

В.В. СТРЕЖАК, Э.В. ЛУКАЧ, Ю.А. СЕРЕЖКО, Е.И. КЛОЧКОВ

КЛИНИЧЕСКИЙ ОТВЕТ ОПУХОЛЕВОГО ОЧАГА БОЛЬНЫХ РАКОМ ГОРТАНИ 3-4-й СТАДИИ ПРИ ПРИМЕНЕНИИ НА ПЕРВОМ ЭТАПЕ ХИМИОТЕРАПЕВТИЧЕСКОГО И ЛУЧЕВОГО МЕТОДОВ

*ГУ «Институт отоларингологии им. проф. А.И. Колумийченко НАМН Украины»
(дир. – акад. НАМН Украины Д.И. Заболотный)*

Несмотря на доступность визуального и инструментального исследования, рак гортани достаточно трудно диагностируется на ранних стадиях. От 60 до 70% случаев опухолевого процесса данной локализации обнаруживаются в III-IV стадиях, что негативно влияет на результат лечения [1, 4].

Противоопухолевая медикаментозная терапия применяется в режиме неoadьювантной химиотерапии (ХТ) с последующим хирургическим вмешательством или лучевой терапией (ЛТ) в режиме синхронной (проводится во время комбинированного лечения) и в режиме адьювантной ХТ (после хирургии или ЛТ).

Значительное улучшение результатов терапии больных раком гортани в запущенных стадиях связано с применением ХТ в комбинированном их лечении, что позволяет снизить частоту развития локальных рецидивов и метастазов. Это стало реальным благодаря появлению новых активных противоопухолевых препаратов и широкому применению оптимальных вариантов ХТ в сочетании с хирургическим вмешательством и ЛТ [3, 8].

Наиболее перспективным направлением совершенствования лечения больных раком гортани является внедрение ХТ, которая уменьшает объем первичного очага опухоли после проведенной неoadьювантной ХТ и создает лучшие условия для хирургического вмешательства или лучевой терапии [2, 6, 8].

Химиолучевая терапия может быть альтернативой хирургическому вмешательству при местно распространенном раке,

который возможно прооперировать. В то же время химиолучевая терапия при нерезектабельных опухолях способствует регрессии опухоли и возможности ее хирургического удаления [5]. Совместное применение в одной схеме лечения пациентов при раке головы и шеи неoadьювантной ХТ и ХТ при ЛТ позволяет в 77% случаев сохранить анатомическую структуру и функции пораженного органа [7].

Цель исследования – показать эффективность различных методов комбинированного лечения по показателям клинического ответа опухоли на ограниченном контингенте больных со злокачественными новообразованиями гортани III-IV стадии.

Объект и методы исследования

В исследование включены 65 первичных пациентов со злокачественными новообразованиями гортани, находившихся на стационарном лечении в клинике в 2007-2012 годах. Среди них мужчин было 62 (95,4%), женщин – 3 (4,6%). Возраст пациентов – от 28 до 68 лет. Во всех случаях диагноз был верифицирован гистологически. Микроскопическое исследование опухолей показало значительное преобладание плоскоклеточного рака.

Распределение больных по гистологической структуре опухоли представлено в табл. 1. Среди них у 35 (53,8 %) выявлен плоскоклеточный ороговевающий, у 30 (46,2%) – плоскоклеточный неороговевающий рак. Распределение больных раком гортани по стадиям в группах с различными методами химиотерапии представлено в табл. 2.

Таблица 1

Распределение больных по гистологической структуре

Гистологическая структура опухоли	Количество больных	%
Плоскоклеточный ороговевающий рак	35	53,8
Плоскоклеточный неороговевающий рак	30	46,2
Всего	65	100

Таблица 2

Распределение больных раком гортани в группах с различными методами химиотерапии по стадиям

Стадия опухолевого процесса		Виды химиотерапии	
		неoadъювантная ХТ + лучевая терапия	сочетанная ХТ + лучевая терапия
		количество больных	
III	T ₂ N ₁ M ₀	1	-
	T ₃ N ₀ M ₀	20	13
	T ₃ N ₁ M ₀	10	6
IV	T ₂ N ₂ M ₀	1	-
	T ₂ N ₃ M ₀	2	-
	T ₃ N ₂ M ₀	6	2
	T ₃ N ₃ M ₀	2	-
	T ₄ N ₀ M ₀	1	-
	T ₄ N ₁ M ₀	-	1
Общее количество больных		43	22

Таблица 3

Морфологическая структура опухолей в группах больных раком гортани

Морфологическая структура опухоли	Методы терапии	
	неoadъювантная ХТ + лучевая терапия	сочетанная ХТ + лучевая терапия
	количество больных	
Плоскоклеточный ороговевающий рак	25	10
Плоскоклеточный неороговевающий рак	18	12
Всего	43	22

Больные были с III-IV стадиями заболевания: с III стадией – 50 (76,9 %) человек, с IV – 15 (23,1 %).

В зависимости от морфологической структуры и методов лечения больные были

подразделены на 2 группы (табл. 3). В 1-ю группу включены 43 пациента, которые на первом этапе лечения получали неoadъювантную ХТ. Лечение состояло из трех циклов по схеме: паклитаксел – в дозе 175

мг/м² и карбоплатин – 350 мг/м² (или цисплатин – 100 мг/м²) в 1-й день, с 1 по 5-й дни – 5-фторурацил – 750 мг/м²/ в сутки. Перерыв между циклами составил 21 день. После проведенных 3 циклов неоадьювантной химиотерапии и 3-недельного перерыва назначался курс телегамматерапии по расщепленной методике в суммарной очаговой дозе (СОД) 65 Гр.

2-я группа состояла из 22 обследуемых, которые получали сочетанную химиотерапию: паклитаксел – в дозе 65 мг/м² 1 раз в неделю во время курса телегамматерапии.

Результаты исследования и их обсуждение

Результат лечения оценивался по степени регресса опухоли по критериям ВОЗ через 1 мес после окончания комбинированного лечения на основании КТ-исследований, данных лечебного патоморфоза, наличия остаточной опухоли и рецидива. Степень клинического ответа первичного очага и метастазов в регионарные лимфоузлы у больных, получавших неоадьювантную ХТ + лучевую терапию (метод №1) и сочетанную ХТ + лучевую терапию (метод №2) представлена в табл. 4.

Таблица 4

Степень клинического ответа первичного очага и регионарных метастазов в группе больных, получавших неоадьювантную ХТ + лучевая терапия (метод №1) и сочетанную ХТ + лучевая терапия (метод №2)

Клинический ответ первичного очага	Методы лечения			
	(метод №1) неоадьювантная ХТ + лучевая терапия		(метод №2) сочетанная ХТ + лучевая терапия	
	кол-во больных	%	кол-во больных	%
Полная регрессия	31	72,1	15	68,2
Частичная регрессия	4	9,3	5	22,8
Стабилизация	3	7	1	4,5
Прогрессирование	5	11,6	1	4,5
Всего	43	100	22	100

Сравнение степени клинического ответа первичного очага и метастазов в регионарные лимфоузлы в группах пациентов, получавших неоадьювантную ХТ + лучевую терапию (метод №1) и сочетанную ХТ + лучевую терапию (метод №2), представлено на рис. 1.

Приведенные в таблице 4 и на рис. 1 данные показывают, что полный регресс наблюдался в 1-й группе у 31 (72,1%), а во 2-й – у 15 (68,2 %) лиц и свидетельствуют об отсутствии статистически значимой разницы ($p > 0,05$).

Частичный регресс опухоли у 4 (9,3%) пациентов 1-й группы и у 5 (22,8 %) из 2-й был статистически значимым ($p < 0,05$).

Стабилизации процесса отмечена у 3 (7%) обследуемых 1-й группы и у 2 (4,5 %) из 2-й, т.е. разница статистически не значима ($p > 0,05$). Прогрессирование отмечалось у 5 (11,6%) больных 1-й группы и у 1 (4,5 %) из 2-й при статистически незначимой разнице ($p > 0,05$).

Объективный ответ в группе пациентов, получавших неоадьювантную ХТ + лучевую терапию (метод №1) и сочетанную ХТ + лучевую терапию (метод №2), составил, соответственно, 81,4 и 91 % (табл. 6), что указывает на статистически значимую разницу ($p < 0,05$).

Влияние морфологической структуры опухоли на степень клинического ответа

первичного очага и метастазов в регионарные лимфоузлы у больных, получавших неoadъювантную ХТ + лучевую терапию (метод №1) и сочетанную ХТ + лучевую терапию (метод №2), представлено в табл. 5 и табл. 6.

Объективный ответ в группе пациентов, получавших неoadъювантную ХТ + лучевую терапию (метод №1), при плоскоклеточном ороговевающем и плоскоклеточном неороговевающем раке составил, соответственно, 92 и 66,8% (табл. 5), что также указывает на статистически значимую разницу ($p < 0,05$).

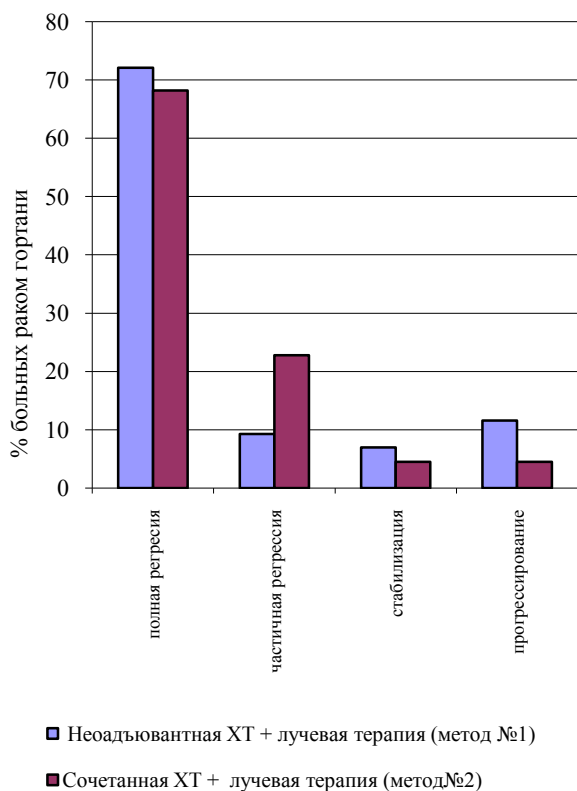


Рис. 1. Клинический ответ опухоли гортани в зависимости от метода лечения

Объективный ответ в группе больных, получавших сочетанную ХТ + лучевую терапию (метод №2), при плоскоклеточном ороговевающем и плоскоклеточным неороговевающим раке состави, соответственно,

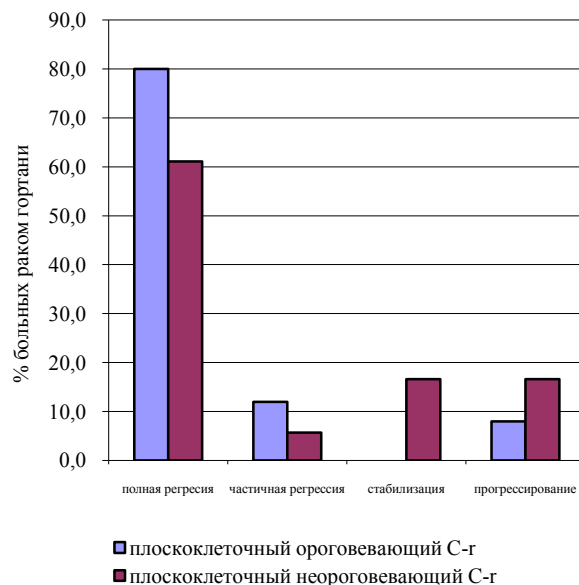


Рис. 2. Клинический ответ морфологической структуры опухоли на неoadъювантную ХТ с лучевой терапией

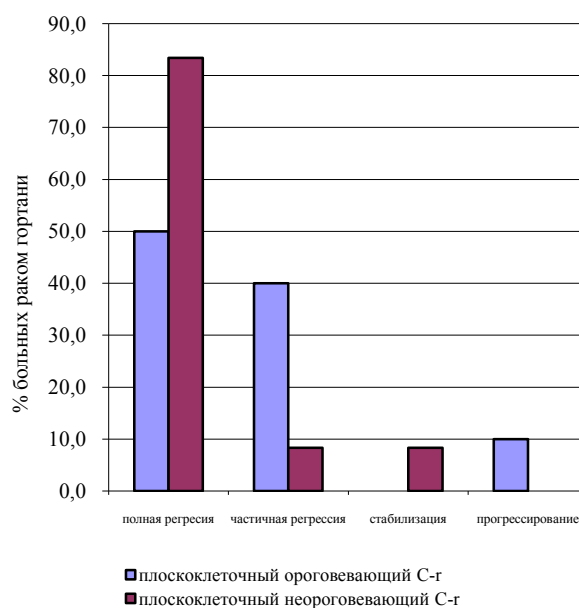


Рис. 3. Клинический ответ морфологической структуры опухоли гортани на сочетанную ХТ с лучевой терапией (метод №2)

90 и 91,7% (табл. 6), без статистической разницы ($p > 0,05$). В дальнейшем при остаточной опухоли и частичной регрессии или прогрессировании опухолевого роста применялось хирургическое лечение.

Таблица 5

Клинический ответ первичного очага	Неoadьювантная ХТ + лучевая терапия (метод №1)			
	плоскоклеточный ороговевающий рак		плоскоклеточный неороговевающий рак	
	к-во б-ных	%	к-во б-ных	%
Полная регрессия	20	80	11	61,1
Частичная регрессия	3	12	1	5,7
Стабилизация	0		3	16,6
Прогрессирование	2	8	3	16,6
Всего	25	100	18	100

Таблица 6

Клинический ответ первичного очага	Сочетанная ХТ + лучевая терапия (метод №2)			
	плоскоклеточный ороговевающий рак		плоскоклеточный неороговевающий рак	
	к-во б-ных	%	к-во б-ных	%
Полная регрессия	5	50	10	83,4
Частичная регрессия	4	40	1	8,3
Стабилизация	0		1	8,3
Прогрессирование	1	10		
Всего	10	100	12	100

Выводы

Таким образом, оценивая объективный ответ опухоли после проведенных методов химиотерапии и телегамматерапии, следует отметить:

1) более высокую эффективность в группе больных, получавших сочетанную химио- и лучевую терапию (метод №2), объективный ответ в которой составил 91 % по сравнению с группой лиц, получавших неoadьювантную ХТ и лучевую терапию (метод №1) – 81,4 % ($p < 0,05$);

2) более высокую эффективность неoadьювантной ХТ с лучевой терапией (ме-

тод №1) у лиц с плоскоклеточным ороговевающим раком по сравнению с пациентами с плоскоклеточным неороговевающим, объективный ответ у которых, составили, соответственно, 92 и 66,8% ($p < 0,05$);

3) практически одинаковый объективный ответ в группе больных, получавших сочетанную ХТ и лучевую терапию (метод №2) при наличии плоскоклеточного ороговевающего и плоскоклеточного неороговевающего рака, который составили, соответственно, 90 и 91,7% ($p > 0,05$). Исследования и наблюдения за больными продолжаются.

1. Клочихин А.Л., Марков Г.И., Кашманов А.Е. О подходах к классификации резекций гортани // Вестн. оториноларингологии. – 2001. – №4. – С. 28-30.
2. Константинова Н.Н. Химиотерапия плоскоклеточного рака головы и шеи // Практическая онкология. – 2003. – Т. 4, № 1. – С. 25-30.
3. Матякин Е.Г., Алферов В.С. Химиотерапия опухолей головы и шеи // Материалы Второй ежегодной Российской онкологической конференции «Современные тенденции развития

лекарственной терапии опухолей» 8-10 декабря 1998 г. – М.: ОАО «Типография Новости», 1998. – С. 67.

4. Ольшанский А., П.Г. Битюцкий. Ошибки в диагностике и лечении рака гортани // Ошибки в клинической онкологии. Руководство для врачей / Под ред. В.И. Чиссова, А.Х. Трахтенберга. – М.: Медицина, 2001. – С. 226-240.
5. Licitra L.F., Locati I., Vareggi C. et al. Low incidence of distant metastases in patient with advanced oro-and hypopharyngeal cancer under-

- going primary chemotherapy (PCT) followed by concomitant chemoradiation // ASCO. – 2002. – P. 2552.
6. Posner M.R. et al. Cisplatin and Fluorouracil Alone or with Docetaxel in Head and Neck Cancer // N. Engl. J. Med. – October 25, 2007; 357: 1705-15.
 7. Rosenthal D.I., Pistenmaa D.A., Glatstein E. A review of neoadjuvant chemotherapy for head and neck cancer: partially shrunken tumors may be both leaner and meaner // Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. – 1993. – Vol. 28. – P. 315-320.
 8. Schantz S.P., Harrison L.B., Forastiere A.A. Tumors of the nasal cavity and paranasal sinuses, nasopharynx, oral cavity, and oropharynx, in DeVita VT Jr Cancer: Principles and Practice of Oncology // S. Hellman, S.A. Rosenberg (eds). – Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins, 2001. – P.797-860.

Поступила в редакцію 29.08.13.

© В.В. Стрежак, Э.В. Лукач, Ю.А. Серезко, Е.И. Клочков, 2013

**КЛІНІЧНА ВІДПОВІДЬ ПУХЛИННОГО
ОСЕРЕДКА У ХВОРИХ НА РАК ГОРТАНІ
III-IV СТАДІЙ ПРИ ЗАСТОСУВАННІ
НА ПЕРШОМУ ЕТАПІ ХІМІОТЕРАПЕВТИ-
ЧНОГО І ПРОМЕНЕВОГО МЕТОДІВ**

*Стрежак В.В., Лукач Е.В., Серезко Ю.О.,
Клочков Є.І. (Київ)*

Резюме

Обстежено 65 хворих на рак гортані III-IV стадій, при лікуванні котрих були застосовані 2 методи – неoad'ювантна хіміотерапія з променевою (метод №1) і сумісна хіміотерапія з променевою (метод №2). При хіміотерапії використовувались паклітаксел, препарати платини, фторурацил. В результаті проведеного лікування за методом №1 і №2 об'єктивна відповідь складала, відповідно, 81,4 та 91%. Була визначена більш висока ефективність в групі пацієнтів, які отримували сумісну хіміо- та променеву терапію. Відмічена більш висока ефективність неoad'ювантної ХТ з променевою (метод №1) при плоскоклітинному ороговіваючому раку в порівнянні з плоскоклітинним неороговіваючим, об'єктивна відповідь при цьому становила, відповідно, 92 та 66,8%. Однак при сумісній ХТ з променевою (метод №2) такої залежності не спостерігалось, а об'єктивна відповідь була практично однаковою і складала, відповідно, 90 та 91,7%.

Ключові слова: рак гортані 3-4-ї стадії, неoad'ювантна хіміотерапія, хіміотерапія, променева терапія.

**CLINICAL RESPONSE OF TUMOR LESIONS
OF PATIENTS WITH LARYNGEAL CANCER
3-4 STAGE IN THE APPLICATION OF THE
FIRST PHASE CHEMOTHERAPY AND
RADIATION THERAPY**

*Strezhak V.V., Lukacs E.V., Serezko Yu.O.,
Klochkov E.I. (Kyiv)*

Summary

We examined 65 patients with laryngeal cancer 3-4th stage, the treatment of which were used 2 methods of treatment: – neoadjuvant chemotherapy with radiation therapy (method 1) and concomitant chemotherapy with radiation therapy (method 2). When chemotherapy is used Paclitaxel, platinum compounds, fluorouracil. As a result of the treatment method 1 and method 2, respectively, the objective response rate was 81,4% and 91%, ie was set higher efficiency in the group of patients treated with joint chemotherapy and radiation therapy. Depending on the morphology of the tumor structure considered more effective neoadjuvant chemotherapy with radiation therapy (method 1) on squamous keratinizing C-r compared with squamous nonkeratinizing C-r, objective response which was respectively 92% and 66,8%. However, with combined chemotherapy and radiotherapy (method 2), no such relationship was noted and objective response was almost the same and amounted to 90% and 91,7%.

Keywords: cancer of the larynx 3-4th stage, neoadjuvant chemotherapy, chemotherapy, radiation therapy.