©Коллектив авторов, 2013
УДК 616.32-006.6:615.849.7

Вопросы онкологии, 2013. Том 59, №5

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

КОНСЕРВАТИВНОЕ ТЕРМОХИМИОЛУЧЕВОЕ ЛЕЧЕНИЕ МЕСТНО-РАСПРОСТРАНЕННОГО РАКА ГОРТАНИ

ФГБУ «Медицинский радиологический научный центр» Минздрава России, г. Обнинск

Термохимиолучевая терапия проведена 31 больному раком гортани ($T_{3-4}N_{0-3}M_0$). Лучевую терапию проводили в 2 этапа по схеме 1+1 Гр (с интервалом 4-5 ч), 5 раз в неделю до СОД 52-60 Гр с 2-х недельным перерывом после СОД 30-32 Гр. Локальную гипертермию осуществляли 2 раза в неделю перед второй фракцией лучевой терапии в количестве 3-6 сеансов. В дни проведения локальной гипертермии вторая фракция лучевой терапии повышалась до 3 Гр. Курсы полихимиотерапии сочетали с лучевой терапией и локальной гипертермией в начале каждого этапа лечения. По группе в целом полный ответ первичной опухоли диагностирован у 25 (80,6 %) пациентов, частичный – у 6 (19,3 %). Из 12 больных с N_{1-3} полная регрессия метастазов развилась у 5 (41,7 %), частичная – тоже у 5 (41,7 %). Пятилетняя общая выживаемость при T_3N_0 составила 88,2 %, при T_4N_{1-3} – 62,1 %. Локальный контроль первичной опухоли в эти сроки в группе T_3 выявлен у 88,2 %, в группе T_4 – 77,8 %, регионарный контроль при метастазах с N_{1-3} – у 33,3 %. Поздний отек слизистой оболочки гортани развился у 4 (12,9 %) больных, перихондрит – у 3 (9,7 %). Термохимиолучевое лечение местно-распространенного рака гортани позволяет получить достаточно высокие результаты, сопоставимые с данными комбинированного лечения.

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

Основным методом лечения местнораспространенного рака гортани является комбинированный с расширенным удалением органа, что позволяет достичь 5-летней безрецидивной выживаемости у 60-83 % пациентов [1, 8]. Вместе с тем, данный метод значительно усложняет перспективы социальной реабилитации и ухудшает качество жизни больных. Поэтому возможность сохранения функции гортани при соблюдении радикализма делает необходимым дальнейшее совершенствование метода лечения данной категории пациентов.

С этой целью используется органосохраняющая лучевая терапия (ЛТ) с возможностью оперативного вмешательства в дальнейшем. При хорошей непосредственной реакции опухоли на начальных этапах ЛТ суммарную очаговую дозу доводят до 60 Гр, а уменьшенными полями – до 65-70 Гр; при неудовлетворительном ответе – проводят оперативное вмешательство. Однако, при таком методе результаты лечения остаются менее благоприятными, чем при комбинированном, и 5-летний локальный контроль по первичному очагу не превышает 60 % [2, 3, 5, 10].

Дальнейшее улучшение результатов лучевого лечения местно-распространенного рака гортани возможно при использовании локальной гипертермии, являющейся как радио- так и химиомодификатором [2, 7, 9].

Целью работы явилось изучение эффективности консервативного лечения больных местнораспространенным раком гортани с использованием лучевой терапии, локальной гипертермии (ЛГТ) и полихимиотерапии (ПХТ).

Материал и методика

Исследование основывается на результатах лечения 31 больного местно-распространенным раком гортани с $T_{3-4}N_{0-3}M_0$. Характеристика больных и опухоли по основным прогностическим признакам приведена в табл. 1.

ЛТ проводили по схеме «1 Гр + 1 Гр» (с интервалом 4-5 ч) 5 раз в неделю с 2-х недельным перерывом после достижения СОД 30-32 Гр (1-й этап). На 2-ом этапе оценивали реакцию опухоли и в зависимости от ее результатов СОД доводили до 52 или 60 Гр. В день проведения гипертермии вторая дневная фракция ЛТ составляла 3 Гр, т.е. осуществляли по схеме «1 Гр + 3 Гр».

Локальную гипертермию проводили 2 раза в неделю перед второй дневной фракцией лучевой терапией в количестве 3-6 сеансов.

Нагрев осуществляли ёмкостным методом на установке «Супертерм ЭП-40» (40,68 МГц) с одновременным захватом первичной опухоли и регионарных лимфоузлов.

Температуру в опухоли контролировали с помощью многоканальной оптико-волоконной системой 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.

Таблица 1. Характеристика больных, опухоли и методик лечения

Характеристика	ТЛТ, абс.(%)
Кол-во больных, абс. (%)	31(100,0)
Пол: м/ж	30 (96,8)/1(3,2)
Средний возраст (диапазон), год	54,5 (38-71)
Распределение по группам: T3 T4 N0 N1 N2 N3	 19 (61,3) 12 (38,7) 19 (61,3) 3 (9,7) 4 (12,9) 5 (16,1)
Локализация первичной опухоли: - срединно- вестибулярный отдел - срединно- подскладочный отдел - распростронение на соседние органы	 16 (51,6) 3 (9,7) 12 (38,7)
Гистология: - плоскоклеточный неороговевающий - плоскоклеточный ороговевающий	 13 (41,9) 18 (57,9)
Форма роста первичной опухоли: - эндофитная - экзофитная - смешанная	 3 (9,7%) 10 (32,3%) 18 (58%)
Суммарная очаговая доза ЛТ (Гр): 52 60	 22 (70,9%) 9 (29,1%)
Количество сеансов ГТ: 3 4 5 6	 9 (29,0) 12 (38,7) 8 (25,8) 2 (6,5)

ПХТ проводили в начале каждого этапа термолучевого лечения по схеме: винкристин (1,4 мг/м^2 в 1 день), цисплатин (20 мг/м^2 — 2, 3, 4 дни), блеомицетин (10 мг/м^2 — 5, 6 дни), циклофосфан (200 мг/м^2 — 7, 8 дни). Причиной проведения консервативного лечения явились высокая эффективность ТХЛТ на первом этапе лечения или отказ больного от операции. У 25 из 31 больного на середине курса ТХЛТ (после СОД 30-32 Гр) новообразования регрессировали полностью. В 6 случаях имел место невыраженный эффект в виде стабилизации, т.е. опухоли были радиорезистентными, однако больные отказались от операции.

Объективный ответ опухоли изучали по новой версии RECIST 1.1 (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors Group), предложенной E.A. Eisenhauer et al. в 2009 г. [4]. Отдаленные результаты лечения оценивали по 5-летней общей выживаемости, локальному и регионарному 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-Meyer [6].

Результаты и обсуждение

Ранние лучевые реакции на слизистой оболочке гортани проявились в виде островкового или сливного пленчатого эпителиита. Островковый пленчатый эпителиит зарегистрирован в 8 (25,8%) случаях, сливной – в 23 (74,2%). Лучевой эпидермит в виде выраженной эритемы имел место у 14 (45,2%) пациентов, сухого и мокнущего – у 17 (54,8%). Статистических различий в выраженности ранних лучевых реакций в зависимости от проведенных сеансов гипертермии и СОД лучевой терапии не выявлено.

Непосредственные результаты лечения как первичной опухоли, так и регионарных метастазов, зависели от распространенности процесса. Полный ответ первичной опухоли при Т3 наблюдали у 11 (57,9%) из 19 больных, при Т4 – у 5 (41,7%) из 12, частичный у 8 (42,1%) и 6 (50%) соответственно. Прогрессирование было выявлено только в одном случае при Т4. Из 7 пациентов с регионарными метастазами N1-2 полный и частичный ответ отмечен у 4 (57,1%) и 2 (28,6%) соответственно, у 1(14,3%) – стабилизация. Тогда как из 5 пациентов с N3 у 3 (60%) наблюдался частичный ответ, у 2 (40%) — стабилизация.

Отдаленные результаты лечения зависели от стадии заболевания (рис. 1 и 2).

Пятилетняя общая выживаемость в целом по группе составила 72,2%, в то время как для больных с T_3N_{0-3} она была равна 77,8%, при T_4N_{0-3} – 59,8% со средней продолжительностью жизни 46,7, 53,3 и 35,7 мес., соответственно (рис. 1.). В течение этого срока наблюдения локальный контроль для всех больных (T_{3-4}) составил 85,8%, в отдельности для T_3 – 88,5% и T_4 – 81,8% со средним сроком его продолжительности, равной 43,9, 50,1 и 34,6 мес., соответственно (рис. 2).

Достоверных различий между частотой неудач местного контроля над первичной опухолью и числом сеансов гипертермии и СОД ЛТ не выявлено, хотя некоторая тенденция к этому просматривалась. В частности, из 4 больных с неудачами локального контроля трое получили 3-4 сеанса гипертермии и двое из них ЛТ в СОД 52 Гр. При этом, у одного больного имело место продолжение роста опухоли, у остальных двух — диагностирован рецидив на первом году наблюдения. У четвертого пациента, с неудачей местного контроля, число сеансов гипертермии составило 5, при СОД лучевой терапии 52 Гр; рецидив у него развился позже, на 2-м году наблюдения.

Результаты лечения метастазов в регионарных лимфоузлах зависели от их объема (рис. 3).

При 5-летнем наблюдении регионарный контроль для больных с N_1 составил 66,7%, при N_2 – 50% и при N_3 – 0%, со средней продолжительностью времени, равной 41,7 мес., 32,3 мес. и 8,8 мес. соответственно. Следует отметить, что в эти сроки у одного больного с исходной ста-

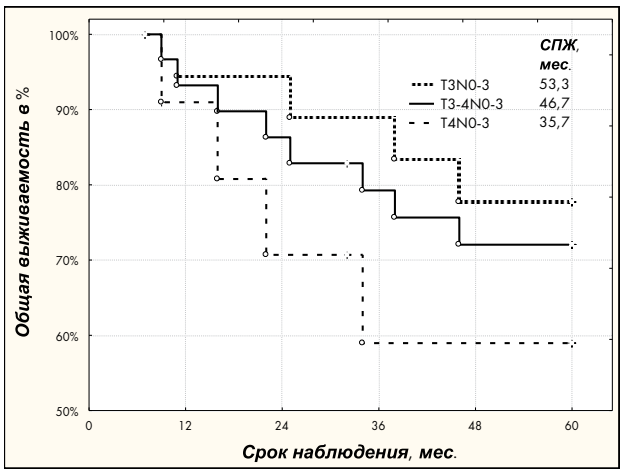

Рис. 1. Общая выживаемость и стадия опухоли

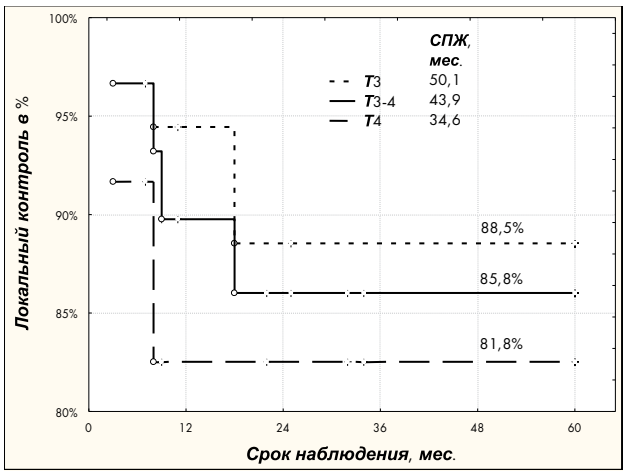

Рис. 2. Локальный контроль опухолевого процесса на фоне проводившегося лечения

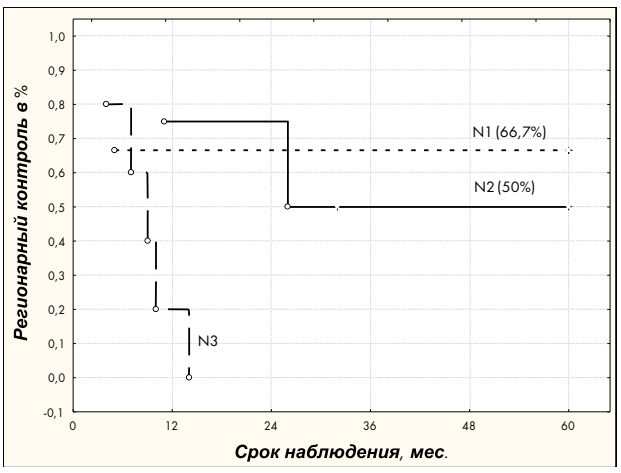

Рис. 3. Регионарный контроль опухолевого процесса на фоне проводившегося лечения

дией N_0 через два года после лечения появился метастаз в лимфоузлах.

Поздние лучевые повреждения (ПЛП) гортани в виде отека слизистой оболочки и перихондрита диагностированы у 4 (12,9%) больных (табл. 2). Оба вида повреждений были выявлены у 3 (9,7%) пациентов, у одного они ограничились поздним отеком. ПЛП развивались в основном при превышении температуры 43° С в опухоли. У 3 пациентов она колебалась от 43 до 43,8° С и только у одного — в пределах 41,8-42,6° С (в 5 сеансах).

Отмечена тенденция к повышению частоты ПЛП с увеличением количества сеансов гипертермии, но не СОД ЛТ (табл. 2). В целом по группе, при 3-4 сеансах гипертермии частота ПЛП составила 4,8%, а при 5-6 сеансах — 30,0%. При СОД лучевой терапии, равной 52 Гр и 60 Гр, Частота ПЛП существенно не различалась и равнялась 13,6% и 11,1% соответственно. Низкую частоту ПЛП при СОД 60 Гр, по всей видимости, можно объяснить относительно невысоким уровнем температуры в опухоли у данных больных. У всех 3 пациентов, подвергшихся лучевой терапии с СОД 52 Гр, температура в опухоли была выше 43 °С, у одного больного с СОД 60 Гр- она не превышала 42,6 °С.

В итоге, учена эффективность консервативного лечения больных местнораспространенным раком гортани при одновременном использований лучевой терапии, локальной гипертермии и полихимиотерапии. Применение данной методики позволяет получить достаточно высокие результаты, сопоставимые с данными комбинированного лечения [1, 8].

С целью дальнейшего улучшения результатов термохимиолучевой терапии рака гортани, а именно уменьшения выраженности и частоты развития поздних лучевых повреждений представляется необходимым снижения уровня нагрева (не выше 43° С). Возможно также и увеличение интервала между сеансами гипертермии с целью более полного восстановления нормальных тканей после термохимиолучевого воздействия. В то же время, для повышения эффективности лечения регионарных метастазов необходимо раздельное их нагревание с целью достижения наиболее оптимальной температуры в каждом из них.

Таблица 2. Роль особенностей терапии в развитии поздних лучевых повреждений

Кол-во сеансов ЛГТ	Частота развития ПЛП в зависимости от СОД ЛТ, (абс. %)		Всего
	52 Гр	60 Гр	
3-4 (n=21)	15/1 (6,7)*	6/0	21/1 (4,8)
5-6 (n=10)	7/2 (28,6)	3/1 (33,3)	10/3 (30,0)
Всего	22/3 (13,6)	9/1 (11,1)	31/4 (12,9)

* в числителе общее количество больных, в знаменателе – число больных с ПЛП, в скобках %. См. расшифровку сокращений в тексте

ЛИТЕРАТУРА

1. Алферов В.С. Органосохраняющее лечение рака гортани // Мат.V Российской онкологической конференции. – 2000. – С. 80-81.
2. Андреев В.Г., Мардынский Ю.С. Лучевое и комбинированное лечение рака гортани. М. — 1998.
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 (version 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. — Vol. 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. Clinical Hyperthermia. The Kadota Fund International Forum 2004 — Clinical group consensus // Int. J. Hypert. – 2008. – Vol. 24, No. 2. – P. 111-122.
10. Zhang H., Travis L.B, Chen R. et al. 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.

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

Conservative thermochemoradiation therapy of locally advanced laryngeal cancer

Medical Radiological Research Center, Obninsk

Thermochemoradiation therapy was performed in 31 patients with laryngeal cancer (T3-4N0-3M0). Radiotherapy was performed in 2 stages 1+1 Gy (every 4-5 hours), 5 times a week to SOD 52-60 Gy with a 2-week break after SOD 30-32 Gy. Local hyperthermia was carried out two times a week before the second fraction in an amount of radiation therapy sessions 3-6. In the days of local hyperthermia second fraction of radiotherapy increased to 3 Gy. Courses of chemotherapy were combined with radiation therapy and local hyperthermia at the beginning of each stage of treatment. For the whole group a complete response of the primary tumor was diagnosed in 25 (80.6%) patients, partial — in 6 (19.3%). Of the 12 patients with N1-3 complete regression of metastases occurred in 5 (41.7%), partial — also in 5 (41.7%). Five-year overall survival was 88.2% T3N0, T4N1 in 3 — 62.1%. Local control of the primary tumor in these terms in the group T3 was detected in 88.2%, in the group T4 — 77.8%, regional control of metastases with N1-3 — 33.3%. Late swelling of the mucous membrane of the larynx developed in 4 (12.9%) patients, perichondritis — in 3 (9.7%). Thermochemoradiation therapy of locally advanced cancer of the larynx provides a fairly good results comparable with those of the combined treatment.

Поступила в редакцию 22.08.2013