

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

РЕЗУЛЬТАТЫ КОМБИНИРОВАННОГО ЛЕЧЕНИЯ МЕСТНОРАСПРОСТРАНЕННОГО РАКА ГОРТАНИ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ПРЕДОПЕРАЦИОННОЙ ТЕРМОХИМИОЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИИ

ФГБУ «Медицинский радиологический научный центр» Минздрава России, Обнинск

Проанализированы результаты комбинированного лечения с предоперационной термохимиолучевой терапией (ТХЛТ) 28 больных местнораспространенным раком гортани (Т3-4N0-3M0). Лучевую терапию (ЛТ) в СОД 32 Гр проводили 5 раз в нед. с расщеплением дневной дозы радиации на две фракции (интервал 4 ч) по схеме «1 Гр+1 Гр», а в дни проведения локальной гипертермии (ЛГТ) — по схеме «1 Гр+3 Гр». ЛГТ в количестве 3–4 сеансов осуществляли 2 раза в нед. перед 2-ой фракцией ЛТ. Курс полихимиотерапии назначался одновременно с ЛТ и ЛГТ. Через 2–3 нед. после завершения курса ТХЛТ больных оперировали. Органо-сохраняющие операции проведены 10 (56%) пациентам из 18. Послеоперационные раны зажили первичным натяжением у 21 (75%) пациента. Кумулятивная 5-летняя общая выживаемость в целом по группе (Т3-4N0-3) составила 89%, для больных без регионарных метастазов (Т3-4N0) — 100%. Безрецидивная выживаемость в эти сроки для пациентов с первичной опухолью Т3 равнялась 94%, Т4 — 90%. Рецидивы метастазов развились у 20% больных. Предоперационная ТХЛТ является высокоэффективным методом лечения местнораспространенного рака гортани и не приводит к развитию тяжелых послеоперационных осложнений.

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

Основным методом лечения местнораспространенного рака гортани является хирургический с пред- или послеоперационной лучевой терапией. Результаты такого лечения во многом определяются локализацией опухоли, распространенностью опухолевого процесса, объемом оперативных вмешательств. Пятилетняя безрецидивная выживаемость при этом колеблется в пределах 60–85% [1, 5, 11]. Однако хирургические вмешательства на гортани значительно ухудшают качество жизни больных, отяго-

щая перспективы их социальной реабилитации. В этой связи активно разрабатываются как техника органосохраняющих операций, улучшающих качество жизни больных [7, 12, 13, 15], так и дополнительные методы воздействия на новообразования, позволяющие повысить общую и безрецидивную выживаемость. К ним относятся гипертермия и химиотерапия, обладающие самостоятельным повреждающим и радиосенсибилизирующим действием на опухоль, что позволило повысить эффективность лечения различных опухолей, в том числе и рака гортани [2, 3, 4, 9, 10, 14].

Целью работы являлось изучение результатов комбинированного лечения больных местнораспространенным раком гортани при одновременном применении предоперационной лучевой терапии, полихимиотерапии и локальной гипертермии (термохимиолучевая терапия — ТХЛТ).

Материалы и методика.

Исследование основывается на результатах лечения 28 больных местнораспространенным раком гортани (Т3-4N0-3M0). Характеристика пациентов и опухоли по основным прогностическим признакам приведена в табл. 1. Во всех случаях диагноз верифицирован морфологическим исследованием биопсийного и операционного материала.

Лучевую терапию (ЛТ) проводили 5 раз в нед. с расщеплением дневной дозы радиации на две фракции (с интервалом 4 ч) по схеме «1 Гр+3 Гр» в дни проведения локальной гипертермии (понедельник, четверг или вторник, пятница), в остальные дни — по схеме «1 Гр+1 Гр» до СОД 32 Гр (1-й этап).

Локальную гипертермию (ЛГТ) в количестве 3–4 сеансов осуществляли перед второй дневной фракцией ЛТ, проведенной в эти дни по схеме «1 Гр+3 Гр». Нагрев проводили ёмкостным методом на установке «Супертерм ЭП-40» (40,68 МГц) с одновременным захватом первичной опухоли и зон регионарного метастазирования.

Температуру в опухоли контролировали с помощью многоканальной оптико-волоконной 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 температура в опухоли колебалась от 41,3 до 43,3°C, продолжительность сеанса — от 40 до 70 мин.

Таблица 1

Характеристика больных, опухоли и методик лечения

Характеристика	Количество больных, абс.(%)
Количество больных	28 (100,0)
Пол: м/ж	27 (96,4)/1 (3,6)
Средний возраст (диапазон), год	52 (34–70)
Распределение по категориям Т и N: T ₃ N ₀ T ₃ N ₁₋₂ T ₄ N ₀ T ₄ N ₁₋₂ T ₄ N ₃	15 3 3 6 1
Локализация первичной опухоли: - срединный вестибулярный отдел - срединный подскладочный отдел - распространение на соседние органы	22 (78,6) 1 (3,6) 5 (17,8)
Подвижность гортани: - сохранена - ограничена - неподвижна	2 (7,1) 10 (35,7) 16 (57,1)
Гистология: - плоскоклеточный неороговевающий - плоскоклеточный ороговевающий	7 (25,0) 21 (75,0)
Форма роста первичной опухоли: - эндофитная - экзофитная - смешанная	9 (32,1) 5 (17,9) 14 (50,0) 23 (82,1)
СОД 32 Гр	28 (100,0)
Полихимиотерапия: Винкристин, 1,4 мг/м ² Цисплатин, 20 мг/м ² Блеомисцин, 10 мг/м ² Циклофосфан, 200 мг/м ²	1 день 2, 3, 4 дни 5, 6 дни 7, 8 дни
Количество сеансов ЛГТ: 3 4	2 (7,1%) 26 (92,9%)

Полихимиотерапию (ПХТ) проводили в начале ТХЛТ по схеме: винкристин (1,4 мг/м² в 1 день), цисплатин (20 мг/м² — 2, 3, 4 дни), блеомисцин (10 мг/м² — 5, 6 дни), циклофосфан (200 мг/м² — 7, 8 дни). Оперативное лечение (2 этап) в разном объеме осуществляли через 2–3 нед. после завершения 1-го этапа лечения.

Непосредственные результаты ТХЛТ оценивали по реакции опухоли (по версии RECIST 1.1 [6]), лучевым реакциям окружающих опухоль нормальных тканей и характеру заживления послеоперационных ран и осложнений. Отдаленные результаты лечения изучали по 5-летней общей и безрецидивной выживаемости. Учитывая, что уровни данных показателей в наблюдаемые сроки были выше 50%, вместо медианы рассчитывали среднюю продолжительность времени их проявления. Расчет кривых выживаемости проводили методом Kaplan-Meier [8]. Статистические различия между кривыми выживаемости оценивали с помощью Log-Rank теста. Статистическую обработку проводили с помощью программы Statistica, версия 6.0 (StatSoft, Inc.).

Результаты и обсуждение.

После 1-го этапа лечения (СОД 32 Гр) ранние лучевые реакции на слизистой оболочке гортани проявились в виде островкового или сливного пленчатого эпителиита у 2 (7%) и 26 (93%) больных соответственно. Лучевая реакция кожи в виде выраженной эритемы имела место у 16 (57%) пациентов. Следует отметить, что островковый эпи-

телиит развился у 1 из 2 больных, которым было проведено по 3 сеанса ЛГТ и у 1 из 26 больных, получивших по 4 сеанса ЛГТ.

В течение двух недель после первого этапа лечения непосредственная реакция опухоли проявилась регрессией различной степени выраженности, в целом оцененная как неполный ответ.

Предоперационная ТХЛТ позволила осуществить органосохраняющие операции 12 (43%) больным: 10 (56%) пациентам из 18 с Т3 и 2 (20%) из 10 с категорией Т4. Соответственно, ларингэктомии выполнена 8 (44%) больным с Т3 и 8 (80%) — с Т4. В послеоперационном периоде раны зажили первичным натяжением у 21 (75%) пациента. Из 16 больных с ларингэктомией у 7 (44%) развился некроз мягких тканей передней поверхности шеи с образованием глоточного свища. У 6 пациентов они закрылись самостоятельно.

В течение 5 лет рецидив первичной опухоли диагностирован у 2 (7%) пациентов с категорией Т3 и Т4. При этом, больному с Т3-стадией после ТХЛТ была выполнена передне-боковая резекция гортани, а со стадией Т4 — расширенная ларингэктомия с круговой резекцией глотки. Рецидивы метастазов в регионарных лимфоузлах развились у 2 (20%) больных из 10, исходно имевших метастазы.

Кривые кумулятивной общей и безрецидивной выживаемости по стадиям заболевания представлены на рис. 1 и 2, соответственно. Кумулятивная общая 5-летняя выживаемость в целом по группе (Т3-4N0-3) составила 89,3%, со средней продолжительностью жизни 55,1 мес. (рис. 1). Анализ выживаемости отдельно для больных с отсутствием регионарных метастазов или наличием их показал, что при Т3-4N0 в эти сроки наблюдения были живы все, в то время как с Т3-4N1-3 выживаемость снизилась до 70% (p=0,016). Средняя продолжительность жизни пациентов для этих подгрупп в изученном промежутке времени (5 лет) равнялась 60,0 и 46,0 мес., соответственно.

В течение 5-летнего срока наблюдения кумулятивная безрецидивная выживаемость (рис. 2) для всей группы в целом (Т3-4) составила 93%, для больных со стадией Т3 — 94%, Т4 — 90% (со средним сроком продолжительности безрецидивного периода равным 53, 57 и 47 мес., соответственно). Различия между группами были незначимы, p>0,05.

В итоге, изучена эффективность комбинированного лечения больных с местно-распространенным раком гортани при предоперационном использовании одновременно с лучевой терапией локальной гипертермии и полихимиотерапии. Как выяснилось, термохимиолучевая терапия не приводит к развитию тяжелых лучевых реакций или

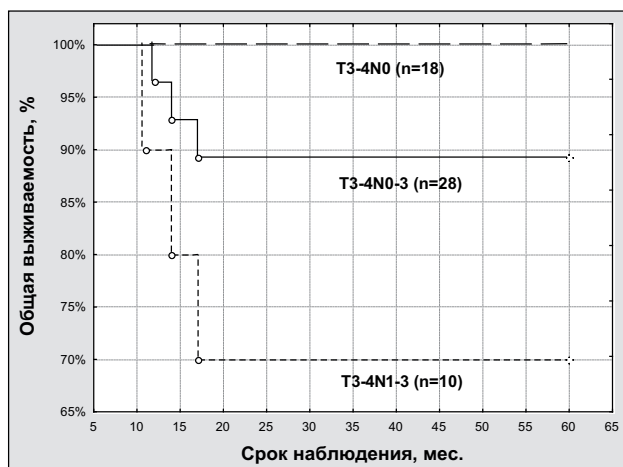


Рис. 1. Общая выживаемость

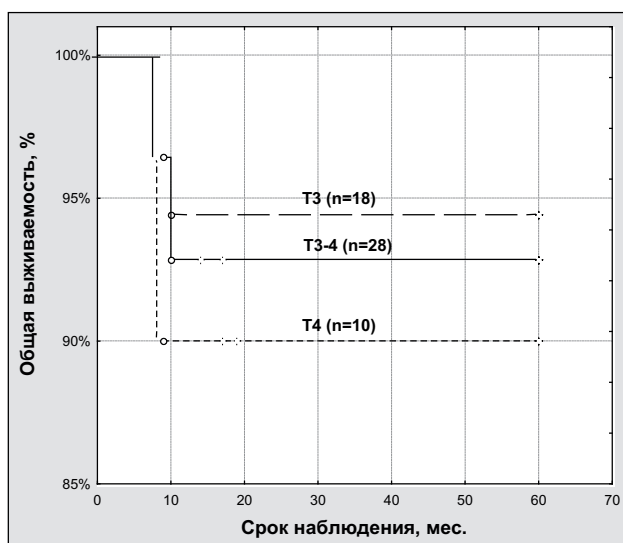


Рис. 2. Безрецидивная выживаемость

послеоперационных осложнений. Данный метод позволяет провести органосохраняющие операции у 43% больных местнораспространенным раком гортани: у 56% со стадией T3 и у 20% — со стадией T4. Общая 5-летняя выживаемость для всей группы в целом составила 89%, без регионарных метастазов (T3-4N0) — 100%, с метастазами (T3-4N1-3) — 70%. Безрецидивная выживаемость в эти сроки для всех больных равнялась 93%, с категорией первичной опухоли T3 — 94%, T4 — 90%. Полученные данные превосходят результаты лечения с применением одной только предоперационной лучевой терапии или химиолучевой терапии [1, 5, 10, 11], что свидетельствует о перспективности дальнейших исследований по термохимиолучевой терапии больных местнораспространенным раком гортани и продолжения работы в этом направлении.

ЛИТЕРАТУРА

- Алферов В.С. Органосохраняющее лечение рака гортани // Мат. V Росс. онкол. конф. — 2000. — С. 80–81.

- Андреев В.Г., Мардынский Ю.С. Лучевое и комбинированное лечение рака гортани. М. — 1998. — С. 115.
- Курпешев О.К., Цыб А.Ф., Мардынский Ю.С. и др. Локальная гипертермия в лучевой терапии злокачественных опухолей (экспериментально-клиническое исследование). Обнинск. — 2007. — С. 219.
- Чижевская С.Ю., Чойнзонов Е.Л. Современные возможности и перспективы комбинированного лечения рака гортани и гортаноглотки // Сиб. онкол. журнал. 2007. — № 4 (24). — С. 127–132.
- 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.
- Eisenhauer E.A., Therasse P., Bogaerts J. et al. New response evaluation criteria in solid tumours: Revised RECIST guideline (v. 1.1) // Eur. J. Cancer. — 2009. — Vol. 45. — P. 228–247.
- Foot R.L., Foot RT., Brown P.D. et al. Organ preservation for advanced laryngeal carcinoma // Head Neck. — 2006. — Vol. 28. — P. 689–696.
- Kaplan E.L., Meier P. Nonparametric estimation from incomplete observations // J. Amer. Stat. Ass. — 1958. — Vol. 53. — P. 457–81.
- Kaur P., Hurwitz M.D., Krishnan S., Asea A. Combined Hyperthermia and Radiotherapy for the Treatment of Cancer // Cancers. — 2011. — P. 3799–3823.
- 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. — P. 1651–1656.
- 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. — 1. — P. 14–21.
- Terrell J.E., Fisher S.G., Wolf G.T. Long-term quality of life after treatment of laryngeal cancer. The Veterans Affairs Laryngeal Cancer Study Group // Arch Otolaryngol. Head Neck Surg. — 1998. — Vol. 124. — P. 964–971.
- Tufano R.P., Stafford E.M. Organ preservation surgery for laryngeal cancer // Otolaryngol. Clin. North. Amer. — 2008. — Vol. 41. — P. 741–755.
- 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. — P. 111–122.
- Yeager L.B., Grillone G.A. Organ preservation surgery for intermediate size (T2 and T3) laryngeal cancer // Otolaryngol. Clin. North Amer. — 2005. — Vol. 38. — P. 11–20.

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

THE RESULTS OF COMBINED TREATMENT FOR LOCALLY ADVANCED CANCER OF THE LARYNX USING PREOPERATIVE THERMOCHEMORADIOTHERAPY

Medical Radiological Research Center of Russian Ministry of Health, Obninsk

This paper analyzes the results of combined treatment with preoperative thermochemoradiotherapy in 28 patients with locally advanced laryngeal cancer (T3-4N0-3M0). Radiation

therapy (RT) 32 Gy was carried out 5 times a week with splitting the daily dose of radiation on the 2 fractions (interval 4 hours) on a «1 Gy+1 Gy» in the days of the local hyperthermia (LGT) — on a «1 Gy+3 Gy». LGT in an amount of 3-4 sessions was performed two times a week before the 2nd fraction of RT. The course of polychemotherapy was administered concurrently with RT and LGT. In 2-3 weeks after completion of the course thermochemoradiotherapy patients were operated. Organ-saving operations were performed 10 (56%) of 18 patients with primary tumors categories T3 and 2 (20%) of 10 with T4. Postoperative wounds healed by first intention in 21 (75%) patients. The cumulative 5-year overall survival in the whole group (T3-4N0-3) was 89%, for patients without regional metastases (T3-4N0) — 100%. Relapse-free survival time for those patients with a primary tumor T3 equaled 94%, T4 — 90%. Relapse metastases occurred in 20% of patients. Thus, preoperative thermochemoradiotherapy is a highly effective method of treatment for locally advanced cancer of the larynx and does not lead to the development of severe postoperative complications.

Поступила в редакцию 22.08.2013