

УДК 616.22+616.321+616.313+616.31]:616-006.6:615.28(476)

ОБОСНОВАННОЕ ПЛАНИРОВАНИЕ ХИМИОЛУЧЕВОГО ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С МЕСТНО-РАСПРОСТРАНЕННЫМ РАКОМ ПОЛОСТИ РТА, ЯЗЫКА, ГЛОТКИ И ГОРТАНИ

Пархоменко Л. Б. (*L_vashkevich@tut.by*), Крутилина Н. И. (*N.Krutilina@inbox.ru*)

Государственное учреждение образования

«Белорусская медицинская академия последипломного образования», Минск, Беларусь

Результаты применения стандартной химиолучевой терапии у пациентов с местно-распространенным раком органов головы и шеи остаются неудовлетворительными. Ведутся разработки более эффективных методов лечения этих пациентов. Цель исследования: Повысить эффективность лечения пациентов с раком полости рта, языка, глотки и гортани III и IVA, B стадий путем применения динамического ускоренного гиперфракционирования с сопутствующим бустом.

Материалы и методы: Исследовались данные по планированию лучевой терапии и лечению 360 рандомизированных на две группы пациентов. Результаты исследования: Проводилась сравнительная оценка эффективности лучевой терапии с двумя режимами фракционирования.

Лучшие результаты получены при применении разработанного режима фракционирования.

Ключевые слова: рак слизистой оболочки полости рта, языка, глотки и гортани, химиолучевая терапия, режим динамического ускоренного гиперфракционирования дозы излучения с сопутствующим бустом.

По данным Белорусского канцер-регистра, в 2013 г. в Республике Беларусь выявлено 1338 пациентов с впервые установленным диагнозом рака языка, слизистой оболочки полости рта и глотки и 604 пациента, страдающие раком гортани. У большинства этих пациентов опухоль имела местно-распространенный характер, несмотря на то, что эти новообразования относятся к визуальным локализациям. У пациентов, болеющих раком языка, полости рта и глотки III и IV стадии опухолевого процесса выявлены в 72% случаев, раком гортани – в 50,2%. При такой распространенности опухолевого процесса наблюдаются высокие показатели смертности – 40% пациентов умирают на первом году от момента установления диагноза [1].

Традиционным методом лечения данной категории пациентов является химиолучевая терапия.

С целью повышения эффективности консервативного лечения пациентов, страдающих раком органов головы и шеи, используются химиотерапия и лучевая терапия в разных режимах и сочетаниях друг с другом.

В начале разработки данного направления схемы химиотерапии включали такие препараты, как 5-фторурацил, цисплатин, блеомицин. Химиотерапия с применением цисплатина оказалась более эффективной, частота ответа достигала 28% (от 14 до 41%), хотя токсические реакции были выражены сильнее, а общая выживаемость значительно не изменялась. В 90-х годах прошлого века начали активно изучать таксаны при распространенном раке области головы и шеи [3]. Применение их в виде монотерапии позволило увеличить частоту ответа при рецидивирующем заболевании до 30-40%. Также эффективно было назначение таксанов при наличии противопоказаний или непереносимости цисплатина [6].

Более высокая эффективность отмечается при использовании цисплатина одновременно на фоне проведения лучевой терапии, что подтверждается результатами рандомизированных исследований и в настоящий момент является «золотым стандартом» лечения пациентов с местно-распространенным раком органов головы и шеи [2].

Некоторые клинические исследования продемонстрировали более высокий ответ опухоли, лучшие показатели безрецидивной и общей выживаемости при химиолучевом лечении с цетуксимабом [5].

Приоритетным направлением при лечении пациентов с плоскоклеточным раком орофарингеальной зоны и гортани, особенно при местно-распространенных процессах, является разработка усовершенствованных методик лучевой терапии, основанных на знаниях радиобиологических различий опухолевой и нормальной тканей.

В дистанционной лучевой терапии опухолей данной локализации наиболее эффективны две стратегии фракционирования дозы: гиперфракционирование и ускоренное гиперфракционирование. При гиперфракционировании модифицируются эффекты воздействия радиации на нормальные ткани за счет облучения низкими разовыми дозами (1,1-1,2 Гр) более одной фракции в день без сокращения продолжительности курса лучевой терапии (ЛТ), при этом суммарная очаговая доза обычно выше таковой при традиционном фракционировании. При ускоренном гиперфракционировании дозы излучения предполагается более эффективное воздействие на клеточную пролиферацию опухолевых клеток за счет уменьшения длительности курса ЛТ в сравнении с традиционным фракционированием на 1-3 недели, используя разовую очаговую дозу (РОД) 1,1-2 Гр более одной фракции в день, обычно со снижением суммарной очаговой дозы (СОД) на 10-15% [4]. Режим ускоренного гиперфракционирования рекомендуется использовать при быстро растущих ($T_{pot} < 5$ дней, $\alpha/\beta < 5$ Гр) опухолях, к которым относится плоскоклеточный рак орофарингеальной зоны и гортани.

Данные международных клинических испытаний RTOG [7] подтверждают улучшение результатов (локалегионарный контроль и безрецидивная выживаемость) лучевого лечения с ускоренным фракционированием дозы и с одновременным бустом на опухоль у пациентов, страдающих раком области головы и шеи, однако при этом наблюдалось увеличение острых лучевых реакций.

В исследовании [8], включающем 224 пациента, страдающих распространенным раком головы и шеи, которым проводилась лучевая терапия в режиме гиперфракционирования (1,2 Гр \times 2 раза в день) с добавлением цисплатина (20 мг/м² с 1 по 5 дни в 1 и 5 неделю лечения), отмечено статистически достоверное снижение частоты местного рецидива и увеличение

безрецидивного интервала без статистически значимых различий в общей выживаемости пациентов.

Таким образом, улучшить результаты консервативного лечения пациентов, страдающих раком органов головы и шеи, можно при одновременном проведении химиотерапии и лучевой терапии с использованием нетрадиционных режимов фракционирования дозы излучения.

Важным аспектом лучевого лечения является техническое обеспечение лучевой терапии. Благодаря появлению современных радиотерапевтических комплексов, лучевая терапия за последние десятилетия претерпела большие качественные изменения, которые позволили значительно расширить показания к ее применению и улучшить результаты лечения.

Сегодня, как и много лет назад, в период зарождения лучевой терапии, ее основная задача состоит в максимальной избирательности поражения опухолей с минимальными лучевыми повреждениями нормальных тканей. Развитие науки и техники приблизило нас к достижению этой цели, предложили новые методики для проведения так называемой «конформной лучевой терапии». Понятие «конформная лучевая терапия» может быть определено как возможность придания объему высокой дозы облучения формы опухоли, ограничивая при этом до минимума дозу на окружающие здоровые ткани. Целью данной методики является полное излечение первичного очага без превышения толерантной дозы на нормальные ткани.

Лучевая терапия местно-распространенного рака органов головы и шеи при обеспечении высокой эффективности воздействия на опухоль должна быть направлена на максимально возможное сохранение функции облученных органов, т.е. на обеспечение высокого качества жизни пациентов в постлучевом периоде. Поэтому конформная лучевая терапия в сочетании с радиобиологически обоснованным режимом фракционирования дозы, позволяет максимально снизить лучевые нагрузки на здоровые ткани и критические органы, окружающие опухолевый очаг, одновременно дает возможность увеличить суммарную очаговую дозу на опухоль без возрастания частоты и тяжести поздних лучевых повреждений окружающих нормальных тканей.

Учитывая вышеизложенное, нами разработан, радиобиологически обоснован и применен в клинической практике новый вариант лучевой терапии с использованием режима динамического ускоренного гиперфракционирования дозы излучения с сопутствующим бустом у пациентов с местно-распространенным раком слизистой оболочки полости рта, языка, глотки и гортани.

Цель исследования: повысить эффективность химиолучевого лечения пациентов с плоскоклеточным раком слизистой оболочки полости рта, языка, глотки и гортани III и IVA, B стадий путем применения режима динамического ускоренного гиперфракционирования дозы излучения с сопутствующим бустом.

Материалы и методы

В рамках проспективного рандомизированного исследования 360 пациентам с плоскоклеточным раком языка, слизистой оболочки полости рта, глотки и гортани III-IV A, B стадий проводили химиолучевую терапию по двум схемам лечения.

В основной группе лучевую терапию (ЛТ) применяли в течение 5 недель в два этапа без перерыва. На первом этапе (3 нед.) облучение опухоли и зон регионарного метастазирования проводили 2

раза в день с 6-часовым перерывом, разовой очаговой дозой (РОД) 1.2 Гр, суммарной очаговой дозой (СОД) 36 Гр. На втором этапе (2 нед.) в первую дневную фракцию облучали весь вышеописанный объем РОД 1.8 Гр; во вторую фракцию локально облучали только первичный очаг и метастатические лимфатические узлы РОД 1.6 Гр. За весь курс на опухоль и пораженные лимфатические узлы подводилась СОД 70 Гр и на зоны регионарного метастазирования – 54 Гр. Внутривенное введение цисплатина 100 мг/м² осуществляли в 1-й и 22-й дни облучения.

В контрольной группе пациентам проводили ЛТ в классическом режиме фракционирования 1 раз в день в течение 7 недель без перерыва, РОД 2 Гр, СОД 70 Гр, с введением цисплатина в 1-й и 22-й и 43-й дни.

Лучевая терапия в режиме динамического ускоренного гиперфракционирования с сопутствующим бустом и введением цисплатина в 1 и 22 дни облучения применялась у 120 пациентов, страдающих раком полости рта, языка, глотки, и у 60 пациентов с раком гортани. В группу с классическим фракционированием и введением цисплатина в 1, 22 и 43 дни вошли 119 пациентов с раком орофарингеальной зоны и 61 пациент с раком гортани.

С помощью линейно-квадратичной модели проведена сравнительная оценка разработанного и стандартного курсов лучевой терапии.

Из табл. 1 видно, что эффективная доза на опухоль (ERD) при лучевой терапии с нетрадиционным режимом фракционирования будет выше на 20 Гр (~50%), чем у стандартного курса. Вероятность развития ранних лучевых реакций и их интенсивность практически одинаковая, а вероятность появления и интенсивность поздних лучевых осложнений выше у стандартного курса (на 6,4 Гр).

Таблица 1. – Сравнительная оценка курсов лучевой терапии

Курс	Ткань (орган)	Суммарная доза, Гр	ERD, Гр	α/β	Длительность
Первый этап курса с НРФ	РТV1	36	40.8	6	21
	РТV2 (буст)	36	40.8	6	21
	Рано реагирующие ткани	36	34.5	10	21
	Поздно реагирующие ткани	36	56.2	2.5	21
Второй этап курса с НРФ	РТV1	18	21.7	6	12
	РТV2 (буст)	34	40.9	6	12
	Рано реагирующие ткани	34	36.5	10	12
	Поздно реагирующие ткани	34	61.4	2.5	12
Сумма двух этапов	РТV1	54	62.5	6	33
	РТV2 (буст)	70	81.7	6	33
	Рано реагирующие ткани	70	71	10	33
	Поздно реагирующие ткани	70	117.6	2.5	33
Стандартный курс 70 Гр	Опухоль	70	62	6	49
	Рано реагирующие ткани	70	70.4	10	49
	Поздно реагирующие ткани	70	124	2.5	49
	Опухоль	50	44.3	6	35
Стандартный курс 50 Гр(на л/у)	Рано реагирующие ткани	50	50.3	10	35
	Поздно реагирующие ткани	50	89	2.5	35

Примечание: РТВ1 – планируемый объем облучения: опухоль и зоны регионарного метастазирования; РТВ2 (буст) – планируемый объем облучения: опухоль и метастатические лимфатические узлы; ERD – биологически эффективная доза; α/β – коэффициент для рано и поздно реагирующих тканей; НРФ – нетрадиционный режим фракционирования.

Практическая реализация методики конформной лучевой терапии в ре-жиме динамического ускоренного гиперфракционирования дозы излучения потребовала стандартизации всего процесса предлучевой подготовки.

На начальном этапе подготовки к лучевой терапии всем пациентам проводилось оптимальное позиционирование в положении на спине со стандартной рамкой и индивидуальным подголовником, с фиксацией головы при помощи индивидуальной термопластической маски. Для планирования выполнялась компьютерная томография заинтересованной зоны, после чего на каждом КТ-скане вводились контур пациента, объемы облучения и объемы органов риска. Для более точного определения объемов облучения импортировались данные МРТ и совмещались с планировочными КТ-сканами на соответствующих уровнях.

Согласно протоколам Международной комиссии по радиационным единицам и измерениям (ICRU 50, ICRU 62) определялись следующие объемы:

1. GTV (Gross Tumor Volume) – оконтуривание видимых границ опухолевых очагов (первичной опухоли и метастатических лимфатических узлов).

2. CTV (Clinical Target Volume) – оконтуривание зоны субклинического распространения опухоли в зависимости от биологической агрессивности, размеров и локализации, анатомических препятствий для ее распространения.

3. PTV1 (Planning Target Volume 1) – опухолевые очаги с зоной субклинического распространения и региональные лимфатические узлы с возможной вероятностью опухолевого поражения с отступом 3 мм для компенсации погрешностей при укладке пациента и от физиологических движений внутренних органов и тканей для уверенного охвата CTV запланированной лечебной дозой.

4. PTV2 (Planning Target Volume 2) – первичная опухоль и метастатические лимфатические узлы с отступом 3 мм от CTV для компенсации погрешностей.

5. OAR (Organ at Risk) – органы риска: спинной мозг и слюнные железы.

После внесения всех объемов мишеней и критических органов, а также определения режима фракционирования дозы облучения производились расчет параметров облучения на компьютерной системе планирования в режиме 3D-планирования и составление планов лучевой терапии. Проводилась оценка планов облучения с выбором оптимального плана – лучший охват CTV лечебной дозой и по возможности меньшие дозы на органы риска и нормальные ткани.

Завершающим этапом предлучевой подготовки являлась симуляция с сохранением всех условий облучения, которые впоследствии воспроизводились при каждой укладке пациента. Пациента укладывали на плоскую деку стола симулятора в том же, установленном ранее, положении, с индивидуально приготовленными иммобилизирующими устройствами. После выравнивания пациента на симуляционном столе на поверхность фиксирующей маски согласно плану лучевой терапии наносились маркеры по лазерным ориентирам в трех проекциях для определения положения изоцентра.

В начале, в середине и в конце курса лучевой терапии проводился мест-ный осмотр зоны облучения и оценивалось состояние опухоли и окружающих нормальных тканей, попадающих в зону облучения (слизистая ротовой полости и глотки, кожные покровы), уточнялись жалобы пациента

и изучались показатели крови. Через 1 месяц после завершения лечения пациентам выполнялась оценка опухоли и окружающих нормальных тканей посредством местного осмотра ЛОР-онкологом и по данным КТ или МРТ исследований.

Результаты и обсуждение

Все пациенты удовлетворительно перенесли курс химиолучевой терапии. Ранние и поздние посттерапевтические реакции и осложнения кожных покровов, слизистой оболочки полости рта и глотки, а также слюнных желез оценивались по 5-степенной шкале EORTC/RTOG (0 степень – без изменений, 1-4 степени – различная выраженность лучевых реакций, 5 степень – смерть).

Менее выраженные ранние лучевые реакции преобладали у пациентов, страдающих раком орофарингеальной зоны в основной группе – в 66% случаев зафиксирована 1 степень реакций кожи (0 степень – 2,5%, 2 степень – 29%, 3 степень – 2,5%), и в 54% случаев – 2 степень реакций слизистой оболочки (1 степень – 26%, 3 степень – 20%) (рис. 1, 2). У преобладающего большинства пациентов (71%) не отмечено изменений количества лейкоцитов периферической крови. Лейкопения 1 степени зафиксирована у 25% пациентов, 2 степени – у 4%.

В контрольной группе 62% пациентов имели 2 степень кожных реакций (1 степень – 28%, 3 степень – 10%), и 55% пациентов имели 3 степень мукозита (1 степень – 3%, 2 степень 42%). Гематологическая токсичность соответствовала 0, 1, 2 и 3 степеням у 13%, 55%, 24% и 8% пациентов, соответственно.

Посттерапевтических осложнений 5 степени (смерть) не зафиксировано в обеих группах.

Таблица 2. – Эффективность химиолучевой терапии пациентов, страдающих раком орофарингеальной зоны, в основной и контрольной группах

Непосредственный эффект ХЛТ	Основная группа		Контрольная группа	
	Первичная опухоль	Регионарные лимфатические узлы	Первичная опухоль	Регионарные лимфатические узлы
Полный ответ	84,5%	53,1%	50,6%	30,6%
Частичный ответ	13,8%	37,5%	25,3%	47%
Стабилизация	1,7%	9,4%	15,2%	12,2%
Прогрессирование	0%	0%	8,9%	10,2%

Таблица 3. – Эффективность химиолучевой терапии пациентов, страдающих раком гортани, в основной и контрольной группах

Непосредственный эффект ХЛТ	Основная группа		Контрольная группа	
	Первичная опухоль	Регионарные лимфатические узлы	Первичная опухоль	Регионарные лимфатические узлы
Полный ответ	89%	82,9%	58%	29,6%
Частичный ответ	11%	17,1%	38%	63,0%
Стабилизация	0%	0%	4%	0%
Прогрессирование	0%	0%	0%	7%

Оценка ответа опухоли на лечение проводилась по шкале RECIST по данным МРТ или КТ с контрастированием через 1,5 месяца после завершения химиолучевого лечения.

В основной группе чаще наблюдались резорбции опухоли по сравнению с контрольной группой: соответственно, 84,5% и 50,6% случаев полного ответа первичной опухоли орофарингеальной зоны и, соответственно, у 89% и 58% пациентов, страдающих раком гортани (табл. 2, 3). Причем метастатические

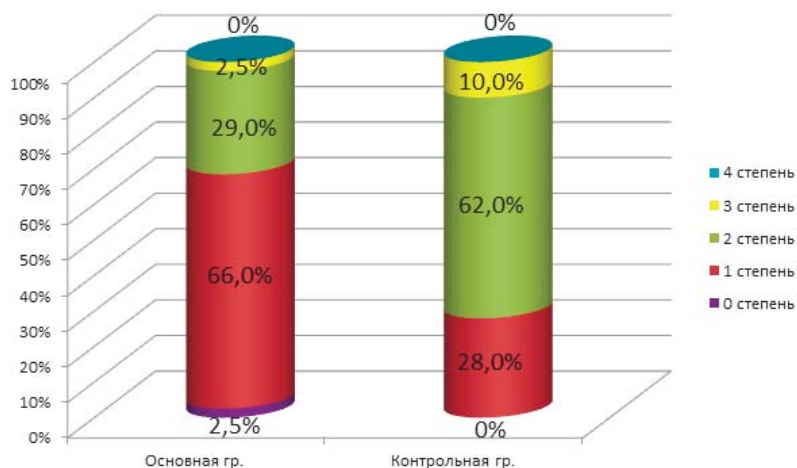


Рисунок 1. – Ранние посттерапевтические реакции кожи у пациентов, страдающих раком орорфарингеальной зоны, в основной и контрольной группах

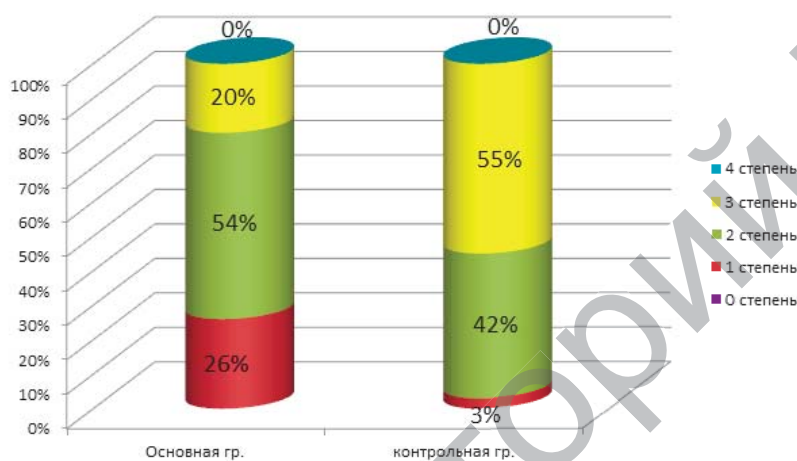


Рисунок 2. – Ранние посттерапевтические реакции слизистой оболочки у пациентов, страдающих раком орорфарингеальной зоны, в основной и контрольной группах

лимфатические узлы лучше отреагировали на химиолучевое лечение в основной группе по сравнению

с контрольной: 83% и 30% полных ответов, соответственно (критерий Колмогорова-Смирного $p < 0,001$).

У двоих пациентов основной группы в середине курса химиолучевой терапии из-за резкого уменьшения объема опухоли (конгломерата лимфатических узлов) проводилось повторное планирование с изготовлением новой термopластической маски, внесением новых объемов облучения, объемов критических органов и выполнении нового плана лучевого лечения.

Выводы

1. Анализ непосредственной эффективности разных вариантов химиолучевой терапии выявил более высокий результат в группе пациентов, которым проводилась лучевая терапия в режиме динамического ускоренного гиперфракционирования дозы излучения с сопутствующим бустом – меньшая частота ранних и поздних посттерапевтических реакций нормальной тканей и большая частота полных ответов опухоли на лечение по сравнению с контрольной группой, где лучевая терапия проводилась с классическим режимом фракционирования.

2. Наиболее выраженное преимущество лучевой терапии с нетрадиционным режимом фракционирования дозы излучения отмечено у пациентов с метастазами рака органов головы и шеи в лимфатических узлах шеи.

3. Разработанный метод химиолучевого лечения у пациентов с местно-распространенным раком слизистой оболочки полости рта, языка, глотки и гортани не усложняет предлучевую подготовку, легко воспроизводим и удовлетворительно переносится пациентами.

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, 2014. – 383 с.
2. 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.
3. Al-Sarraf M. Head and neck cancer: chemotherapy concepts / M. Al-Sarraf // Semin. Oncol. – 1988. – Vol. 15. – P. 70-85.
4. Beyzadeoglu M. Basic Radiation Oncology / M. Beyzadeoglu, G. Ozyigit, C. Ebruli. – Springer-Verlag Berlin Heidelberg, 2010. – P. 132-134.
5. Radiotherapy plus Cetuximab for Squamous-cell

Literatura

1. Statistics of cancer diseases: Belarusian Cancer registry / A.E. Okeanov, P.I. Moiseyev, L.F. Levin; editor by O.G. Sukonko. – Minsk: N.N. Alexandrov National cancer Center of Belarus, 2014. – 383 p.
2. Adelstein 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. / J. Clin. Oncol. – 2003. – P. 92-98.
3. Al-Sarraf M. Head and neck cancer: chemotherapy concepts / Semin. Oncol. – 1988. – Vol. 15. – P. 70-85.
4. Beyzadeoglu M., Ozyigit G., Ebruli C. Basic Radiation Oncology. – Springer, 2010. – P. 132-134.
5. Bonner J.A., Harari P.M., J. Giralt et al. Radiotherapy plus Cetuximab for Squamous-cell carcinoma of the Head and Neck / the N. Engl. J. Med. – 2006. – Vol. 354. – P. 567-578.

carcinoma of the Head and Neck / J.A. Bonner [et al.] // the N. Engl. J. Med. – 2006. – Vol. 354, № 6. – P. 567-578.

6. Final report of a phase II evaluation of paclitaxel in patients with advanced squamous cell carcinoma of the head and neck: an Eastern Cooperative Oncology Group trial (PA390) / A.A. Forastiere [et al.] // Cancer. – 1998. – Vol. 82, № 11. – P. 2270-2274.

7. A Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) Phase III randomized study to compare hyperfractionation and two variants of accelerated fractionation to standard- fractionation radiotherapy for head-and-neck squamous cell carcinomas: first report of RTOG 9003 / K.K. Fu [et al.] // Int. J. Radiat Onc Biol Phys. – 2000. – Vol. 48, № 1. – P. 7-16.

8. Concomitant cisplatin significantly improves locoregional control in advanced head and neck cancers treated with hyperfractionated radiotherapy / P. Huguenin [et al.] // J. Clin. Oncol. – 2004. – Vol. 22, № 23. – P. 4665-4673.

6. Forastiere A.A., Shan D., Neuberg D. et al. Final report of a phase II evaluation of paclitaxel in patients with advanced squamous cell carcinoma of the head and neck: an Eastern Cooperative Oncology Group trial (PA390) / Cancer. – 1998. – Vol. 82. – P. 2270-2274.

7. Fu K.K., Pajak T.F., Trotti A. et al. A radiation therapy oncology group (RTOG) phase III randomized study to compare hyperfractionation and two variants of accelerated fractionation to standard fractionation radiotherapy for head and neck squamous cell carcinomas: First report of RTOG 9003 / Int. J. Radiat Onc Biol Phys. – 2000.– Vol. 48. – P. 7-16.

8. Huguenin P., Beer K.T. et al. Concomitant cisplatin significantly improves locoregional control in advanced head and neck cancers treated with hyperfractionated radiotherapy / J. Clin. Oncol. – 2004. – Vol. 15. – P. 4665-4673.

RELEVANT PLANNING OF CHEMORADIOTHERAPY IN PATIENTS WITH LOCALLY ADVANCED CANCER OF ORAL CAVITY, TONGUE, PHARYNX AND LARYNX

Parkhomenko L. B., Krutilina N. I.

Educational Institution "Belarusian Medical Academy of Post-Graduate Education, Minsk, Belarus

Introduction: Results of standard chemoradiotherapy in locally advanced cancer of head and neck remain unsatisfactory. More effective methods of treatment are developing.

Purpose: To enlarge the treatment efficiency for cancer of oral cavity, tongue, pharynx and larynx with stage III and IVA,B by application of the dynamic accelerated hyperfractionation with concomitant boost.

Materials and methods: Radioplanning and treatment data of 360 patients were investigated.

Results of research: The comparative estimation of radiotherapy efficiency with two regimens of fractionation was carry out.

Conclusions: The best results are received at the new regimen of radiotherapy.

Keywords: cancer of oral cavity, tongue, pharynx and larynx, chemoradiotherapy, dynamic accelerated hyperfractionation with concomitant boost.

Поступила: 04.01.2016

Отрецензирована: 01.02.2016