

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

СРАВНИТЕЛЬНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ КОНСЕРВАТИВНОЙ ХИМИОЛУЧЕВОЙ И ТЕРМОХИМИОЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИИ МЕСТНОРАСПРОСТРАНЕННОГО РАКА ГОРТАНИ

ФГБУ «Медицинский радиологический научный центр» Минздрава России, Обнинск

Проанализированы результаты лечения 58 больных раком гортани с T3-4N0-3M0. Химиолучевую терапию (ХЛТ) получили 27, термохимиолучевую (ТХЛТ)—31 пациент. Лучевую терапию (ЛТ) проводили в режиме гиперфракционирования (1 Гр + 1 Гр с интервалом 4-5 ч) 5 раз в неделю до СОД 52-60 Гр с 2-недельным перерывом после СОД 30-40 Гр. Локальную гипертермию (ЛГТ) осуществляли 2 раза в неделю перед 2-ой фракцией ЛТ в количестве 3-6 сеансов. Первый цикл полихимиотерапии назначали в начале ЛТ, второй—после перерыва. Различия между группами по непосредственной реакции опухоли и 5-летней общей выживаемости сводилось к тенденции. Локальный контроль при категории первичной опухоли T3 после ХЛТ равнялся 58%, после ТХЛТ—88% ($p=0,036$), при T4—72% и 25% ($p=0,028$) соответственно. Поздние лучевые повреждения гортани в виде отека слизистой оболочки и перихондрита после ХЛТ диагностированы у 2 (7%) больных, после ТХЛТ—у 3 (10%). Таким образом, ТХЛТ местнораспространенного рака гортани позволяет получить более высокую общую выживаемость и локальный контроль по сравнению с ХЛТ и не приводит к значимому повышению частоты развития перихондритов.

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

Основным методом лечения местнораспространенного рака гортани является оперативное с пред- или послеоперационным облучением. Такой подход позволяет достичь 5-летней безрецидивной выживаемости у 60-83% пациентов [1, 8]. Вместе с тем, неоперабельным или отказавшимся от операции больным необходимо проводить ЛТ по радикальной программе. Результаты лечения при этом методе остаются ниже, чем при комбинированном, и 5-летний локальный контроль не превышает 60% [2, 3, 5, 10].

В этой связи актуальной является разработка методов, повышающих эффективность консервативной ЛТ у больных раком гортани. Одним из таких подходов является комбинация ЛТ с химиотерапией или другими радио- и химио-

модифицирующими агентами, которая показала свою эффективность при ряде других локализаций злокачественных опухолей [2, 7, 9].

Целью работы являлось изучение сравнительной эффективности радикального курса химиолучевой и термохимиолучевой терапии больных местнораспространенным раком гортани.

Материал и методика

Исследование основывается на результатах лечения 58 больных местно-распространенным раком гортани (T3-4N0-3M0), из которых 27 пациентам проведена химиолучевая (ХЛТ), 31—термохимиолучевая терапия (ТХЛТ). Причиной проведения консервативной терапии являлся выраженный объективный ответ опухоли на начальном этапе лечения, противопоказания к хирургическому лечению или отказ больного от операции.

Характеристика больных и опухоли представлены в табл. 1.

Больные обеих групп по основным прогностическим признакам опухоли были близки друг к другу. Различия заключались в суммарной очаговой дозе ЛТ. В группе с ХЛТ все больные получили ЛТ в СОД равной 60 Гр, тогда как с ТХЛТ такая доза была подведена только 9 (29,1%) пациентам, остальным 22 (70,9%)—52 Гр, средняя СОД в этой группе была ниже и составила 54,3 Гр.

Лучевую терапию (ЛТ) осуществляли в 2 этапа в режиме гиперфракционирования по схеме «1 Гр + 1 Гр» (с интервалом 4-5 ч) 5 раз в неделю. На 1-ом этапе СОД доводили до 30-40 Гр, на 2-ом этапе, после 2-недельного перерыва,—до 52-60 Гр.

ЛГТ осуществляли ёмкостным методом на установке «Супертерм ЭП-40» (40,68 МГц) 2 раза в нед. перед второй дневной фракцией ЛТ. В день гипертермии вторая дневная фракция ЛТ составляла 3 Гр, т.е. облучение проводили по схеме «1 Гр + 3 Гр». За курс ТХЛТ больные получали от 3 до 6 сеансов ЛГТ. Температуру в опухоли контролировали с помощью многоканальной опволоконной системы термометрии. Датчик температуры вводили в опухоль между подъязычной костью и двугранным краем щитовидного хряща после инфильтративной анестезии 0,5% раствором новокаина. В зависимости от конфигурации и объема тканей шеи, а также общего состояния больного уровень температуры в опухоли колебался от 41,3 до 43,8 °С, продолжительность сеанса—от 40 мин до 70 мин.

Полихимиотерапию (ПХТ) назначали в начале каждого этапа лечения по схеме: винкристин (1,4 мг/м² в 1 день), цисплатин (20 мг/м²—2, 3, 4 дни), блеомицетин (10 мг/м²—5, 6 дни), циклофосфан (200 мг/м²—7, 8 дни).

Ранние лучевые реакции нормальных тканей оценивали перед вторым этапом лечения.

Объективный ответ опухоли изучали через 4-6 нед. после полного курса лечения с использованием критерия RECIST 1.1 [4]. Отдаленные результаты лечения оценивали по 5-летней общей выживаемости, локальному и реги-

Таблица 1. Характеристика больных, опухоли и методик лечения

Характеристика	ХЛТ, абс. (%)	ТХЛТ, абс. (%)
Кол-во больных, абс. (%)	27 (100 %)	31 (100,0)
Пол: м/ж	30 (96,8)/1(3,2)	27(100,0)/0
Средний возраст (диапазон), год	49,5 (25-74)	54,5 (38-71)
Распределение по категории TN:		
T3 N0	11 (40,7 %)	19 (61,3)
T3 N1	4 (14,8 %)	-
T3 N2	4 (14,8 %)	-
T3N3	-	2 (6,5)
T4 N1	4 (14,8 %)	3 (9,7)
T4 N2	1 (3,7 %)	4 (12,9)
T4 N3	3 (11,1 %)	3 (9,7)
Локализация первичной опухоли:		
- срединный вестибулярный отдел	23 (85,2 %)	28 (90,3)
- срединный подскладочный отдел	4 (14,8 %)	3 (9,7)
Гистология:		
- плоскоклеточный неороговевающий	8 (29,6 %)	13 (41,9)
- плоскоклеточный ороговевающий	19 (70,4 %)	18 (57,9)
Форма роста первичной опухоли:		
- эндофитная	4 (14,8 %)	3 (9,7%)
- экзофитная	9 (33,3 %)	10 (32,3%)
- смешанная	14 (51,9 %)	18 (58%)
- в том числе с изъязвлением	17 (62,9 %)	24 (77,4)
Суммарная очаговая доза ЛТ (Гр):		
52	-	22 (70,9%)
60	27	9 (29,1%)
Количество сеансов локальной гипертермии:		
3	-	9 (29,0)
4	-	12 (38,7)
5	-	8 (25,8)
6	-	2 (6,5)

онарному контролю. Учитывая, что уровень оцениваемых критериев в наблюдаемые сроки был выше 50%, вместо медианы рассчитывали среднюю продолжительность времени их проявления. Расчет кривых выживаемости проводили методом Kaplan-Meier [6].

Результаты и обсуждение

Характер течения лучевых реакций нормальных тканей в обеих группах был одинаков и различался только частотой проявления отдельных ее видов. После ХЛТ у 26 (96%) больных на коже наблюдали эритему средней интенсивности, у 1 (4%)—выраженную, в то время как в группе с ТХЛТ у 14 (45%) пациентов имела место выраженная эритема, у 17 (55%)—сухой эпидермит. Таким образом, после ТХЛТ интенсивность лучевых реакций кожи была более выраженной и проявилась развитием сухого эпидермита, который отсутствовал при ХЛТ ($p<0,05$). Частота проявления отдельных видов лучевых реакций на слизистой оболочке гортани в обеих группах значимо не различалась. У больных после ХЛТ на слизистой оболочке гортани в 3 (11%) случаях развился катаральный, в 6 (22%)—островковый пленчатый, в 18 (67%)—сливной пленчатый эпителиит. После ТХЛТ у 8 (26%) больных наблюдали островковый пленчатый эпителиит, у 23 (74%)—сливной.

Непосредственные результаты лечения как первичной опухоли, так и метастазов (мтс), зависели от распространенности опухолевого процесса. В группе с ХЛТ полный ответ (ПО) пер-

вичной опухоли был диагностирован у 16 (59%) больных, частичный (ЧО)—у 10 (37%), у 1 (4%) пациента наблюдали стабилизацию. После ТХЛТ у 16 (52%) пациентов был выявлен ПО, у 14 (45%)—ЧО и у 1 (3%)—продолжение роста. При анализе непосредственных эффектов первичной опухоли отдельно по категориям Т значимых различий между группами также не было выявлено. Полный ответ опухоли при стадии Т3 после ТХЛТ выявлен у 11 (58%) из 19 больных, после ХЛТ—у 13 (68%) из 19 ($p=0,369$), при Т4—у 5 (42%) из 12 и у 3 (38%) из 8 соответственно. Частичный ответ опухоли с категорией Т3 после ТХЛТ диагностирован в 8 (42%), при Т4—в 6 (50%) случаях, после ХЛТ—у 6 (32%) и 5 (63%) пациентов соответственно. Во всех случаях продолжение роста первичной опухоли имело место при категории Т4. Полученные данные свидетельствовали об отсутствии значимых различий между группами больных по непосредственным реакциям первичной опухоли, оцененным через 4-6 нед. после лечения. Однако, в последующие сроки наблюдения, в течение 3-6 мес. у 6 больных после ХЛТ наблюдали продолженный рост опухоли: у 1—с Т3, и у 5—с Т4.

В обеих группах со стороны регионарных мтс ПО диагностирован только при категории мтс N1 и N2. В группе с ХЛТ полный ответ мтс при N1-2 выявлен у 4 (31%) из 13 пациентов, с ТХЛТ—у 4 (57%) из 7. В группе N3 после ХЛТ ни у одного из 3 больных объективно-

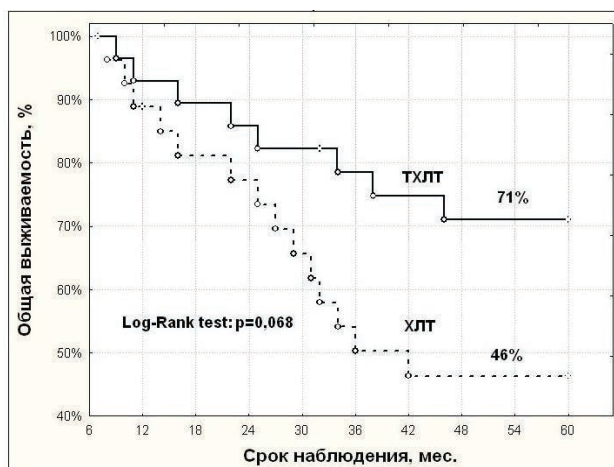


Рис. 1. Общая выживаемость больных, подвергшихся лечению

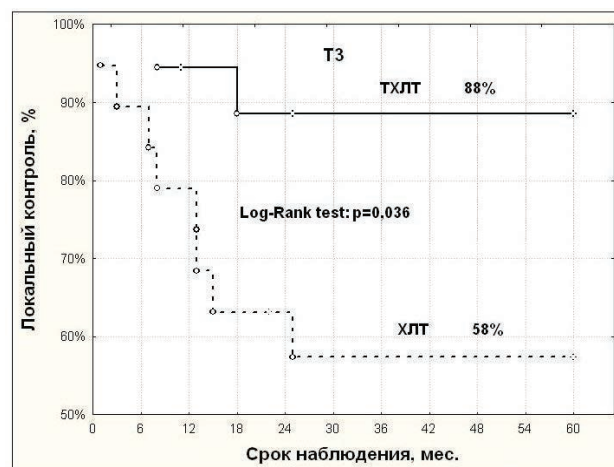


Рис. 2. Локальный контроль у больных с категорией первичной опухоли Т3

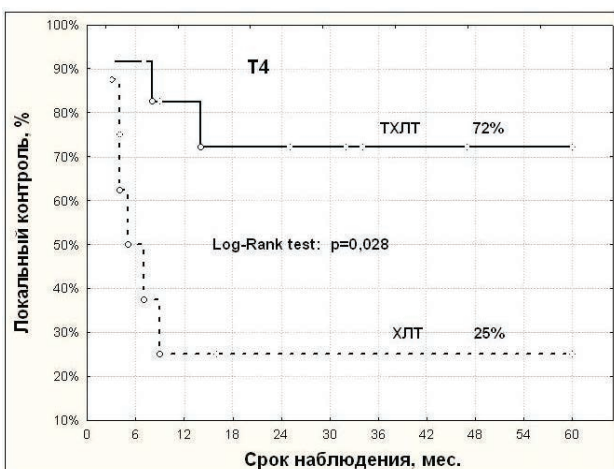


Рис. 3. Локальный контроль у больных с категорией первичной опухоли Т4

го ответа (ПО или ЧО) получено не было, тогда как в группе с ТХЛТ у 3 пациентов из 5 наблюдали ЧО. Таким образом, объективный ответ со стороны регионарных мтс после ХЛТ имел место у 4 (25%) больных из 16, после ТХЛТ — у 7 (58%) из 12. Эти данные свидетельствуют, что ТХЛТ по сравнению с ХЛТ оказывает выраженный непосредственный эффект на регионарные мтс, хотя из-за малой выборки различие оценено на уровне тенденции ($p=0,081$).

На рис. 1, 2 и 3 представлены кривые 5-летней общей выживаемости и локального контроля для больных с категорией первичной опухоли Т3 и Т4 в отдельности.

Общая 5-летняя выживаемость для всех больных в целом (Т3-4N0-3) в группе с ХЛТ составила 46%, СПЖ — 40 мес, ТХЛТ — 71% ($p=0,064$) и 47 мес, соответственно (рис. 1). Имеющийся объем выборки позволил сравнить две методики лечения по отдельным подгруппам у больных с Т3N0 и Т4N1-3. Общая выживаемость пациентов с Т3N0, подвергшихся ХЛТ, равнялась 82%, СПЖ — 54 мес, ТХЛТ — 88% и 58 мес, соответственно. Эти показатели при Т4N1-3 после ХЛТ снизились до 30% и 31 мес, после ТХЛТ — до 49% и 31 мес, соответственно. Значимых различий по общей выживаемости между сравниваемыми подгруппами не выявлено, что объясняется в основном малой выборкой.

Эффективность использованных методик лечения, оцениваемая по частоте 5-летнего локального контроля, зависела от объема первичной опухоли, и эта зависимость особенно была выражена в группе с ХЛТ у больных с категорией первичной опухоли Т3 (рис. 2)

Этот показатель после ТХЛТ составил 88%, ХЛТ — 58% ($p=0,036$), с СПЖ, равной 44 и 30 мес, соответственно. В то же время, у больных со стадией Т4 (рис. 3) 5-летний локальный контроль составил 72 и 25% ($p=0,028$), СПЖ — 26 и 14 мес, соответственно.

В группе больных, подвергшихся ТХЛТ, просматривалась тенденция к зависимости частоты неудач локального контроля от СОД лучевой терапии и числа сеансов гипертермии. Из 5 больных с неудачами локального контроля четверо получили 3-4 сеанса гипертермии и СОД ЛТ в 52 Гр.

Регионарный контроль в обеих группах зависел от объема мтс, с преобладанием эффективности лечения после ТХЛТ. В течение 5 лет после ХЛТ без рецидива мтс прожили 4 пациента из 8 с категорией N1, с N2 — 1 из 4. У всех 3 больных с N3 в течение 1-го года после лечения диагностированы продолжение роста или рецидив с медианой регионарного контроля и СПЖ, равной 4 и 5 мес, соответственно. В то время как после ТХЛТ из 3 больных с регионарными

ми метастазами категории N1 5-летний срок пережили 2 из 3, с N2—2 из 4. У всех 5 пациентов с N3 продолжение роста или рецидив диагностирован в течение 14 мес. после лечения с медианой регионарного контроля 9 мес. и СПЖ—9 мес. Следует отметить, что в этой группе у 1 больного с исходной N0 через два года после лечения появился метастаз в лимфоузлы шеи.

Поздние лучевые повреждения (ПЛП) гортани в виде отека слизистой оболочки и перихондрита после ХЛТ диагностированы у 2 (7%) больных, после ТХЛТ—у 3 (10%) и еще у одного больного выявлен только поздний отек. Все они были купированы консервативными методами лечения. ПЛП в группе с ТХЛТ наблюдали в основном при уровне нагрева опухоли выше 42,5°C. У 3 пациентов температура в опухоли колебалась от 43° до 43,8°C, у 1—в пределах 41,8-42,6°C (в 5 сеансах ГТ). Была также установлена тенденция к повышению частоты ПЛП с увеличением количества сеансов гипертермии, но не СОД ЛТ. При этом из числа больных, подвергшихся 3-4 сеансам ГТ, частота развития ПЛП составила 5%, при 5-6 сеансах—30%. При СОД лучевой терапии, равной 52 Гр и 60 Гр, частота развития ПЛП существенно не различалась и равнялась 14% и 11% соответственно. Низкую частоту ПЛП при СОД 60 Гр, по всей видимости, можно объяснить относительно невысоким уровнем температуры в опухоли.

Заключение

Изучена сравнительная эффективность консервативной химиолучевой и термохимиолучевой терапии больных местнораспространенным раком гортани. Обе методики позволяют получить достаточно высокие 5-летние результаты лечения. В то же время, ТХЛТ, по сравнению с ХЛТ, является более эффективной (прежде всего, при T3) и не приводит к значимому повышению частоты и выраженности поздних лучевых повреждений.

С целью дальнейшего улучшения результатов термохимиолучевой терапии рака гортани, а именно уменьшения выраженности и частоты развития поздних лучевых повреждений, необходимо снижение уровня нагрева (не выше 43 °C). Возможно также и увеличение интервала между сеансами гипертермии с целью более полного восстановления нормальных тканей после термохимиолучевого воздействия. При невозможности проведения более 4 сеансов локальной гипертермии лучевую терапию необходимо проводить при СОД не менее чем 60 Гр. Для повышения эффективности лечения регио-

нарных метастазов необходимо отдельное нагревание соответствующей зоны с целью достижения оптимальной температуры.

ЛИТЕРАТУРА

1. Алферов В.С. Органосохраняющее лечение рака гортани // Мат. V Росс. онкол. конф.—2000.—С. 80-81.
2. Андреев В.Г., Мардынский Ю.С. Лучевое и комбинированное лечение рака гортани. М.—1998.—115 с.
3. 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.
4. 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.
5. Francis D.O., Yueh B., Weymuller E.A.Jr., Merati A.L. Impact of surveillance on survival after laryngeal cancer in the medicare population // Laryngoscope.—2009.—Vol. 119, No. 12.—P. 2337-2344.
6. Kaplan E.L., Meier P. Nonparametric estimation from incomplete observations // J. Amer. Stat. Ass.—1958.—Vol. 53.—P. 457-481.
7. Kaur P., Hurwitz M.D., Krishnan S., Asea A. Combined Hyperthermia and Radiotherapy for the Treatment of Cancer // Cancers.—2011.—No. 3.—P. 3799-3823
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.
9. Van Der Zee J., Vujaskovic Z., Kondo M., Sugahara T. Part I. Clinical Hyperthermia. The Kadota Fund International Forum 2004—Clinical group consensus // Int. J. Hypertherm.—2008.—Vol. 24.—No. 2.—P. 111-122.
10. Zhang H., Travis L.B., Chen R., Hyrien O., Milano M.T., Newlands S.D., Chen Y. Impact of radiotherapy on laryngeal cancer survival: a population-based study of 13,808 US patients // Cancer.—2012.—Vol. 118.—No. 5.—P. 1276-1287.

Поступила в редакцию 02.07.2014 г.

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

Comparative results of conservative chemoradiotherapy and thermochemoradiotherapy for locally advanced laryngeal cancer

Medical Radiological Research Center
Obninsk

There were analyzed results of treatment of 58 patients with laryngeal cancer T3-4N0-3M0. Chemoradiotherapy (CRT) was carried out in 27 patients, thermochemoradiotherapy (TCRT)—in 31 patients. Radiotherapy (RT) was performed in hyperfractionated mode (1 Gy + 1 Gy with an interval of 4-5 hours) 5 times a week to CTD 52-60 Gy with a 2-week break after CTD 30-40 Gy. Local hyperthermia (LHT) was carried out 2 times a week before the second fraction of RT in an amount of 3-6 sessions. The first cycle of polychemotherapy

was administered at the beginning of RT and the second one—after the break. The local control under the primary tumor category T3 after CRT was equal to 58% and after TCRT—88%, at T4—72% and 25%, respectively. Late radiation damage of the larynx in the form of mucosal edema and perichondritis after CRT was in 2 patients (7%) and after TCRT—in 3 patients (10%). Thus, TCRT for locally advanced laryngeal cancer allows obtaining a higher overall survival and a local control as compared to CRT and does not lead to a significant increase of frequency of perichondritis.

Key words: laryngeal cancer, radiotherapy, hypothermia, polychemotherapy