российского онкологического научного центра им. Н.Н. Блохина РАМН. — Т. 20. — № 3 (прил. 1). — 2009. — С. 158.

5. Переводчикова Н.И. Руководство по химиотерапии опухолевых заболеваний. — 3-е изд., доп. и пер. — М.: Практическая медицина, 2011. — С. 512.
6. Подвязников С.О., Бяхов М.Ю. Опыт применения таксола в химиотерапии плоскоклеточного рака головы и шеи // Современ. онкол. — 2004. — Т. 4. — № 3. — С. 15–18.
7. Решетов И.В., Чиссов В.И., Трофимов Е.И. Рак гортаноглотки. — М. — 2005. — С. 300.
8. Способ восстановления звучной речи у больных после полного удаления гортани с бесканюльной трахеостомой (авт. Балацкая Л.Н., Кицманюк З.Д., Мухамедов М.Р., Чижевская С.Ю., Кобзева Е.В.). Патент на изобретение RU 2202383 17.04.2000.
9. Трофимов Е.И., Сивкович О.О., Фуки Е.М., Губеев Р.И. Химиотерапия в функционально-щадящем лечении рака гортаноглотки // IV Международный конгресс «Опухоли головы и шеи». «Байкал-2011». — Онкохирургия, 2011. — С. 31.
10. Чойнзонов Е.Л., Балацкая Л.Н. Качество жизни онкологических больных // Томск: Изд-во «Печатная мануфактура», 2011. — С. 152.
11. Boyle P., Levin B. World cancer report 2008. — Lyon : International Agency for Research on Cancer. — 2008. — P. 511.
12. Woodard T.D., Oplatek A., Petruzzelli G.J. Life After Total Laryngectomy. A Measure of Long-term Survival, Function, and Quality of Life // Arch Otolaryngol Head Neck Surg. — 2007. — Vol. 133. — P. 526–532.

*E.L. Choinzonov^{1,2}, S.Yu. Chizhevskaya¹,
L.N. Balatskaya¹*

CHEMORADIOTHERAPY IN COMBINED TREATMENT FOR LARYNGOPHARYNX CANCER

¹Research Institute of Oncology, Siberian Branch of the Russian Academy of Medical Sciences,
²Siberian State Medical University, Tomsk

The study included 62 patients with morphologically verified squamous cell carcinoma of laryngopharynx, stages T2-4N0-2M0. As a result of the treatment complete regression was recorded in $28,1 \pm 7,9$ % of cases, partial regression — in $50,0 \pm 8,8$ % of patients, and stabilization — in $21,9 \pm 7,3$ % of cases. The total efficiency of therapy made up $78,1 \pm 7,3$ %. Chemotherapy complications and radiation injuries did not exceed I-II grade by CTC-NCIC criteria and PTOG/EORTC scale, were easily stopped, did not affect the time periods of further treatment and had no considerable influence on the postoperative period. Conservative surgery was performed in 26 % of cases. The total 5-year survival rate made up $65,4 \pm 8,4$ %, relapse-free 5-year survival rate — $60,6 \pm 8,9$ %. The efficiency of the vocal function rehabilitation made up $73,9 \pm 9,1$ %. Rehabilitation time was $21 \pm 8,2$ days.

Key words: laryngopharynx cancer, combined treatment, neoadjuvant chemotherapy, rehabilitation

Поступила в редакцию 16.06.2014 г.