

СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ ОТВЕТА ОПУХОЛИ НА РАЗЛИЧНЫЕ ВАРИАНТЫ ХИМИОЛУЧЕВОГО ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С МЕСТНО РАСПРОСТРАНЕННЫМ РАКОМ ГОРТАНИ

Пархоменко Л. Б., Крутилина Н. И.

*Государственное учреждение образования «Белорусская медицинская академия последипломного образования»,
г. Минск, Республика Беларусь*

Реферат. Применение лучевой терапии в классическом режиме фракционирования дозы излучения у пациентов местно-распространенным раком гортани во всем мире долгое время оставалось неудовлетворительным. Наиболее резистентными к лучевой терапии являлись метастатические лимфатические узлы. Улучшить результаты консервативного лечения пациентов с раком гортани стало возможным при одновременном проведении химио- и лучевой терапии с использованием нетрадиционных режимов фракционирования дозы излучения. В данном рандомизированном клиническом исследовании оценивался ответ опухоли при использовании 3D конформной лучевой терапии в режиме динамического ускоренного гиперфракционирования с сопутствующим бустом по сравнению с конформной лучевой терапией и лучевой терапией с модуляцией эффективности в режиме классического фракционирования дозы излучения.

Ключевые слова: местно-распространенный рак гортани, химиолучевая терапия в режиме динамического ускоренного гиперфракционирования дозы излучения с сопутствующим бустом.

Введение. Рак гортани — наиболее частая локализация рака области головы и шеи у мужчин. В Республике Беларусь в 2015 г. было зарегистрировано 676 новых случаев, из них I и II стадии установлены в 49,3 % случаев, III стадия — в 34,3 %, IV стадия — в 14,9 % и у 1,5% пациентов стадия была не установлена [1]. В динамике наблюдается увеличение случаев выявления рака гортани в IV стадии. Так, в 2010 г. на I и II стадии приходилось 49,8 %, на III стадию — 39,0 %, а на IV стадию — 9,4 % случаев от вновь выявленных злокачественных новообразований гортани.

Анализ динамики заболеваемости раком гортани в Беларуси за последние 25 лет позволил выделить три периода с разными темпами заболеваемости [2]. С 1990 по 1998 гг. период характеризовался ростом заболеваемости, следующий период (1998–2003) — снижением показателей заболеваемости и современный период (2003–2014) — ростом интенсивных показателей заболеваемости и стабилизацией стандартизованных показателей. Так, грубые интенсивные показатели заболеваемости на 100 тыс. мужского населения в периоды 1990–1994 и 2010–2014 гг. составили 11,9 и 13,5 случая соответственно, а стандартизованные показатели за те же периоды — 10,3 и 9,6 на 100 тыс. населения соответствующего пола. Из-за редкой встречаемости рака гортани у женщин показатели заболеваемости на 100 тыс. всего населения немного ниже, и в 2015 г. грубый интенсивный и стандартизованный показатели заболеваемости составили соответственно 7,1 и 4,4 случая рака гортани на 100 тыс. всего населения РБ [1].

За эти годы произошло изменение возрастной структуры заболевших пациентов раком гортани. В 1990-х гг. наиболее высокие уровни заболеваемости наблюдались среди лиц в возрасте 55–59 лет, в то время как в последнем периоде (2010–2014 гг.) рак гортани чаще регистрировали в возрасте 60–64 лет. Прирост вновь зарегистрированных случаев заболеваний раком гортани за 25 лет составил 12,6 %. В последнее время прирост заболеваемости произошел в возрастной группе старше 60 лет (60–74 года), в то время как в группе 45–49 лет отмечено снижение заболеваемости [2]. Мужчины трудоспособного возраста в 2014 г. составили 48,9 %, что свидетельствует о высокой социальной значимости данной проблемы.

В последнее время отмечается тенденция к снижению смертности от рака гортани: в 2006 г. — 3,8 случая на 100 тыс населения, в 2010 г. — 3,1 и в 2015 г. — 2,9 (грубый интенсивный показатель). Несмотря на это, наблюдается низкая пятилетняя скорректированная выживаемость при III и IV стадиях — 35,6 и 14,8 % соответственно [1].

Высокая заболеваемость и смертность, выявление рака гортани у половины пациентов в трудоспособном возрасте и в 50 % случаев в III и IV стадиях опухолевого процесса, неудовлетворительные результаты лечения обуславливают актуальность данной проблемы и свидетельствуют в пользу целесообразности разработки новых более эффективных методов лечения.

Традиционным методом органосохраняющего лечения пациентов с местно-распространенным раком гортани во многих странах остается химиолучевая терапия. С целью повышения эффективности консервативного лечения у пациентов с нерезектабельным раком гортани были разработаны различные режимы нетрадиционного фракционирования дозы излучения и схемы химиотерапии. Сочетание цисплатина и 5-фторурацила признано во всем мире при данной патологии в качестве стандартной схемы химиотерапии. Последние десятилетия лучшие результаты отмечены при одновременном использовании лучевой и химиотерапии [3–6]. Приоритетным направлением является разработка радиобиологически обоснованных нетрадиционных режимов фракционирования радиотерапии, таких как ускоренное фракционирование (сокращение общего времени лечения для преодоления опухолевой репопуляции),

гиперфракционирование (подведение к опухоли нескольких фракций в день меньшей разовой дозой, чем при классическом режиме фракционирования) и сопутствующий буст (подведение дополнительной дозы локально на опухоль) [5–7].

В нашем исследовании был разработан метод лучевой терапии в режиме динамического ускоренного гиперфракционирования дозы излучения с сопутствующим бустом с одновременной химиотерапией цисплатином. Дистанционная конформная лучевая терапия проводилась в два этапа без перерыва в течение 5 недель. На первом этапе (3 недели) использовался режим гиперфракционирования с подведением разовой очаговой дозы (далее — РОД) 1,2 Грей дважды в день на опухоль и зоны субклинического распространения (регионарные лимфатические узлы). На втором этапе (2 недели) применялся режим ускоренного фракционирования с сопутствующим бустом и подведением РОД 1,8 Грей в первую дневную фракцию на вышеописанную зону и РОД 1,6 Грей локально на опухоль и метастатические лимфатические узлы во вторую фракцию. На фоне лучевой терапии внутривенно вводился цисплатин в дозе 100 мг/м² в 1 и 22-й дни облучения.

Цель работы — повышение эффективности химиолучевого лечения пациентов с плоскоклеточным раком гортани III и IVA, В стадий путем применения разработанного режима динамического ускоренного гиперфракционирования дозы излучения с сопутствующим бустом.

Материалы и методы. Набор пациентов осуществлялся в ГУ «РНПЦ онкологии и медицинской радиологии им. Н. Н. Александрова» и УЗ «Гомельский областной клинический онкологический диспансер» в 2009–2013 гг. Материалом для исследования послужили данные 180 пациентов с местнораспространенным раком гортани III стадии (T3 N0 M0, T1-3 N1 M0); IV А стадии (T1 N2 M0, T2-3 N2 M0, T4a N0-2 M0) и IV В стадии (T4b любая N M0, любая T N3 M0). Все пациенты, включенные в исследование, были мужчинами в возрасте от 31 до 70 лет. Во всех случаях диагноз был верифицирован морфологически и соответствовал по гистологической классификации ВОЗ плоскоклеточному раку.

После рандомизации в группу лучевой терапии с нетрадиционным режимом фракционирования дозы излучения (группа НРФ) вошли 75 пациентов. В группу сравнения лучевой терапии с классическим режимом фракционирования (группа КРФ) включены 75 пациентов. После ввода в эксплуатацию линейного ускорителя с методикой лучевой терапии с модуляцией интенсивности (группа ИМЛТ) в 2012–2013 гг. параллельно набирались пациенты с местно-распространенным раком гортани в группу с использованием ИМЛТ в режиме классического фракционирования. Группы пациентов полностью сопоставимы по возрасту, стадии заболевания, категориям Т и N, степени дифференцировки опухоли, локализации рака в зависимости от поражения отдела гортани.

Результаты и их обсуждение. Непосредственная эффективность специального лечения была оценена по шкале RECIST. Ответ на лечение первичного очага и пораженных метастазами регионарных лимфатических узлов был изучен в динамике по данным МРТ или КТ с контрастированием, которые выполнялись перед началом лечения и через 1,5 мес. после окончания химиолучевой терапии. Для оценки ответа опухоли в анализ включены все пациенты, кроме 4 пациентов группы сравнения с незавершенным курсом лучевой терапии (СОД 40–50 Гр) из-за развития некупируемых тяжелых мукозитов и 1 пациента группы НРФ, который умер через 1 мес. после окончания лечения.

Лучший результат был достигнут в группе пациентов, которым лучевая терапия проводилась в режиме динамического ускоренного гиперфракционирования дозы излучения с сопутствующим бустом (группа НРФ), где у подавляющего большинства пациентов (93,2 %) была достигнута полная резорбция первичной опухоли. В то же время в группе лучевой терапии с модуляцией эффективности и группе сравнения не было статистически значимых различий в ответах опухоли на лечение (рисунок 1, таблица 1).

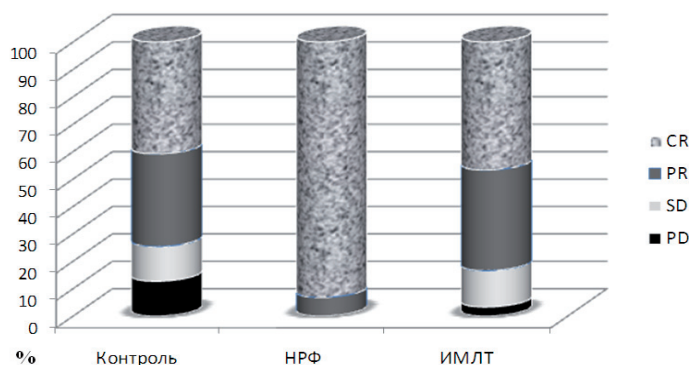


Рисунок 1. — Непосредственный ответ первичной опухоли на химиолучевую терапию в 3 группах пациентов с раком гортани

Таблица 1. — Непосредственный ответ первичной опухоли на химиолучевую терапию у пациентов с раком гортани

Ответ опухоли	Группа сравнения, n = 71 (100 %)	Группа НРФ, n = 74 (100 %)	Группа ИМЛТ, n = 30 (100 %)	p
Полный ответ (CR)	29 (40,8)	69 (93,2)	14 (46,7)	<0,001
Частичный ответ (PR)	24 (33,8)	5 (6,8)	11 (36,7)	
Стабилизация (SD)	9 (12,7)	—	4 (13,3)	
Прогрессирование (PD)	9 (12,7)	—	1 (3,3)	

При более глубоком анализе выявлено, что в группе НРФ отсутствуют различия в ответе опухоли при разных стадиях процесса — полный ответ наблюдался в 93,5 % случаев при III стадии и в 91,7 % — при IV стадии. Совершенно другой результат получили в группе сравнения, где существовала значимая разница ответов опухоли на лечение в зависимости от стадии (таблица 2).

Таблица 2. — Непосредственный ответ первичной опухоли на химиолучевую терапию пациентов с раком гортани III и IV стадий

Ответ опухоли	III стадия n = 121 (%)			IV стадия n = 24 (%)		
	группа сравнения, n = 59 (100 %)	группа НРФ, n = 62 (100 %)	p	группа сравнения, n = 12 (100 %)	группа НРФ, n = 12 (100 %)	p
Полный ответ (CR)	28 (47,5)	58 (93,5)	<0,001	1 (8,3)	11 (91,7)	<0,001
Частичный ответ (PR)	19 (32,2)	4 (6,5)		5 (41,7)	1 (8,3)	
Стабилизация (SD)	5 (8,5)	0		4 (33,3)	0	
Прогрессирование (PD)	7 (11,8)	0		2 (16,7)	0	

Так, у пациентов с III стадией частота полных ответов отмечена в 47,5 % случаев, а стабилизация и прогрессирование — в 8,5 и 11,8 % соответственно. У пациентов с IV стадией полная резорбция опухоли выявлена только в 8,3 % (1 пациент), а стабилизация и прогрессирование — в 33,3 и 16,7 % соответственно. Из-за небольшого количества наблюдений группа ИМЛТ не включена в данный анализ.

Аналогичная картина наблюдается при изучении ответа опухоли на специальное лечение в зависимости от распространенности первичного очага. Несмотря на неравное количество пациентов в подгруппах (преобладание T3 над T4), выявляется зависимость ответа опухоли при разных категориях «Т» от применения метода лечения (таблица 3).

Таблица 3. — Непосредственный ответ первичной опухоли на химиолучевую терапию пациентов с раком гортани T3 и T4

Ответ опухоли	T3 n = 126 (%)			T4 n = 12(%)		
	группа сравнения, n = 65 (100 %)	группа НРФ, n = 61 (100 %)	p	группа сравнения, n = 4 (100 %)	группа НРФ, n = 8 (100 %)	p
Полный ответ (CR)	28 (43,1)	57 (93,4)	<0,001	—	7 (87,5)	0,008
Частичный ответ (PR)	22 (33,9)	4 (6,6)		1 (25)	1 (12,5)	
Стабилизация (SD)	6 (9,2)	—		3 (75)	—	
Прогрессирование (PD)	9 (13,8)	—		—	—	

В контрольной группе исключены 2 пациента и в группе НРФ 5 пациентов с категорией T2.

При использовании нетрадиционного режима фракционирования первичный очаг любых размеров хорошо реагирует на лечение и нет существенной разницы между T3 (частота полных ответов — 93,4 %) и T4 (частота полных ответов — 87,5 %).

Лучевая терапия в классическом режиме фракционирования дозы излучения дает плохие результаты, особенно при большой распространенности первичного очага (T4) — частичный ответ зафиксирован только у 1 пациента (25 %) и у 3 пациентов (75 %) установлена стабилизация процесса.

Общеизвестным является тот факт, что метастатические лимфатические узлы плохо реагируют на консервативное противоопухолевое лечение, поэтому важно было оценить их изменения после применения разработанного метода лучевой терапии с использованием нового нетрадиционного режима фракционирования дозы в сравнении со стандартным радиотерапевтическим подходом. Пациенты группы ИМЛТ были исключены из анализа из-за небольшого количества (7) случаев с метастазами в регионарных лимфатических узлах. Анализ подверглись 22 пациента группы НРФ (исключая пациента, умершего через 1 мес. после лечения) и 25 пациентов группы сравнения (исключая 2 пациентов с незавершенным курсом лучевой терапии).

Из таблицы 4 видно, что в группе НРФ преобладали случаи с полным ответом пораженных лимфатических узлов, в то время как в группе сравнения результаты оказались намного хуже, даже по сравнению с показателями ответа первичной опухоли в этой же группе.

Таблица 4. — Непосредственный ответ метастатических лимфатических узлов на химиолучевую терапию пациентов с раком гортани

Ответ МТС л/у	Группа сравнения, n = 25 (%)	Группа НРФ, n = 22(%)	p
Полный ответ (CR)	4 (16)	18 (81,8)	<0,001
Частичный ответ (PR)	9 (36)	4 (18,2)	
Стабилизация (SD)	8 (32)	—	
Прогрессирование (PD)	4 (16)	—	

Наглядно это отражено на рисунке 2, где более 80 % пациентов группы с применением разработанного нами режима фракционирования дозы излучения имели полную резорбцию метастатических лимфатических узлов и 18 % — частичный ответ.

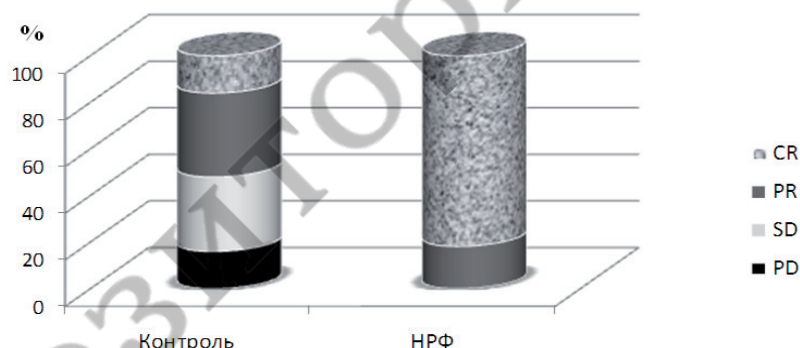


Рисунок 2. — Непосредственный ответ метастатических лимфатических узлов на химиолучевую терапию пациентов с раком гортани 2 групп исследования

В группе сравнения по одной трети пациентов достигли частичного ответа и стабилизации опухолевого процесса в лимфатических узлах, и только в 16 % случаев был зафиксирован полный ответ. Продолжение опухолевого роста в регионарных лимфатических узлах имело место у 16 % пациентов.

Заключение. Анализ непосредственных результатов химиолучевой терапии в различных вариантах распределения дозы излучения во времени и пространстве у пациентов с местно-распространенным раком гортани выявил значимо более высокий эффект в группе с конформной лучевой терапией в режиме динамического ускоренного гиперфракционирования дозы излучения с сопутствующим бустом по сравнению с конвенциональной лучевой терапией независимо от технической методики подведения дозы излучения.

Литература

1. Статистика онкологических заболеваний : белорусский канцер-регистр / А. Е. Океанов, П. И. Моисеев, Л. Ф. Левин ; под ред. О. Г.Суконко. — Минск : РНПЦ ОМР, 2015. — 383 с.
2. 25 лет против рака. Успехи и проблемы противораковой борьбы в Беларуси за 1990–2014 годы / А. Е. Океанов [и др.] ; под ред. О. Г.Суконко. — Минск : ГУ РНМБ, 2016. — 415 с.
3. Concomitant cisplatin significantly improves locoregional control in advanced head and neck cancers treated with hyperfractionated radiotherapy / P. Hugueninx [et al.] // J. Clin. Oncol. — 2004. — Vol. 22. — P. 4665–4673.
4. Concurrent chemotherapy and radiotherapy for organ preservation in advanced laryngeal cancer / A. A. Forastiere [et al.] // N. Engl. J. Med. — 2003. — Vol. 349. — P. 2091–2098.
5. Katori, H. Comparison of hyperfractionation and conventional fractionation radiotherapy with concurrent docetaxel, cisplatin and 5-fl uorouracil (TPF) chemotherapy in patients with locally advanced squamous cell carcinoma of the head and neck (SCCHN) / H. Katori, M. Tsukuda, K. Watai // Cancer Chemother. Pharmacol. — 2007. — Vol. 60, № 3. — P. 399–406.
6. D.J., Li Y., Adams G.L. et al. An intergroup phase III comparison of standard radiation therapy and two schedules of concurrent chemoradiotherapy in patients with unresectable squamous cell head and neck cancer / D. J. Adelstein [et al.] // J. Clin Oncol. — 2003. — Vol. 21, № 1. — P. 92–98.
7. Long-term results of RTOG 91-11 : A comparison of three nonsurgical treatment strategies to preserve the larynx in patients with locally advanced larynx cancer / A. A. Forastiere [et al.] // J. Clin. Oncol. — 2013. — Vol. 31, № 7. — P. 845–852.

COMPARATIVE ANALYSIS OF TUMOR RESPONSE TO DIFFERENT CHEMORADIO THERAPY OPTIONS IN PATIENTS WITH LARYNGEAL CANCER

Parkhomenko L. B., Krutilina N. I.

State Educational Institution “Belarusian Medical Academy of Post-Graduate Education”, Minsk, Republic of Belarus

In this research assessed the tumor response in patients with locally advanced laryngeal cancer when using 3D conformal chemoradiotherapy in dynamic accelerated hyperfractionation with concomitant boost compared with conformal radiotherapy and intensity-modulated radiotherapy in conventional radiotherapy. The best results have been received for patients with chemoradiotherapy in dynamic accelerated hyperfractionation with concomitant boost.

Keywords: locally advanced laryngeal cancer, chemoradiotherapy in dynamic accelerated hyperfractionation with concomitant boost.