

УДК 616.22-006.6-031.84-08:[615.277.3.015.2:615.849.2]-06-036.87

Развитие рецидивов после химиолучевой терапии местнораспространенного рака гортани

Пархоменко Л. Б., Крутилина Н. И.

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

Реферат. Основной причиной неудач после конвенциональной химиолучевой терапии у пациентов с местнораспространенным раком гортани является появление локорегионарных рецидивов, которые регистрируются чаще всего в первые два года наблюдения после завершения специального лечения. Развитие рецидивов приводит к смерти пациентов, так как лечение рецидивного рака гортани также представляет большую проблему. Это связано с уже проведенным лечением первичной опухоли и развитием в нормальных тканях этой области лучевых реакций, а также со значительным снижением чувствительности клеток рецидивной опухоли к лечению. Поэтому выбор методов лечения в данном случае достаточно ограничен. Для повышения эффективности химиолучевой терапии, и в частности снижения частоты развития рецидивов и повышения безрецидивной выживаемости пациентов с местнораспространенным раком гортани, в проспективном рандомизированном исследовании был разработан новый метод химиолучевой терапии в режиме динамического ускоренного гиперфракционирования с сопутствующим бустом.

Ключевые слова: местнораспространенный рак гортани, химиолучевая терапия в режиме нетрадиционного фракционирования, безрецидивная выживаемость.

Введение. Достижения современной онкологии позволили добиться значительных успехов в лечении местнораспространенного плоскоклеточного рака гортани [1, 2]. Однако результаты стандартного лечения данной категории пациентов остаются неудовлетворительными. В первую очередь это связано с недостаточным ответом опухоли на проводимое лечение. Однако и у пациентов с полным ответом часто в первые два года после лечения возникают рецидивы как первичной опухоли, так и регионарных метастазов в шейных лимфатических узлах [3, 4].

В целях повышения эффективности конвенционального лучевого лечения пациентов с местнораспространенным плоскоклеточным раком гортани изучаются новые режимы фракционирования дозы излучения, приводящие к увеличению повреждающего действия на опухоль с сохранением приемлемой терапевтической токсичности. Для плоскоклеточного рака органов головы и шеи, включая гортань, радиобиологически обоснованными, с доказанной эффективностью в клинических испытаниях, являются режимы гиперфракционирования и ускоренного фракционирования дозы излучения [5].

При лучевой терапии в режиме гиперфракционирования используют две фракции в день с 6-часовым перерывом и разовой очаговой дозой (РОД) меньшей, чем при классическом режиме фракционирования, благодаря чему снижается вероятность развития поздних лучевых осложнений. Однако при такой схеме общее время лечения остается таким же, как и при конвенциональной лучевой терапии, что приводит к ускоренной репопуляции в опухоли во время курса. Для элиминации новой популяции опухолевых клеток, возникшей во время курса лучевой терапии, необходимо увеличить суммарную очаговую дозу (СОД) на опухоль. Но практически выполнить это невозможно из-за превышения допустимой толерантной дозы для окружающих нормальных тканей. Чтобы нивелировать эффект ускоренной опухолевой репопуляции используют методики ускоренного фракционирования для максимального повреждения быстро делящихся клеток рака.

Данные международных клинических испытаний [6, 7] подтверждают улучшение результатов (локорегионарный контроль и безрецидивная выживаемость) лучевой терапии в различных вариантах нетрадиционного фракционирования дозы излучения у пациентов с местнораспространенным раком гортани.



В нашем исследовании поиск путей повышения эффективности специального лечения у пациентов с местнораспространенным раком гортани явился основанием для разработки нового режима фракционирования дозы излучения.

Цель работы — повышение эффективности химиолучевого лечения пациентов с местнораспространенным раком гортани путем применения нового метода химиолучевой терапии в режиме динамического ускоренного гиперфракционирования с сопутствующим бустом.

Материалы и методы. Дизайн исследования. Рандомизированное проспективное клиническое исследование было проведено на базе ГУ «РНПЦ онкологии и медицинской радиологии им. Н. Н. Александрова» и УЗ «Гомельский областной клинический онкологический диспансер» в 2009–2013 гг., в рамках которого изучались результаты химиолучевой терапии в режиме динамического ускоренного гиперфракционирования с сопутствующим бустом местнораспространенного рака гортани.

Критерии включения в исследование: морфологическое заключение плоскоклеточного рака гортани; III или IV A, B стадии; наличие измеряемой опухоли (по данным КТ и/или МРТ с контрастированием); показатель функционального состояния по шкале Карновского не менее 70 %; отсутствие сопутствующей патологии в стадии декомпенсации, отсутствие в анамнезе лучевой терапии области головы и шеи и/или курсов химиотерапии по поводу другого злокачественного новообразования.

Пациенты. В исследование включены 150 пациентов мужского пола в возрасте от 31 до 71 года после комплексного обследования с установлением стадии заболевания и общего состояния. Обязательным условием являлось подписание пациентом письменного информированного согласия. После рандомизации в контрольную и основную группы вошло по 75 пациентов.

Лечение. В основной группе пациентам проводили дистанционную конформную лучевую терапию в течение 5 недель. В первые 3 недели курса использовали режим гиперфракционирования с подведением к опухоли и регионарным лимфатическим узлам шеи разовую очаговую дозу 1,2 Гр дважды в день через 6 часов. В течение следующих двух недель применяли режим ускоренного фракционирования с сопутствующим бустом и подведением РОД 1,8 Гр на вышеописанную зону в первую дневную фракцию, и через 6 ч во вторую фракцию — РОД 1,6 Гр локально на опухолевые очаги. Суммарная очаговая доза на зоны субклинического распространения составила 54 Гр и на опухоль — 70 Гр. На фоне лучевой терапией в первый и 22-й дни облучения внутривенно вводили Цисплатин в дозе 100 мг/м².

В контрольной группе дистанционная конформная лучевая терапия проводилась в режиме классического фракционирования в течение 7 недель, один раз в день, 5 раз в неделю, РОД 2 Гр до СОД 70 Гр на первичный очаг и в СОД 50–60 Гр на регионарные лимфатические узлы с введением Цисплатина в первый, 22-й и 43-й дни облучения.

Конечные точки исследования. Первичной переменной исследования выбрана безрецидивная выживаемость (БРВ), конечной точкой которой являлось такое событие, как регистрация местного рецидива, регионарного рецидива или смерть от прогрессирования. Случай цензурировался при отсутствии у пациента к моменту завершения наблюдения данных за локорегионарный рецидив либо если пациент выбыл из-под наблюдения. Цензурировались случаи смерти от второго рака или не связанная с раком смерть. Не учитывались случаи с отдаленными метастазами. Расчет проводился от даты включения пациента в исследование до момента установления первого оцениваемого события. Вторичные конечные точки включали безопасность лечения, степень регрессии опухоли и частоту рецидивов.

Сроки наблюдения за пациентами были определены как период от включения пациента в клиническое исследование до летального исхода или другого интересующего события — рецидива или отдаленного метастазирования (завершенное наблюдение); если пациент оставался жив — до даты последнего визита перед закрытием базы данных (цензурированное исследование). Дата закрытия базы данных — 29 ноября 2017 г. Расчет длительности наблюдения производился в месяцах. Оценка локорегионарного контроля проводилась согласно Критериям оценки ответа при солидных опухолях (RECIST, 2000). Ответ опухоли считался полным при исчезновении всех целевых поражений после завершения химиолучевого лечения. При неполном ответе опухоли на консервативное лечение и возможности проведения хирургического вмешательства выполнялось удаление резидуальной опухоли.

Статистические методы. Описательные характеристики групп исследования представлены частотами и процентами в группах, сравнение проводилось по точному критерию Фишера.

Показатели выживаемости рассчитаны по методу Каплан — Майера и представлены процентами и стандартной ошибкой (SE).



Сравнение выживаемости в группах исследования проводилось по лог-ранг критерию.

Кумулятивная инцидентность причин смерти рассчитана по методу конкурирующих рисков с оценкой по критерию Грея.

Все расчеты проводились в статистическом пакете R, версия 3.2 с использованием библиотек *survival* [URL: <https://CRAN.R-project.org/package=survival>] и *cmprsk*. URL: <https://CRAN.R-project.org/package=cmprsk>].

Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение. Контрольную группу составили пациенты от 41 года до 70 лет. Средний возраст составил 57 лет (SD = 8). В основной группе возраст пациентов варьировал от 31 до 71 года со средним значением 58 лет (SD = 7). В трудоспособном возрасте (до 60 лет) находилось около 60 % пациентов в обеих группах. Более 80 % пациентов имели III стадию болезни. Размеры опухоли, соответствующие T3-категории, наблюдались в обеих группах в большинстве случаев (>80 %).

Полная характеристика групп пациентов представлена в таблице 1.

Таблица 1 — Сравнительная характеристика пациентов с местнораспространенным раком полости рта, языка и глотки двух групп исследования

Показатель	Группы исследования		p
	контрольная, n = 75	основная, n = 75	
Возраст, n (%)			
31–49 лет	15 (20,0)	8 (10,7)	0,696
50–59 лет	31 (41,3)	37 (49,3)	
60–70 лет	29 (38,7)	30 (40,0)	
Категория T, n (%)			
T2	2 (2,7)	5 (6,7)	0,31
T3	68 (90,6)	61 (81,3)	
T4	5 (6,7)	9 (12,0)	
Категория N, n (%)			
N0	48 (64,0)	52 (69,3)	0,592
N1	18 (24,0)	17 (22,7)	
N2	7 (9,3)	6 (8,0)	
N3	2 (2,7)	0	
Стадия, n (%)			
III	62 (82,7)	62 (82,7)	0,941
IV	13 (17,3)	13 (17,3)	
Степень дифференцировки G, n (%)			
G1	16 (21,3)	13 (17,3)	0,954
G2	54 (72,0)	56 (74,7)	
G3	5 (6,7)	6 (8,0)	
Дополнительная характеристика морфологии рака, n (%)			
Ороговевающий	53 (70,7)	40 (54,1)	0,667
Неороговевающий	22 (29,3)	34 (45,9)	
Локализация первичной опухоли в отделах гортани, n (%)			
Вестибулярный	9 (12,0)	10 (13,3)	0,509
Средний	36 (48,0)	29 (38,7)	
Вестибулярный+средний	30 (40,0)	36 (48,0)	

Исследуемые группы пациентов полностью сопоставимы по возрасту, стадии заболевания, размерам первичной опухоли (T-категория), распространению на регионарные лимфатические узлы (N-категория), степени дифференцировки опухоли и локализации ее в вестибулярном и среднем отделе гортани.

Для анализа локорегионарных рецидивов и безрецидивной выживаемости были включены 119 пациентов с полным ответом опухоли на химиолучевую терапию или резекцией остаточной опухоли после химиолучевой терапии.

Анализ регрессии опухоли. Анализ регрессии первичной опухоли и метастатических лимфатических узлов проводился в ходе динамического наблюдения через 1,5 и 3 месяца после окончания химиолучевой терапии, по данным МРТ с контрастированием.

В контрольной группе у 45 (63,3 %) пациентов была достигнута полная резорбция первичной опухоли или выполнено хирургическое удаление остаточной опухоли. Из них у 26 (36,6 %) пациентов полный ответ зафиксирован при первом контрольном осмотре через 1,5 месяца после лечения, у 17 (23,9 %) — при последующих контрольных осмотрах (через 3 месяца после окончания лечения). В двух случаях датой полного ответа опухоли на лечение считалась дата хирургического удаления опухоли.

В основной группе при первом контрольном осмотре полная резорбция первичной опухоли зафиксирована в 87,8 %. Одному пациенту (1,4 %) была выполнена резекция гортани, а в 10,8 % случаев полный ответ был достигнут при последующих контрольных осмотрах.

Анализ частоты рецидивов. В контрольной группе из 45 пациентов с отсутствием опухоли после специального лечения у 18 (40,0 %) наблюдались рецидивы первичной опухоли, у 4 (8,9 %) — локорегионарные рецидивы и у одного (2,1 %) — регионарный рецидив. Один пациент на момент установления диагноза не имел клиничко-рентгенологических данных о наличии метастазов в шейных лимфатических узлах (N0), но после проведенного лечения у него был выявлен регионарный рецидив.

В основной группе после достижения полной резорбции как первичного очага ($n = 74$), так и метастатических лимфатических узлов ($n = 22$) при дальнейшем клиническом наблюдении у 9 (12,1 %) пациентов был выявлен местный рецидив опухоли, у одного (1,4 %) — локорегионарный и у одного (1,4 %) регионарный рецидив.

Таким образом, при использовании разработанного метода химиолучевой терапии удалось снизить количество рецидивов в 3,4 раза (с 51,1 до 14,9 %).

Лечение рецидивов. При выявлении локального рецидива в контрольной группе в 7 случаях рецидивная опухоль удалена, в 5 случаях пациенты отказались от операции, в 10 случаях из-за нерезектабельности опухолевого процесса выполнена трахеостомия или назначена полихимиотерапия. Пациентам с регионарными рецидивами в 4 случаях выполнена шейная лимфодиссекция (в том числе пациенту с первоначальной стадией N0); в одном случае проводилась полихимиотерапия ввиду нерезектабельности опухолевого процесса; один пациент отказался от операции.

В основной группе в случаях с локальными рецидивами ($n = 10$) 5 пациентам выполнены радикальные операции, в трех случаях была наложена трахеостомия из-за нерезектабельности процесса, один пациент отказался от лечения, у одного пациента диагностирована острая сердечно-сосудистая патология (направлен на лечение по месту жительства). Двум пациентам с регионарными рецидивами была выполнена шейная лимфаденэктомия.

Анализ безрецидивной выживаемости. При изучении безрецидивной выживаемости пациентов медиана наблюдения в контрольной группе составила 68 месяцев, в основной — 47 месяцев. Медиана дожития в контрольной группе составила 11 месяцев, а в основной группе за 5 лет она не была достигнута (таблица 2).

Таблица 2 — Показатели безрецидивной выживаемости

Показатель	Группы исследования		Лог-ранг критерий
	Контрольная, $n = 45$	Основная, $n = 74$	
Медиана выживаемости, месяцев	11	Не достигнута	<0,001
Однолетняя, % (SE)	47 (8)	90 (4)	
Трехлетняя, % (SE)	36 (7)	78 (5)	
Пятилетняя, % (SE)	27 (6)	—	

Как видно из представленных данных, режим фракционирования оказал влияние на безрецидивную выживаемость, приводя к статистически значимым различиям. Безрецидивная выживаемость оказалась существенно выше в основной группе ($p < 0,001$). В этой же группе не была достигнута 5-летняя БРВ, так как рецидивы выявлены в первые два года от установления полного исчезновения всех опухолевых очагов (из 11 рецидивов только в двух случаях рецидив зафиксирован через 3 и 4 года).

При изучении всей когорты пациентов с плоскоклеточным раком гортани в зависимости от метода лечения выявлено, что на их показатели БРВ не повлияло наличие или отсутствие регионарных метастазов ($p = 0,255$) (рисунок 1)



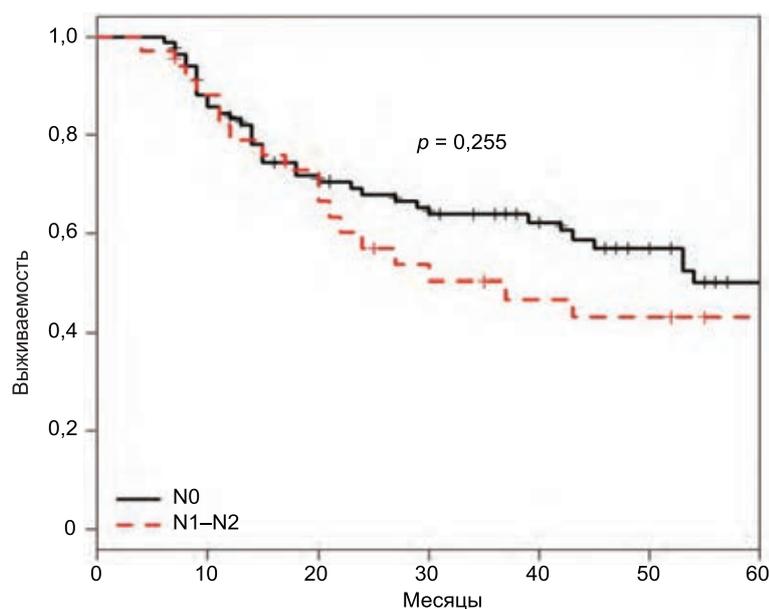


Рисунок 1 — Безрецидивная выживаемость пациентов с местнораспространенным раком гортани в зависимости от наличия регионарных метастазов

Причем полная резорбция регионарных метастазов наблюдалась только при N1–N2. Пациенты с N3 не имели полный ответ опухоли.

Также не было статистически значимых различий в безрецидивной выживаемости в зависимости от размеров первичной опухоли ($p = 0,167$), дифференцировки опухоли ($p = 0,678$) и количества введенных Цисплатина на фоне курса лучевого лечения ($p = 0,891$).

Безопасность. Все пациенты основной группы завершили полный курс лучевой терапии. В контрольной группе у 4 пациентов курс специального лечения не был завершён из-за выраженных лучевых реакций слизистых оболочек III степени, не купируемых противовоспалительным лечением.

Ранние лучевые реакции были оценены по международной шкале EORTC/RTOG критериев острой токсичности. Для контрольной группы характерно развитие мукозита III степени, для основной — I степени. Лучевые реакции кожи II степени чаще наблюдались в контрольной группе, а реакции 0–I степени — в основной группе. В обеих группах не было ни одного случая смерти от лучевых осложнений (V степень) и не было выявлено лучевых реакций IV степени.

Заключение. На основании результатов проведенных исследований можно сделать следующие выводы:

- Низкие показатели выживаемости и высокие показатели смертности пациентов с местнораспространенным раком гортани при конвенциональной лучевой или химиолучевой терапии, а также частое и быстрое появление локорегионарных рецидивов являются серьезной причиной для разработки новых методов лучевой терапии как в самостоятельном виде, так и сочетании с химиотерапией.
- В связи с этим был разработан и применен в клинической практике новый метод химиолучевого лечения в режиме динамического ускоренного гиперфракционирования с сопутствующим бустом.
- Разработанный метод химиолучевой терапии является безопасным и приводит к снижению частоты и тяжести ранних лучевых реакций слизистой оболочки полости рта и кожи.
- Применение разработанного метода лечения способствует статистически значимому увеличению частоты полных ответов опухоли.

Благодаря использованию разработанного метода ХЛТ снизилась частота локорегионарных рецидивов с 51,1 до 14,9 % и повысились показатели 3-летней безрецидивной выживаемости с $36,0 \pm 7\%$ до $78,0 \pm 5\%$ у пациентов с местнораспространенным раком гортани.

Литература

1. Concurrent chemotherapy and radiotherapy for organ preservation in advanced laryngeal cancer / A. A. Forastiere [et al.] // The N. Engl. J. of Med. — 2003. — Vol. 349, № 22. — P. 2091–2098.

2. Larynx preservation for patients with locally advanced laryngeal cancer / J. Corry [et al.] // J. of Clin. Oncol. — 2013. — Vol. 31, № 7. — P. 840–844.
3. T3 and T4 true vocal cord squamous carcinomas treated with external beam irradiation: a single institution's 35-year experience / R. W. Hinerman [et al.] // Am. J. of Clin. Oncol. — 2007. — Vol. 30, № 2. — P. 181–185.
4. Final results of local-regional control and late toxicity of RTOG 9003: a randomized trial of altered fractionation radiation for locally advanced head and neck cancer / J. J. Beitler [et al.] // Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. — 2014. — Vol. 89, № 1. — P. 13–20.
5. Hyperfractionated or accelerated radiotherapy in head and neck cancer: a meta-analysis / J. Bourhis [et al.] // Lancet. — 2006. — Vol. 368, № 9538. — P. 843–854.
6. 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. of Clin. Oncol. — 2013. — Vol. 31, № 7. — P. 845–852.
7. Role of radiotherapy fractionation in head and neck cancers (MARCH): an updated meta-analysis / B. Lacas [et al.] // The Lancet. Oncol. — 2017. — Vol. 18, № 9. — P. 1221–1237.

Development of relapses after chemoradiotherapy for locally advanced larynx cancer

Parkhomenko L. B., Krutilina N. I.

*State Educational Institution «The Belarusian Medical Academy of Post-Graduate Education»,
Minsk, Republic of Belarus*

The main reason for failures after conventional chemoradiotherapy for locally advanced laryngeal cancer is locoregional relapses, which develop most often in the first two years of follow-up after completion of special treatment. The development of relapses leads to the death of patients, since the treatment of relapse is a big problem. This is associated with the previous treatment of the primary tumor and the development of radiation damage in normal tissues, and with a significant decrease in the sensitivity of the recurrent tumor to treatment. In this case, the choice of treatment methods is rather limited. To increase the effectiveness of chemoradiotherapy and, in particular, to reduce the incidence of relapses and increase the relapse-free survival of patients with locally advanced laryngeal cancer, a new method of chemoradiotherapy by dynamic accelerated hyperfractionation with concomitant boost was developed in a prospective randomized study.

Keywords: locally advanced laryngeal cancer, chemoradiotherapy with altered fractionation, disease-free survival.