

Спорные вопросы в лечении больных раком складочного отдела гортани T3N0–2M0

А.Ш. Танеева, А.М. Мудунов, С.Б. Алиева

ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» РАМН, Москва

Контакты: Алия Шавкатовна Танеева alityaliya@mail.ru

В статье представлены результаты хирургического, комбинированного и химиолучевого лечения 102 больных раком складочного отдела гортани с распространенностью, соответствующей T3N0–2M0, пролеченных в хирургическом отделении опухолей верхних дыхательных и пищеварительных путей ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» РАМН. Обсуждаются влияние различных факторов прогноза на выживаемость и рекомендации по определению наиболее оптимальной тактики лечения у данной категории больных.

Ключевые слова: рак гортани, T3, лечение, факторы прогноза

Controversial issues in the treatment of patients with T3N0–2M0 laryngeal fold cancer

A.Sh. Taneeva, A.M. Mudunov, S.B. Alieva

N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow

The paper gives the results of surgical, combined, and chemoradiation treatments in 102 patients with laryngeal fold cancer of the extent corresponding to T3N0–2M0, who have been treated at the Department for Surgery of Upper Respiratory and Digestive Tracts, N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Russian Academy of Medical Sciences. It discusses the influence of different prognostic factors on survival, as well as recommendations to determine the most optimal treatment policy in this category of patients.

Key words: laryngeal cancer, T3, treatment, prognostic factors

Введение

Согласно статистическим данным, среди опухолей головы и шеи рак гортани занимает 3-е место по частоте после новообразований кожи и щитовидной железы. В структуре заболеваемости злокачественными новообразованиями населения России: среди мужчин 2,6 % (11-е место), среди женщин — 0,16 % (34-е место). В 98 % случаев морфологически опухоль соответствует плоскоклеточному раку, 60–80 % пациентов имеют распространенность опухолевого процесса III–IV стадии. По данным различных авторов, общая 5-летняя выживаемость у пациентов с местно-распространенным раком гортани колеблется в диапазоне от 48 до 54 % [1–3].

В выборе тактики лечения определяющую роль играет локализация опухоли. Наиболее благоприятным течением отличается рак гортани складочной локализации. Основным камнем преткновения для большинства онкологов ведущих клиник мира продолжает оставаться выбор тактики лечения рака гортани T3N0–2M0, в связи с, казалось бы, одинаковой эффективностью различных методов. В то же время при поражении надскладочного отдела гортани наиболее эффективной признана химиолучевая терапия (ХЛТ). Подскладочная локализация опухоли подразумевает выполнение ларингэктомии (ЛЭ) с/без послеоперационной лучевой терапией (ЛТ).

С онкологической точки зрения, основным и наиболее эффективным методом лечения местно-распространенного рака гортани остается комбинированный, когда на хирургическом этапе больному выполняется ЛЭ. Общая 5-летняя выживаемость этих больных при распространенности опухоли T3 достигает 67–81 % [4–6]. В 1998 г. J.M. Richard et al. сообщили результаты рандомизированного исследования больных раком гортани T3. Они сравнили результаты индукционной ХЛТ и комбинированного лечения (ЛЭ + ЛТ), в котором 2-я группа пациентов продемонстрировала значительно лучшую выживаемость [7]. Однако ЛЭ является одной из основных причин возникновения значительных функциональных, социальных и психологических последствий, связанных с потерей гортани.

В последние десятилетия комбинированное лечение (ЛЭ + ЛТ), принятое ранее как «золотой стандарт» для местно-распространенного рака гортани, все чаще заменяется органосохраняющими видами консервативного лечения (ЛТ или ХЛТ). Одновременно с этим сдвигом в стратегии лечения появились публикации, показывающие снижение общей выживаемости при раке гортани.

Ключевой среди исследований по изучению консервативного лечения рака гортани является работа, опубликованная в 1991 г. группой Department of Veterans Affairs. В ней впервые были продемонстрированы ре-

зультаты, которые доказывали возможность сохранения гортани в 64 % случаев в консервативной группе больных (с индукционной ХЛТ) с местно-распространенным раком гортани (Т3–Т4) без ухудшения общей выживаемости в сравнении с группой пациентов, которым проводилось стандартное комбинированное лечение (ЛЭ + послеоперационная ЛТ) [8].

В то же время в этом исследовании были представлены данные о снижении выживаемости у больных раком гортани с распространенностью Т3N0 после консервативного лечения в связи с более высокой смертностью от причин, не связанных с основным заболеванием, по сравнению с группой хирургического лечения [2, 3, 7, 8].

Дальнейшее изучение возможностей консервативных методов лечения привело к появлению более эффективных режимов — конкурентной ХЛТ. Так, в рандомизированном исследовании А.А. Forastiere et al., опубликованном в 2003 г., представлены результаты лечения больных раком гортани Т3–Т4 в 3 группах: индукционная ХЛТ, конкурентная ХЛТ и ЛТ в самостоятельном варианте. Несмотря на то, что не было отмечено статистически достоверных различий в общей выживаемости в этих группах, более высокие показатели местно-регионарного контроля при сохранении гортани были отмечены в группе пациентов с конкурентной ХЛТ, однако в этой группе отмечена более высокая токсичность лечения [9].

В недавно опубликованном дополнении к этому исследованию приводятся 10-летние результаты наблюдения, где отмечается еще большая тенденция к ухудшению выживаемости после конкурентной ХЛТ за счет смертности от сопутствующих заболеваний, возможно, связанной с токсичностью лечения [10].

По данным J.A. Werner (Philipps-Universität Marburg, Германия, 2008), в лечении поздних стадий рака гортани одинаково эффективно могут применяться: лазерные эндоскопические вмешательства, резекции гортани, ЛЭ в комбинации с или без ЛТ, а также ХЛТ.

Согласно клиническим рекомендациям по лечению опухолей головы и шеи Общенациональной онкологической сети (США, 2011) определены следующие стандарты лечения при распространенности Т3N0–1M0:

- конкурентная ХЛТ (с включением цисплатина) в самостоятельном варианте;
- операция (ЛЭ +/- операция на шее) +/- ЛТ или ХЛТ;
- индукционная полихимиотерапия (ПХТ) + ЛТ или конкурентная ХЛТ [11].

Что касается применения таргетной терапии, рандомизированные исследования показывают, что добавление цетуксимаба или гефитиниба в схемы индукционной или конкурентной ХЛТ с доцетакселом не улучшают результаты лечения местно-распространенного и метастатического рака гортани [12, 13].

Факторами риска для возникновения местного рецидива являются: распространение опухоли за пределы гортани и в подскладочное пространство, наличие регионарных метастазов, суммарный объем первичной опухоли и метастатических лимфатических узлов (ЛУ), низкая дифференцировка опухоли, лимфоваскулярная и периневральная инвазия, предоперационная трахеостомия, положительные края резекции [5, 6, 11, 14, 15].

Целью настоящего обзора является сравнение результатов хирургических и консервативных методов лечения местно-распространенного рака гортани.

Материалы и методы

Нами проведен ретроспективный анализ историй пациентов, получивших лечение по поводу рака складочного отдела гортани Т3N0–2M0 ($n = 102$) в хирургическом отделении опухолей верхних дыхательных и пищеварительных путей ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» РАМН с 1991 по 2007 г. Возраст больных составил от 40 до 89 лет (средний — 56 лет). Пациенты с метастатическим поражением регионарных ЛУ составили 14,7 % ($n = 15$). По видам проведенного лечения пациенты распределены на 3 группы:

1. Хирургическое лечение в самостоятельном варианте выполнено 40 (39,2 %) больным. Объемы хирургических вмешательств: резекции гортани различного объема — 12 (30 %) пациентов, ЛЭ — 28 (70 %). У 15 ($n = 6$) в сочетании с шейной лимфодиссекцией.

2. Комбинированное лечение (ЛЭ/резекция гортани в сочетании с послеоперационной ЛТ) проведено 27 (26,5 %) пациентам. ЛЭ выполнена 25 (93 %) больным. У 10 (37 %) пациентов в сочетании с шейной лимфодиссекцией различного объема. У всех пациентов ЛТ проведена в режиме традиционного фракционирования, в суммарной очаговой дозе (СОД) 46–50 Гр.

3. Химиолучевое лечение проведено 35 (34,3 %) пациентам с использованием 2–3 курсов ПХТ по схеме РФ индукционно (8,6 %) или конкурентно (91,4 %). ЛТ проводилась в режиме традиционного (54,3 %) или мультифракционирования (45,7 %) в СОД 60–70 Гр.

Для определения риска возникновения рецидива нам представилось интересным подвергнуть выделенные группы больных регрессионно-факторному анализу. На основании обзора литературных данных были выделены следующие наиболее важные прогностические факторы: возраст, пол, длительность заболевания до начала лечения, распространенность первичной опухоли, локализация, форма роста и дифференцировка опухоли, наличие/отсутствие поражения регионарных ЛУ, режим фракционирования (при проведении ЛТ), объем хирургического вмешательства на первичной опухоли. Регрессионно-факторный анализ данных групп пациентов проведен по определению значимости совокупности вышеописанных прогностических факторов по критерию «факт возникновения рецидива»,

набор исследуемых данных позволил определить функцию, адекватную реальной зависимости по критерию Фишера ($F/F_{кр}$).

Результаты и обсуждение

Общая 5-летняя выживаемость пациентов во всей группе ($n = 102$) составила 62,9 %. Худшие показатели местно-регионарного контроля и выживаемости были отмечены в группе самостоятельного хирургического лечения. Прогрессирование заболевания отмечено у 43 % ($n = 17$) пациентов. Местные рецидивы выявлены у 20 % ($n = 8$) больных. При этом после резекций гортани — у 42 % ($n = 5$), а после ЛЭ — у 10,7 % ($n = 5$). Скорее всего, это объясняется завышением показаний к выполнению резекций различного объема. Все пациенты с рецидивами погибли от прогрессирования. Общая 5-летняя выживаемость составила 45,5 %.

В группе больных с комбинированным лечением прогрессирование заболевания отмечено у 22 % ($n = 6$) пациентов, из них местные рецидивы возникли у 7,4 % ($n = 2$). От прогрессирования умерли 4 (14,8 %) больных. Общая 5-летняя выживаемость составила 72 %.

В свою очередь, в группе больных с ХЛТ прогрессирование отмечено у 37,1 % ($n = 13$). Местные рецидивы выявлены у 34,3 % ($n = 12$). От прогрессирования погибли 4 (11,4 %) пациента. Достаточно высокая общая 5-летняя выживаемость (75,2 %) объясняется тем, что большинству больных по поводу местного рецидива выполнена ЛЭ.

Таким образом, наилучшей по показателю местно-рецидивирования (7,4 %) оказалась группа больных с комбинированным лечением, а наихудшим этот показатель оказался в группе ХЛТ (34,3 %), при этом не было отмечено достоверных различий в общей выживаемости этих групп. Также отметим, что по сравнению с комбинированным лечением после проведения ХЛТ большая часть пациентов сохраняет гортань, но при этом показатели местно-регионарного контроля ниже, а смертность от основного заболевания сопоставима в обеих группах. При этом пациенты после ХЛТ не живут дольше пациентов, получивших комбинированное лечение. Необходимы дальнейшие исследования для выяснения причин подобного явления.

В результате проведенного регрессионного анализа определены интервалы значений прогностического критерия ($PrKp$) риска возникновения рецидива, позволяющие распределить больных на 3 группы: безрецидивного течения, 100 % риска возникновения рецидива и группу с промежуточным прогнозом. Так, для пациентов с хирургическим и комбинированным лечением ($F/F_{кр} = 0,851/1,4$) при значении $PrKp < 0,02$ пациент относится к группе безрецидивного течения заболевания. Если $PrKp = 0,02–0,37$, то пациент относится к группе неопределенного прогноза с 13 % вероятностью развития рецидива. При значении $PrKp > 0,37$ у пациента 100 % вероятность развития рецидива. Для группы больных с ХЛТ ($F/F_{кр} = 0,681/1,5$) при $PrKp < 0,13$ пациент относится к группе безрецидивного течения заболевания. Если $PrKp = 0,13–0,75$, то пациент относится к группе неопределенного прогноза с 38 % вероятностью развития рецидива. При $PrKp > 0,75$ у пациента 100 % вероятность развития рецидива.

Примененный в обработке материала регрессионно-факторный анализ, учитывающий совокупность влияния основных прогностических факторов, позволяет математическим путем рассчитать риск развития рецидива для каждого пациента индивидуально в отношении каждого из предполагаемых видов лечения. Таким образом, можно отдать предпочтение тому виду лечения, при котором рассчитанный риск развития рецидива наименьший. Однако для повышения достоверности подобных расчетов необходимо увеличение базы данных пациентов и, возможно, увеличение количества учитываемых прогностических факторов. Далее должна быть выполнена попытка применения расчета риска развития рецидива на первичных пациентах. Но даже в случае успешности нового исследования данная методика может применяться лишь как дополнительный инструмент в решении вопроса о выборе тактики лечения.

Более тщательный анализ полученных результатов, поиск дополнительных факторов прогноза и, возможно, биомаркеров, а также разумный подход к выбору тактики лечения у данной категории пациентов, вероятно, улучшит онкологические результаты лечения с увеличением шансов сохранения гортани.

ЛИТЕРАТУРА

1. Mantsopoulos K., Psychogios G., Bohr C. et al. Primary surgical treatment of T3 glottic carcinoma: long-term results and decision-making aspects. *Laryngoscope* 2012;122:2723–7.
2. Ganly I., Patel S.G., Matsuo J. et al. Predictors of outcome for advanced-stage

- supraglottic laryngeal cancer. *Head Neck* 2009;31:1489–95.
3. Nguyen-Tan P.F., Le Q.T., Quivey J.M. et al. Treatment results and prognostic factors of advanced T3–4 laryngeal carcinoma: the University of California, San Francisco (UCSF) and Stanford University

- Hospital (SUH) experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001;50:1172–80.
4. Lassaletta L., Garcia-Pallares M., Morera E. et al. T3 glottic cancer: oncologic results and prognostic factors. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2001;124:556–60.

5. Nikolaou A., Markou K., Petridis D. et al. Factors influencing tumor relapse after total laryngectomy. *B-ENT* 2005;1:1–10.
6. Kowalski L.P., Batista M.B., Santos C.R. et al. Prognostic factors in T3, N0–1 glottic and transglottic carcinoma. A multifactorial study of 221 cases treated by surgery or radiotherapy. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1996;122:77–82.
7. Richard J.M., Sancho-Garnier H., Pessey J.J. et al. Randomized trial of induction chemotherapy in larynx carcinoma. *Oral Oncol* 1998;34:224–8.
8. Induction chemotherapy plus radiation compared with surgery plus radiation in patients with advanced laryngeal cancer. The Department of Veterans Affairs Laryngeal Cancer Study Group. *N Engl J Med* 1991;324:1685–90.
9. Forastiere A.A., Goepfert H., Maor M. et al. Concurrent chemotherapy and radiotherapy for organ preservation in advanced laryngeal cancer. *N Engl J Med* 2003;349:2091–8.
10. Forastiere A.A., Zhang Q., Weber R.S. et al. Long-term results of RTOG 91–11: a comparison of three nonsurgical treatment strategies to preserve the larynx in patients with locally advanced larynx cancer. *J Clin Oncol* 2013;31:845–52.
11. Клинические рекомендации по лечению опухолей головы и шеи Общенациональной онкологической сети (США), National Comprehensive Cancer Network (NCCN), 2011.
12. Lefebvre J.L., Pointreau Y., Rolland F. et al. Induction Chemotherapy Followed by Either Chemoradiotherapy or Bioradiotherapy for Larynx Preservation: the TREMPILIN Randomized PHASE II Study. *J Clin Oncol* 2013;31:853–9.
13. Argiris A., Ghebremichael M., Gilbert J. et al. Phase III randomized, placebo-controlled trial of docetaxel with or without gefitinib in recurrent or metastatic head and neck cancer: an Eastern Cooperative Oncology Group trial. *J Clin Oncol* 2013;31:1405–14.
14. Basheeth N., O'Leary G., Khan H., Sheahan P. Oncologic outcomes of total laryngectomy: impact of margins and preoperative tracheostomy. *Head Neck* 2014 Mar 12.
15. Chen S.W., Yang S.N., Liang J.A. et al. Prognostic impact of tumor volume in patients with stage III–IVA hypopharyngeal cancer without bulky lymph nodes treated with definitive concurrent chemoradiotherapy. *Head Neck* 2009 Jun;31(6):709–16.