

Отдаленные результаты лечения рака носоглотки (по материалам канцер-регистра РОНЦ им. Н.Н. Блохина за период 1980–2010 гг.)

Т.Д. Таболинская, А.М. Мудунов, Р.И. Азизян, И.Н. Пустынский, Т.А. Акетова

ФГБУ «Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина» Минздрава России;
Россия, 115478 Москва, Каширское шоссе, 23

Контакты: Татьяна Дмитриевна Таболинская 9163847739mail.ru

Материалом для исследования послужили данные 573 историй болезни пациентов с раком носоглотки, находившихся на лечении в РОНЦ им. Н.Н. Блохина в период с 1980 по 2010 г. Анализ материала показал высокий уровень запущенности рака носоглотки (82,9 %), недостаточную онкологическую настороженность, низкий уровень диагностики специалистами первичного поликлинического звена (73,2 %). Активная выявляемость больных раком носоглотки в России практически отсутствует. По результатам исследований, оптимальным методом лечения рака носоглотки является лучевая терапия, при этом для местно-распространенного и регионарного опухолевых процессов – химиолучевая терапия препаратами платины, доxorубин, блеомицин в режиме гиперфракционирования дозы облучения.

Ключевые слова: носоглотка, рак, диагностика, лечение, эффективность, продолжительность жизни

DOI: 10.17650/2222-1468-2016-6-4-15-18

Long-term results of nasopharyngeal carcinoma treatment (based on the analysis of cases from cancer registry of N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center during 1980–2010)

T.D. Tabolinovskaya, A.M. Mudunov, R.I. Azizyan, I.N. Pustynskiy, T.A. Aketova

N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Ministry of Health of Russia; 23 Kashirskoe Shosse, Moscow 115478, Russia

Data on 573 patients with nasopharyngeal carcinoma registered for treatment in N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center in 1980–2010 was used for the analysis. The study revealed high rate of late-stage diagnosis of nasopharyngeal carcinoma (82.9 %), low cancer suspicion, poor diagnostics in general practice (73.2 %). Active screening for nasopharyngeal carcinoma is virtually absent in Russia. According to the study results, combined radiotherapy is an optimal method for nasopharyngeal cancer treatment; chemoradiotherapy with platinum drugs, doxorubicin, bleomycin combined with hyperfractionated radiotherapy is preferable for treatment of locally advanced and regional tumors.

Key words: nasopharynx, cancer, diagnostics, treatment, efficacy, life expectancy

Введение

В структуре заболеваемости злокачественными новообразованиями удельный вес рака носоглотки составляет 0,1–3,0 %, среди опухолей головы и шеи – 2,0 %. В Северной Америке рак носоглотки встречается в 0,25 % случаев всех злокачественных опухолей, в Юго-Восточной Азии заболеваемость значительно выше и составляет 18 %. Стандартизованные показатели заболеваемости варьируют от 1 на 100 тыс. населения в странах Европы и Северной Америки до 30 на 100 тыс. в странах Юго-Восточной Азии и Северной Африки [1]. В структуре заболеваемости жителей России злокачественными новообразованиями рак носоглотки в 2015 г. составил 0,1 % у взрослых, заняв 27-е место, и 0,02 % у детей, разделив 8-е место с заболеваниями слюнных желез и ободочной кишки. На учет

был поставлен 601 больной раком носоглотки, что составило 0,15 % от всех впервые выявленных случаев злокачественных образований у мужчин и 0,06 % у женщин. Заболеваемость у лиц обоего пола на 100 тыс. населения составляет в России 0,37, европейский показатель – 0,39, мировой – 0,30. Заболеваемость выявлена во всех возрастных группах. Средний возраст заболевших 55,6 года, пик – в возрастной группе 60–69 лет [2].

Выбор тактики лечения рака носоглотки определяется распространенностью первичной опухоли, наличием регионарных и отдаленных метастазов, морфологической структурой опухоли. Применяются лучевой, химиолучевой и комплексный методы терапии. Результаты лечения рака носоглотки варьируют от 12,5 до 70,0 % общей 5-летней выживаемости [3, 4]. Для по-

вышения эффективности лечения широкое внедрение получили методики внутрисполостного дополнительно облучения опухоли носоглотки радиоактивными источниками высокой мощности дозы, режимы гиперфракционирования, индивидуальное дозиметрическое планирование, методики конформного облучения с 3D-планированием. Применение неoadьювантной химиотерапии, поддерживающей химиотерапии, новых режимов и схем химиотерапии с антрациклинами, таксанами для лечения местно-распространенного опухолевого процесса, активная хирургическая тактика в отношении регионарных метастазов значительно улучшили результаты лечения, качество жизни больных [4–7]. Разработаны и внедряются новые подходы и технические приемы, высокотехнологические методики лучевого и лазерного воздействия.

Материалы и методы

Клинический материал включил ретроспективное изучение 1646 историй болезни пациентов с раком глотки, из которых больные раком носоглотки составили 573 человека. На основе анализа историй болезни канцер-регистра РОНЦ им. Н.Н. Блохина за период 1980–2010 гг. был разработан кодификатор для рака носоглотки, куда внесены данные статистики, клинический статус, характер регионарного и отдаленного метастазирования, методики лучевого и лекарственного лечения, отдаленные результаты, продолжительность жизни больных (табл. 1). Материал обработан по методу Каплана–Майера.

Среди всех отделов глотки доля больных раком носоглотки составила 34,8 %. Соотношение пациентов по половому признаку свидетельствует о значительном преобладании в структуре заболеваемости мужчин (в среднем в 2 раза). Дети в структуре заболеваемости всех отделов глотки составили 4,6 %, у них, как и среди взрослых, преобладало поражение мальчиков (в 3,2 раза). Среди детей носоглотка была преимущественной локализацией в 76,3 % (58 из 76) случаев.

Пик заболеваемости у больных раком носоглотки отмечен в группах 40–59 и 60–69 лет, средний возраст

составил 54,4 года. Распределение пациентов по распространенности опухолевого процесса было следующим: I–II стадии выявлены в 98, III–IV – в 475 случаях. Основными методами лечения рака носоглотки были лучевой и химиолучевой.

Лучевая терапия проводилась по радикальной программе 2 расщепленными курсами с перерывом между ними 2 нед в режимах:

- классическое фракционирование (2 Гр ежедневно 5 раз в неделю с суммарной очаговой дозой (СОД) 40 Гр);
- нетрадиционное фракционирование по схемам:
 - 3,3 Гр 3 раза в неделю с СОД 33 Гр, эквивалентная 40 Гр, или
 - 1 Гр 2 раза в день ежедневно 5 раз в неделю с СОД 40 Гр.

Второй этап дистанционной гамма-терапии осуществлялся до СОД 26–30 Гр. В объем облучения мы включали первичную опухоль, основание черепа, парафарингеальное пространство, заглоточные, шейнонадключичные лимфатические узлы и лимфатические узлы передне-верхнего средостения.

Сочетанная лучевая терапия включала:

- наружное облучение до СОД 50–60 Гр;
- внутрисполостное облучение радиоактивными препаратами, вводимыми в полость носоглотки на 24–30 ч до достижения в опухолевом очаге СОД 20 Гр.

Воздействие на регионарные зоны выполнялось как в лечебных, так и в профилактических целях с обеих сторон шеи полями 16 × 14 и 14 × 12 см в переднезаднем направлении до СОД 50 Гр. При отсутствии полной регрессии метастазов дозу облучения повышали до СОД 70 Гр непосредственно на метастатические узлы, размер полей сокращали.

Химиолучевая терапия. При недифференцированном раке, местно-распространенном процессе и регионарном метастазировании лечение целесообразно начинать с химиотерапии. Используют различные схемы, сочетающие введение препаратов платины (цисплатин), блеомицина, винкристина, винбластин, доксорубицина, метотрексата, циклофосфида. Оп-

Таблица 1. Распределение пациентов по полу и локализации опухоли

Локализация	Число пациентов				Мужчины/женщины
	абс.	%	мужчины, n (%)	женщины, n (%)	
<i>Взрослые</i>					
Носоглотка	573	34,8	387 (67,5)	186 (32,5)	2,1:1
Все отделы глотки	1646	100,0	1330 (80,8)	316 (19,2)	4,2:1
<i>Дети</i>					
Все отделы глотки	76	4,6	58 (76,3)	18 (23,7)	3,2:1

Таблица 2. Отдаленные результаты лечения пациентов ($n = 385$)

Локализация опухоли в носоглотке	Прогрессирование	Местный рецидив	Регионарные метастазы	Отдаленные метастазы	Живы	Умерли
Число пациентов	72	9	250	36	230	155
Процент	18,7	2,4	64,9	9,4	59,7	40,3

тимальным является сочетание цисплатина с фторурацилом.

I схема ХТ: выполняются 2–3 курса в зависимости от эффекта в режиме пролонгированного инфузионного введения цисплатина и фторурацила (PF) в течение 4 дней с последующим лучевым лечением. Лучевой этап начинается через 2 нед после окончания химиотерапии.

II схема ХТ: полихимиотерапия (АСОР + PI), предшествующая лучевой терапии, в перерыве между курсами лучевой терапии, после ее окончания и в последующие 2 мес.

Хирургический этап лечения регионарных метастазов. При излеченной первичной опухоли и наличии остаточных операбельных регионарных метастазов выполняется их хирургическое удаление в объеме операции Крайля через 4–6 нед после завершения консервативного лечения.

Паллиативное лечение. При значительном местном и регионарном распространении и удовлетворительном общем состоянии больного проводится паллиативное химиолучевое лечение по радикальной программе. При отдаленных костных метастазах применяется лучевая терапия на очаги поражения.

Результаты

Наружное лучевое лечение получили 46,4 % (267 из 573) больных. Сравнительный анализ режимов лучевой терапии показал повышение эффективности на 20 % при использовании гиперфракционирования разовой очаговой дозы при условии подведения ее за 2 фракции в сутки с перерывом в 4 ч. Частота полных регрессий при распространенности процесса T4N2–3 увеличилась с 46 % при классическом фракционировании до 56 %. Режим сочетанного лучевого лечения, проведенный у 98 (36,7 %) из 267 больных, повысил 5-летнюю выживаемость у 60 % больных. Химиолучевая терапия была выполнена у 53,4 % (306 из 573) больных. Полная регрессия опухоли зарегистрирована у 82 % больных при использовании схемы I (PF). Однако высокую эффективность продемонстрировала и II схема ХТ – полихимиотерапия (АСОР + PI), предшествующая лучевой терапии, в перерыве между курсами лучевой терапии, после ее окончания и в последующие 2 мес. Трехлетняя выживаемость при раке I стадии составила 96,6 %, при III стадии – 87,7 %, при IV – 51,9 %. Химиолучевая терапия у больных

с метастазами N3 оказалась эффективной при использовании препаратов платины, доксорубицина, блеомицина в сочетании с гиперфракционированием. При данном режиме 5- и 10-летняя выживаемость составила 63 и 60 % соответственно. Поддерживающая химиотерапия циклофосфамидом 2 г на курс в течение 6 мес достоверно уменьшает частоту отдаленного метастазирования на 20 %.

Хирургическое лечение в объеме фасциально-фулярного иссечения по поводу метастазов проведено 4 % больных (21 из 515 за исключением 58 детей).

В процессе лечения осложнения носили местный характер и выражались в виде эпителиита слизистых оболочек орофарингеальной области и дерматита кожи шеи соответственно зонам лучевого воздействия. Сопутствующая терапия позволила не изменять намеченные сроки лечения у 80 % больных, у остальных возникли вынужденные перерывы в терапии, составившие 7–10 дней. Лечение было продолжено после стихания лучевых реакций. Проведение химиотерапии не увеличивает частоту ранних и поздних лучевых реакций при назначении поддерживающей терапии и проведении адекватной профилактики лучевых повреждений. Лечение оказалось неэффективным у 14 % больных (72 из 515 взрослых, закончивших лечение) в связи с прогрессированием первичной опухоли и регионарным метастазированием (умерли в ближайший срок после выписки из стационара). Отдаленные результаты лечения прослежены у 385 больных (табл. 2).

Общая 5-летняя выживаемость пациентов с раком носоглотки составила $59,7 \pm 7,8$ % в сроки наблюдения от 1 года до 16 лет.

Выводы

1. По данным госпитальной статистики рак носоглотки занимает 2-е место среди опухолей глотки, составляя 34,8 %.

2. Заболеваемость раком носоглотки у мужчин превышает таковую у женщин в 2 раза. Средний возраст пациентов составляет 54,4 года.

3. Дети в структуре заболеваемости всех отделов глотки составили 4,6 % с преимущественной локализацией опухоли в носоглотке (76,3 %) и, как среди взрослых, с более высокой (в 3,2 раза) заболеваемостью мальчиков.

4. Анализ материала показал высокий уровень распространенности рака носоглотки у 82,9 % больных.

5. Недостаточная онкологическая настороженность специалистов поликлинического звена явилась причиной неверно установленного диагноза и неэффективного лечения в 73,2 % случаев. Активная выявляемость больных раком носоглотки в России практически отсутствует.

6. Оптимальным методом лечения рака носоглотки является сочетанная лучевая терапия, для местно-распространенного и регионарного опухолевых процессов – химиолучевая терапия препаратами платины, доксорубицином, блеомицином в режиме гиперфракционирования дозы облучения.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Корниецкая А.Л. Индукционная химиотерапия в комбинированном лечении местно-распространенных форм рака носоглотки. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2011. [Kornetskaya A.L. Induction chemotherapy in the combined treatment of locally advanced cancers of the nasopharynx. Author's abstract ... of thesis of candidate of medicine. Moscow, 2011. (In Russ.)].
2. Статистика злокачественных новообразований в России и странах СНГ в 2015 году. Под ред. М.И. Давыдова, Е.М. Аксель. М., 2015. [Statistics of malignant neoplasms in Russia and CIS in 2015. Eds. by: M.I. Davydov, E.M. Aksef'. Moscow, 2015. (In Russ.)].
3. Чуприк-Малиновская Т.П. Рак носоглотки. Материалы V Российской онкологической конференции, 27–29 ноября 2001 г. М., 2001. [Chuprik-Malinovskaya T.P. Cancer of the nasopharynx. Materials of V Russian Oncology Conference, 27–29 November 2001. Moscow, 2001. (In Russ.)].
4. Алиева С.Б., Ткачев С.И., Кондратьева А.П. и др. Сравнительная оценка двух вариантов комплексного лечения недифференцированного местно-распространенного рака носоглотки. Вестник РНЦПР 2004;(3). [Alieva S.B., Tkachev S.I., Kondrat'eva A.P. et al. Comparative evaluation of two variants of the complex treatment of undifferentiated locally advanced nasopharyngeal carcinoma. RNCRR Herald 2004;(3). (In Russ.)].
5. Чуприк-Малиновская Т.П., Матякин Г.Г. Химиолучевая терапия рака носоглотки. Материалы IV Российской онкологической конференции, 21–23 ноября 2000 г. М., 2000. [Chuprik-Malinovskaya T.P., Matyakin G.G. Chemoradiotherapy for nasopharyngeal cancer. Materials of IV Russian Oncology Conference, 21–23 November 2000. Moscow, 2000. (In Russ.)].
6. Корниецкая А.Л., Болотина Л.В. Лекарственное лечение местно-распространенного рака носоглотки. Российский онкологический журнал 2011;(3):43–6. [Korneitskaya A.L., Bolotina L.V. Drug treatment of locally advanced carcinoma of the nasopharynx. Rossiyskiy onkologicheskii zhurnal = Russian Oncological Journal 2011;(3):43–6. (In Russ.)].
7. Chissov V.I., Bolotina L.V., Kornetskaya A.L. Chemotherapy of locally advanced nasopharyngeal carcinoma. Materials of 21 Meeting of the European Association for Cancer Research. Lion, France, 2010.