

Рак носоглотки — ефективність химиолучевого лечения в зависимости от основных прогностических факторов

И.Г.Исаев, Р.Р.Казијева

Национальный центр онкологии МЗ Республики Азербайджан
Баку, Азербайджан

Основным методом лечения больных раком носоглотки является лучевая и химиотерапия. Цитостатики, как правило, используются вместе с лучевой терапией в различной последовательности. В работе проанализированы результаты обследования и лечения 163 больных раком носоглотки, находившихся на лечении в Национальном онкологическом центре Минздрава Азербайджанской Республики в 2000-2009 гг. При использовании лучевого лечения в ускоренном гиперфракционном режиме в комбинации с 5-фторурацилом и цисплатином, по сравнению только с лучевой терапией, влияние отрицательных прогностических факторов на эффективность лечения менее выражено.

Ключевые слова: рак носоглотки, лучевая терапия, 5-фторурацил и цисплатин.

ВВЕДЕНИЕ

Злокачественные новообразования носоглотки встречаются относительно редко. Частота заболеваемости и смертности на протяжении последних лет остается практически стабильной, составляя в США и европейских странах 0,1-1% от числа всех злокачественных заболеваний, около 2% — среди опухолей головы и шеи и 50% — среди опухолей глотки. Лишь в отдельных странах Азии, особенно в Китае, Индонезии, Тунисе, отмечен высокий уровень заболеваемости раком носоглотки — 11-40%. Мужчины болеют раком носоглотки в 2,5 раза чаще женщин. Пик заболеваемости приходится на возраст 40-50 лет [1, 4, 5, 8, 11].

Основным методом лечения больных раком носоглотки является лучевая и химиотерапия. Цитостатики, как правило, используются вместе с лучевой терапией в различной последовательности. Как неoadъювантное лечение — до начала радиотерапии, как адъювантное — по окончании лучевой терапии (после достижения ремиссий), а также вместе с радиотерапией [2, 7, 10].

Особая роль химиотерапии при сочетании с лучевой терапией состоит в том, что кроме противоопухолевого действия препараты оказывают в большей или меньшей степени радиосенсибилизирующий эффект, увеличивая частоту локального контроля, а также снижают вероятность развития отдаленных метастазов. Прорывом в лечении плоскоклеточного рака головы и шеи стало использование комбинации производных платины и 5-фторурацила [3, 6, 9].

Одним из путей расширения радиотерапевтического интервала, а также в улучшении эффективности лечения является использование нетрадиционных режимов фракционирования дозы излучения.

Изучение эффективности лучевой терапии при различных режимах фракционирования дозы в комбинации с противоопухолевыми препаратами с целью улучшения результатов лечения у больных раком носоглотки послужило основанием для проведения настоящего исследования. Учитывая высокую частоту метастазирования одновременно с первичной опухолью, лучевая терапия проводится на регионарные зоны отдельными полями.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В работе проанализированы результаты обследования и лечения 163 больных раком носоглотки, находившихся на лечении в Нацио-

нальном онкологическом центре Минздрава Азербайджанской Республики в 2000-2009 гг. Из 163 больных 125 (76,7%) были мужчины, 38 (23,3%) — женщины. Возраст больных колебался от 16 до 71 года, при этом наибольшее число — 110 (61,3%) — наблюдалось в возрастной категории до 30 лет.

Объем обследования пациентов в нашей клинике соответствовал международным стандартам [7].

Диагноз рак носоглотки морфологически верифицирован во всех случаях. Из 163 больных у 98 (60,1%) установлен недифференцированный рак, у 61 (37,4%) — различные формы плоскоклеточного рака, из них у 42 (68,8%) — плоскоклеточный рак с ороговением, у 19 (31,1%) — без ороговения и у 4 больных в цитограммах были найдены клетки рака.

После обследования у 16 (9,8%) была установлена IIa, у 23 (14,1%) — IIб, у 91 (55,8%) — III стадия, у 20 (12,3%) — IVa и у 13 (7,9%) — IVб стадия рака носоглотки. Поражение лимфатических коллекторов было установлено у 139 (85,2%) пациентов, из них у 51 (36,7%) человека было установлено N1, у 63 (45,3%) — N2 и у 25 (17,9%) — N3.

Больные в зависимости от тактики лечения были распределены на три группы.

1 группа (50 больных): больным проводилась дистанционная гамматерапия в ускоренном гиперфракционном режиме: 2 фракции в сутки с интервалом 4 часа, РОД=1,6 Гр за фракцию; дневная СОД=3,2 Гр. Облучение проводилось 5 раз в неделю до СОД 70 ± 4 Гр в течение 4-5 недель.

2 группа (62 больных): лучевая терапия проводилась в режиме, идентичном 1 группе, одновременно пациентам в 1 и 5 дни лечения каждой недели вводили цисплатин 20 мг/м^2 внутривенно капельно и 5-фторурацил 400 мг/м^2 .

3 группа (51 больной): контрольная группа, или же группа исторического контроля, где больным радиотерапия осуществлялась в традиционном режиме: РОД=2,0 Гр, 1 раз в сутки, 5 раз в неделю до СОД 70 ± 5 Гр.

При планировании и осуществлении лучевой терапии мы руководствовались рекомендациями соответствующих международных организаций, и в первую очередь докладами 24, 50 и 62 Международной комиссии по радиологическим единицам и измерениям (ICRU Report No. 24, 50, 62).

Предлучевая топометрическая подготовка больных проводилась с использованием си-

мулятора КТ фирмы «Siemens». В РТВ включали носоглотку с прилежащими тканями или структурами (в зависимости от прорастания опухоли) и регионарные лимфатические коллекторы.

Лучевая терапия пациентам проводилась на гамматерапевтических установках ТЕРАГАМ и линейном ускорителе Clinac 3796.

Статистическая обработка полученных данных осуществлялась с помощью Microsoft Excel 97 в операционной системе Windows'98. Для каждого показателя вычислялась средняя арифметическая величина (M), средняя ошибка (m). Для определения достоверности различия сравниваемых величин использовали критерий Стьюдента (t).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Планируемый курс лучевой терапии закончили все 163 больных раком носоглотки. В результате лечения полная регрессия опухоли была достигнута у 118 (72,4%), частичная — у 28 (17,2%) больных. В 15 случаях наблюдалась стабилизация процесса и в 2 (1,2%) — прогрессирование патологического процесса.

За трехлетний период наблюдения из 118 больных у 29 (24,2%) было установлено прогрессирование заболевания и из них умерли 14 (11,9%) человек. Средняя продолжительность жизни умерших пациентов составила 17,6 месяца.

Рассмотрим основные прогностические факторы, влияющие на эффективность радиотерапии у больных раком носоглотки. На эффективность лечения существенным образом влияла макроскопическая форма роста опухоли, установленная при эндоскопическом и ЯМР-исследовании. При экзофитном росте новообразования носоглотки из 117 человек у 101 (86,3%) была установлена полная, у 12 (10,2%) — частичная регрессия и у 4 (3,4%) — стабилизация процесса. Медиана продолжительности ремиссий этих групп пациентов составила 32 (13-38) месяца, трехлетняя безрецидивная выживаемость — 80,2% ($p < 0,05$). Из 101 пациента в состоянии полной ремиссии (из 117 чел.) у 14 человек появились рецидивы заболевания и 6 из них умерли. Эффективность лечения при эндофитной и смешанной форме опухоли оказалась значительно ниже ($p < 0,005$). Из 34 больных с эндофитной формой роста новообразования полная регрессия

была установлена у 15 (44,1%), смешанной формы роста — у 2 из 12 (16,7%). Стабилизация патологического процесса была выявлена у 11, прогрессирование — у 2 из 46 больных с эндофитной формой роста опухолевого процесса. Со смешанной макроскопической формой роста опухоли из 2 больных в полной ремиссии 1 больной прожил больше одного года. При эндофитной форме роста (в полной ремиссии — 15 чел.) год прожили 97,4%, 2 года — 79,3% и 3 года — 54,6% больных. За период наблюдения у 13 больных было установлено прогрессирование опухолевого процесса и 6 из них умерли.

Таким образом, из 14 умерших пациентов у 2 (из двух наблюдений) была смешанная форма, у 6 (из 15 — 40%) — эндофитная и у 6 (из 101 — 5,9%) — экзофитная форма роста опухоли.

У больных с изъязвлением поверхности опухоли, имелась тенденция ($p > 0,05$) к ухудшению показателей эффективности проводимой терапии — полная регрессия опухоли носоглотки у этой категории пациентов наблюдалась в 63,2% случаях, рецидивы возникли у 16 из 43 (37,2%) пациентов, умерли 9 (20,9%) больных. Эти показатели без изъязвления поверхности опухоли соответственно составили 78,9%, 17,3% и 6,7%.

Изучение результатов лечения в зависимости от локализации и степени прорастания опухоли носоглотки в соседние структуры показало, что вовлечение в патологический процесс костных структур является худшим прогностическим показателем — из 50 пациентов с прорастанием опухоли в костные структуры в результате лечения у 13 (26%) была достигнута ремиссия. Из них 1 год без прогрессирования заболевания прожили 67,3%, 2 года — 51,2% и 3 года — 28,4%. Медиана продолжительности ремиссии для этих групп больных составляет 12 (9-12) месяцев (рецидивы установлены у всех 13, умерли 6 пациентов). В то же время у пациентов, у которых была диагностирована инфильтрация опухоли в парафаренгеальное пространство, полная регрессия установлена значительно больше — в 56,2% наблюдений ($p < 0,05$).

Следует отметить, что у большинства пациентов было выявлено прорастание патологического процесса носоглотки в две и более соседние структуры (из 163 больных у 76 — 46,6%), и в этих случаях результаты проводимой терапии оказались статистически достоверно хуже, чем при локализованном процессе (полная регрессия соответственно 36,4% и 78,9%; $p < 0,05$).

Анализ результатов в зависимости от гистологической структуры опухоли показал следующее. Из 98 больных с недифференцированным раком носоглоточного типа полная ремиссия в результате лечения была достигнута у 81 (85,2%) больного. Годичная безрецидивная выживаемость для этого 81 пациента составила 100%, 2 года — 96,4%, 3 года — 82,4%, медиана продолжительности ремиссии — 31 (16-39) месяц (рецидивы у 12 чел., умерли 5). Эти показатели оказались значительно лучше, чем при плоскоклеточном раке, и они соответственно составили 100,0%, 85,4%, 70,2% и 25 (9-34) месяцев (из 61 больного полные ремиссии достигнуты у 33, из них рецидивы — у 14, умерли — 9 пациентов). В то же время на показатели выживаемости наличие или отсутствие ороговения существенным образом не влияло.

Анализ результатов лечения в зависимости от размеров первичной опухоли носоглотки (символ Т) показал следующее: у всех 6 пациентов со значением символа Т1 была достигнута полная регрессия опухоли. Для пациентов с символами Т2а и Т2б эти показатели соответственно составили 88,2% (25 из 29 больных) и 82,8% (29 из 35 пациентов), Т3 — 62,5% (31 из 48 чел.), Т4 — 62,2% (27 из 45 чел.), рецидивы возникли соответственно у 2, 6, 13 и 8 пациентов. Таким образом, установлено, что на эффективность лечения существенным образом влияют размеры первичной опухоли — частота полных регрессий и показатели выживаемости статистически достоверно отличались при значении символа Т1 и Т2, Т3, Т4, а также при Т2 и Т3, Т4 ($p < 0,05$).

Нами проанализированы результаты лечения 163 больных раком носоглотки в зависимости от состояния регионарных лимфатических узлов. Из 24 пациентов, у которых при первичном обследовании метастазы в лимфатических узлах не были установлены, у 23 (95,8%) по окончании лечения была установлена полная ремиссия. Частота полных регрессий при символах N1, N2 и N3 соответственно составила 82,3%, 63,5% и 52,0%. Рецидивы были установлены соответственно у 1, 9, 12 и 7 больных. Таким образом, наблюдалась прямая корреляция между состоянием регионарных лимфатических узлов и эффективностью лечения, и эта разница была статистически достоверной ($p < 0,05$).

Анализ результатов в зависимости от ста-

дии захворювання показав наступне. Из всех 16 больних с IIa стадией рака носоглотки после завершения лечения полная ремиссия была у 14 (87,5%) пациентов, и за период наблюдения рецидив заболевания у них не установлен. Подобные результаты были зарегистрированы при IIb стадии — из 20 больных, находившихся в ремиссии (из 23 — 86,9%), прогрессирование опухолевого процесса было установлено у 3 пациентов через 18, 21 и 31 месяц после завершения лечения, 1 больной умер.

В то же время показатели выживаемости при III стадии заболевания оказались значительно ниже, чем при IIa и IIb стадиях. Для 71 пациента с III стадией рака носоглотки, которые находились в состоянии ремиссии (из 91 чел.), годовичная безрецидивная выживаемость составила 98,7%, двухлетняя — 88,1%, трехлетняя — 79,1%, медиана продолжительности ремиссий — 19 (13-25) месяцев. За период наблюдения в указанной группе рецидивы заболевания были установлены в 16 наблюдениях, из них у 3 больных были установлены истинные рецидивы, у 6 — рецидивы+метастазы и у 2 — метастазы рака носоглотки, из этих пациентов 6 умерли.

Такие же низкие результаты были зарегистрированы при IV стадии заболевания. Из 20 пациентов с IVa стадией у 12 была достигнута полная ремиссия, у 9 в период наблюдения было установлено прогрессирование опухолевого процесса, из них у 2 — истинные рецидивы, у 5 — рецидивы+метастазы рака, у 2 — метастазы заболевания. Один год без рецидива жили 84,7%, 2 года — 69,4%, 3 года — 69,4% и медиана продолжительности в этой группе составила 15 (11-23) месяцев, умерли 6 пациентов. При IVb стадии заболевания эти показатели соответственно составили 50%, 50%, 0% и 11 (9-17) месяцев. Из 13 пациентов с IVb стадией в результате лечения полная ремиссия была установлена у 1 больного, он умер от прогрессирования заболевания в среднем через 11 месяцев после завершения лечения.

ВИВОДИ

Таким образом, анализируя результаты лечения в зависимости от прогностических факторов по критериям полных ремиссий и трехлетней безрецидивной выживаемости, наличие эндофитной и смешанной форм роста, изъязв-

ления поверхности опухоли, прорастание опухоли в соседние костные структуры, гистологически плоскоклеточный рак III, IV стадии заболевания являются основными факторами, оказывающими негативное влияние на результаты лечения. При использовании лучевого лечения в ускоренном гиперфракционном режиме в комбинации с 5-фторурацилом и цисплатином, по сравнению только с лучевой терапией, влияние отрицательных прогностических факторов на эффективность лечения менее выражено.

ЛИТЕРАТУРА

1. Əliyev J., Zeynalov R.C., Mərdanlı F.A. Azərbaycan respublikasında 2003 ildə bədxassəli işğərlə xəstələnmə // Azerbaijan J. Oncol. Relat. Sci. — 2004. — Vol. 11. — №2. — P. 3-11.
2. Əliyev J.Ə., İsayev İ.H., Əlizadə V.A. və başqaları. Başboyun nahiyəsinin bəd xassəli işğərlində cürətləndirilmiş hiperfraksiyalı rejimdə şüa müalicəsinin tək və 5-ftorurasil, sisplatinlə birlikdə nəticələri. Медицинская радиология и радиационная безопасность. — Москва, 2009. — С. 56-62.
3. Дарьялова С.Л., Бойко А.В., Пелевина И.И. Химическая радиосенсибилизация злокачественных опухолей / Материалы V Российской конференции, 27-29 ноября 2001 г., Москва.
4. Ткачев С.И., Любаев В.Л., Матякин Е.Г. и др. Химолучевая терапия плоскоклеточного рака головы и шеи / Материалы конференции VII Российской онкологической конференции, Москва, 25-27 ноября 2003 г.
5. Чуприк-Малиновская Т.П. Рак носоглотки: вопросы диагностики и лечения // Практик. онкология. — 2003. — Т.4, №1. — С. 38-44.
6. Ярмоненко С.П., Конопляников А.Г., Вайнсон А.А. Клиническая радиобиология. — Москва, 1992.
7. Baujat B., Audry H., Bourhis J. et al. Chemotherapy in locally advanced nasopharyngeal carcinoma: an individual patient data meta-analysis of eight randomized trials and 1753 patients // Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. — 2006. — Vol. 64. — P. 47-56
8. Chan A.T., Teo P.M., Johnson P.J. Nasopharyngeal carcinoma // Ann. Oncol. — 2002. — Vol. 13. — P. 1007-1015.
9. Chitapanarux I., Lorvidhaya V., Kamnerdsupaphon P. et al. Chemoradiation comparing cisplatin versus carboplatin in locally advanced nasopharyngeal cancer: randomized, non-inferiority, open trial // Eur. J. Cancer. — 2007. — Vol. 43 (9). — P. 1399-1406.
10. Chua D.T., Ma J., Sham J.S. et al. Long-term survival after cisplatin-based induction chemotherapy and radiotherapy for nasopharyngeal carcinoma: A pooled data analysis of two phase III trials // J. Clin. Oncol. — 2005. — Vol. 23. — P. 1118-1124.
11. Yu M.C., Yuan J.M. Epidemiology of nasopharyngeal carcinoma // Semin Cancer Biol. — 2002. — Vol. 12. — P. 421-429.

І.Г.Ісаев, Р.Р.Казієва. Рак носоглотки — ефективність хіміопроменевого лікування в залежності від основних прогностичних факторів. Баку, Азербайджан.

Ключові слова: рак носоглотки, променева терапія, 5-фторурацил і цисплатин.

Основним методом лікування хворих на рак носоглотки є променева і хіміотерапія. Цитостатики, як правило, використовуються разом з променевою терапією в різній послідовності. У роботі проаналізовано результати обстеження та лікування 163 хворих на рак носоглотки, що знаходилися на лікуванні в Національному онкологічному центрі МОЗ Азербайджанської Республіки в 2000-2009 рр. При використанні променевого лікування в прискореному гіперфракційному режимі в комбінації з 5-фторурацилом і цисплатином у порівнянні тільки з променевою терапією вплив негативних прогностичних факторів на ефективність лікування менш виражений.

I.H.Isayev, R.R.Kaziyeva. Nasopharyngeal carcinoma — efficacy of chemoradiotherapy depending on the main predictive factors. Baku, Azerbaijan.

Key words: nasopharyngeal carcinoma, radiotherapy and chemotherapy, 5-fluoruracil and cisplatin.

Radiotherapy and chemotherapy are the main treatment modalities used in the treatment of nasopharyngeal carcinoma. Cytotoxic drugs are usually used concurrently or in different sequentially regimens with radiotherapy. We analyzed examination and treatment results of 163 patients with nasopharyngeal carcinoma who were treated at National Center of Oncology from 2000 to 2009. While using accelerated hyperfractionated regimen of radiotherapy in combination with 5-fluoruracil and cisplatin the impact of negative predictive factors to the treatment effectiveness was weaker.

Надійшла до редакції 07.12.2011 р.