

Эффективность применения лучевой терапии на фоне локальной гипертермии в лечении рака гортани и гортаноглотки

Е.Л. Чойнзон^{1,2}, И.О. Спивакова¹, М.Р. Мухамедов^{1,2}, Ж.А. Старцева¹,
О.В. Черемисина¹, И.Г. Фролова¹, Д.Е. Кульбакин¹, П.В. Суркова¹

¹ФГБНУ «Томский научно-исследовательский институт онкологии»; Россия, 634028, Томск, ул. Савиных, 12/1;

²ГБОУ ВПО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России;
Россия, 634050, Томск, ул. Московский тракт, 2

Контакты: Ирина Олеговна Спивакова irensp2005@mail.ru

Рак гортани и гортаноглотки, являясь доступной локализацией для визуального и инструментального осмотра, по-прежнему остается наиболее актуальной и сложной проблемой в ряду злокачественных новообразований головы и шеи. Согласно исследованиям, заболеваемость данной патологией в России за последние 10 лет характеризуется приростом с 4,5 до 9,67 %. Это тяжелая и прогностически неблагоприятная форма рака, для которой не специфичны ранние клинические проявления, характерны сложность анатомо-топографического строения, высокая частота регионарного метастазирования. В основе лечения злокачественных новообразований головы и шеи лежат 3 составляющие: хирургия, химиотерапия и лучевая терапия (ЛТ), проводимые в самостоятельном варианте или в комбинации. Самым распространенным методом является комбинированный, зачастую носящий калечащий характер вследствие оргауноносящих операций. Перспективным подходом в целях улучшения результатов лечения, увеличения радиационного повреждения опухоли ЛТ, достижения ее регрессии, достаточной для выполнения хирургического вмешательства без усиления ранней и поздней токсичности, свойственной химиолучевому лечению, является внедрение в клиническую практику современных радиомодификаторов — установок для локальной и глубокой гипертермии. Результаты проведенного исследования, включающего 35 больных раком гортани и гортаноглотки T2–3N0–2M0, доказывают высокую эффективность применения локальной гипертермии в лечении злокачественных новообразований данной области как в предоперационном периоде (лечебный патоморфоз III–IV степени), так и при радикальном курсе дистанционной ЛТ.

Ключевые слова: рак гортани, рак гортаноглотки, локальная гипертермия, дистанционная лучевая терапия, лечебный патоморфоз, эффективность лечения, выживаемость, установка для локальной и глубокой гипертермии, стандартный режим фракционирования дозы

DOI: 10.17650/2222-1468-2015-5-2-8-13

Efficiency of radiotherapy during local hyperthermia in the treatment of laryngeal and laryngopharyngeal cancer

E.L. Choinzonov^{1,2}, I.O. Spivakova¹, M.R. Mukhamedov^{1,2}, Zh.A. Startseva¹,
O.V. Cheremisina¹, I.G. Frolova¹, D.E. Kulbakin¹, P.V. Surkova¹

¹Tomsk Cancer Research Institute; 12/1 Savins St., Tomsk, 634028, Russia;

²Siberian State Medical University, Ministry of Health of Russia; 2 Moskovskiy Trakt, Tomsk, 634050, Russia

Cancer of the larynx and laryngopharynx, which is accessible to visual and instrumental examination, remains the most relevant and complicated problem among head and neck malignancies as before. Investigations show that the incidence of cancer at these sites in Russia in the last decade has risen from 4.5 to 9.67 %. This is a severe and poor prognostic form of cancer, which is characterized by its nonspecific early clinical manifestations, complex anatomic and topographic structure, and a high rate of regional metastases. The mainstay of treatment for head and neck cancer involves 3 components: surgery, chemotherapy, and radiotherapy (RT), which are performed alone or in combination. The most commonly used technique is combined, frequently crippling due to organ-removing operations. The clinical introduction of current radio modifiers, local and deep hyperthermia systems, is a promising approach to improving the results of treatment, to enhancing the radiation damage of RT, and to achieving the tumor regression sufficient for surgical intervention without augmenting the early and late toxicity inherent in chemoradiation treatment. The results of the performed study of 35 patients with T2–3N0–2M0 laryngeal and laryngopharyngeal cancer proved the high efficiency of local hyperthermia in treating malignancies in this region during both preoperative (grades III–IV therapeutic pathomorphism) and radical beam RT.

Key words: laryngeal cancer, laryngopharyngeal cancer, local hyperthermia, beam radiotherapy, therapeutic pathomorphism, treatment efficiency, survival, local and deep hyperthermia sistem, standard dose-fractionation regimen

Введение

Ведение больных раком гортаноглотки остается наиболее актуальной проблемой в лечении плоскоклеточного рака головы и шеи, так как опухоли этой области составляют 0,8 % от общего количества злокачественных новообразований. За последнее 10-летие прирост заболеваемости составил 21,6 %; ежегодно в России выявляют чуть менее 2000 новых случаев заболевания [1–3]. Это тяжелая и прогностически неблагоприятная форма рака, для которой не специфичны ранние клинические проявления, характерна сложность анатомо-топографического строения, высокая частота регионарного метастазирования, низкая эффективность применяемых методов лечения, калечащий характер расширенно-комбинированных операций [4, 5].

Согласно статистическим данным, заболеваемость раком гортани и гортаноглотки в России за последнее 10-летие выросла с 4,5 до 9,67 % [6]. В общей структуре злокачественных опухолей данный вид рака составляет 0,4–1,3 %. Удельный вес больных раком гортаноглотки I–II стадии с впервые установленным диагнозом в 2012 г. составил 29,2 %, а III–IV стадии – 69,0 % от общего числа заболевших [1, 7]. Летальность в 2012 г. составила 17,6 % [1, 7]. При раке гортани и гортаноглотки I–II стадии стандартно применяют резекции с реконструкцией или пластикой с последующим облучением [8]. Общепринятые методы лечения III и IV стадий – комбинированные и расширенно-комбинированные операции, включающие предоперационный курс дистанционной лучевой терапии (ДЛТ) и хирургическое лечение, зачастую носят калечащий характер и имеют низкую эффективность, а 5-летняя выживаемость не превышает 30 % [1, 4, 9–11]. Часть больных к подобному объему хирургического лечения психологически не готовы и нередко отказываются от операции. Наличие постоянной трахеостомы, отсутствие голосовой функции значительно снижают качество жизни пациентов и их адаптацию в социальной среде [4]. Как правило, опухоли гортаноглотки имеют эндофитную форму роста, что обуславливает бедность клинической симптоматики и трудность диагностики на ранних стадиях. Наличие злокачественной опухоли в глотке сопровождается болью, дисфагией различной степени тяжести и дыхательной недостаточностью, а также ранней реализацией метастатического поражения регионарного коллектора шеи [2].

Одногодичная летальность больных раком гортаноглотки составляет 38,6 %, что определяет актуальность исследований по поиску новых технологических приемов и методов лечения данного заболевания с учетом современных принципов органосохранения и функционально-щадящего лечения [1, 2, 12, 13].

В целях улучшения результатов лечения, увеличения радиационного повреждения опухоли, достижения

ее регрессии, достаточной для выполнения хирургического вмешательства без усиления ранней и поздней токсичности, используются различные схемы нестандартного фракционирования, химиотерапевтические препараты и другие радиомодифицирующие агенты [1, 4, 14–16]. Особый интерес вызывают исследования по применению ДЛТ в сочетании с гипертермией, результаты которых свидетельствуют об увеличении радиационного ответа и выраженной регрессии опухоли, а также о длительном безрецидивном периоде. Такие результаты наблюдаются при использовании различных схем локальной гипертермии, режимов ДЛТ, уровней температуры, кратности и продолжительности нагревания. В условиях гипертермии, по данным различных авторов, противоопухолевая эффективность ионизирующего излучения усиливается от 1,5–2 до 10–15 раз [1, 17, 18]. Основными целями локальной гипертермии в сочетании с ДЛТ при раке гортаноглотки являются: оптимизация комбинированного или самостоятельного лечения; достижение в предоперационном периоде глубоких морфологических изменений непосредственно в опухоли для повышения абластичности хирургического этапа лечения; перевод больных в операбельное состояние по первичному очагу [1, 18, 19].

Итоги III фазы рандомизированного исследования по оценке эффективности ДЛТ с локальной гипертермией у 141 больного раком гортани и гортаноглотки III–IV стадий демонстрируют эффективность лечения. Показано, что сочетание лучевой терапии (ЛТ) с локальной гипертермией позволило повысить уровень полных регрессий с 41 до 83 %, локальный 5-летний контроль – с 24 до 68 %, общую 5-летнюю выживаемость – до 53 % по сравнению с самостоятельной ЛТ [1].

Материалы и методы

С появлением новых гипертермических аппаратов изменилась методика проведения локальной и общей гипертермии. Одним из таких устройств является система для локальной и глубокой гипертермии. При ее воздействии наблюдается равномерное прогревание новообразований с минимальным тепловым повреждением тканей, окружающих опухоль [1, 20].

В отделении опухолей головы и шеи ФГБНУ «Томский научно-исследовательский институт онкологии» с 2013 г. начато исследование по использованию локальной гипертермии в сочетании с ЛТ у больных злокачественными новообразованиями гортани и гортаноглотки. Всего по данной методике проведено лечение 35 больным раком гортани и гортаноглотки T2–3N0–2M0. У 5 больных верифицирован рак гортаноглотки, у 30 – рак гортани. Пациенты получали курс ДЛТ с суммарной очаговой дозой (СОД) 40 Гр в сочетании с локальной гипертермией (8 сеансов). Сеансы локальной гипертермии проводились 2 раза в неделю. ЛТ проводилась непосредственно после локальной

гипертермии в стандартном режиме фракционирования дозы (разовая очаговая доза (РОД) 2,0 Гр, кратность 5 раз в неделю). Эффект от ЛТ в сочетании с локальной гипертермией оценивался согласно критериям оценки ответа солидных опухолей (Response evaluation criteria in solid tumors, RECIST). При регрессии опухолевого процесса более 50 % ЛТ продолжалась по радикальной программе в сочетании с локальной гипертермией. ДЛТ по радикальной программе проведена 19 больным. Оценка эффекта ЛТ проводилась при СОД 40 и 60 Гр. Больным раком гортани и гортаноглотки с эффектом регрессии опухоли менее 50 % или стабилизацией опухолевого процесса выполнено оперативное лечение. По результатам гистологического исследования операционного материала, у всех пациентов, получивших комбинированное лечение, отмечался лечебный патоморфоз III–IV степени. Комбинированное лечение с предоперационным курсом ЛТ на фоне локальной гипертермии получили 16 больных. При проведении сеансов локальной гипертермии (8–10) не возникло ни общих реакций, изменивших сроки проведения лечения, ни локальных реакций со стороны кожи. Наличие превентивной трахеостомы также не препятствовало лечению [1]. Мы приводим случай применения ЛТ на фоне локальной гипертермии в самостоятельном варианте у пациента с раком гортаноглотки II стадии.

Клинический случай

Больной К., 46 лет, обратился с жалобами на «комок в горле» при глотании в ноябре 2013 г.

Из анамнеза: дискомфорт в горле беспокоит с сентября 2013 г. При обращении к лор-врачу выполнена биопсия новообразования, верифицирован рак гортаноглотки. Самостоятельно обратился в Томский НИИ онкологии, госпитализирован в отделение опухолей головы и шеи. Пациент в хорошем соматическом состоянии, без сопутствующей патологии и семейного онкоанамнеза.

По данным фиброларингоскопии выявлено, что на левой черпалонадгортанной связке визуализируется почти округлое плотное розовое образование. Выполнена биопсия. Грушевидные синусы полностью раскрываются с обеих сторон. Голосовая щель при фонации подвижна (рис. 1).

При ультразвуковом исследовании эхоскопических данных о метастатическом поражении лимфатических узлов не получено.

По данным спиральной компьютерной томографии (СКТ) гортани, слева в толще черпалонадгортанной складки с вовлечением латеральной стенки грушевидного синуса и задней стенки гортаноглотки определяется дополнительное образование размером 21,9 × 13,9 мм, выступающее в просвет синуса, интенсивно накапливающее контрастное вещество, деформирующее левый гортанный желудочек, распространяющееся на задне-боковую стенку гортани слева. Просвет грушевидного синуса справа раскрывается, дифференцируется, слева полностью занят образованием (рис. 2).

Голосовые, вестибулярные складки и хрящи гортани не изменены. При фонации голосовые складки симметрично подвижны. Просвет гортани не сужен. Щитовидная железа не увеличена, однородной структуры. С обеих сторон определяются лимфатические узлы: подчелюстные — до 8,6 мм слева, до 8,8 мм справа; шейные — до 7,2 мм справа, до 6,9 мм слева. Признаки хронического гайморита справа. Костных деструктивных изменений не выявлено.

Предварительный диагноз: опухоль гортаноглотки слева. Лимфаденопатия шейных лимфатических узлов с обеих сторон. Признаки хронического гайморита справа.

По результатам проведенного обследования установлен диагноз: рак гортаноглотки T2N0M0. Гистологическое заключение от 18.11.2013: плоскоклеточный неороговевающий рак низкой степени дифференцировки.

С 15.11.2013 по 18.12.2014 больному проведен предоперационный курс ДЛТ (СОД 40 Гр) на фоне локальной гипертермии (8 сеансов).

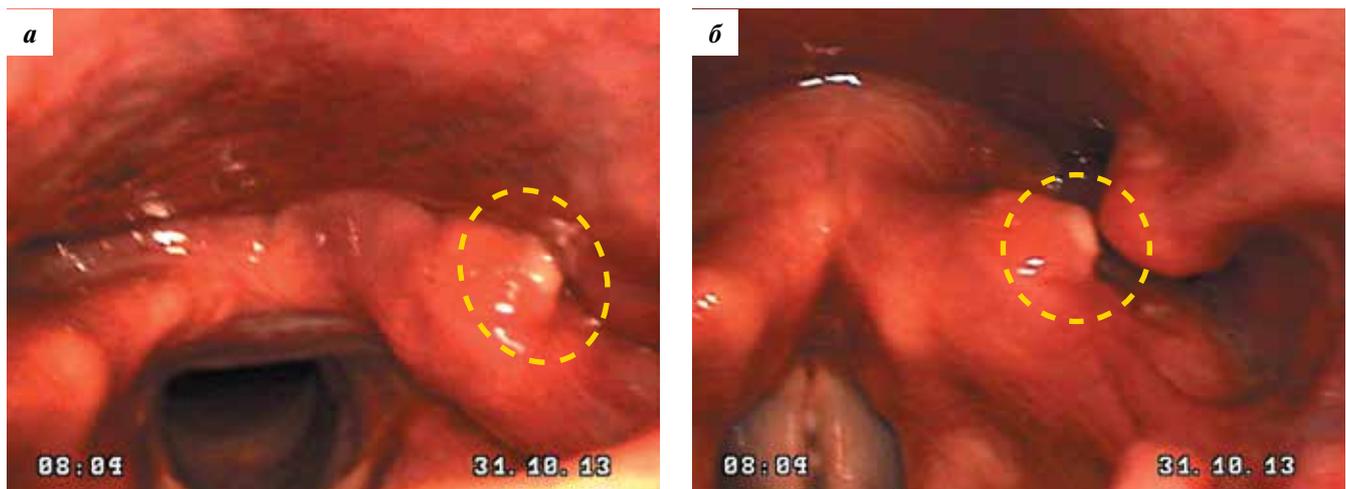


Рис. 1. Фиброларингоскопия до начала лечения: а — голосовая щель в покое; б — голосовая щель при фонации



Рис. 2. СКТ гортани до лечения

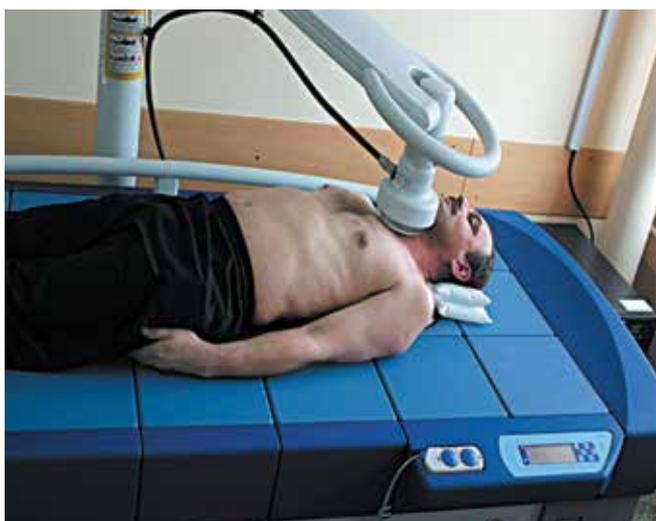


Рис. 3. Пациент К. во время сеанса гипертермии

Сеансы локальной гипертермии проводились 2 раза в неделю (рис. 3). ЛТ осуществлялась непосредственно после локальной гипертермии в стандартном режиме фракционирования дозы (РОД 2,0 Гр 5 раз в неделю (рис. 4)).

При оценке эффекта проведенного лечения по данным фиброларингоскопии отмечается резкая положительная динамика. Голосовая щель симметричная, при фонации полностью смыкается, слизистая гортани розовая, левый грушевидный синус раскрывается, левая черпалонадгортанная связка розового с участком ярко-красного цвета. Таким образом, произошел полный лизис опухоли, в связи с чем принято решение о продолжении курса ДЛТ (СОД 66 Гр) на фоне локальной гипертермии (12 сеансов) до радикальной дозы (рис. 5).

Через 3 мес после радикального курса ДЛТ на фоне локальной гипертермии по данным фиброларингоскопии



Рис. 4. Аппарат для проведения ЛТ

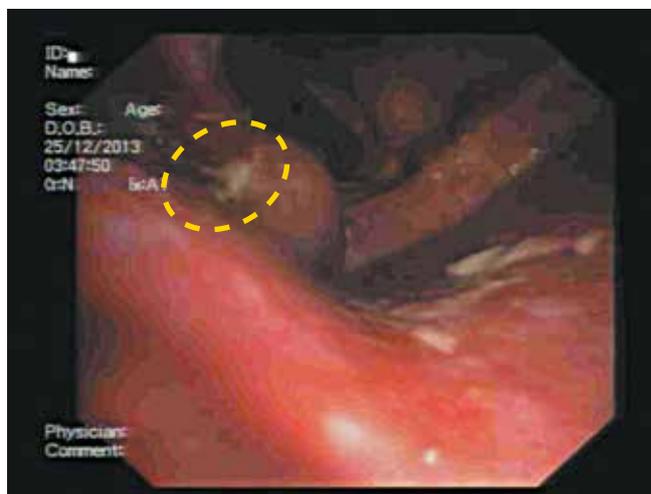


Рис. 5. Фиброларингоскопия после окончания лечения (СОД 66 Гр)

слева: черпалонадгортанная складка умеренно отечная, в верхней трети визуализируется участок гиперемированной слизистой. Сосудистый рисунок в режиме узкого спектра (narrow band imaging, NBI) упорядочен. Выполнена биопсия. Грушевидный синус слева полностью не раскрывается (рис. 6).

Гистологическое заключение от 21.03.2014: многослойный плоский неороговевающий эпителий с дистрофическими изменениями.

СКТ гортани с контрастированием через 3 мес после лечения (рис. 7): отмечается утолщение надгортанника, черпалонадгортанных складок (больше справа), левой вестибулярной складки за счет проведенной ЛТ. В левой черпалонадгортанной складке на фоне постлучевого отека явные объемные изменения не визуализируются, накопление контрастного вещества неравномерное. Левый грушевидный синус при фонации не раскрывается, правый раскрыт, свободен. Голосовые складки симметричны, подвижны. Гортанный желудочек слева сглажен. Подскладочное пространство свободно. Хрящи гортани не изме-

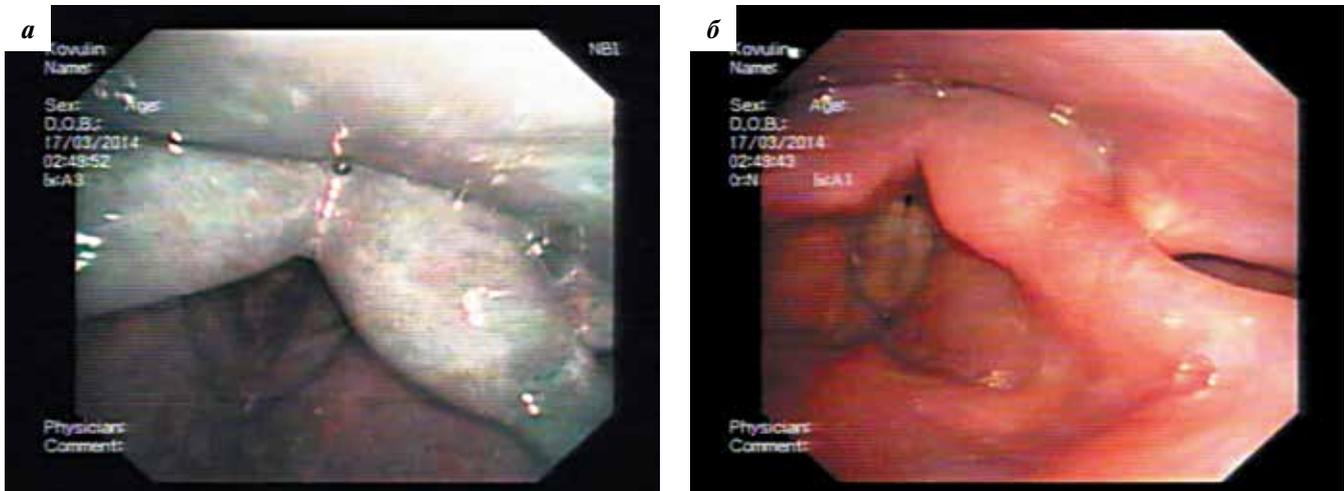


Рис. 6. Фиброларингоскопия через 3 мес после лечения (NBI-режим): а — голосовая щель в покое; б — голосовая щель при фонации

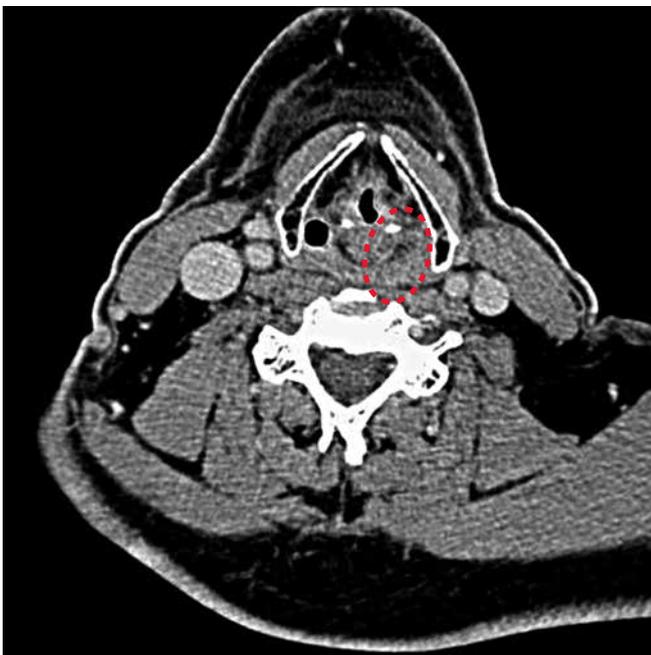


Рис. 7. СКТ гортани через 3 мес после лечения

нены. Лимфатические узлы не увеличены. Щитовидная железа не увеличена, однородной структуры.

Заключение: состояние после ЛТ по поводу опухоли гортаноглотки: постлучевые изменения в гортани, на этом фоне достоверных данных за опухоль не выявлено.

Больной динамически наблюдается в Томском НИИ онкологии в течение 15 мес. За этот период данных о рецидивах или регионарном метастазировании рака гортаноглотки не получено.

Выводы

Локальная гипертермия — мощный модификатор ЛТ при лечении злокачественных заболеваний гортани и гортаноглотки, характеризующийся повышением эффективности терапии новообразований данной локализации без токсичности, свойственной другим радиомодификаторам. Таким образом, представленный клинический случай демонстрирует удовлетворительные результаты и позволяет говорить о перспективности применения локальной гипертермии в лечении больных раком гортаноглотки.

ЛИТЕРАТУРА

1. Чойнзонов Е.Л., Старцева Ж.А., Мухамедов М.Р. и др. Локальная гипертермия в комбинированном лечении рака гортани и гортаноглотки. Сибирский онкологический журнал 2014;5:5–12. [Choinzonov E. L., Startseva Zh. A., Mukhamedov M. R. et al. Local hyperthermia in the combined treatment of the laryngeal cancer and the hypopharynx cancer. Sibirskiy onkologicheskij zhurnal = Siberian Oncological Journal 2014;5:5–12. (In Russ.)].

2. Чижевская С.Ю., Чойнзонов Е.Л. Современные возможности и перспективы комбинированного лечения рака гортани и гортаноглотки. Сибирский онкологический журнал 2007;4:127–32. [Chizhevskaya S. Yu., Choinzonov E. L. Modern opportunities and prospects of combined treatment of the laryngeal cancer and the hypopharynx cancer. Sibirskiy onkologicheskij zhurnal = Siberian Oncological Journal 2007;4:127–32. (In Russ.)].

3. Светицкий П.В., Волкова В.Л., Аединова И.В. и др. Рак гортаноглотки в Ростовской области. Сибирский онкологический журнал 2014;6:81–2. [Svetitskiy P.V., Volkova V.L., Ayedinova I.V. et al. Hypopharynx cancer in rostov region. Sibirskiy onkologicheskij zhurnal = Siberian oncological journal 2014;6:81–2. (In Russ.)].

4. Мухамедов М.Р. Новые технологии в лечении и реабилитации больных раком гортани: Дис. ... д-ра мед. наук. Томск, 2005. 293 с. [Mukhamedov M.R. New technologies

- in treatment and rehabilitation of patients with the laryngeal cancer. Thesis... of MD. Tomsk, 2005. 293 p. (In Russ.).
5. Письменный В.И., Письменный И.В. Рак гортаноглотки. Хирургический метод лечения. Сибирский онкологический журнал 2014;6:80–1. [Pismenniy V.I., Pismenniy I.V. Hypopharynx cancer. Surgical method of treatment. *Sibirskiy onkologicheskij zhurnal = Siberian Oncological Journal* 2014;6:80–1. (In Russ.)].
6. Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В. Злокачественные новообразования в России в 2012 году (заболеваемость и смертность). М., 2014. [Kaprin A.D., Starinskiy V.V., Petrova G.V. Malignant neoplasms in Russia in 2012 (morbidity and mortality rate). Moscow, 2014. (In Russ.)].
7. Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В. Состояние онкологической помощи населению России в 2012 году. М., 2013. [Kaprin A.D., Starinskiy V.V., Petrova G.V. Status of oncology aid to the population of Russia in 2012. Moscow, 2013. (In Russ.)].
8. Решетов И.В., Чиссов В.И., Трофимов Е.И. Рак гортаноглотки. М., 2005. 300 с. [Reshetov I.V., Chissov V.I., Trofimov E.I. Hypopharynx cancer. Moscow, 2005. 300 p. (In Russ.)].
9. Алферов В.С. Органосохраняющее лечение рака гортани. Материалы конгрессов и конференций: IV Российская онкологическая конференция. М., 2009. С. 80–1. [Alfyorov V.S. Organ-sparing treatment of the laryngeal cancer. Materials of congresses and conferences: the IV Russian Oncological Conference. Moscow, 2009. Pp. 80–1. (In Russ.)].
10. Кулешова Д.В., Лошонов В.Б., Шевчик С.А. и др. Экспериментальное и теоретическое исследование лазерной гипертермии биологической ткани. Альманах клинической медицины 2006;12:25. [Kuleshova D.V., Loshchenov V.B., Shevchik S.A. et al. Experimental and theoretical study of laser hyperthermia of biological tissues. *Almanakh klinicheskoy meditsiny = Almanac of Clinical Medicine* 2006;12:25. (In Russ.)].
11. Чойнзонов Е.Л. Рак верхних отделов дыхательного и пищеварительного тракта (эпидемиологические и иммуновирологические аспекты, оценка эффективности лечения). Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. Томск, 1995. 46 с. [Choyzonov E.L. Cancer of the upper respiratory and digestive tract (epidemiological, immune and virological aspects, assessment of effectiveness of treatment). Author's abstract of thesis ... of MD. Tomsk, 1995. 46 p. (In Russ.)].
12. Курпешев О.К., Мардынский Ю.С., Бердов Б.А. Локальная электромагнитная гипертермия в лечении злокачественных опухолей. Методическое пособие для врачей. Обнинск, 2001. [Kurpeshov O.K., Mardynskiy Yu.S., Berdov B.A. Local electromagnetic hyperthermia in treatment of malignant tumors. Methodological manual for physicians. Obninsk, 2001. (In Russ.)].
13. Бойков В.П., Гладиллина И.А., Павлюк Д.Ю. и др. Лечебная тактика при раке гортаноглотки. Практическая онкология 2003;4(1):51–5. [Boikov V.P., Gladilina I.A., Pavlyuk D.Yu. et al. Therapeutic practice with the hypopharynx cancer. *Prakticheskaya onkologiya = Practical Oncology* 2003;4(1):51–5. (In Russ.)].
14. Масленникова А.В., Ильин Н.В., Терентьев И.Г. Консервативное лечение прогностически неблагоприятного рака глотки и гортани. Сибирский онкологический журнал 2006;1:67. [Maslennikova A.V., Ilyin N.V., Terentiyev I.G. Conservative treatment of the prognostically unfavorable laryngeal cancer and hypopharynx cancer. *Sibirskiy onkologicheskij zhurnal = Siberian Oncological Journal* 2006;1:67. (In Russ.)].
15. Панкратов В.А., Андреев В.Г., Рожнов В.А. и др. Одновременное применение химио- и лучевой терапии при самостоятельном консервативном и комбинированном лечении больных местно-распространенным раком гортани и гортаноглотки. Сибирский онкологический журнал 2007;1:18–22. [Pankratov V.A., Andreyev V.G., Rozhnov V.A. et al. Simultaneous application of the chemical and radiation therapy with independent conservative and combined treatment of patients with the locally distributed laryngeal cancer and hypopharynx cancer. *Sibirskiy onkologicheskij zhurnal = Siberian Oncological Journal* 2007;1:18–22. (In Russ.)].
16. Канаев С.В. Лучевая терапия злокачественных опухолей головы и шеи. Практическая онкология 2003;4(1):15–24. [Kanaev S.V. Radiation therapy of malignant tumors of the head and the neck. *Prakticheskaya onkologiya = Practical Oncology* 2003;4(1):15–24. (In Russ.)].
17. Wise-Draper T.M., Draper D.J., Gutkind J.S. et al. Future directions and treatment strategies for head and neck squamous cell carcinomas. *Transl Res* 2012;160(3):167–77.
18. van der Zee J. Heating the patient: a promising approach? *Ann Oncol* 2002;13(8):1173–84.
19. Шевченко Л.Н. Лучевая терапия местно-распространенного рака шейки матки в условиях локальной лазериндуцированной гипертермии. Вестник Российского научного центра рентгенологии Минздрава России 2010;1(10):14. [Shevchenko L.N. Radiation therapy of the locally distributed cervical cancer in conditions of local laser-induced hyperthermia. *Vestnik Rossiyskogo nauchnogo tsentra rentgenologii Minzdrava Rossii = Herald of the Russian Scientific Center of Radiology with the Ministry of Health of Russia* 2010;1(10):14. (In Russ.)].
20. Довгаль А.Ю., Стрижкова Л.А., Артеменков С.М. и др. Лучевое лечение рака гортани и меры профилактики лучевых реакций. Сибирский онкологический журнал 2007;2:41–2. [Dovgal A.Yu., Strizhkova L.A., Artyomenkov S.M. et al. Radiological treatment of the laryngeal cancer and measures of prevention of radioreactions. *Sibirskiy onkologicheskij zhurnal = Siberian Oncological Journal* 2007;2:41–2. (In Russ.)].