

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

Сравнительные результаты предоперационной химиолучевой и термoxимиолучевой терапии местнораспространенного рака гортани

Медицинский радиологический научный центр имени А. Ф. Цыба – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский радиологический центр» Минздрава России, Обнинск

Исследование основывается на результатах лечения 60 больных с местнораспространенным раком гортани (Т3-4N0-3M0), подвергшихся комбинированному воздействию: 31 – предоперационной химиолучевой (ХЛТ), 29 – термoxимиолучевой терапией (ТХЛТ). Лучевую терапию (ЛТ) осуществляли в режиме гиперфракционирования: «1 Гр + 1 Гр» (с интервалом 4-5 ч) 5 раз в неделю до СОД 30-40 Гр. Локальную гипертермию (ЛГТ) проводили 2 раза в неделю перед 2-ой фракцией ЛТ, в количестве 3-4 сеансов. Восьмидневные курсы полихимиотерапии (ПХТ) назначали в начале курса ЛТ 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). Оперативное лечение осуществляли через 2,5-3 нед. после завершения ЛТ. ЛГТ усиливала интенсивность течения лучевых реакций на слизистой оболочке гортани, но значимо не влияла на заживление послеоперационных ран. ТХЛТ, по сравнению с ХЛТ, повышала локальную безрецидивную выживаемость от 75 до 93% (p=0,07), регионарную, для группы больных с N1-3 – от 33 до 70%, N1-2 – от 40 до 78% (p=0,1), локо-регионарную – от 67 до 87% (p=0,04).

Результаты исследования свидетельствуют о необходимости дальнейших исследований по применению ТХЛТ при комбинированном лечении больных местнораспространенным раком гортани.

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

Актуальность проблемы

Удельный вес больных с III-IV стадиями рака гортани в России остается высоким. В 2014 году он составил 61,9%, и смертность в течение 1-года после установления диагноза достигла 23,9% [2]. Это обстоятельство диктует необходимость разработки высокоэффективных методов лечения пациентов с местнораспространенным

раком гортани. Общепринятым методом лечения данной группы больных является комбинированный, включающий кроме хирургического вмешательства, пред- или послеоперационную лучевую- и/или химиотерапию (ХТ). Однако, несмотря на совершенство техники оперативных вмешательств и применение дополнительных методов лечения (ЛТ, ХТ), 5-летняя безрецидивная выживаемость остается невысокой, в пределах 60-83%, т. е. у 17-40% больных имеют место локальные или регионарные рецидивы [1,6,13,14,19,20].

В последние годы определенные успехи в онкологии достигнуты при применении гипертермического воздействия в комбинации с лучевой или химиолучевой терапией [7,10,17,20]. Использование этого метода, по предварительным данным, позволяет улучшить результаты лечения и больных раком гортани [3,4,5,11,12,18]. Механизм усиления противоопухолевого эффекта при термoxимиолучевой терапии связан с особенностью взаимодействия используемых агентов – химиопрепараты кроме цитотоксичности обладают радио- и термосенсибилизирующим, гипертермия – радио- и химиосенсибилизирующим действиями [7,10,21]. Кроме того, гипертермия нивелирует множественную лекарственную устойчивость опухолевых клеток [8,9]. По этой причине представляется важным изучение вклада гипертермии в результаты комбинированного лечения больных местнораспространенным раком гортани.

Целью работы являлось изучение сравнительной эффективности предоперационной химиолучевой и термoxимиолучевой терапии больных местнораспространенным раком гортани.

Материалы и методы

Исследование основывается на результатах лечения 60 больных с плоскоклеточным местнораспространенным раком гортани (Т3-4N0-3M0), из которых 31 был проведен предоперационный курс ХЛТ (контрольная группа), 29 – ТХЛТ (исследуемая группа).

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

Таблица 1.

Характеристика больных, опухоли и методик лечения

Характеристика	ХЛТ, абс. (%)	ТХЛТ, абс. (%)
Кол-во больных, абс. (%)	31 (100)	29 (100)
Пол: М Ж	29 (93,5) 2 (6,5)	28 (96,5) 1 (3,5)
Средний возраст (диапазон), год	61 (45-77)	52 (34-70)
Распределение по категории TN:		
T3 N0	19 (61,3)	16 (55,2)
T3 N1	4 (12,9)	3 (10,3)
T3 N2	1 (3,2)	2 (6,9)
T3 N2	2 (6,4)	3 (10,3)
T4 N0	1 (3,2)	1 (3,5)
T4 N1	2 (6,4)	3 (10,3)
T4 N2	2 (6,4)	1 (3,5)
T4 N3		
Локализация первичной опухоли:		
- срединный вестибулярный отдел	26 (83,9)	27 (96,5)
- срединный подскладочный отдел	5 (16,1)	1 (3,5)
Гистология:		
- плоскоклеточный неороговевающий	8 (25,8)	6 (20,7)
- плоскоклеточный ороговевающий	23 (74,2)	23 (79,3)
Форма роста первичной опухоли:		
- эндофитная	4 (12,9)	4 (13,8)
- экзофитная	10 (32,3)	10 (34,5)
- смешанная	17 (54,8)	15 (51,7)
- в том числе с изъязвлением	15 (48,4)	24 (82,8)
Суммарная очаговая доза ЛТ:		
30 Гр	11 (35,5)	2 (6,9)
32 Гр	-	27 (93,1)
38 Гр	1 (3,2)	-
40 Гр	19 (61,3)	-
Средняя СОД в группах, Гр	36,4	31,9
Количество сеансов ГТ:		
3	-	2 (6,9)
4	-	27 (93,1)

Больные в группах различались по форме роста, частоте изъязвления опухоли и СОД ЛТ. В группе с ТХЛТ значимо преобладали опухоли с эндофитным ростом и изъязвлениями, т. е. с прогностически неблагоприятными признаками злокачественного новообразования. Предоперационную ЛТ (1 этап) проводили по схеме «1 Гр + 1 Гр» (с интервалом 4-5 ч) 5 раз в неделю. В контрольной группе СОД ЛТ колебалась от 30 до 40 Гр (в среднем 36,4 Гр), исследуемой – 30-32 Гр (в среднем 31,9 Гр). Оперативное лечение (2 этап) проводили через 2,5-3 недели после завершения ЛТ. ЛГТ осуществляли ёмкостным методом на установке «Супертерм ЭП-40» (40,68 МГц) 2 раза в неделю в количестве 3-4 сеансов. В этот день ЛТ реализовывали по схеме «1 Гр + 3 Гр» и ЛГТ проводили перед второй дневной фракцией облучения, то есть перед дозой 3 Гр. Температуру в опухоли контролировали с помощью многоканальной оптоволоконной системы термометрии. Датчик температуры вводили в опухоль между подъязычной костью и двугранным краем щитовидного хряща после инфилтративной 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 проводили в начале 1-го этапа лечения по схеме: винкристин (1,4 мг/м² в 1 день), цисплатин (20 мг/м² 2, 3, 4 дни), блеомицин (10 мг/м² 5, 6 дни), циклофосфан (200 мг/м² 7, 8 дни).

На втором этапе лечения, через 2,5–3 недели после завершения предоперационного лечения, выполняли оперативные вмешательства на гортани и регионарных лимфоузлах. Четверем больным в контрольной группе лимфодиссекцию регионарных метастазов не проводили.

Интенсивность развития лучевых реакций нормальных тканей гортани, общетоксический эффект ПХТ изучали в процессе и после завершения неoadьювантной терапии. Непосредственный ответ опухоли оценивали перед 2-м этапом лечения по критерию RECIST 1.1 [15]. Отдаленные результаты изучали по 5-летней общей, локальной, регионарной и локо-регионарной безрецидивной выживаемости. В анализ регионарной и локо-регионарной безрецидивной выживаемости не были включены 4 больных контрольной группы, не подвергшихся лимфодиссекции. Расчет кривых выживаемости проводили методом Kaplan-Meier [16], различия в кривых выживаемости оценивали по Log-Rank критерию.

Результаты и обсуждение

Лучевые реакции кожи в обеих группах ограничились развитием эритемы средней и выраженной степени. В группе пациентов с ХЛТ лучевые реакции на слизистой оболочке гортани у 2 (6%) больных проявились выраженным катаральным эпителиитом, у 13 (42%) – островковым, у 17 (53%) – сливным пленчатым эпителиитом. В то время как после ТХЛТ у всех больных был зарегистрирован пленчатый эпителиит, в 8 (21%) случаях – островковый, в 30 (79%) – сливной. Различия между группами по частоте развития сливного пленчатого эпителиита были значимы (p=0,04), т. е. гипертермия усиливала интенсивность течения лучевых реакций на слизистой оболочке гортани. Тем не менее, лучевые реакции в обеих группах полностью были купированы консервативными методами лечения в течение планового перерыва. Различий по частоте развития общего токсического эффекта и гематологической токсичности между группами не было выявлено. В группе больных с ХЛТ гематологическая токсичность 0 ст. диагностирована у 12 (37%), I ст. у 16 (50%), II ст. – у 3 (9%), III – у 1 (3%), в группе с ТХЛТ – у 16 (42%), 18 (47%), 3 (8%) и 1 (3%) соответственно.

Непосредственные результаты лечения в группе с ТХЛТ, несмотря на применение более низких СОД, были выше, по сравнению с группой ХЛТ. Перед вторым этапом лечения у больных с категорией первичной опухоли T3 частичный ответ после ХЛТ диагностирован у 13 (54%) из 24, ТХЛТ – у всех 21 (p=0,0004), при T4 у 3 (43%) из 7 и у 7 (88%) из 8 соответственно. В последнем случае из-за малой выборки различие было на уровне тенденции (p=0,1). У больных с метастатическим (mts) поражением регионарных лимфоузлов частичный ответ после ХЛТ получен у 3 (40%) из 7: с категорией N1 у всех 2 пациентов, с N2 – у 1 из 3 и ни у одного из

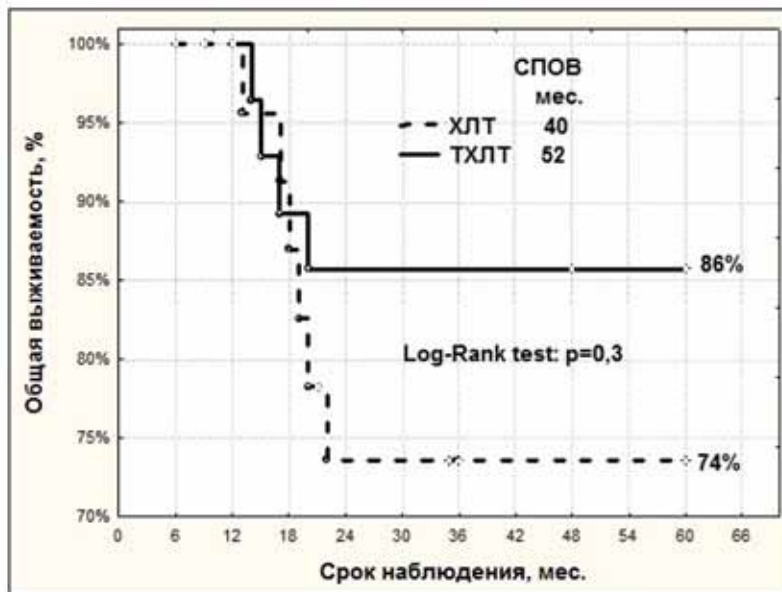


Рис. 1
Общая выживаемость. Обозначения даны на рис. СПОВ – средняя продолжительность общей выживаемости.

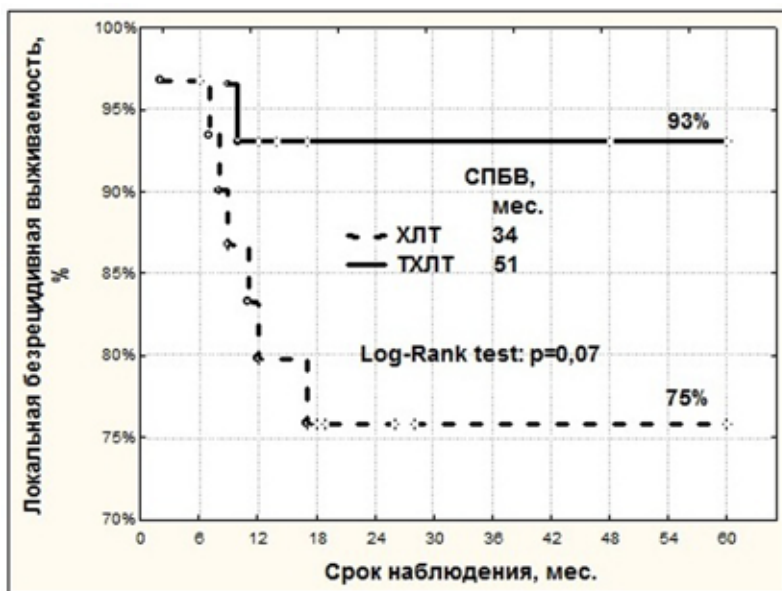


Рис. 2
Безрецидивная локальная выживаемость. Обозначения даны на рис. СПБВ – средняя продолжительность безрецидивной выживаемости.

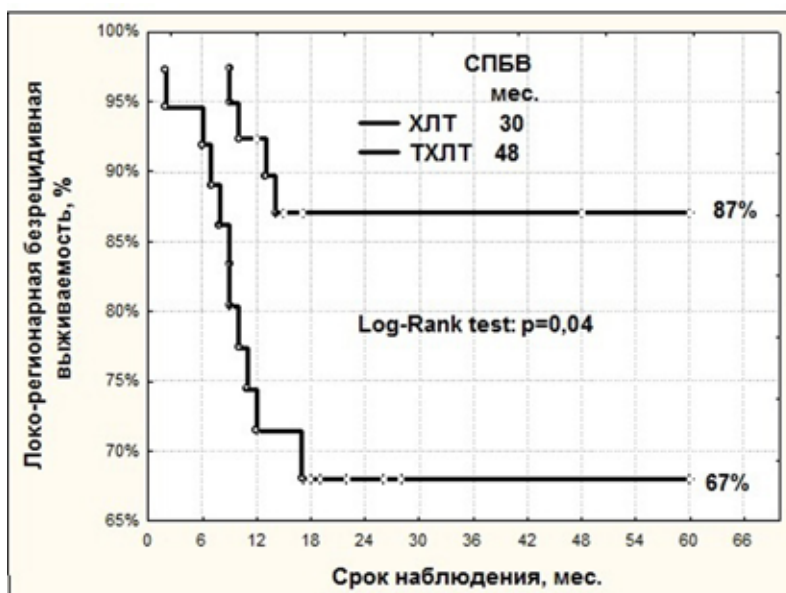


Рис. 3
Локо-регионарная безрецидивная выживаемость. Обозначения даны на рис. СПБВ – средняя продолжительность безрецидивной выживаемости.

2 с N3. В то время как после ТХЛТ такой ответ получен у всех 10 (100%) больных с регионарными мтс ($p=0,01$). На втором этапе лечения различные виды ларингэктомии выполнены 18 (58%) больным в группе с ХЛТ и 16 (55%) – с ТХЛТ. Остальным осуществлена резекция гортани. В группе с ХЛТ послеоперационные раны зажили первичным натяжением у 28 (90%) пациентов, с ТХЛТ – у 22 (76%), $p=0,1$. В течение 5-летнего наблюдения рецидивы первичной опухоли в контрольной группе диагностированы у 6 (19%) больных, в основной – у 2 (7%), $p=0,2$. В контрольной группе из 6 пациентов, подвергшихся лимфодиссекции, рецидивы регионарных метастазов наблюдали в 4 (67%) случаях: у 1 из 3 с категорией N1, у всех 3 с N2- N3. В исследуемой группе рецидивы отмечены у 2 (20%) из 10 больных, исходно имевших метастазов. Следует отметить, что в контрольной группе у всех 4 пациентов без лимфодиссекции в течение первого года после лечения имело место продолжение роста или рецидив метастазов.

Кривые 5-летней кумулятивной общей и безрецидивной выживаемости представлены на рис. 1-3.

Общая 5-летняя выживаемость (рис. 1) между группами значимо не различалась, после ХЛТ она составила 74%, после ТХЛТ – 86% ($p=0,3$), со средней продолжительностью жизни 40 и 52 мес. соответственно. Учитывая, что соотношение больных с категориями первичной опухоли T3 и T4 в обеих группах было одинаково, анализ локальной безрецидивной выживаемости проводили в целом по группам (рис. 2). Этот показатель для 5-летнего срока наблюдения для пациентов контрольной группы равнялся 75%, основной – 93% ($p=0,07$). При этом средняя продолжительность безрецидивного периода в контрольной группе была равна 34 мес., исследуемой – 51 мес.

Пятилетняя регионарная безрецидивная выживаемость для больных с категориями N1-2 в контрольной группе составила 40%, в основной – 78% ($p=0,1$) со средней продолжительностью безрецидивного периода равной 21 и 44 мес. соответственно. В то время как для группы больных с N1-3 показатель снижался при ХЛТ до 33%, с ТХЛТ до 70% ($p=0,1$), со средней продолжительностью безрецидивного периода равной 18 и 41 мес. соответственно. При анализе объединенных данных локальной и регионарной безрецидивной выживаемости различие между группами по этому показателю достигло значимого различия (рис. 3). Пятилетняя локо-регионарная безрецидивная выживаемость в контрольной группе была равна 67%, в основной – 87% ($p=0,04$), со средней продолжительностью этого периода равной 30 и 48 мес. соответственно.

Заключение

Включение локальной гипертермии в схему химиолучевой терапии приводит к усилению интенсивности течения лучевых реакций на слизистой оболочке гортани, но не влияет значимо на заживление послеоперационных ран и не приводит к развитию тяжелых послеоперационных осложнений. Лучевые реакции нормальных тканей при ТХЛТ, как и при ХЛТ, полностью купируются в течение 2-2,5-недельного планового перерыва консервативными методами лечения. Несмотря на небольшую выборку, преимущество противоопухолевого эффекта ТХЛТ, по сравнению с ХЛТ, было установлено на уровне статистически значимого различия или тенденции. Локальная безрецидивная выживаемость повышалась от 75 до 93% ($p=0,07$), регионарная при N1-3 – от 33 до 70%, N1-2 – от 40 до 78% ($p=0,1$), локо-регионарная – от 67 до 87% ($p=0,04$). Однако, общая выживаемость больных в группах статистически достоверно не различалась ($p=0,3$), что связано с проведением повторных операций при рецидивах опухоли.

Полученные результаты свидетельствуют о перспективности применения локальной гипертермии в предоперационном химиолучевом лечении больных местнораспространенным раком гортани.

ЛИТЕРАТУРА

1. Алферов В. С. Органосохраняющее лечение рака гортани. Материалы V Российской онкологической конференции. Москва. – 2000. – С. 80-81.
2. Каприн А. Д., Старинский В. В, Петрова Г. В. Состояние онкологической помощи населению России в 2014 году. Москва. 2015. 236 с.
3. Курпешев О. К., Андреев В. Г., Панкратов В. А. и др. Консервативное термoxимиолучевое лечение местно-распространенного рака гортани // *Вопр. онкол.* – 2013. – Т. 59, № 5. – С. 571-574.
4. Курпешев О. К., Андреев В. Г., Панкратов В. А. и др. Предоперационная термoxимиолучевая терапия при местнораспространенном раке гортани // *Онкология. Журнал имени П. А. Герцена.* – 2014. – № 2. – С. 24-27.
5. Курпешев О. К., Андреев В. Г., Панкратов В. А. и др. Сравнительные результаты консервативной химиолучевой и термoxимиолучевой терапии местнораспространенного рака гортани // *Вопр. онкол.* – 2014. Т. 60, № 5. – С. 602-606.
6. Курпешев О. К., Гулидов И. А., Андреев В. Г. и др. Результаты химиолучевой лечения местнораспространенного рака гортани с использованием гиперфракционированного режима облучения // *Вопр. онкол.* – 2014. – Т. 60, № 4. – С. 487-489.
7. Курпешев О. К., Цыб А. Ф., Мардынский Ю. С. и др. Локальная гипертермия в лучевой терапии злокачественных опухолей (экспериментально-клиническое исследование). Обнинск. 2007. 219 с.

8. Курпешев О. К., Цыб А. Ф., Мардынский Ю. С., Бердов Б. А. Механизмы развития и пути преодоления химиорезистентности опухолей. Часть 3. Возможные пути преодоления химиорезистентности опухолей // Росс. онкол. журнал. – 2003. – № 2. – С. 50-53.
9. Курпешев О. К., Цыб А. Ф., Мардынский Ю. С., Бердов Б. А. Механизмы развития и пути преодоления химиорезистентности опухолей. Часть 4. Экспериментальные основы и практические результаты применения общей гипертермии в лечении химиорезистентных опухолей // Росс. онкол. журнал. – 2003. – № 3. – С. 50-53.
10. Малюта С., Далль Оглио С., Палацци М. Гипертермия в сочетании с лучевой терапией и химиотерапией при лечении рака. Новая многообещающая терапия. Материалы XIV онкологического конгресса. Москва. 2010. – С. 7-18.
11. Панкратов В. А., Андреев В. Г., Курпешев О. К. и др. Применение термохимилучевого лечения у больных с местно-распространенным раком гортани и гортаноглотки // Росс. онкол. журнал – 2006. – № 4. – С. 20-23.
12. Чайнзонов Е. Л., Спивакова И. О., Мухамедов М. Р. и др. Эффективность применения лучевой терапии на фоне локальной гипертермии в лечении рака гортани и гортаноглотки // Опухоли головы и шеи. – 2015. – Т. 5, № 2. – С. 8-13.
13. Чижевская С. Ю., Чойнзонов Е. Л. Современные возможности и перспективы комбинированного лечения рака гортани и гортаноглотки // Сиб. онкол. журнал. – 2007. Т. 4, № 24. – С. 127-132.
14. 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.
15. 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, No. 1. – P. 228–247.
16. Kaplan E. L., Meier P. Nonparametric estimation from incomplete observations // J. Amer. Stat. Ass. –1958. –Vol. 53. – P. 457-481.
17. Kaur P., Hurwitz M. D., Krishnan S., Asea A. Combined Hyperthermia and Radiotherapy for the Treatment of Cancer // Cancers. –2011. –Vol. 3, No. 4. – P. 3799-3823.
18. Kouloulis V., Triantopoulou S., Vrouvas J. et al. Combined chemoradiotherapy with local microwave hyperthermia for treatment of T3N0 laryngeal carcinoma: a retrospective study with long-term follow up // Acta Otorhinolaryngol. Ital. – 2014. –Vol. 34, No. 3. – P. 167–173.
19. Majem M., Mesia R., Ma s 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.
20. 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.
21. 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. Hypert. –2008. – Vol. 24, No. 2. – P. 111-122.

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

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

A. F. Tsyb Medical Radiological Research Center –
branch of the National Medical Research Radiological
Center
Obninsk

The study is based on the results of treatment of 60 patients with locally advanced laryngeal cancer (T3-4N0-3M0) exposed to combined treatment: 31 with preoperative chemoradiotherapy, 29 thermochemoradiotherapy. Radiotherapy was performed in the hyperfractionated mode: “1 Gy + 1 Gy” (every 4-5 hours) 5 times a week to 30-40 Gy in total. Local hyperthermia was performed 2 times a week before the second fraction of radiotherapy in 3-4 sessions. Eight-day courses of chemotherapy were administered in the beginning of radiotherapy by scheme: vincristine (1. 4 mg/m² per 1day), cisplatin (20 mg/m² 2, 3, 4 days), bleomycetin (10 mg/m² 5, 6 days), cyclophosphamide (200 mg/m² 7, 8 days). Surgical treatment was performed through 2,5 3 weeks after completion of radiotherapy. Local hyperthermia intensified the course of radiation reaction on the mucous of the larynx but not significant influenced on healing of surgical wounds. Thermochemoradiotherapy compared with chemoradiotherapy raised local relapse-free survival from 75 to 93% (p = 0. 07), regional, for a group of patients with stage N1-3 from 33 to 70%, N1-2 from 40 to 78% (p = 0. 1), loco –regional from 67 to 87% (p = 0. 04). Our findings suggest the necessity for further research on the use of thermochemoradiotherapy in combined treatment of patients with locally advanced laryngeal cancer.

Key words: laryngeal cancer, radiation therapy, hyperthermia, chemotherapy