

ОРИГІНАЛЬНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ

¹Соколовська Марина
Вячеславівна,

²Говоруха Тетяна Михайлівна,
²Єфремова Наталія Анатоліївна,
²Синюшкіна Лариса
Миколаївна,
²Юдко Олександр
Олександрович,
²Плешков Максим Дмитрович

¹Національна медична академія
післядипломної освіти
ім. П.Л. Шупика, Київ,
²Київський міський клінічний
онкологічний центр

Досвід хемопроменевого лікування раку гортані I–II стадій

The experience of chemoradiation treatment for stage I-II laryngeal cancer

Цель работы: Определение эффективности химиолучевого лечения больных раком гортани (РГ) I–II стадий и сравнение полученных результатов с такими при выполненной отдельно радиотерапии.

Материалы и методы: Представлен опыт лучевого лечения 63 больных РГ I–II стадий в радиологическом отделении Киевского городского клинического онкологического центра в 2008–2012 годах. Радиотерапия проводилась на гамма-терапевтических аппаратах и на линейном ускорителе с применением фторафура и без него.

Результаты: Показано, что радиотерапия больных РГ I–II стадий с применением фторафура в 2,8 раза уменьшает уровень смертности по сравнению с использованием только лучевого лечения. Выявлено также, что облучение на линейных ускорителях позволяет подводить к опухоли дозы, необходимые для ее полной эрадикации, что, в свою очередь, повышает гарантию качества и эффективность радиотерапии пациентов.

Выводы: Использование фторафура при радиотерапии повышает длительность жизни больных РГ I–II стадий независимо от методики облучения. Важно, что этот простой для выполнения метод химиолучевого лечения может использоваться практически во всех радиологических отделениях онкологических лечебных учреждений.

Ключевые слова: гортань, рак, лучевая терапия, химиолучевое лечение, фторафур, гамма-терапевтический аппарат, линейный ускоритель.

Мета роботи: Визначення ефективності хемопроменевого лікування хворих на рак гортані (РГ) I–II стадій та порівняння отриманих результатів із такими при проведеній окремо радіотерапії.

Матеріали і методи: Представлено досвід променевого лікування 63 хворих на РГ I–II стадій в радіологічному відділенні Київського міського клінічного онкологічного центру в 2008–2012 роках. Пацієнтам проводили радіотерапію на гамма-терапевтичних апаратах і на лінійному прискорювачі із застосуванням фторафуру та без нього.

Результати: Показано, що радіотерапія хворих на РГ I–II стадій із застосуванням фторафуру в 2,8 разу зменшує смертність порівняно із променевим лікуванням, проведеним окремо. Виявлено також, що опромінювання на лінійних прискорювачах дозволяє підводити до пухлини дози, необхідні для її повної ерадикації, що, у свою чергу, підвищує гарантію якості та ефективності радіотерапії хворим.

Висновки: Застосування фторафуру при радіотерапії підвищує тривалість життя хворих на РГ I–II стадій незалежно від методики опромінення. Важливо, що цей простий для виконання метод хемопроменевого лікування можна застосовувати практично в усіх радіологічних відділеннях онкологічних лікувальних установ.

Ключові слова: гортань, рак, променеве лікування, хемопроменеве лікування, фторафур, гамма-терапевтичний апарат, лінійний прискорювач.

Захворюваність на рак гортані (РГ) займає одне з перших місць серед злоякісних новоутворів голови та шиї і становить 5,4 випадку на 100 тис. населення України. Величина показника смертності

від даної патології складає 3,0 на 100 тис. населення. При цьому протягом першого року помирають 26,6% хворих (серед чоловіків — 27,0%, жінок — 17,4%)[3]. Хірургічне лікування отримують лише

17,6 % пацієнтів, 40,5 % підлягають комбінованому лікуванню. Тому проблема лікування хворих із пухлинами даної локалізації надзвичайно актуальна для клінічної радіології та онкології.

За результатами досліджень ефективність променевої терапії (ПТ) та хірургічного методу майже однакова при лікуванні РГ ранніх стадій (I–II стадії), але при радіотерапії зберігаються функціональні особливості даних відділів гортані, що поліпшує якість життя таких хворих [5]. Утім, низька радіочутливість пухлин орофарингеальної ділянки, значна поширеність пухлинного процесу та виражені променеві ускладнення радіотерапії не дозволяють підводити до пухлини необхідні канцерицидні дози. Отже пошук шляхів підвищення радіочутливості пухлини, відповідно, ефективності їх лікування визнано актуальною проблемою клінічної радіології [2].

Нині одним із перспективних напрямків підвищення ефективності лікування хворих на РГ є поєднання ПТ та хемотерапії, адже крім протипухлинної дії хіміопрепарати мають і радіосенсибілізуювальний ефект, збільшують частоту локального контролю та зменшують імовірність розвитку локальних рецидивів та віддалених метастазів. Це дозволяє зберегти у більшості хворих орган та його функцію, що значно поліпшує якість життя пацієнтів [6].

При хемотерапії злоякісних пухлин гортані відзначена висока ефективність 5-фторурацилу. За даними літератури, при його використанні частота об'єктивних ефектів складає 15–25 % [1, 2, 4]. А, як відомо, фторафур є транспортною формою 5-фторурацилу. Фармакокінетика фторафuru та його подрібнений пероральний прийом сприяють підтриманню постійної концентрації 5-фторурацилу, що відповідає такій при тривалій внутрішній інфузії. Це дозволяє забезпечити досить високу ефективність лікування та знизити системні прояви токсичності, що впливає на якість життя пацієнтів. Важливою є економічна доступність фторафuru практично для всіх соціальних груп та зручність прийому препарату [4].

Метою нашої роботи було вивчення ефективності хемопроменевого лікування хворих на рак гортані I–II стадій із застосуванням фторафuru та порівняння отриманих даних із результатами радіотерапії, проведеної окремо.

Методика дослідження

У статті відтворено досвід хемопроменевого лікування 63 хворих на рак гортані I–II стадій, які отримували ПТ у радіологічному відділенні Київського міського клінічного онкологічного центру в 2008–2012 роках.

У 12 хворих (19,05 %) була діагностована I стадія (T1N0M0), а в 51 пацієнта (80,95 %) — II стадія (T2N0M0). Рак гортані надскладчастого відділу виявлено у 30 (47,60 %) хворих, складчастого — у 33 (52,40 %) осіб. У всіх пацієнтів віком 44–72 роки морфологічно діагностовано плоскоклітинний рак різного ступеня диференціювання. Серед досліджуваних налічувалося 58 чоловіків та 5 жінок.

Пацієнтів розподілили на дві групи: досліджувану (32), де проводилось хемопроменево лікування із застосуванням фторафuru, та контрольну (31 особа), де застосовувалося окремо променево лікування. В обох групах виділені підгрупи: в 1-й — ПТ проводили на лінійному прискорювачі ONCOR (Siemens) 14 особам досліджуваної групи та 13 контрольної, а в 2-й підгрупі — на гамма-терапевтичних апаратах (Рокус-АМ, Тератрон) у 18 осіб досліджуваної та 18 контрольної групи (таблиця 1).

Таблиця 1

Розподіл хворих на рак гортані залежно від методу лікування

The distribution of patients with laryngeal cancer according to treatment method

Метод лікування	Променева терапія, n		Разом
	із фторафуром (кількість хворих досліджуваної групи)	без фторафuru (кількість хворих контрольної групи)	
ПТ на лінійному прискорювачі	14	13	27
ПТ на гамма-терапевтичних апаратах	18	18	36
Разом	32	31	63

Усім хворим опромінення (на гамма-терапевтичних апаратах та на лінійному прискорювачі) здійснювали традиційним фракціонуванням: разова осередкова доза (РОД) — 2,0–2,3 Гр 5 разів на тиждень до сумарної осередкової дози (СОД) — 60–66 Гр за два етапи. На I етапі СОД складала 40–44 Гр, потім — 2–3 тижні перерва; на II етапі СОД дорівнювала 20–22 Гр.

Фторафур призначали в капсулах для перорального прийому із розрахунку 20 мг/кг маси тіла. У середньому, добову дозу 1,2 г ділили на 2 прийоми через 12 годин. Перший прийом 2 капсул (0,8 г) був о 7–9-й годині ранку (за 3–4 години до опромінення), а другий прийом — 1 капсула (0,4 г) о 19–21-й годині. Фторафур хворі приймали в дні опромінювання (5 разів на тиждень). За весь курс променевого лікування (за два етапи) сумарна доза фторафuru становила 36–40 г.

Результати та їх обговорення

У даній роботі ефективність хемопроменевого лікування та окремо променевої терапії хворих на рак гортані I–II стадій оцінювали за даними рівнів їх трирічного виживання.

Перш за все, відзначимо, що при проведенні

хемопроменевого лікування ми зареєстрували низький ступінь побічної дії фторафуру за шкалою критеріїв токсичності CTC NCIC, що дозволило використовувати препарат під час ПТ без суттєвого впливу на самопочуття хворих. Це узгоджується з аналогічними спостереженнями, наведеними в літературі [1, 6].

Аналіз груп, згідно з отриманими нами даними, показав, що у пацієнтів, яким проводили хемопроменеве лікування із фторафуrom, величина показника загального виживання протягом усього періоду спостереження була вищою, ніж у контрольній групі, де проводили лише окремо ПТ (таблиці 2 та 3). Так, у досліджуваній групі протягом усього періоду дослідження не залежно від методики опромінення (на гамма-терапевтичних апаратах чи на лінійному прискорювачі) живими залишилось 28 хворих із 32, що складає 87,50%. Разом із цим у контрольній групі величина цього показника склала 64,50% (20 осіб із 31). Така ж тенденція (вищі рівні показників виживання в досліджуваній групі порівняно з контрольною) спостерігається і при аналізі щорічного виживання протягом усього досліджуваного терміну (див. таблиці 2 та 3).

Разом із тим, загальна кількість хворих, які по-

мерли в досліджуваній групі (12,50%), в 2,8 разу нижча, ніж у контрольній групі (35,50%). При цьому в групі окремо проведеної ПТ протягом першого року після закінчення лікування померло 7 пацієнтів із 31 (22,58%), тоді як у групі, де опромінення доповнювалось прийомом фторафуру, смертність до 1 року становила лише 6,25% (2 хворих із 32).

Причинами смертності після отриманого лікування в контрольній групі були: пролонгація процесу (у 2 пацієнтів — 6,45%), рецидиви (у 6 — 19,35%) та віддалені метастази (у 3 — 9,68%). У досліджуваній групі пролонгації процесу не спостерігалось, а смертність була результатом виникнення рецидивів (3 хворих — 9,38%) та віддалених метастазів (1 — 3,13%). Вищі рівні показників смертності в контрольній групі підтверджують дані інших авторів, що фторафур, крім протипухлинної дії, справляє і радіосенсибілізуючий ефект, що дозволяє підвищити радіочутливість пухлини, зменшити вірогідність розвитку локальних рецидивів та віддалених метастазів [1, 2, 4]. Це, в свою чергу, підвищує ефективність проведеної ПТ, як ми виявили, не залежно від методики опромінення.

Однак, все-таки кращими були результати ви-

Таблиця 2

Результати променевого лікування хворих на рак гортані I–II стадії, у яких застосовували фторафур (досліджувана група)
Results of radiation treatment of patients with stage I-II laryngeal cancer who were administered Ftorafur (study group)

Виживання, років	Променева терапія				Разом (n = 32)	
	на лінійному прискорювачі (n = 14)		на гамма-терапевтичних апаратах (n = 18)		абс.	%
	абс.	%	абс.	%		
1	14	100,0	16	88,89	30	93,75
2	13	92,85	15	83,33	28	87,50
3	13	92,85	15	83,33	28	87,50

Таблиця 3

Результати променевого лікування хворих на рак гортані I–II стадії, у яких не застосовували фторафур (контрольна група)
Results of radiation treatment of patients with stage I-II laryngeal cancer who were not administered Ftorafur (controls)

Виживання, років	Променева терапія				Разом (n = 31)	
	на лінійному прискорювачі (n = 13)		на гамма-терапевтичних апаратах (n = 18)		абс.	%
	абс.	%	абс.	%		
1	11	84,62	13	72,22	24	77,41
2	11	84,62	11	61,11	22	70,96
3	11	84,62	9	50,00	20	64,50

Література

1. Ковтуненко А.В. // Укр. журн. екстрем. мед. ім. Г.О. Можая. – 2009. – Т. 10, № 1. – С. 100–110.
2. Лукач Е.В. // Журн. вушн., носов. і горлов. хвороб. – 2008. – № 6. – С. 42–45.
3. Рак в Україні, 2011–2012: Захворюваність, смертність, показники діяльності онкологічної служби // Бюл. Нац. канцер-реєстру України. – К., 2013. – № 14. – 94 с.
4. Семикоз Н.Г., Ладур А.И., Колосов И.В. // Клин. онкол. – 2011. – Вып. 3, № 3 – С. 21–24.
5. Соколовська М.В. // Військ. мед. Укр. – 2013. – Вып. 13, № 2. – С. 46–49.
6. Чойнзонов Е.Л., Чижевская С.Ю., Мусабаева Л.И. и др. // Сиб. онкол. журн. – 2012. – Вып. 49, № 1. – С. 5–9.

Надходження до редакції 21.10.2013.

Прийнято 14.11.2013.

Адреса для листування:
Соколовська Марина Вячеславівна,
Національна медична академія післядипломної освіти
ім. П.Л. Шупика,
вул. Дорогожицька, 9, Київ, 04112, Україна

живання в підгрупах (як із застосуванням фторафуру так і без нього), де опромінення проводили на лінійному прискорювачі, порівняно з променевим лікуванням на гамма-терапевтичних апаратах. Так, у групі із застосуванням фторафуру величина показника загального виживання при опромінюванні на лінійному прискорювачі становила 92,85% (13 пацієнтів із 14), тоді як при опромінюванні на гамма-терапевтичних апаратах — 83,33% (15 хворих із 18). В контрольній групі ці показники досягали 84,62% (11 хворих із 13) проти 50,00% (9 із 18). Це пояснюється тим, що конформне опромінювання на лінійному прискорювачі, за рахунок зменшення негативного впливу на нормальні тканини, дозволяє в повному обсязі підводити до пухлини дози, необхідні для їх повної ерадикації, не відволікаючись завчасно на перерву для купірування променевих реакцій. При опромінюванні ж на гамма-терапевтичних апаратах виражені променеві реакції не завжди дозволяли довести дозу на I етапі до 40–44 Гр, вимагаючи його передчасного закінчення на 36–38 Гр. Купірування променевих реакцій потребувало більше часу, що є радіобіологічно не бажаним [5]. Отже, опромінювання на лінійних прискорювачах підвищує гарантію якості та ефективність радіотерапії пацієнтів.

На завершення зазначимо, що застосування фторафуру при променевому лікуванні підвищує тривалість та якість життя хворих на рак гортані I–II стадій не залежно від методики опромінення.

Висновки

1. Застосування фторафуру при променевому лікуванні хворих на рак гортані I–II стадій в 2,8 разу зменшує смертність порівняно із застосованою окремо радіотерапією.

2. Простий у виконанні метод хемопроменевого лікування із застосуванням фторафуру можна використовувати практично в усіх радіологічних відділеннях онкологічних лікувальних закладів.