

ЕФЕКТИВНИЙ МЕТОД ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ З ПРИВОДУ РАКУ ОРГАНІВ ЛАРИНГОФАРИНГЕАЛЬНОЇ ЗОНИ

Т. О. Жукова, Л. М. Васько, В. П. Баштан

Українська медична стоматологічна академія, м. Полтава

EFFECTIVE METHOD OF TREATMENT IN PATIENTS, SUFFERING CANCER OF THE LARYNGO—PHARYNGEAL ZONE ORGANS

T. O. Zhukova, L. M. Vahsko, V. P. Bashtan

Ukrainian Medical Stomatological Academy, Poltava

Реферат

Підвищення ефективності лікування хворих з приводу плоскоклітинного раку гортані (ПРГ) та гортанної частини глотки (ПРГГ) досягнуто завдяки застосуванню симультанної радіохіміотерапії з мультифракціонуванням дози. Доведено, що 68% хворих з приводу ПРГ та ПРГГ (T2–3N0M0) можна лікувати консервативно, уникаючи інвалідизуючого оперативного втручання. Поєднання мультифракційної променевої терапії (ПТ) та хіміотерапії (ХТ) може бути самостійним методом лікування за II та III стадії захворювання з значно меншими порушеннями основних показників гомеостазу, ніж при застосуванні класичних методів лікування. Безрецидивний період виживання пацієнтів при застосуванні запропонованого методу хіміопроменевої терапії (ХПТ) був достовірно довшим — (36 ± 6) міс, ніж при використанні стандартних методів — (24 ± 4) міс.

Ключові слова: гортань; гортанна частина глотки; рак; комплексне і комбіноване лікування.

Abstract

The raising of treatment efficacy in the patients, suffering squamous—cell laryngeal and laryngo—pharyngeal cancer, was achieved due to application of simulant radiochemotherapy with the dose multifractioning. There was proved, that 68% of patients, suffering squamous—cell laryngeal and laryngo—pharyngeal cancer (T2–3N0M0), may be treated conservatively, neglecting performance of invalidating operative intervention. Combination of multifraction radiation therapy and chemotherapy may constitute the alone method of treatment in the disease stage II and stage III with significantly lesser disorders of the hemostasis main indices, than while applying classical methods of treatment. The disease—free survival, while applying of the chemoradiation method proposed, was trustworthily longer — (36 ± 6) mo, than while applying of the standard methods — (24 ± 4) mo.

Keywords: larynx; laryngo—pharynx; cancer; complex and combined treatment.

За даними літератури, відзначають високу частоту виявлення пухлин ЛОР органів, в тому числі раку гортані (РГ) і гортанної частини глотки (РГГ) — 5 — 6% [1, 2]. За даними Національного канцер—реєстру, показники загального п'ятирічного виживання таких пацієнтів у світі не перевищують 50%; загального та безрецидивного виживання при захворюванні III — IV стадії — відповідно 27 та 11 міс. В Україні захворюваність на РГ та РГГ становить 5,6 на 100 тис. населення, смертність — 3,2 на 100 тис. населення. В 60 — 70% спостережень злоякісне пухлинне ураження діагностують вже у III і IV стадії, частота діагностичних помилок сягає 45%. З метою покращення віддалених результатів рекомендують різні варіанти лікування, в тому числі поєднання ПТ з ХТ, хоча при цьому частота ускладнень становить

до 57% [1, 3, 4]. Дискутабельним є питання щодо послідовності проведення ПТ і ХТ, а також ефективності різних схем ХТ [1, 5].

Метою дослідження став пошук шляхів покращення результатів лікування хворих з приводу РГ та РГГ, зокрема, вибору індивідуально обґрунтованих лікувальних заходів.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Проаналізовані результати комплексного обстеження, лікування і подальшого спостереження 108 хворих з приводу ПРГ — 78 (72,2%) та ПРГГ — 30 (27,8%) II—III стадії, у відділенні променевої терапії Полтавського обласного клінічного онкологічного диспансеру в період з 2008 по 2014 р. Хворі сліпим методом розподілені на дві групи, залежно від схеми лікування. У I групу

включені 56 хворих, яким проведена дистанційна гамма—терапія (ДГТ) як самостійний метод. Хворі I групи розподілені на дві підгрупи: 1 підгрупа (порівняння) — 31 хворий, опромінення проводили за класичною методикою у статичному режимі: сумарна вогнищева доза (СВД) 65 — 70 Гр, 106 — 115,5 од. час — доза — фракція (ЧДФ) на пухлину та регіонарні лімфатичні вузли за 35 — 37 фракцій, разова вогнищева доза (РВД) 2,6 Гр. На 1—му етапі лікування СВД становила 40 Гр, далі перерва 2 — 3 тиж для усунення променевої реакції. Якщо після 1—го етапу регрес пухлини перевищував 40 — 50%, лікування продовжували на 2—му етапі опромінення до СВД 65 — 70 Гр (106 — 115,5 од. ЧДФ). В інших ситуаціях вирішували питання про подальше хірургічне лікування. 2—га підгрупа (основна) — 25 хворих

опромінення у статичному режимі, СВД 65 — 70 Гр (106 — 115,5 од. ЧДФ) на пухлину та регіонарні лімфатичні вузли за 35 — 37 фракцій у режимі мультифракціонування денної дози 2,6 Гр (1,3 Гр + 1,3 Гр) з перервою між фракціями 6 год у режимі розщепленого курсу 2—ма етапами. На 1—му етапі лікування СВД становила 40 Гр, далі робили перерву 2 — 3 тиж для усунення променеви реакцій. Якщо після 1—го етапу регрес пухлини перевищував 40 — 50%, лікування продовжували на 2—му етапі опромінення до СВД 65 — 70 Гр (106 — 115,5 од. ЧДФ). В інших ситуаціях вирішували питання про подальше хірургічне лікування. II група — 52 пацієнти, яким проводили ХПТ. Хворі цієї групи також розподілені на дві підгрупи. 1—ша підгрупа (порівняння) — 27 хворих, яким проводили 2 цикли ХПТ з інтервалом 3 тиж у метрономному режимі: 5 фторурацил (ФУ) — по 1000 мг/м² внутрішньовенно крапельно з 1—го по 4—й день від початку лікування, цисплатин по 40 мг/м² внутрішньовенно крапельно у 1, 8, 15—й дні. Після перерви протягом 3 тиж здійснювали опромінення шляхом класичного фракціонування у статичному режимі в два етапи: РВД по 2,6 Гр 5 разів на тиждень до СВД 65 — 70 Гр (106 — 115,5 од. ЧДФ). На 1—му етапі лікування СВД становила 40 Гр, далі робили перерву 3 тиж для усунення променеви реакцій. Якщо після 1—го етапу регрес пухлини перевищував 40 — 50%, лікування продовжували. В інших ситуаціях вирішували питання про подальше хірургічне лікування. 2—га підгрупа (основна) — 25 хворих, в яких проводили ХПТ у метрономному режимі: цисплатин, 5—ФУ (двома повторними циклами з інтервалом 3 тиж, як у 1—й підгрупі). Після перерви проводили опромінення у статичному режимі з мультифракціонуванням денної дози у два етапи. На 1—му етапі ПТ проводили третій цикл ХПТ (аналогічно двом першим) паралельно з опроміненням з мультифракціонуванням денної дози 2,6 Гр (1,3 Гр + 1,3 Гр) з перервою між фракціями 6 год до СВД 41 — 42 Гр 5 разів на тиждень. Після перерви

протягом 3 тиж (усунення променеви реакцій) та оцінки стану хворого проводили 2—й етап ДГТ у режимі мультифракціонування денної дози: СВД 32 — 33 Гр, РВД 2,6 Гр (1,3 Гр + 1,3 Гр) з перервою між фракціями 6 год 5 разів на тиждень. Повна доза за 2 етапи СВД становила 65 — 70 Гр (106 — 115,5 од. ЧДФ). Якщо після 1—го етапу регрес пухлини не досягнутий, вирішували питання про подальше хірургічне лікування.

Чоловіків було 95 (87,96%), жінок — 13 (12,04%), у I і II групах чоловіків було відповідно 49 (87,5%) і 46 (88,5%), жінок — 7 (12,5%) і 6 (11,5%).

ПРГ Т2NxM0 (II стадії) діагностований у 39 (36,1%) хворих, у тому числі 25 (44,6%) — I групи, 14 (26,9%) — II групи. ПРГ Т3NxM0 (III стадії) виявлений у 28 (25,9%) хворих, в тому числі відповідно 11 (19,6%) і 17 (32,7%) у I і II групах. ПРГ Т3N1M0 (III стадії) відзначений в 11 (10,2%) пацієнтів, I групи — 3 (5,3%), II групи — 8 (15,4%).

ПРГ Т2NxM0 (II стадії) діагностований у 8 (7,4%) хворих, в I і II групах — відповідно у 6 (10,7%) і 2 (3,8%). ПРГ Т3NxM0 (III стадії) виявлений в 11 (10,2%) хворих, в I групі — у 7 (12,5%), у II групі — у 4 (7,69%). ПРГ Т3N1M0 (III стадії) відзначений в 11 (10,2%) хворих, в I групі — у 4 (7,1%), у II групі — у 7 (13,5%). Захворювання у II стадії відзначене у 47 (43,5%) хворих, у III стадії — у 61 (56,5%).

За даними гістологічного дослідження в усіх спостереженнях виявлений плоскоклітинний рак: зроговий — у 46 (82,1%) хворих I групи, 35 (67,3%) — II групи, без зроговіння — відповідно у 10 (17,9%) та 17 (32,7%).

За ступенем диференціювання переважали високодиференційовані пухлини (G1) — у 66 (61,1%) хворих, в тому числі у I групі — у 30 (53,6%), у II групі — у 36 (69,2%); середньодиференційовані пухлини виявлені у 25 (23,1%) хворих, відповідно в групах — у 12 (21,4%) та 13 (25%); низькодиференційовані пухлини — у 17 (15,74%), відповідно у 14 (25%) і 3 (5,8%).

За формою росту ракової пухлини відзначали екзофітну, ендофітну і

змішану. Переважала змішана форма росту пухлини — у 59 (54,63%) хворих, у I групі — у 32 (57,1%), у II групі — у 27 (51,9%); ендофітна форма росту відзначена у 31 (28,7%) хворого, I групи — у 14 (25%), II групи — у 17 (32,7%); екзофітну форму виявляли у 18 (16,67%) хворих, I групи — у 10 (17,9%), II групи — у 8 (15,4%).

Тривалість захворювання до початку спеціального лікування у 16 (14,81%) хворих становила 3 міс, в тому числі в I групі — в 11 (19,6%), у II групі — у 5 (9,6%); у 42 (38,9%) хворих — від 3 до 6 міс, у I групі — у 22 (39,2%), у II групі — у 20 (38,5%); у 50 (46,3%) хворих — більше 6 міс, у I групі — у 23 (41,1%), у II групі — у 27 (51,9%). Отже, у 92 (85,2%) хворих спеціалізоване лікування розпочате пізніше ніж через 3 міс після появи клінічних симптомів РГ або РГГ.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Безпосередній ефект ДГТ у підгрупах не різнився. Цей показник загалом залежить від стадії процесу. При проведенні ДГТ як самостійного методу у стадії Т2 ефект лікування був вищим, ніж за Т3, тобто, не залежав від способу підведення дози. Повна регресія пухлини за Т2 виявлена у 4 (16,7%) хворих, за Т3 — у 5 (15,6%); часткова за Т2 — у 9 (37,5%), за Т3 — у 5 (15,6%). Проте, щодо стабілізації процесу, при Т2 цей показник був кращим — у 10 (41,67%) хворих, при Т3 — у 5 (15,6%). Прогресування пухлинного процесу при Т2 відзначене в 1 (4,16%) хворого, при Т3 — у 17 (53,1%), що підтверджує значення стадії захворювання для результату лікування.

Основним ефектом ДГТ як самостійного методу лікування є повна регресія — у 9 (16,1%) пацієнтів, часткова регресія пухлини та стабілізація відзначені відповідно у 14 (25%) та 15 (26,8%) хворих. Проте, прогресування, відзначене у 18 (32,1%) пацієнтів, свідчило що самостійний курс ПТ, незалежно від способу підведення дози, недостатній для подолання пухлинного процесу.

Аналізуючи результати лікування, встановлено, що в I групі повна

регресія досягнута лише у 9 (16,07%), у II групі — удвічі частіше — у 18 (34,6%) пацієнтів ($p < 0,05$). У II групі повна регресія в 1-й підгрупі досягнута у 6 (22,2%) пацієнтів, у 2-й підгрупі — у 12 (48%), що також свідчило на користь запропонованого методу.

Прогресування захворювання у I групі відзначене у 18 (32,1%) хворих, у II групі — в 11 (21,1%), що в 1,6 разу більше і свідчить на користь тактики лікування, застосованої у II групі. У 1-й підгрупі II групи прогресування виявлене у 8 (29,6%) хворих, у 2-й підгрупі — у 3 (12%), тобто, у 2,7 разу менше ($p < 0,05$). Щодо часткової регресії, вірогідної різниці між групами не було, стабілізація процесу у 1-й підгрупі II групи виявлена у 8 (29,6%) пацієнтів, у 2-й підгрупі — у 4 (16%).

Підводячи підсумки проведеного дослідження, слід наголосити, що результати лікування пацієнтів II групи, яким проводили ХПТ, були значно кращими, ніж результати ДГТ. Так, повна регресія пухлини в I групі досягнута у 19,3 та 12% пацієнтів, у II групі — у 22,2 та 48%; прогресування пухлинного процесу відзначене у I групі — у 35,5 та 28%, у II групі — у 29,6 та 12%. При цьому виявлені рівнозначні токсичні реакції на терапію. Аналізуючи показники виживання, відзначимо, що в 1-й підгрупі I групи протягом 1 року жили 17 (54,8%) пацієнтів, у 2-й підгрупі — 11 (44%); у II групі в обох підгрупах живі всі пацієнти. У 1-й підгрупі I групи без рецидиву протягом 1 року жили 11 (35,5%) пацієнтів, у 2-й підгрупі — 8 (32%); у 1-й підгрупі II групи — 17 (63%), у 2-й підгрупі — 23 (92%), що достовірно свідчило на користь ХПТ. Протягом 3 років у 1-й підгрупі I групи жили 5 (16,1%) пацієнтів, у 2-й підгрупі — 6 (24%). Показники безрецидивного виживання у 1-й підгрупі I групи становили 3,23% (1 пацієнт), у 2-й підгрупі — 12% (3 пацієнтів). Кращі показники досяг-

нуті у II групі. Так, у 1-й підгрупі II групи показники трирічного загального виживання становили 18,5% (5 пацієнтів), у 2-й підгрупі — 80% (20 пацієнтів), тобто, у 5 разів більше. З цих хворих у 2-й підгрупі II групи 9 (36%) жили без рецидиву, у 1-й підгрупі — 3 (11,1%), що у 2,25 разу краще і свідчить на користь запропонованого методу лікування. Проведення ХПТ сприяло не тільки більш вираженій регресії пухлини у порівнянні з такою при застосуванні ДГТ за стандартним підходом, а й збільшенню показників безрецидивного виживання: відповідно 63 і 88% та 35,5 і 32% — протягом 1 року після лікування, 25,9 і 52% та 22,6 і 28% — на 2-му році — при ПТ; 11,1 і 36% — після ХПТ, 3,2 і 12% — після ПТ. Відповідно, більш переконливий результат відзначений при аналізі показників загального виживання хворих, яким проведена ХПТ. Якщо після ДГТ стандартним способом показники загального виживання хворих у підгрупах становили на 1-му році 54,8 і 72%, після ХПТ — 100%; на 3-й рік у I групі ці показники становили 16,1 і 24%, залежно від методики проведення ДГТ (стандартно або шляхом мультифракціонування); у II групі — відповідно 18,5 і 80%. Таким чином, лікування хворих з використанням хіміопроменевого методів забезпечувало протипухлинний ефект, про що свідчили строки рецидивування та тривалість життя пацієнтів.

ВИСНОВКИ

1. Проведення ДГТ з приводу РГ та РГГ II і III стадії забезпечило повну та часткову регресію відповідно у 16,1 та 25% пацієнтів. Показники 1 — 2 — 3-річного безрецидивного виживання становили відповідно 32,1% — 25% — 7,1%.

2. Застосування неoad'ювантної ХПТ → ДГТ (1-ша підгрупа II групи) не збільшувало частоту повної та часткової регресії порівняно з такою в I групі, проте, сприяло збільшенню

показників безрецидивного виживання протягом 1 року в 1,8 разу.

3. Симульганна радіохіміотерапія (2-га підгрупа II групи) ПХТ → ХПТ сприяла збільшенню частоти повної регресії у 2 рази, показників безрецидивного виживання протягом 1 року — у 2,75 разу, 2 років — в 1,85 разу.

4. До протоколів лікування хворих з приводу РГ та РГГ рекомендовано таку схему лікування: індукційна ХПТ у метрорномному режимі: цисплатин, 5—ФУ (двома повторними курсами з інтервалом 3 тиж). Після перерви розпочинають опромінення у статичному режимі мультифракційним способом підведення дози 2-ма етапами. На 1-му етапі ДГТ проводять 3-й курс ХПТ паралельно з опроміненням, інтервал 3 тиж, для усунення променевої реакції, проводять 2-й етап ДГТ в режимі мультифракційного способу підведення дози.

1-й курс ХПТ: 5—ФУ по 1000 мг/м² внутрішньовенно крапельно з 1-го по 4-й день. Цисплатин по 40 мг/м² внутрішньовенно у 1, 8, 15-й дні.

2-й курс ХПТ: 5—ФУ по 1000 мг/м² внутрішньовенно крапельно з 1-го по 4-й день. Цисплатин по 40 мг/м² внутрішньовенно у 1, 8, 15-й дні. Після перерви 3 тиж проводять індукційну ХПТ у метрорномному режимі 5—ФУ по 1000 мг/м² внутрішньовенно крапельно з 1-го по 4-й день. Цисплатин по 40 мг/м² внутрішньовенно крапельно у 1, 8, 15-й дні, паралельно розпочинають 1-й етап опромінення з мультифракціонуванням денної дози 2,6 Гр (1,3 Гр + 1,3 Гр) з перервою між фракціями 6 год до СВД 41—42 Гр 5 разів на тиждень. Після перерви рекомендовано проводити 2-й етап ДГТ у режимі мультифракціонування денної дози: СВД 32 — 33 Гр, разова доза 2,6 Гр (1,3Гр + 1,3Гр) з перервою між фракціями 6 год 5 разів на тиждень. Повну дозу хворі отримують за 2 етапи — 65 — 70 Гр.

ЛІТЕРАТУРА

1. Гладилина ИА, Алиева БМ, Голдобенко ГВ. Отдаленные результаты мультифракционированного облучения больных раком гортаноглотки III— IV стадии заболевания. Вопросы онкологии. 2000;46(1):44—9.
2. Liu W—S, Chang Y—J, Lin C—L, et al. Secondary primary cancer in patients with head and neck carcinoma: the differences among hypopharyngeal, laryngeal, and other sites of head and neck cancer. Eur J Cancer Care. 2014;23(1):36—42.

3. Виноградов ВМ. Основные принципы химиолучевой терапии. Труды III съезда онкологов и радиологов стран СНГ. Москва, 2004:329—30.
4. Maruo T, Fujimoto Y, Ozawa K, et al. Laryngeal sensation and pharyngeal delay time after (chemo)radiotherapy. *European archives of oto—rhino—laryngology: official journal of the European Federation of Oto—Rhino—Laryngological Societies (EUFOS)*: affiliated with the German Society for Oto—Rhino—Laryngology — Head and Neck Surgery. 2014;271(8):2299—304.
5. Ткачев СИ, Алиева СБ. Химиолучевая терапия местнораспространенного плоскоклеточного рака головы и шеи. *Вестн РОНЦ РАМН*. 2006;17(2 прил 1):51—2.

