

СОВРЕМЕННЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ КОНСЕРВАТИВНОГО И КОМБИНИРОВАННОГО ЛЕЧЕНИЯ МЕСТНОРАСПРОСТРАНЕННОГО РАКА ГОРТАНИ

**В.А. Панкратов, В.Г. Андреев, Ю.С. Мардынский, В.А. Рожнов,
О.К. Курпешев, Э.Д. Акки**

*ФГБУ «Медицинский радиологический научный центр» Минздравсоцразвития России, г. Обнинск
249036, г. Обнинск, Калужская обл., ул. Королева, 4,
e-mail: andreev@mrrc.obninsk.ru*

Проведен сравнительный анализ результатов консервативного и комбинированного лечения 400 больных (основная группа) раком гортани $T_{3-4}N_{0-3}M_0$ стадии, которым применялась одновременная химиолучевая терапия в сочетании с различными физическими радиомодификаторами и 920 пациентов (контрольная группа), пролеченных по аналогичным методикам, но без применения системной полихимиотерапии. Получено значимое повышение 5-летней безрецидивной и общей выживаемости в основной группе как при консервативном – 71 % и 86 %, в контрольной группе – 37 % ($p<0,001$) и 64,8 % ($p<0,001$), так и при комбинированном лечении – 80 % и 83 %, в контрольной группе – 47,4 % ($p<0,001$) и 52 % ($p<0,001$) соответственно. Сохранен функционирующий орган у 71,2 % больных местнораспространенным раком гортани при консервативном лечении по сравнению с 37,0 % в контроле, органосохраняющие хирургические вмешательства удалось провести у 30,5 % и 23,0 % пациентов соответственно. Всего гортань сохранена у 50 % больных основной группы, в контрольной – у 31,6 %.

Ключевые слова: рак гортани, лучевая терапия, полихимиотерапия, физические радиомодификаторы, комбинированное лечение.

CURRENT APPROACHES TO CONSERVATIVE AND COMBINED TREATMENT FOR LOCALLY ADVANCED LARYNGEAL CANCER

V.A. Pankratov, V.G. Andreev, Yu.S. Mardytsky, V.A. Rozhnov, O.K. Kurpeshev, E.D. Akki
*Medical Radiological Research Center, Obninsk
4, Korolyeva Street, 249036-Obninsk, e-mail: andreev@mrrc.obninsk.ru*

The comparative analysis of results of conservative and combined treatment was carried out. The study group consisted of 400 patients with stage $T_{3-4}N_{0-3}M_0$ laryngeal cancer who received concurrent chemotherapy and radiation therapy in combination with various physical radiomodifiers. The control group comprised 920 patients treated with the same technique but without systemic polychemotherapy. The 5-year relapse-free and overall survival rates were significantly higher in the study group than in the control group (conservative treatment: 71 % and 86 % versus 37 % and 64.8 %, respectively, $p<0,001$ and combined treatment: 80 % and 83 % versus 47.4 % and 52 %, respectively ($p<0,001$). The functional organ was preserved in 71.2 % of locally advanced laryngeal cancer patients treated conservatively compared to 37.0 % of the control group patients. Organ-preserving surgeries were performed in 30.5% and 23%, respectively. The total number of patients with the larynx preservation was 50 % of the study group and 31.6 % of the control group.

Key words: laryngeal cancer, radiation therapy, polychemotherapy, physical radiomodifiers, combined treatment.

Рак гортани (РГ) составляет 4–6 % в общей структуре заболеваемости населения злокачественными новообразованиями. Среди опухолей верхних дыхательных путей РГ встречается наиболее часто – 65–70 %, в последние годы отмечается тенденция к росту числа больных с этой патологией. В России в 2000 г. было выявлено 7346 новых случаев заболевания раком гортани, из них I–II стадия установлена в 32 % наблюдений, III

стадия – в 50,6 %, IV стадия – в 15 % [3, 5, 6]. За последние 10 лет заболеваемость раком гортани на 100 тыс. населения в России увеличилась на 20 % [8]. Показатель летальности на 1-м году от момента установления диагноза при поражении гортани составляет 32,7 % [7]. Учитывая, что основная масса больных раком гортани находится в возрастном интервале 50–65 лет, потеря столь большого числа трудоспособных граждан

становится ощутимой социально-экономической проблемой.

Проблема лечения местнораспространенного рака гортани далека от разрешения. Результаты терапии РГ не удовлетворяют современным требованиям. Надежды на улучшение результатов лечения больных с местнораспространенным раком гортани связывают с разработкой комплексных методов, предусматривающих на первом этапе лучевую терапию в сочетании с полихимиотерапией (ПХТ) и избирательным усилением эффекта на первичном очаге за счет физических и химических средств радиомодификации, с целью достижения регрессии опухоли, достаточной для выполнения хирургического вмешательства, прежде всего органосохраняющей операции, или самостоятельного консервативного лечения [1, 2, 4, 9].

Целью исследования является повышение эффективности лечения больных местнораспространенным раком гортани III–IV стадии путем применения одновременно с лучевой терапией системной ПХТ и физических средств радиомодификации.

Материал и методы

В период с 1995 по 2005 г. в отделении лучевого и хирургического лечения заболеваний верхних дыхательных путей ФГБУ МРНЦ Минздравсоцразвития России проведено исследование, основанное на результатах лечения 400 больных раком гортани $T_{3-4}N_{0-3}M_0$ стадии, которым одновременно с лучевой терапией применяли ПХТ в сочетании с различными физическими радиомодификаторами. Для проведения сравнительного анализа и определения эффективности одновременной химиолучевой терапии проанализированы результаты лечения группы больных исторического контроля ($n=920$), пролеченных по аналогичным методикам с применением тех же радиомодификаторов и режимов фракционирования, но без включения в схему лечения полихимиотерапии.

Гистологическая верификация опухолей гортани получена у всех больных. В основной группе у 279 (69,7 %) наблюдался плоскоклеточный ороговевающий рак, у 112 (28,0 %) – плоскоклеточный неороговевающий рак, другие формы рака – 2,3 %. В контрольной группе плоскоклеточный ороговевающий рак выявлен у 775 (84,2 %) больных, у 134 (14,5 %) – плоскоклеточный неороговевающий рак, другие формы рака – 1,2 %.

Согласно Международной классификации опухолей по системе TNM (1998) в основной группе распространенность опухоли как T_3 определена у 260 (65,0 %) пациентов, T_4 – у 140 (35,0 %). При этом у 38 (16,6 %) больных с T_3 и у 97 (69,3 %) с T_4 были выявлены метастазы в регионарные лимфатические узлы шеи. В контрольной группе у 685 (74,5 %) пациентов распространенность опухоли соответствовала T_3 , у 235 (25,5 %) – T_4 , при этом у 103 (15,0 %) больных с T_3 и у 170 (72,3 %) с T_4 имелись метастазы в регионарные лимфатические узлы шеи.

Всем больным лечение начинали с проведения лучевой терапии в суммарной очаговой дозе 30–40 Гр (ВДФ 65 ед.). При наличии метастазов, последние, независимо от степени распространения первичной опухоли, включались в зону облучения. На этих дозах, после двухнедельного перерыва, осуществлялась оценка непосредственной эффективности проведенной терапии. При полной регрессии новообразования или уменьшении объема более чем на 50 % опухоль расценивалась как радиочувствительная, и лучевая терапия продолжалась до полной терапевтической дозы 50–60 Гр в зависимости от примененной методики облучения. При сокращении объема опухоли менее чем на 50 % опухоль признавалась радиорезистентной, в связи с чем лучевая терапия не продолжалась, и больных оперировали.

Больные основной когорты разделены на четыре группы в зависимости от примененного радиомодификатора:

1-я группа – лучевая терапия в сочетании с ПХТ ($n=96$);

2-я группа – лучевая терапия в сочетании с низкоинтенсивным инфракрасным лазерным излучением (НИЛИ) + ПХТ ($n=109$). Лазерное воздействие осуществляли наружно, чрескожно в проекции опухоли ежедневно перед каждой первой фракцией облучения, в течение 10 мин;

3-я группа – лучевая терапия в сочетании с омагничиванием опухоли постоянным магнитным полем (ПМП) + ПХТ ($n=136$). Непосредственно перед каждой первой фракцией облучения осуществляли наружное омагничивание опухоли и зон регионарного метастазирования в течение 30 мин;

4-я группа – лучевая терапия в сочетании с локальной УВЧ гипертермией + ПХТ ($n=59$). Локальная гипертермия проводилась с нагревом

опухоли до температуры 41–42°C в течение 40–60 мин, 2 раза в нед непосредственно перед второй фракцией лучевой терапии, проведенной в эти дни по схеме 1 + 3 Гр в основной группе и 1 + 4 Гр – в контрольной группе. Всего нагрев опухоли осуществляли в течение 4 сеансов на 1-м этапе и 2 сеансов в случае продолжения лучевой терапии на 2-м этапе лечения.

Сравнительный анализ 1-й группы, где в качестве радиомодификатора применялась системная ПХТ, проведен с контрольной группой больных, где проводилась лучевая терапия в аналогичных режимах фракционирования дозы, но без включения в схему лечения каких-либо модификаторов ($n=572$). Во 2-й контрольной группе ($n=71$) в качестве радиомодификатора применено низкоинтенсивное инфракрасное лазерное излучение. В 3-й группе ($n=196$) – постоянное магнитное поле. В 4-й группе ($n=81$) – локальная УВЧ гипертермия. Больным основной группы, одновременно с началом лучевой терапии, проводился 8-дневный цикл ПХТ с включением: винкристина 1,4 мг/м² в 1-й день; цисплатина 20 мг/м² – во 2, 3, 4-й дни; блеомицетина 10 мг/м² – в 5-й, 6-й дни; циклофосфана 200 мг/м² – в 7-й, 8-й дни.

Результаты и обсуждение

Результаты консервативного лечения больных раком гортани

После 2-недельного перерыва 220 (55,0 %) из 400 пациентов основной группы продолжили химиолучевое лечение до полной терапевтической дозы, из них 160 (40,0 %) больным с полной или выраженной регрессией опухоли и 60 (15,0 %) пациентам, отказавшимся от операции. Остальным 180 (45,0 %) пациентам, у которых регрессия опухоли считалась невыраженной, проведено хи-

рургическое лечение. Из 920 больных контрольной группы на 2-м этапе лечения продолжили лучевое лечение 597 (65,0 %) пациентам. Из них с выраженной регрессией опухоли – 525 (57,0 %) больных и 72 (8,0 %) пациента с отказом от предложенного хирургического вмешательства. Остальным 323 (35,0 %) пациентам, у которых регрессия опухоли считалась невыраженной, проведено хирургическое лечение.

Сравнительный анализ результатов консервативного лечения (самостоятельное химиолучевое лечение в полной терапевтической дозе СОД 50–60 Гр) проведен у 160 больных основной группы и у 525 пациентов контрольной группы (табл. 1). Высокие результаты как 5-летней безрецидивной – $76,6 \pm 5,3$ % (49 больных из 64), так и общей выживаемости – $92,2 \pm 3,4$ % (59 из 64 пациентов) были во второй группе, где в качестве радиомодификатора было применено лазерное воздействие на опухоль. Безрецидивная и общая выживаемость всей основной группы, где с целью радиосенсибилизации опухоли применялась одновременно с лучевой терапией системная ПХТ на фоне физических радиомодификаторов, была значительно выше, чем в контрольной группе, составив $71,3 \pm 3,6$ % (114 из 160 больных), общая выживаемость – $86,3 \pm 2,7$ % (138 из 160 пациентов). В контрольной группе данные показатели были следующими: безрецидивная выживаемость $37,0 \pm 2,1$ % ($p<0,001$), общая – $64,8 \pm 2,1$ % ($p<0,001$).

Результаты комбинированного лечения больных раком гортани

Сравнительный анализ результатов предоперационного химиолучевого лечения в сочетании с различными физическими радиомодификаторами проведен у 180 больных основной группы и у 323

Таблица 1

Сравнительные результаты 5-летней безрецидивной и общей выживаемости больных раком гортани, пролеченных консервативным методом с применением различных модификаторов

Группы больных	Основная группа			Контрольная группа		
	n	Безрецидивная	Общая	n	Безрецидивная	Общая
1. ПХТ	31	$71,0 \pm 8,2$ %	$77,4 \pm 7,5$ %	392	$35,3 \pm 2,4$ %	$48,5 \pm 2,5$ %
2. НИЛИ	64	$76,6 \pm 5,3$ %	$92,2 \pm 3,4$ %	49	$55,1 \pm 7,1$ %	$61,2 \pm 7,0$ %
3. ПМП	40	$67,5 \pm 7,4$ %	$82,5 \pm 6,0$ %	29	$27,2 \pm 8,3$ %	$34,1 \pm 8,9$ %
4. УВЧ	25	$63,9 \pm 9,6$ %	$88,0 \pm 6,5$ %	55	$44,8 \pm 7,2$ %	$63,5 \pm 6,8$ %
Всего	160	$71,3 \pm 3,6$ %	$86,3 \pm 2,7$ %	525	$37,0 \pm 2,1$ %	$64,8 \pm 2,1$ %

Таблица 2

Сравнительные результаты 5-летней безрецидивной и общей выживаемости больных раком гортани, леченных предоперационным химиолучевым методом с применением различных модификаторов

Группы больных	Основная группа			Контрольная группа		
	n	Безрецидивная	Общая	n	Безрецидивная	Общая
1. ПХТ	44	72,7 ± 6,7 %	81,8 ± 5,8 %	131	53,4 ± 4,4 %	61,8 ± 4,2 %
2. НИЛИ	36	91,7 ± 4,6 %	97,2 ± 2,7 %	22	59,1 ± 10,5 %	63,6 ± 10,3 %
3. ПМП	72	75,0 ± 5,1 %	76,4 ± 5,0 %	155	36,2 ± 4,0 %	40,4 ± 4,1 %
4. УВЧ	28	85,7 ± 6,6 %	89,3 ± 5,8 %	15	53,3 ± 12,9 %	66,7 ± 12,2 %
Всего	180	80,0 ± 3,0 %	82,8 ± 2,8 %	323	47,4 ± 2,8 %	51,7 ± 2,8 %

пациентов контрольной группы. Выявлено, что показатели безрецидивной – 91,7 ± 4,6 % (33 больных из 36) и общей выживаемости – 97,2 ± 2,7 % (35 из 36 пациентов) были выше во второй группе, где в качестве радиомодификатора было применено лазерное воздействие на опухоль (табл. 2). Высокие результаты безрецидивной и общей выживаемости получены также в 4-й группе больных, где была применена в качестве физического радиомодификатора локальная гипертермия – 85,7 ± 6,6 % и 89,3 ± 5,8 % соответственно.

Безрецидивная и общая выживаемость во всей основной группе, где с целью радиосенсибилизации опухоли применялась одновременно с лучевой терапией системная ПХТ на фоне физических радиомодификаторов, была значительно выше, чем в контрольной группе, – 80,0 ± 3,0 % и 47,4 ± 2,8 % ($p < 0,001$), общая выживаемость – 82,8 ± 2,8 % и 51,7 ± 2,8 % ($p < 0,001$) соответственно.

Использование химиолучевого лечения с предоперационной целью в суммарной дозе 30–40 Гр, примененного у 180 больных радиорезистентным раком гортани, позволило произвести органосохранные хирургические вмешательства различного объема у 55 (30,5 ± 3,4 %) пациентов, в т.ч. с распространенностью процесса T_3 – у 53 (45,3 ± 4,6 %) больных из 117, с T_4 – у 2 (3,2 %) пациентов из 63. Послеоперационный период у большинства больных, получивших предоперационное химиолучевое лечение, протекал гладко. Первичное заживление произошло у 156 (86,7 %) больных.

В контрольной группе комбинированное лечение по поводу остаточной опухоли на дозе 30–40 Гр применено у 323 больных, при этом органосохранные хирургические вмешательства различного объема осуществлены у 64 (19,8 ± 2,2 %)

пациентов ($p < 0,01$). При T_3 органосберегающее комбинированное лечение проведено у 63 (32,3 ± 3,3 %) больных из 195 ($p < 0,05$), при T_4 – у 1 (0,7 %) больного. Первичное заживление наблюдалось в 272 (84,2 %) случаях.

Таким образом, применение системной ПХТ одновременно с лучевой терапией и различными радиомодификаторами позволяет значительно повысить 5-летние результаты лечения больных раком гортани, в том числе при РГ III стадии – до 92 %, при IV – до 67 %, в контроле – 67 % и 40 % соответственно ($p < 0,001$), при этом эффективность консервативного лечения увеличивается с 65 % до 86 %, а комбинированного лечения, в связи с выявлением радиорезистентности опухоли, – с 51 % до 83 % ($p < 0,001$). Предложенная стратегия позволила сохранить функционирующий орган у 71,2 % больных местнораспространенным раком гортани при консервативном лечении по сравнению с 37,0 % в контроле и провести органосохранные хирургические вмешательства у 30,5 % и 23,0 % больных соответственно. Всего гортань сохранена у 50 % больных по сравнению с 31,6 % в контроле.

Выводы

Лечение больных местнораспространенным раком гортани целесообразно начинать с проведения лучевой терапии с одновременной ПХТ на фоне применения различных средств радиомодификации, что позволяет, с одной стороны, определить радиочувствительность или радиорезистентность опухоли, с другой – повысить эффективность как консервативного, так и комбинированного лечения.

Самостоятельная химиолучевая терапия данной категории больных показана при определении радиочувствительности опухоли на дозе 30–40 Гр.

Клинические данные, подтверждающие радиорезистентность новообразования, являются основанием для комбинированного лечения.

Применение самостоятельной лучевой терапии в сочетании с физическими средствами радиомодификации и одновременной ПХТ при радиочувствительных опухолях является альтернативой хирургическому лечению и способствует сохранению функционирующего органа у значительного числа больных местнораспространенным раком гортани.

ЛИТЕРАТУРА

1. Константинова М.М. Химиотерапия плоскоклеточного рака головы и шеи // Практическая онкология. 2003. Т. 4, № 1. С. 25–30.
2. Мардынский Ю.С., Андреев В.Г., Лопатин В.Ф. Термолучевая терапия рака гортани // Вопросы онкологии. 2000. Т. 46, № 6. С. 708–712.
3. Пачес А.И. Опухоли головы и шеи. М.: Медицина, 2000. С. 324–332.
4. Раджапова М.У., Андреев В.Г., Гулидов И.А., Панкратов В.А. Нетрадиционное фракционирование дозы предоперационного облучения с локальной магнитотерапией при комбинированном лечении рака гортани // Сибирский онкологический журнал. 2009. № 4 (34). С. 23–26.
5. Решетов И.В. Реабилитация онкологических больных // Избранные лекции по клинической онкологии. М.: Медицина, 2002. С. 238–254.
6. Черемисина О.В., Чойнзов Е.Л. Возможности эндоскопической диагностики предопухолевых заболеваний и рака гортани в современной онкологии // Сибирский онкологический журнал. 2007. № 3 (23). С. 5–9.
7. Чиссов В.И., Старинский В.В., Петрова Г.В. Состояние онкологической помощи населению Российской Федерации в 2004 г. М.: Медицина, 2005.
8. Чиссов В.И., Старинский В.В., Петрова Г.В. Состояние онкологической помощи населению Российской Федерации в 2006 г. М.: Медицина, 2007.
9. Чойнзов Е.Л., Чижевская С.Ю., Мусабаева Л.И. и др. Результаты комбинированного лечения больных раком гортани и гортаноглотки // Сибирский онкологический журнал. 2012. № 1 (49). С. 5–9.

Поступила 9.11.12