

РЕЗУЛЬТАТЫ ЛЕЧЕНИЯ ОПУХОЛЕЙ ГОЛОВЫ И ШЕИ С ПРИМЕНЕНИЕМ КОНФОРМНОЙ ХРОНОМОДУЛИРОВАННОЙ ЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИИ В РЕЖИМЕ ГИПОФРАКЦИОНИРОВАНИЯ

Проф. Е. Н. Сухина, д-р мед. наук В. П. Старенький, д-р мед. наук А. В. Свиначенко,
С. В. Артюх, С. М. Тешнер, В. В. Карвасарская

ГУ «Институт медицинской радиологии им. С. П. Григорьева» НАМНУ, г. Харьков

Неудовлетворительные результаты лечения больных раком головы и шеи привели ученых к разработке новых схем химиолучевой терапии с использованием нетрадиционных режимов фракционирования дозы облучения. Описана технология лучевой терапии в режиме нетрадиционного фракционирования дозы облучения, а также изучены переносимость метода и проанализированы непосредственные результаты лечения. Первые опыты хрономодулированной конформной химиолучевой терапии при опухолях головы и шеи с использованием режима гиподифракционирования сравнились с данными стандартной лучевой терапии. Непосредственные результаты конформной хрономодулированной лучевой терапии в режиме гиподифракционирования с модификацией 5-фторурацилом значительно лучше по сравнению с лучевой терапией в режиме традиционного фракционирования. Разработанный метод хрономодулированной лучевой терапии в режиме гиподифракционирования с модификацией 5-фторурацилом не усиливает частоты тяжелых острых лучевых реакций со стороны слизистой оболочки оротарингеальной области и хрящей гортани.

Ключевые слова: опухоли головы и шеи, химиолучевая терапия, режим гиподифракционирования.

РЕЗУЛЬТАТИ ЛІКУВАННЯ ПУХЛИН ГОЛОВИ ТА ШИЇ ІЗ ВИКОРИСТАННЯМ КОНФОРМНОЇ ХРОНОМОДУЛЬОВАНОЇ ПРОМЕНЕВОЇ ТЕРАПІЇ В РЕЖИМІ ГІПОФРАКЦІОНУВАННЯ

Проф. О. М. Сухина, д-р мед. наук В. П. Старенький,
д-р мед. наук А. В. Свиначенко, С. В. Артюх,
С. М. Тешнер, В. В. Карвасарська

Незадовільні результати лікування хворих на рак голови та шиї дали поштовх ученим до розробки нових схем хіміопроменевої терапії з використанням нетрадиційних режимів фракціонування дози опромінення. Описано технологію променевої терапії в режимі нетрадиційного фракціонування дози опромінення, а також вивчено переносимість методу й проаналізовано безпосередні результати лікування. Перші досліді хрономодульованої конформної хіміопроменевої терапії у разі пухлин голови та шиї з використанням режиму гіпофракціонування порівнювалися з даними стандартної променевої терапії. Безпосередні результати конформної хрономодульованої променевої терапії в режимі гіпофракціонування з модифікацією 5-фторурацилом значно ліпші порівняно з променевою терапією в режимі традиційного фракціонування. Розроблений метод хрономодульованої променевої терапії в режимі гіпофракціонування з модифікацією 5-фторурацилом не посилює частоти тяжких гострих променеви реакцій із боку слизової оболонки оротарингеальної ділянки та хрящів гортані.

Ключові слова: пухлини голови та шиї, хіміопроменева терапія, режим гіпофракціонування.

RESULTS OF THERAPY FOR HEAD AND NECK TUMORS USING CONFORMAL CHRONOMODULATED RADIATION THERAPY IN THE MODE OF HYPOFRACTIONATION

O. M. Sukhina, V. P. Starenkiy, A. V. Svyachenko,
S. V. Artiukh, S. M. Teshner, V. V. Karvasarska

Poor results of head and neck tumors management have led scientists to working out of new schemes chemotherapy used simultaneously with altered fractionated radiotherapy. The study described technology of altered fractionated radiotherapy. The acceptability of method and the treatment short-term results are analysed. First experiences of chronomodulated conformal chemoradiotherapy for head and neck tumors with the use of hypofractionation mode were compared with those of standard RT. Immediate results of conformal chronomodulated radiation therapy in the mode of hypofractionation with the modification of 5-fluorouracil significantly higher when compared with RT in traditional fractionation mode. The original method of conformal chronomodulated radiation therapy in the mode of hypofractionation with the modification of 5-fluorouracil did not cause increase of incidence of severe radiation reactions in the mucous membrane of the oropharyngeal area and laryngeal cartilages.

Keywords: head and neck tumors, chemoradiation therapy, mode of hypofractionation.

Несмотря на стабильные показатели заболеваемости и смертности от опухолей головы и шеи за последние 10 лет, данная патология продолжает оставаться важной проблемой клинической онкологии. В структуре заболеваемости чаще болеют мужчины трудоспособного возраста 30–54 лет (7%), что является одной

из основных причин смертности среди мужчин в данной возрастной категории (11,1%) [1]. В Европе относительная однолетняя выживаемость для плоскоклеточного рака головы и шеи составляет 72%, а 5-летняя — 42% у женщин выше (51%), чем у мужчин (39%). На выживаемость значительное влияние оказывает

возраст. Для более молодой возрастной группы (15–45 лет) 5-летняя выживаемость составила 54 %, тогда как в группе пожилого возраста (≥ 75 лет) — 35 % [8, 9]. Аналогичные показатели выживаемости наблюдаются и в Украине.

Лучевая терапия (ЛТ) является неотъемлемой в схемах комплексного и комбинированного лечения опухолей головы и шеи. Это связано с активным внедрением новых техник ЛТ, которые позволяют добиться выздоровления или стабилизации процесса, в том числе и после проведения органосохраняющих операций [4, 5, 6, 7]. Так, по рекомендации Европейского общества медицинских онкологов, ЛТ показывает сопоставимые результаты выживаемости по сравнению с хирургическим методом при лечении ранних стадий, а для неоперабельных форм рака головы и шеи основным методом лечения является химиолучевая терапия. В то же время полихимиотерапия не входит в стандарты лечения опухолей головы и шеи, а применяется в основном при отдаленном метастазировании и рецидивах заболевания [3]. Тем не менее, одним из факторов, снижающих эффективность стандартной радиотерапии, является повышение радиорезистентности опухоли к повторным курсам ЛТ при рецидивировании заболевания.

В связи с этим актуальны разработка и внедрение в практику новых техник химиолучевого лечения, которые повышают радиочувствительность опухоли без увеличения частоты и выраженности лучевых реакций.

Для достижения максимального терапевтического эффекта при лечении местнораспространенных форм опухолей головы и шеи необходимо подведение высокой суммарной очаговой дозы к опухоли, при этом неизбежно дополнительное негативное воздействие на окружающие органы и ткани, что может отразиться на формировании необратимых последствий в постлучевом периоде. Поэтому при лечении опухолей головы и шеи для безопасного подведения дозы к очагу необходимо использовать конформную лучевую терапию (3D CRT), особенно у пациентов с маленьким переднезадним размером шеи. В ходе исследования мы также отмечаем, что конформная ЛТ

в режиме гипофракционирования дозы позволяет максимально снизить лучевые нагрузки на здоровые ткани и критические органы, окружающие опухолевый очаг, и одновременно добиться эскалации суммарной очаговой дозы на опухоль до 70 Гр без возрастания частоты и тяжести поздних лучевых повреждений со стороны окружающих тканей.

Для модификации лучевого воздействия предлагается хрономодулированный подход к проведению химиолучевой терапии (12-часовое ночное введение 5-фторурацила перед сеансом облучения), который ранее успешно использовался при лечении плоскоклеточных форм рака шейки матки и прямой кишки [2, 3]. Такой подход позволяет снизить токсичность лечения и степень ее проявления при всех стадиях опухолевого процесса. Конформная хрономодулированная ЛТ в режиме гипофракционирования с модификацией 5-фторурацилом обеспечивает надежный региональный контроль. При этом она в значительно меньшей степени приводит к ухудшению качества жизни по сравнению с традиционным лучевым лечением.

Цель работы — изучение непосредственных результатов химиолучевого лечения опухолей головы и шеи с использованием конформной хрономодулированной ЛТ в режиме гипофракционирования с модификацией 5-фторурацилом.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование проводилось в течение 1 года в отделении Дистанционной сочетанной лучевой и комплексной терапии ГУ «Институт медицинской радиологии им. С. П. Григорьева» НАМНУ в рамках выполнения НИР «Сравнительный анализ алгоритмов топометрической подготовки и планирования конвенционной и конформной лучевой терапии на линейных ускорителях».

В настоящее время пролечено 20 пациентов с неоперабельными местнораспространенными стадиями опухолей головы и шеи. Из них с раком гортани 10 пациентов, языка — 4, носоглотки — 6. Планирование облучения осуществлялось на TPS Eclipse (Varian, США)

с обязательной 3D-реконструкцией очага поражения и лимфоузлов шеи как единой патологической зоны, которая охватывается 90 % изодозой. Облучение проводилось фотонами излучения 6 MeV на линейном ускорителе Clinac 600C (Varian, США). Использовался метод конформной хрономодулированной лучевой терапии в режиме гипофракционирования с модификацией 5-фторурацилом. Пациенты получили суммарную очаговую дозу в пересчете на режим классического фракционирования дозы на область лимфоузлов шеи 48–60 Гр и на первичный очаг 60–70 Гр. Во время терапии проводился плановый перерыв на 2 нед. после 8 сеанса химиолучевого лечения.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Применение данной схемы лечения пациентов с опухолью головы и шеи показало свою безопасность для пациентов по сравнению с классической схемой фракционирования ЛТ (табл. 1).

Таблица 1

Токсичность лечения

Проявления при лечении	Степень	
	1	2
Лучевой ларингит	5 (25 %)	0
Лучевой фарингит	6 (30 %)	1 (5 %)
Лучевой дерматит	10 (50 %)	1 (5 %)
Лучевой стоматит	3 (15 %)	1 (5 %)

Так, лишь у одной больной с заболеванием языка пришлось приостановить лечение на одну неделю в связи с развитием лучевого

дерматита 2 ст., и у одного больного с заболеванием ротоглотки в связи с развитием лучевого фарингита 2 ст. У 55 % больных отмечались явления лучевого ларингита и фарингита 1 ст., которые не вызывали значительного дискомфорта в самочувствии пациентов и не требовали остановки лечения. Аллергических, гепатотоксических, диспепсических реакций на введение 5-фторурацила не отмечалось. Общие и местные реакции 3 ст. не наблюдались.

Анализ непосредственных результатов лечения, по данным спиральной компьютерной томографии (СКТ) (Toshiba, Япония) с контрастированием через 2 нед. после окончания курса химиолучевого лечения, показал, что полная регрессия опухоли наблюдалась в 20 % случаев, частичная регрессия — в 60 % случаев, отсутствие динамики — в 20 %. Полное купирование болевого синдрома наблюдалось у 95 % пациентов, восстановление голоса — у 60 % пациентов (табл. 2).

ВЫВОДЫ

Опыт применения хрономодулированной конформной химиолучевой терапии в режиме гипофракционирования при лечении опухолей головы и шеи показал высокую эффективность. При этом частота возникновения лучевых реакций значительно меньше, чем при классическом режиме фракционирования дозы. Можно считать такой метод достаточно результативным и безопасным при лечении опухолей головы и шеи, и требующим в перспективе дальнейшего исследования для достоверной оценки частоты развития лучевых осложнений и показателей эффективности лечения.

Таблица 2

Данные динамики основных симптомов заболевания

Симптомы	Рак гортани		Рак носо-, ротоглотки		Рак языка	
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
Болевой синдром	8 (80 %)	0	5 (83,3 %)	0	3 (75 %)	1 (25 %)
Нарушение голоса	10 (100 %)	3 (30 %)	2 (33,2 %)	0	2 (50 %)	1 (25 %)
Нарушение акта глотания	2 (20 %)	1 (10 %)	4 (66,4 %)	2 (33,2%)	3 (75 %)	2 (50 %)

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ

1. Рак в Україні, 2013–2014. Захворюваність, смертність, показники діяльності онкологічної служби / Бюл. Нац. канцер-реєстру України № 15. — К. : МОЗ України, 2015. — 124 с.
2. Хрономодульована терапія раку шийки матки і прямої кишки / М. І. Пилипенко, О. М. Сухіна, А. В. Свинаренко [та ін.] // Укр. радіол. журн. — 2004. — Т. XIII, Вип. 2. — С. 193–195.
3. Хронорадіосенсибілізація променевої терапії раку прямої кишки / А. В. Свинаренко, О. М. Сухіна, В. П. Старенький [та ін.] // Укр. радіол. журн. — 2014. — Т. XXII, Вип. 2. — С. 89.
4. Concurrent chemoradiotherapy vs radiotherapy alone in Stage II nasopharyngeal carcinoma : phase III randomized Trial / Q. Y. Chen, Y. F. Wen, L. Guo [et al.] // J. Natl. Cancer Inst. — 2011. — Vol. 103 (23). — P. 1761.
5. Postoperative concurrent radiotherapy and chemotherapy for high-risk squamous-cell carcinoma of the head and neck / J. S. Cooper, T. F. Pajak, A. A. Forastiere [et al.] // N. Engl. J. Med. — 2004. — Vol. 350. — P. 1937–1944.
6. Postoperative irradiation with or without concomitant chemotherapy for locally advanced head and neck cancer / J. Bernier, C. Dromme, M. Ozsahin [et al.] // N. Engl. J. Med. — 2004. — Vol. 350. — P. 1945–1952.
7. Randomized trial of radiotherapy plus concurrent-adjuvant chemotherapy vs radiotherapy alone for regionally advanced nasopharyngeal carcinoma / A. W. Lee, S. Y. Tung, D. T. Chua [et al.] // J. Natl. Cancer Inst. — 2010. — Vol. 102 (15). — P. 1188.
8. Squamous cell carcinoma of the head and neck. : EHSN-ESMO-ESTRO Clinical Practice Guidelines / V. Grégoire, J.-L. Lefebvre, L. Licitra, E. Felip // Ann. Oncol. — 2010. — Vol. 21, Suppl. 5. — P. 184–186.
9. World Health organization classification of tumours / L. Barnes, J. W. Eveson, P. Reichart, D. Sidransky // Pathology and Genetics of Head and Neck Tumours. — Lyon : IARC Press, 2005. — 341 с.

**КАЛЕНДАРНИЙ ПЛАН ХМАПО ПЛАТНИХ ЦИКЛІВ
СПЕЦІАЛІЗАЦІЇ Й УДОСКОНАЛЕННЯ ЛІКАРІВ НА 2016 РІК**

КАФЕДРА СОЦІАЛЬНОЇ МЕДИЦИНИ, УПРАВЛІННЯ ТА БІЗНЕСУ В ОХОРОНІ ЗДОРОВ'Я

Зав. кафедри проф. Сердюк О. І. тел. 700-36-39

Організація і управління охороною здоров'я (для лікарів, які закінчили інтернатуру за будь-якою спеціальністю мед. профілю, керівників органів охорони здоров'я їх заступників, або зареєстровані в їх резерв лікарів-методистів, лікарів-статистиків)	29.08–28.10
--	-------------

КАФЕДРА ТЕРАПІЇ ТА НЕФРОЛОГІЇ

Зав. кафедри проф. Більченко О. В. тел. 343-12-98

Нефрологія (для лікарів-терапевтів). Перехідний	01.09.2016– 04.03.2017
Внутрішні хвороби. Випуск 2016 р.	01.09–30.12