

Ю.Е. Копычев, А.П. Серяков, М.С. Завьялов, А.В.Смолин, В.А.Сукирко

РЕЗУЛЬТАТЫ ХИМИОЛУЧЕВОГО ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ РАКОМ НОСОГЛОТКИ

Главный военный клинический госпиталь им. Н.Н.Бурденко, Москва, Россия

Создание онкологических отделений в военных лечебных учреждениях диктует необходимость быстрого доведения до специалистов новых прогрессивных методик лечения злокачественных заболеваний, среди прикрепленного контингента. Частота рака носоглотки на протяжении последних лет остается практически стабильной, составляя 0,1-1% от числа всех злокачественных заболеваний, около 2% – среди опухолей головы – шеи и 50% – среди опухолей глотки. Мужчины болеют раком носоглотки в 2,5 раза чаще женщин. Пик заболеваемости приходится на возраст 40-50 лет, хотя отмечается большое число заболевших и в молодом возрасте [2, 5, 7].

Носоглотка граничит с основанием черепа с проходящими черепно-мозговыми нервами и сосудами, глазницами, полостью носа, околоносовыми пазухами, ротоглоткой,

крылонебной ямкой и евстахиевыми трубами. Слизистая оболочка носоглотки характеризуется наличием в ней большого числа лимфоидных элементов, развитой сосудистой и лимфатической сетью с обширными анастомозами. Развивающиеся в этой зоне опухоли отличаются высокой биологической агрессивностью, быстрым распространением на прилежащие ткани и органы, ранним регионарным метастазированием, возникающим почти у 80% больных, в 50% случаев носящим двусторонний характер. Характерная особенность рака носоглотки – высокая частота отдаленного метастазирования, достигающая 15-50%. Около 80% больных из-за поздних клинических проявлений и трудностей диагностики, поступает на лечение, имея распространенный опухолевый процесс (III – IV стадию). Вследствие чего результаты проводимого лечения остаются неудовлетвори-

тельными [3, 8, 11, 12].

Радикальное хирургическое лечение в подавляющем большинстве случаев невозможно. В настоящее время единственно возможным методом лечения остается химиолучевая. Как правило, при лечении рака носоглотки используют дистанционную лучевую терапию, лишь в отдельных клиниках при наличии остаточной опухоли после ее завершения в плане сочетанного лучевого лечения проводят внутрисполостную гамма терапию, позволяющую улучшить результаты лечения. Химиотерапию чаще всего применяют при лечении больных с мало дифференцированными, местно-распространенными формами рака носоглотки. Используют различные препараты и их комбинации – циклофосфан, адриамицин, винбластин, блеомицин, препараты платины. Традиционно комбинированное химиолучевое лечение проводят по последовательной схеме – лучевая терапия, затем цикловая химиотерапия. Однако при такой схеме лечения отодвигаются сроки общего противоопухолевого воздействия, что способствует проявлению имеющегося до начала лечения у многих больных субклинического метастатического процесса. Появились единичные работы, касающиеся химиотерапевтического лечения, сочетающегося с облучением, что позволяет улучшить непосредственные результаты лечения без существенного влияния на отдаленные результаты [6, 9, 10, 13, 14, 15, 16, 17].

Результаты лечения больных раком носоглотки остаются неудовлетворительными. Общая 5-летняя выживаемость не превышает 55%, составляя при I-II стадии в среднем 70%, при III – 45%, при IV – 20%. Все это делает актуальным поиск новых подходов к лечению больных раком носоглотки [3, 5].

С целью улучшения результатов химиолучевого лечения больных раком носоглотки нами изучена возможность использования 5-фторурацила, фармариубина и цисплатина параллельно с облучением для радиосенсибилизации опухоли и предотвращения развития имеющихся субклинических метастазов [1, 5].

В основу клинического исследования положен анализ результатов лечения 86 больных раком носоглотки, получивших лечение в Радиологическом центре ГВКГ им. Н.Н.Бурденко с 1998 по 2004 гг.

42 пациентам основной группы было проведено лучевое лечение с использованием 5-фторурацила, фармариубина и цисплатина для радиосенсибилизации и общего противоопухолевого воздействия. Контрольную группу составили 44 больных, получивших лучевое лечение с последующим присоединением полихимиотерапии с использованием тех же препаратов.

Различий в распределении больных в группах по возрасту и полу не было. Возраст больных колебался от 21 до 78 лет, с медианой 58,6 лет в основной группе и 57,9 лет в контрольной. В обеих группах преобладали мужчины, женщины составляли лишь пятую часть больных.

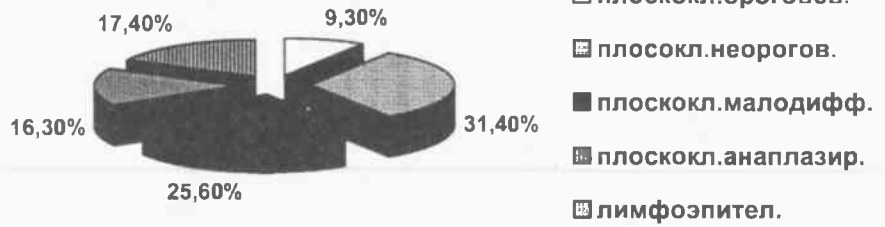


Рис. 1. Распределение больных по морфологической структуре опухолей.

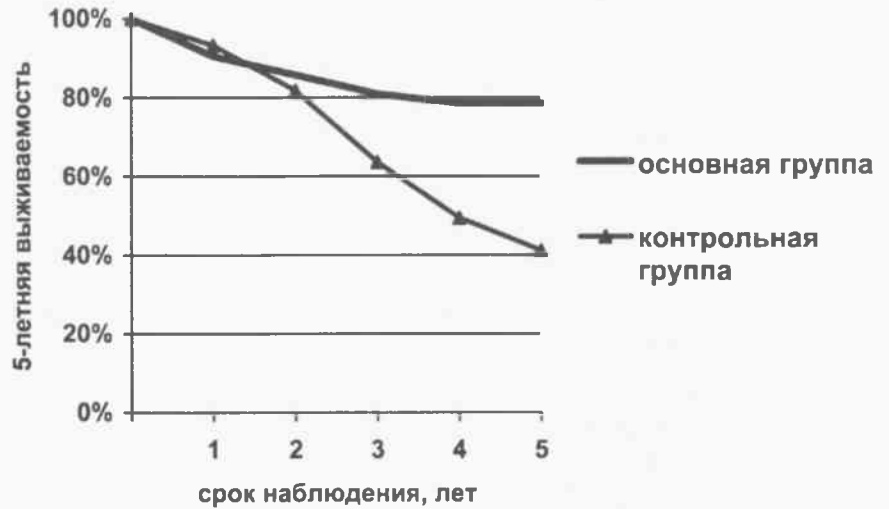


Рис. 2. Результаты лечения больных раком носоглотки ($p < 0,001$).

Таблица

Распределение больных раком носоглотки по степени распространенности опухолевого процесса

Группа, метод лечения	T1-2	T3-4	N-	N+	I-II стадия	III-IV стадия	Всего
Основная	18 42,8 %	24 57,2 %	13 30,9 %	29 69,1 %	12 28,7 %	30 71,3 %	42 100 %
Контрольная	19 43,2 %	25 56,8 %	14 31,8 %	30 68,2 %	13 29,5 %	31 70,5 %	44 100 %
Всего	37 43,0 %	49 57,0 %	27 31,4 %	59 68,6 %	25 29,0 %	61 71,0 %	86 100 %

Большинство (71,0%) больных имели III-IV стадию и только 29,0% – I-II стадию опухолевого поражения. Опухоль T3-4 была в 57,0% случаев, у 40,7% пациентов отмечен выход опухоли за пределы носоглотки с переходом на окружающие органы и ткани. 68,6 % пациентов имели метастатическое поражение лимфатических узлов регионарных зон (табл.).

У всех больных морфологически опухоль была представлена плоскоклеточным раком различной степени дифференцировки либо лимфоэпителиомами (рис. 1).

В основной группе лучевое лечение проводили расщепленным курсом с назначаемой одновременно полихимиотерапией 5-фторурацилом, цисплатином, фармариубином. 5-фторурацил вводили внутривенно струйно в первый и второй дни каждой половины расщепленного курса лучевой терапии в дозе 750 мг за 1 час до облучения (что составляло 420-500 мг/м², с медианой 487 мг/м²). Общая доза препарата, введенная за весь курс лучевого лечения, составляла 3000 мг. Цисплатин вводили внутривенно капельно на фоне гипергидратации и форсированного диуреза (разводили 1,5 литрами физиологического раствора, в конце введения добавляли мочегонное – лазикс 40 мг) в третий – пятый дни после начала каждой половины «расщеп-

ленного» курса лучевой терапии в дозе 30 мг за 1 час до облучения (что в сумме составляло 50-70 мг/м², с медианой 68 мг/м²). Общая доза препарата, введенная за весь курс лучевого лечения, составляла 180 мг. Фармарубицин вводили также внутривенно во второй день начала каждой половины «расщепленного» курса лучевой терапии в дозе 60 мг за 1 час до облучения (что составляло 35-40 мг/м², с медианой 38 мг/м²). Общая доза препарата, введенная за весь курс лучевого лечения, составляла 120 мг.

Лучевую терапию осуществляли расщепленным курсом по «классической» методике фракционирования дозы – по 2 Гр ежедневно 5 раз в неделю. Объем облучения включал зону первичного очага и шейные регионарные лимфоулы. За первую половину расщепленного курса лучевой терапии больные получили СОД=30 Гр за 15 дней облучения, 21 календарных дней. Перерыв в облучении составлял 10-17 дней (в среднем 12,1±3,2 дня). СОД за вторую половину расщепленного курса составляла 34-40 Гр (в среднем 36,9±3,9 Гр) за 17-20 дней облучения (в среднем 15,4±1,8 дней), 23-28 календарных дней. Общая СОД за курс лучевой терапии была равна 64-70 Гр (в среднем 65±3,6 Гр), что с учетом перерыва по критериям ВДФ составило 60-68 Гр (в среднем 66,5±2,4 Гр). При отсутствии метастатического поражения шейных лимфатических узлов регионарные зоны облучали до СОД=46 Гр. При наличии метастазов проводили их дополнительное облучение локально до СОД=60-62 Гр.

После завершения облучения больные дополнительно получали 4 курса полихимиотерапии по той же, что и во время облучения, схеме. Перерыв между курсами ПХТ составлял 21-27 дней, в среднем 23,4±4,7 дня. 5-фторурацил вводили внутривенно струйно в первый и второй дни в дозе 750 мг (что составляло 420-500 мг/м², с медианой 487 мг/м²). Общая доза препарата, введенная за все курсы 9000 мг. Во второй день вводили цисплатин, внутривенно капельно на фоне гипергидратации и форсированного диуреза. Общая доза препарата, введенная за все курсы химиолучевого лечения, составляла 540 мг. Фармарубицин вводили также внутривенно во второй день лечения в дозе 60 мг (что составляло 35-40 мг/м², с медианой 38 мг/м²). Общая доза препарата, введенная за все курсы лечения, составляла 360 мг.

Больным контрольной группы, получившим химиолучевое лечение, облучение проводили также расщепленным курсом, с использованием методики «классического» фракционирования – по 2 Гр 5 раз в неделю. Объем облучения включал зону первичного очага и шейные регионарные лимфоулы. За первую половину расщепленного курса лучевой терапии больные получили СОД=30 Гр за 15 дней облучения, 21 календарных дней. Перерыв в облучении составлял 12-15 дней (в среднем 12,4±3,1 дня). После перерыва проводили вторую половину расщепленного курса лучевой терапии. СОД за вторую половину расщепленного курса составляла 32-42 Гр (в среднем 37,2±3,6 Гр) за 16-21 дней облучения (в среднем 15,4±1,8 дней), 22-29 календарных дней. Общая СОД за курс лучевой терапии была равна 62-72 Гр (в среднем 66,5±3,4 Гр), что с учетом перерыва по критериям ВДФ составило 60-68 Гр (в среднем 67,1±2,4 Гр). При отсутствии метастатического поражения шейных лимфатических узлов регионарные зоны так же, как и в основной группе, облучали до СОД=46 Гр. При наличии метастазов их дополнительно облучали локально до СОД=60-62 Гр.

Через 4 недели после завершения облучения начинали проведение полихимиотерапии, состоящей из 6-ти курсов по той же схеме, что и в основной группе. Перерыв между

курсами ПХТ составлял 21-28 дней, в среднем 23,8±4,2 дня. В первый и второй дни курса ПХТ вводили 5-фторурацил внутривенно струйно в дозе 750 мг (что составляло 420-500 мг/м², с медианой 491 мг/м²). Общая доза препарата, введенная за все курсы 9000 мг. Во второй день – цисплатин, внутривенно капельно на фоне гипергидратации и форсированного диуреза в дозе 90 мг (что составляло 50-70 мг/м², с медианой 66,9 мг/м²). Общая доза препарата, введенная за все курсы лучевого лечения, составляла 540 мг. Фармарубицин также вводили во второй день лечения в дозе 60 мг (что составляло 35-40 мг/м², с медианой 37,6 мг/м²). Общая доза препарата, введенная за все курсы лечения, составляла 360 мг.

Химиолучевое лечение по предложенной нами методике хорошо переносилось больными. Введение химиопрепаратов при проведении облучения несколько повысило число реакций на лечение. Однако они не носили выраженного характера. Лучевых осложнений не было ни в процессе проведения лечения, ни после его завершения на протяжении всего периода наблюдения.

Общие лучевые реакции в виде слабости, недомогания, тошноты, снижения аппетита возникли у 40,5% больных основной группы и у 31,8% контрольной. В основной группе также чаще отмечали появление местных лучевых реакций на проводимое лечение – в среднем 2,12 проявлений у каждого больного по сравнению с контрольной – 1,29. Лучевые реакции в виде эпидермита, эпителиита, конъюнктивита и т.д. были мало выражены и не препятствовали проведению лечения, а добавление к облучению химиотерапии в основной группе не усилило степень выраженности этих реакций.

Не наблюдали также роста отрицательного влияния лечения на гемопозз. Средний показатель снижения уровня лейкоцитов в периферической крови по отношению к его исходному уровню составил в основной группе 23,4 %, в контрольной – 19,6 % (p>0,05). Агранулоцитоза не было.

Основным показателем, характеризующим эффективность проводимого лечения, является 5-летняя выживаемость (рис. 2). Предложенная методика химиолучевого лечения больных раком носоглотки с использованием химиотерапии в процессе проведения облучения позволила повысить 5-летнюю выживаемость до 78,5% по сравнению с 41,2% при традиционно используемым последовательным химиолучевым методом (p<0,001).

Улучшение показателей лечения связано со снижением, как числа местных рецидивов, так и отдаленных метастазов опухоли.

В основной группе местные рецидивы возникли у 9,5% больных, в контрольной – 18,2%. Таким образом, использование химиотерапии в процессе проведения лучевой терапии позволило почти в два раза сократить количество рецидивов опухоли по сравнению с контрольной группой. Полагаем, что это связано не только с химиотерапевтическим, но и с радиосенсибилизирующим эффектом использованных химиопрепаратов. Следствием большего повреждения опухолевых клеток при проведении облучения с использованием при его проведении химиотерапевтических препаратов явилось более раннее начало резорбции опухоли – на средней суммарной дозе 11,7±1,9 Гр по сравнению с контрольной группой – 15,39±2,02 Гр. При малых размерах опухолей начало резорбции наступало раньше, чем при опухолях Т 3-4. В основной группе при Т 1-2 начало резорбции отмечали при дозе 9,5±0,86 Гр, а при Т 3-4 – 13,04±1,39 Гр. В контрольной группе эти показатели составили 11,5±0,97 и 16,2±1,52 Гр соответственно.

☆ Оригинальные научные статьи

В основной группе число гематогенных метастазов составило 14,3%, в контрольной – 54,5%. Это снижение можно объяснить не только более ранним началом системного химиотерапевтического лечения в основной группе больных, позволившем предотвратить развитие имевшихся метастазов на субклинической фазе их развития, но и более полным и ранним подавлением способных к метастазированию опухолевых клеток в первичном очаге за счет совместного лучевого и химиотерапевтического воздействия, включающего как химиотерапевтический противоопухолевый, так и радиосенсибилизирующий компоненты.

Результаты лечения зависели от распространенности опухолевого процесса.

При «начальных» стадиях (размер опухоли T1-2) живы 88,9% больных основной группы и 68,8% контрольной ($p < 0,001$). При «распространенном» (T3-4) опухолевом процессе 5-летняя выживаемость в основной группе снизилась до 73,3% и в контрольной до 37,1% ($p < 0,001$).

На результатах лечения отрицательно сказалось метастатическое поражение регионарных лимфатических узлов. В основной группе 5-летняя выживаемость снижалась с 83,3% до 72,8% ($p > 0,05$), в контрольной – с 63,8% до 31,9% ($p < 0,001$). Особо неблагоприятным фактором явилось метастатическое поражение надключичных лимфатических узлов. 5-летняя выживаемость при этом в основной группе составила 55,6%, в контрольной – 10,4% ($p < 0,001$).

Таким образом, предложенная нами методика одновременного химиолучевого лечения, оказалась более эффективной в лечении больных раком носоглотки и может быть рекомендована как вариант выбора для онкологов лечебных учреждений МО РФ и МЗиСР РФ.

Литература

1. Гарин, А.М. Место и значение антиметаболитов в химиотерапии злокачественных опухолей. М., 2000. С. 3-55.
2. Многоотомное руководство по оториноларингологии. М., 1960. Т. 1. С. 396-407.
3. Павлов, А.С., Стиоп, Л.Д. Злокачественные опухоли носоглотки и их лечение. М., 1985. С. 3-215.
4. Пелевина, И.И., Афанасьев, Г.Г., Готлиб, В.Я. Клеточные факторы реакции опухолей на облучение и химиотерапевтические воздействия. М., Наука, 1978. С. 23-104.

5. Чиссов, В.И., Старинский, В.В., Ременник, Л.В. Злокачественные новообразования в Российской Федерации в 2004 г. (Заболелаемость и смертность), Москва, 2004. С. 3-128.

6. Al-Sarraf, M., LeBlanc, M., Giri, P., et al. Superiority of chemoradiotherapy (CT-RT) vs radiotherapy (RT) in patients (PTS) with locally advanced nasopharyngeal cancer (NPC): Preliminary results of Intergroup (0099) (SWOG 8892, RTOG 8817, ECOG 2388) randomized study. Proc. ASCO, 1996, V. 15. P.313.

7. Baker, S.R. Malignant tumors of the nasopharynx. J. Surg. Oncol., 1981, V. 17, P. 25-32.

8. Chang, C., Taifu, L., Chang, J., Cao, S. Radiation therapy of nasopharyngeal carcinoma. Acta Radiol. Oncol., 1980, V. 19. P. 433 — 438.

9. Chemotherapy Source Book. Ed. Perry M.C., Baltimore. 1996. 293-316.

10. Handbook of Chemotherapy in Clinical Oncology Eds. Cvitkovic E., et al. 1993; 242-245.

11. International Nasopharynx Cancer Study Group: Preliminary results of a randomized trial comparing neoadjuvant chemotherapy (cisplatin, epirubicin, bleomycin) plus radiotherapy vs. radiotherapy alone in stage IV (>/= N2, M0) undifferentiated nasopharyngeal carcinoma: A positive effect on progression-free survival. Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys., 1996. V. 35. P. 463-469.

12. Kwong, D., Sham, J., Choy, D. The effect of loco-regional control on distant metastatic dissemination in carcinoma of the nasopharynx: An analysis of 1301 patients. Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys., 1994. V. 30. P. 1029-1036.

13. Kwong, D., Sham, J., Choy, D. The effect of loco-regional control on distant metastatic dissemination in carcinoma of the nasopharynx: An analysis of 1301 patients. Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys., 1994. V. 30. P. 1029-1036.

14. Lee, A.W.M., Chan, D.K.K., Fowler, J.F., et al. T1 nasopharyngeal carcinoma: The effect of waiting time on tumor control. Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys., 1994. V. 30. P. 1111-1117.

15. Lee, A.W.M., Law, S.C.K., Foo, W., et al. Retrospective analysis of patients with nasopharyngeal carcinoma treated during 1976-1985: Survival after local recurrence. Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys., 1993. V. 26. P. 773-782.

16. Lee, A.W.M., Law, S.C.K., Foo, W., et al. Retrospective analysis of patients with nasopharyngeal carcinoma treated during 1976-1985: Survival after local recurrence. Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys., 1993. V. 26. P. 773-782.

17. Wang, C.C. Head and neck: Treatment of primary and relapsed nasopharyngeal carcinoma. Presented at 36th Annual Meeting of American Society for Therapeutic Radiology and Oncology, San Francisco, 1994.