

В. П. СТАРЕНЬКИЙ, Е. Н. СУХИНА, А. В. СВИНАРЕНКО
С. В. АРТЮХ, С. М. ТЕШНЕР, В. В. КАРВАСАРСКАЯ

ГУ «Институт медицинской радиологии им. С. П. Григорьева НАМН Украины», Харьков

ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ МЕТОДА КОНФОРМНОЙ ХРОНОМОДУЛИРОВАННОЙ ЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИИ В РЕЖИМЕ ГИПОФРАКЦИОНИРОВАНИЯ С МОДИФИКАЦИЕЙ 5-ФТОРУРАЦИЛОМ ПРИ ЛЕЧЕНИИ ОПУХОЛЕЙ ГОЛОВЫ И ШЕИ

EXPERIENCE OF APPLYING THE METHOD OF CONFORMAL RADIATION THERAPY CHRONOMODULATED IN HYPOFRACTIONATION MODE TO A MODIFICATION OF 5-FLUOROURACIL IN THE TREATMENT OF HEAD AND NECK TUMORS

Показатели заболеваемости, связанной с опухолями головы и шеи (ОГиШ), а также смертности остаются практически неизменными, в последние 10 лет данная патология продолжает оставаться важной проблемой клинической онкологии. Чаше болеют мужчины трудоспособного возраста 30–54 лет (7 %), что является одной из основных причин их смертности в данной возрастной категории (11,1 %) [1].

В Европе относительная 1-летняя выживаемость при плоскоклеточном раке головы и шеи составляет 72 %, а 5-летняя — 42 %, причем 5-летняя выживаемость у женщин выше (51 %), чем у мужчин (39 %). На выживаемость значительное влияние оказывает возраст: для более молодой возрастной группы (15–45 лет) 5-летняя выживаемость составила 54 %, в то время как в группе пожилого возраста (≥ 75 лет) 35 % [2, 3]. Аналогичные показатели наблюдаются и в Украине.

Лучевая терапия (ЛТ) является приоритетной в схемах комплексного и комбинированного лечения ОГиШ, в связи с активным внедрением новых технологий, которые позволяют добиться выздоровления или стабилизации процесса, в том числе и после проведения органосохраняющих операций [4–7]. Так, по рекомендации Европейского общества медицинских онкологов, ЛТ находится на одном уровне с хирургическим методом при лечении ранних стадий, а для неоперабельных форм ОГиШ основным методом лечения является химиолучевая терапия (ХЛТ) [ESMO Guidelines, 2010]. Однако появление рецидивов и метастазов опухоли, повышение их радиорезистентности к повторным курсам ЛТ является одним из факторов, снижающих эффективность стандартной радиотерапии.

Поэтому актуальны разработка и внедрение в практику новых технологий ХЛТ, которые повышают радиочувствительность опухоли без увеличения частоты и выраженности лучевых реакций.

Эффективная ЛТ местно-распространенных форм ОГиШ возможна только при подведении высокой суммарной очаговой дозы к опухоли, при этом неизбежно дополнительное негативное воздействие на окружающие органы и ткани, что может отразиться на формировании необратимых последствий в постлучевом периоде. На наш взгляд, конформная ЛТ (3D CRT) в режиме гипофракционирования дозы позволяет максимально снизить лучевые нагрузки на здоровые ткани и критические органы, окружающие опухолевый очаг, и одновременно добиться эскалации суммарной очаговой дозы на опухоль до 70 Гр и выше без возрастания частоты и тяжести поздних лучевых повреждений со стороны окружающих тканей.

Для модификации лучевого воздействия предлагается хрономодулированный подход к проведению ХЛТ (12-часовое ночное введение 5-фторурацила перед сеансом облучения), который был ранее успешно использован при лечении плоскоклеточных форм рака шейки матки и прямой кишки [8, 9]. Это позволяет снизить токсичность лечения и степень ее проявления при всех стадиях опухолевого процесса. Конформная хрономодулированная ЛТ в режиме гипофракционирования с модификацией 5-фторурацилом обеспечивает надежный контроль над наиболее обременительными для пациентов симптомами заболевания. При этом она не приводит к ухудшению качества жизни по сравнению с традиционным лучевым лечением.

Целью исследования было изучение непосредственных результатов химиолучевого лечения ОГиШ с использованием конформной хрономодулированной ЛТ в режиме гипофракционирования с модификацией 5-фторурацилом.

Исследование проводится в течение 1 года в отделении дистанционной сочетанно-лучевой и комплексной терапии ГУ «Институт медицинской радиологии им. С. П. Григорьева НАМН Украины» в рамках выполнения НИР «Сравнительный анализ алгоритмов топометрической подготовки и планирования

© В. П. Старенький, Е. Н. Сухина, А. В. Свиноаренко,
С. В. Артюх, С. М. Тешнер, В. В. Карвасарская, 2015

конвенционной и конформной лучевой терапии на линейных ускорителях».

В настоящее время пролечено 15 пациентов с ОГиШ; с раком гортани — 7 пациентов, языка — 3 пациента, носо- и ротоглотки — 5 пациентов. Планирование облучения осуществлялось на TPS Eclipse с обязательной 3D-реконструкцией очага поражения и лимфоузлов шеи как единой патологической зоны, которая охватывается 90 % изодозой. Облучение проводилось фотонами излучения 6 МэВ на линейном ускорителе Clinac 600С. Использовался метод конформной хрономодулированной ЛТ в режиме гипофракционирования с модификацией 5-фторурацилом. Пациенты получили суммарную очаговую дозу в пересчете на режим классического фракционирования дозы на область лимфоузлов шеи 46–60 Гр и на первичный очаг — 70 Гр. Во время терапии проводился плановый перерыв на 2 недели после 8-го сеанса химиолучевого лечения.

Применение данной схемы лечения пациентов с ОГиШ отличается безопасностью для больных по сравнению с классической схемой фракционирования ЛТ (табл. 1). Так, только у одного пациента с заболеванием языка пришлось приостановить лечение на 1 неделю в связи с развитием лучевого дерматита. У 70 % больных отмечались явления лучевого ларингита и фарингита 1 степени, которые не вызвали заметного дискомфорта и не требовали остановки лечения. Аллергических, гепатотоксических, диспепсических реакций на введение 5-фторурацила

не отмечалось. Общие и местные реакции 3-й степени не наблюдались.

Таблица 1

Токсичность лечения

	1 степень	2 степень
Лучевой ларингит	5 (33,3 %)	0
Лучевой фарингит	6 (40 %)	1 (6,67 %)
Лучевой дерматит	9 (60 %)	1 (6,67 %)
Лучевой стоматит	2 (13,3 %)	0

Анализ непосредственных результатов лечения по данным СКТ с контрастированием через 2 недели после окончания курса ХЛТ показал, что полная регрессия опухоли наблюдалась в 13,3 % случаев, частичная — в 67 % случаев, отсутствие динамики — в 20 %. Полное купирование болевого синдрома наблюдалось у 94 % пациентов, восстановление голоса — у 66 % пациентов (табл. 2).

Первый опыт применения хрономодулированной конформной ХЛТ в режиме гипофракционирования при лечении опухолей головы и шеи показал свою высокую эффективность. При этом частота возникновения лучевых реакций была значительно меньшей, чем при классическом режиме фракционирования дозы. Таким образом, при лечении опухолей головы и шеи можно считать такой метод достаточно результативным, безопасным и требующим дальнейшего исследования для достоверной оценки частоты развития лучевых осложнений и показателей эффективности лечения.

Таблица 2

Данные динамики основных симптомов заболевания

	Рак гортани		Рак носо-ротоглотки		Рак языка	
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
Болевой синдром	7 (100 %)	0	5 (100 %)	0	2 (66,7 %)	1 (33,3 %)
Нарушение голоса	7 (100 %)	2 (28,5 %)	1 (20 %)	0	1 (33,3 %)	1 (33,3 %)
Нарушение акта глотания	2 (28,5 %)	1 (14,3 %)	3 (60 %)	1 (20 %)	3 (100 %)	2 (66,7 %)

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Рак в Україні, 2012–2013* // Бюл. Нац. канцер-реестру. — Київ, 2014. — № 15.
2. *Barnes L. World Health Organization Classification of Tumours* / L. Barnes, J. W. Eveson, P. Reichart, D. Sidransky // *Pathology and Genetics of Head and Neck Tumours*. — Lyon : IARC Press, 2005.
3. *Ferlay J. GLOBOCAN 2002 Cancer Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide* IARC CancerBase No. 5, version 2.0 / J. Ferlay, F. Bray, P. Pisani, D. M. Parkin. — Lyon : IARC Press, 2004.
4. *Postoperative irradiation with or without concomitant chemotherapy for locally advanced head and neck cancer* / J. Bernier, C. Domenge, M. Ozsahin et al. // *N. Engl. J. Med.* — 2004. — Vol. 350. — P. 1945–1952.
5. *Postoperative concurrent radiotherapy and chemotherapy for high-risk squamous-cell carcinoma of the head and neck* / J. S. Cooper, T. F. Pajak, A. A. Forastiere et al. // *N. Engl. J. Med.* — 2004. — Vol. 350. — P. 1937–1944.
6. *Concurrent chemoradiotherapy vs radiotherapy alone in Stage II nasopharyngeal carcinoma: phase III randomized Trial* / Q. Y. Chen, Y. F. Wen, L. Guo et al. // *J. Natl. Cancer Inst.* — 2011. — Vol. 103, N 23. — P. 1761.
7. *Randomized trial of radiotherapy plus concurrent-adjuvant chemotherapy vs radiotherapy alone for regionally advanced nasopharyngeal carcinoma* / A. W. Lee, S. Y. Tung, D. T. Chua et al. // *J. Natl. Cancer Inst.* — 2010. — Vol. 102, N 15. — P. 1188.
8. *Спосіб хрономодульованої хіміорадіотерапії раку шийки матки і прямої кишки : метод. рек. / укл. : О. М. Сухіна, А. В. Свиначенко, О. А. Немальцова, Л. В. Забобоніна. — Київ, 2008. — 16 с.*
9. *Хронорадіосенсибілізація променевої терапії раку прямої кишки* / А. В. Свиначенко, О. М. Сухіна, В. П. Старенький та ін. // *Укр. радіол. журнал.* — 2014. — Т. XXII, вип. 2. — С. 89.

Резюме. Незадовільні результати лікування хворих на рак голови та шиї привели вчених до розробки нових схем хіміопроменевої терапії (ХПТ) із використанням нетрадиційних режимів фракціонування дози опромінення. Описано технологію променевої терапії (ПТ) у режимі нетрадиційного фракціонування дози опромінення, а також вивчено переносимість методу і проаналізовано безпосередні результати лікування. Перші досліди хрономодульованої конформної ХПТ з використанням режиму гіпофракціонування порівнювали з даними стандартної ПТ. Безпосередні результати конформної хрономодульованої ПТ у режимі гіпофракціонування з модифікацією 5-фторурацилом виявилися значно кращими порівняно з ПТ у режимі традиційного фракціонування. Розроблений метод не посилює частоти тяжких гострих променевих реакцій з боку слизової оболонки орофарингеальної ділянки та хрящів гортані.

Ключові слова: пухлини голови та шиї, хіміопроменева терапія, режим гіпофракціонування.

Summary. Poor results of head and neck tumors management have led scientists to working out of new schemes chemotherapy used simultaneously with altered fractionated radiotherapy. The study described technology of altered fractionated radiotherapy. The acceptability of method and the treatment short-term results are analysed. First experiences of chronomodulated conformal chemoradiotherapy for head and neck tumors with the use of hypofractionation mode were compared with those of standard RT. Immediate results of conformal chronomodulated radiation therapy in the mode of hypofractionation with the modification of 5-fluorouracil significantly higher when compared with RT in traditional fractionation mode. The original method of conformal chronomodulated radiation therapy in the mode of hypofractionation with the modification of 5-fluorouracil did not cause increase of incidence of severe radiation reactions in the mucous membrane of the oropharyngeal area and laryngeal cartilages.

Keywords: head and neck tumors, chemoradiation therapy, mode of hypofractionation.

О. М. ІВАНКОВА, В. С. ІВАНКОВА, І. І. СМОЛАНКА, О. Ф. ЛІГІРДА, О. І. КОСТРИБА

ДУ «Національний інститут раку МОЗ України», Київ

ПІДВИЩЕННЯ ЕФЕКТИВНОСТІ НЕОАД'ЮВАНТНОЇ ХІМІОРАДІОТЕРАПІЇ У ХВОРИХ ПОХИЛОГО ВІКУ НА ПЕРВИННО-НЕОПЕРАБЕЛЬНИЙ РАК ГРУДНОЇ ЗАЛОЗИ

IMPROVING EFFICIENCY OF NEOADJUVANT CHEMORADIOTHERAPY OF PRIMARY INOPERABLE BREAST CANCER IN ELDERLY PATIENTS

Рак грудної залози (РГЗ) протягом останніх років займає перше місце серед злоякісних новоутворень у жінок практично в усіх економічно розвинутих країнах світу і залишається найактуальнішою проблемою сучасної клінічної онкології. Тенденція до поширення захворюваності та смертності від даної патології, незважаючи на використання мамографічного скринінгу та сучасних методів лікування, потребує нових підходів до вирішення цієї важливої проблеми [1, 4].

В Україні абсолютна щорічна кількість жінок, що захворіли на РГЗ, перевищує 17 тисяч, кількість тих, хто помер, складає від 7500 до 8000. За останні 5 років в країні на рак грудної залози захворіло понад 82 тис. жінок, померло понад 38 тис. За даними Національного канцер-реєстру, у 2012 р. захворюваність на РГЗ в Україні склала 72,5 а смертність — 32,2 випадку на 100 тис. жіночого населення. Хоча в ранній діагностиці РГЗ відзначаються певні успіхи, у понад 20 % хворих на момент встановлення діагнозу реєструють місцево-поширені форми раку грудної

залози (МП РГЗ), які часто є первинно неоперабельними. До МП РГЗ відносять пухлини грудної залози розміром > 5 см; пухлини менших розмірів, які займають більшу частину залози (при малому її розмірі) або пухлини будь-яких розмірів, що поширюються на шкіру, грудну стінку, наявність метастатичного ураження іпсилатеральних надключичних та підключичних лімфатичних вузлів, аксиллярних метастазів, в тому числі фіксованих до оточуючих структур, або у вигляді конгломератів, набряково-інфільтративну форму. Ця категорія хворих потребує довготривалого лікування, яке складається з передопераційної (неоад'ювантної) терапії, оперативного втручання та післяопераційної (ад'ювантної) протипухлинної терапії. Показники 5-річної виживаності при МП РГЗ коливаються від 27 до 60 % і залежать більшою мірою від ступеня первинного розповсюдження пухлинного процесу та адекватності проведеної протипухлинної терапії. Передопераційна протипухлинна терапія, що використовується на першому етапі лікування, дозволяє створити умови для можливості виконання радикального оперативного втручання. Однак поширені форми РГЗ часто виявляються резистентними

© О. М. Іванкова, В. С. Іванкова, І. І. Смоланка,
О. Ф. Лігірда, О. І. Костриба, 2015