

На правах рукописи

СПИВАКОВА ИРИНА ОЛЕГОВНА

**ЛОКАЛЬНАЯ ГИПЕРТЕРМИЯ В КОМБИНИРОВАННОМ
И ЛУЧЕВОМ ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ РАКОМ ГОРТАНИ
И ГОРТАНОГЛОТКИ**

14.01.12 – онкология
14.01.13 – лучевая диагностика, лучевая терапия

АВТОРЕФЕРАТ
диссертации на соискание учёной степени
кандидата медицинских наук

Томск - 2016

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном научном учреждении «Томский научно-исследовательский институт онкологии» г. Томск

Научные руководители: доктор медицинских наук
Мухамедов Марат Рафкатович

доктор медицинских наук
Старцева Жанна Александровна

Официальные оппоненты: Дворниченко Виктория Владимировна, доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой онкологии Государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования» Минздрава России

Муфазалов Фагим Фанисович, доктор медицинских наук, профессор кафедры лучевой диагностики и лучевой терапии, ядерной медицины и радиотерапии с курсами Института дополнительного профессионального образования Государственного бюджетного образовательного учреждения высшего профессионального образования «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России

Ведущая организация – Федеральное государственное бюджетное учреждение «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону

Защита состоится «___» _____ 2016 г. в _____ часов на заседании диссертационного совета Д 001.032.01 при Федеральном государственном бюджетном научном учреждении «Томский научно-исследовательский институт онкологии» (634009, г. Томск, пер. Кооперативный, 5)

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке и на сайте Томского НИИ онкологии www.oncology.tomsk.ru

Автореферат разослан «___» _____ 2016 г.

Ученый секретарь
диссертационного совета
доктор медицинских наук, профессор

Фролова И.Г.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность проблемы. Рак гортани составляет 1–4% в общей структуре заболеваемости населения злокачественными опухолями (Чойнзонов Е.Л. с соавт., 2015; Чижевская С.Ю. с соавт., 2015; Пачес А.И., 2013; Karatzanis A.D. et al., 2014). В соответствии с международными данными, на его долю приходится от 20 до 40% от всех злокачественных опухолей головы и шеи и от 1 до 2,5% от всех злокачественных новообразований (Hurwitz M. et al., 2014; Markou K. et al., 2013; Karatzanis A.D. et al., 2014). Являясь доступной локализацией для визуального и инструментального осмотра, несмотря на развитие технологий, позволяющих диагностировать злокачественные заболевания на ранних стадиях, рак гортани и гортаноглотки по-прежнему остается наиболее актуальной и сложной проблемой в ряду злокачественных новообразований головы и шеи. Фундаментальная роль в человеческой речи и коммуникации, отведенная гортани природой, придает злокачественным новообразованиям гортани и гортаноглотки яркий социальный характер. Необходимо напомнить, что широко известна этиологическая связь данных заболеваний с табакокурением, употреблением алкоголя, профессиональными вредностями и хроническими воспалительными процессами (Чойнзонов Е.Л. с соавт., 2014; Genç R. et al., 2013; Karatzanis A.D. et al., 2014; Du L. et al., 2015).

Успех лечения и продолжительность жизни больных во многом зависят от возможности диагностировать заболевание на ранней стадии его развития. Но при обращении к специалисту больные раком гортани и гортаноглотки имеют, как правило, распространенный процесс (Пачес А.И., 2013; Алиева С.Б. с соавт., 2014; Bradford C.R. et al., 2014; Karatzanis A.D. et al., 2014). Это обусловлено сложным анатомо-топографическим рельефом внутренней поверхности гортани, скрытым течением заболевания, особенностью роста первичной опухоли, что нередко затрудняет оценку распространенности опухолевого процесса. Свою роль в поздней диагностике злокачественного процесса играет и низкая онкологическая настороженность врачей, особенно первичного звена (Мухамедов М.Р., 2015; Чижевская С.Ю., 2015; Чойнзонов Е.Л. с соавт., 2015; Du L. et al., 2015).

Согласно статистическим исследованиям, заболеваемость указанными локализациями в России за последние 10 лет характеризуется приростом от 4,5 до 9,67% (Чойнзонов Е.Л. с соавт., 2012). В 2013 г. в России I–II стадия рака гортани установлена в 35,5% случаев, III стадия – в 45,8%, IV стадия – у 16,9% больных. Аналогичная динамика наблюдается и у больных раком глотки: I–II стадия – 15,6%, III – у 41,3% и IV стадия – у 41,6% (Каприн А.Д., 2014).

Интересные сведения приводят А.И. Пачес с соавт. (2013). Так с 2005 по 2010 г. в Российской Федерации отмечается снижение прироста

стандартизованных показателей заболеваемости раком гортани у мужчин (с 2,3 до 0,0%). В то же время среди женщин прирост числа вновь выявленных больных составил 33,3%. Риск заболевания у мужчин снизился до 1,8%, а у женщин повысился до 21,5% от исходного уровня (Пачес А.И., 2013). Необходимо заметить, что подобная тенденция в последние десятилетия характерна и для индустриально развитых стран Западной Европы (Ritoe S.C. et al., 2006; Connor S., 2007; Williamson J.S. et al., 2011).

Распространенность рака гортани определяется согласно международной классификации по системе TNM (7-е издание AJCC, 2009 г.), в которой представлены топографо-анатомические особенности гортани, ее отделы и анатомические части.

Основными способами лечения злокачественных новообразований гортани и гортаноглотки остаются три: оперативные вмешательства, лучевая и химиотерапия, проводимые в самостоятельном варианте или в комбинации (Мухамедов М.Р., 2005; Чойнзонов Е.Л. с соавт., 2008; Skóra T. et al., 2015). Каждый из этих способов лечения имеет свои показания, преимущества и недостатки, которые во многом изучены и обоснованы. Известно, что лечение местнораспространенных процессов гортани и гортаноглотки, а они, как правило, составляют большинство у пациентов с данными нозологическими формами, вызывает существенные физические дефекты, которые влияют на основные и жизненно важные функции, включая дыхание, питание и устное общение (Чойнзонов Е.Л. с соавт., 2008; Кульбакин Д.Е., 2013; Чижевская С.Ю., 2013; Du L. et al., 2015; Skóra T. et al., 2015). Появляющиеся в результате лечения трудности при дыхании, глотании и речи вследствие наличия у пациентов постоянной трахеостомы, фарингостомы и т.д. могут вызывать проблемы социального характера и иметь деструктивное воздействие на качество жизни пациента. Многочисленные исследования показали, что качество жизни напрямую зависит от стадии заболевания, времени после лечения и методов проведенного лечения (Williamson J.S. et al., 2011).

Таким образом, проблема лечения злокачественных новообразований гортани и гортаноглотки представляет многофакторную и сложную задачу и остается одной из актуальных в современной онкологии, требующей совершенствования существующих методологических подходов в лечении.

Цель исследования. Оценить эффективность и переносимость комбинированного и лучевого лечения с применением локальной гипертермии у больных раком гортани и гортаноглотки.

Задачи исследования

1. Разработать и клинически апробировать методику термолучевой терапии больных раком гортани и гортаноглотки T₁₋₃N₀₋₁M₀ при радикальном курсе и в предоперационном режиме.

2. Оценить переносимость термолучевой терапии, частоту и степень выраженности местных лучевых реакций нормальных тканей по шкале RTOG/EORTC (1995 г.).
3. Изучить особенности течения послеоперационного периода у больных раком гортани и гортаноглотки $T_{2-3}N_{0-1}M_0$, после комбинированного лечения с термолучевой терапией.
4. Изучить выраженность терапевтического патоморфоза опухоли при проведении предоперационного курса термолучевой терапии в условиях комбинированного лечения рака гортани и гортаноглотки $T_{2-3}N_{0-1}M_0$.
5. Провести сравнительный анализ непосредственных результатов лучевого и комбинированного лечения с локальной гипертермией больных раком гортани и гортаноглотки $T_{1-3}N_{0-1}M_0$.

Научная новизна

Разработана и клинически апробирована методика термолучевой терапии у больных раком гортани и гортаноглотки, основанная на сочетании дистанционной гамма-терапии и локальной гипертермии в качестве радиосенсибилизатора.

Изучена переносимость предложенной методики термолучевой терапии, а также частота, характер и степень выраженности осложнений, возникающих при лучевом и комбинированном лечении рака гортани и гортаноглотки. Доказано, что предложенный метод лечения удовлетворительно переносится больными, не приводит к увеличению числа послеоперационных осложнений и не влияет на течение послеоперационного периода.

Впервые дана морфологическая оценка степени выраженности лечебного патоморфоза опухоли при проведении предоперационной термолучевой терапии у больных раком гортани и гортаноглотки. Выявлено, что терапевтический патоморфоз III и IV степени выраженности преобладал в группе исследования по сравнению с группами исторического контроля.

На большом клиническом материале в сравнительном аспекте проведён анализ непосредственных и отдалённых результатов лечения рака гортани и гортаноглотки $T_{2-3}N_{0-1}M_0$. Показано, что применение радикального курса лучевой терапии в сочетании с локальной гипертермией позволяет снизить частоту местных рецидивов, повысить уровень двухлетней безрецидивной и общей выживаемости больных раком гортани и гортаноглотки. Использование термолучевой терапии в комбинированном лечении также способствует снижению числа местных рецидивов и увеличению безрецидивной и общей выживаемости по сравнению с группами сравнения и контроля.

Практическая значимость

Внедрение в клиническую практику методики термолучевой терапии (ТЛТ) в условиях лучевого и комбинированного лечения рака гортани и гортаноглотки позволяет уменьшить число местных рецидивов, увеличить безрецидивный период и повысить общую выживаемость больных. Установлено, что применение термолучевой терапии не усугубляет лучевую нагрузку на организм больного и позволяет выполнять органосохраняющие операции, не увеличивая сроков комбинированного лечения. Использование радикального курса лучевой терапии в сочетании с локальной гипертермией способствует увеличению числа больных раком гортани и гортаноглотки, избежавших выполнения органосохраняющих оперативных вмешательств и сохранивших социально-трудовой потенциал.

Положения, выносимые на защиту:

1. Непосредственная эффективность термолучевой терапии у больных раком гортани и гортаноглотки подтверждена морфологически терапевтическим патоморфозом III и IV степени.
2. Проведение термолучевой терапии не влияет на частоту и степень выраженности местных лучевых реакций, не оказывает негативного влияния на ход оперативного вмешательства, не увеличивает количество и тяжесть послеоперационных осложнений.
3. Использование термолучевой терапии в условиях радикального курса и комбинированного лечения приводит к снижению частоты местных рецидивов опухоли и улучшению показателей двухлетней безрецидивной и общей выживаемости больных раком гортани и гортаноглотки $T_{1-3}N_{0-1}M_0$.

Апробация работы

Основные положения и результаты научных исследований доложены и обсуждены на IX конференции молодых ученых-онкологов, посвященной памяти академика РАМН Н.В. Васильева, «Актуальные вопросы экспериментальной и клинической онкологии» (Томск, 2014); на V международном конгрессе по опухолям головы и шеи (Нью-Йорк, США, 2014); на VI международном симпозиуме «Локальная гипертермия в лечении онкологических больных» (Берлин, Германия, 2015); на XIX Российском онкологическом конгрессе (Москва, 2015).

Публикации

По теме диссертации опубликовано 6 научных работ, из них 3 статьи в рецензируемых журналах из перечня ВАК Минобрнауки России, рекомендованных для публикации основных результатов кандидатских и докторских диссертаций.

Внедрение результатов исследования

Основные положения и результаты диссертационной работы внедрены в клиническую практику отделения опухолей головы и шеи и отделения радиологии Томского НИИ онкологии.

Личный вклад автора

Анализ литературы по теме диссертации, разработка протокола исследования и набор клинического материала. Самостоятельное ведение пациентов в качестве лечащего врача. Проведение приемов пациентов в период проспективного наблюдения. Обработка и интерпретация научных данных. Подготовка научных публикаций и оформление диссертационной работы.

Структура и объем диссертации

Диссертационная работа изложена на 111 страницах машинописного текста и состоит из введения, трех глав, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы. Работа иллюстрирована 41 рисунком, содержит 13 таблиц. Список литературы включает 122 источника, из них 60 отечественных и 62 иностранных.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ.

Характеристика исследуемых групп

В исследование было включено 174 пациента с морфологически верифицированным плоскоклеточным раком гортани и гортаноглотки, с I–IV ($T_{1-3}N_{0-1}M_0$) стадией заболевания. Все больные получили специализированное лечение в условиях Томского НИИ онкологии в период с 2010 по 2014 г. При планировании специального лечения учитывались соматическое состояние больного, индивидуальная переносимость, сопутствующие заболевания, а также согласие пациента на проведение данного вида лечения. Эффективность лечения изучалась в сравнительном аспекте в трех группах.

Пациенты трех групп были репрезентативны по основным клинико-морфологическим параметрам: полу, возрасту, локализации процесса, клинико-анатомической форме опухоли, стадии, морфологическому типу опухоли, что позволило корректно провести сравнительный анализ результатов лечения.

Характеристика больных исследуемых групп в зависимости от стадии, локализации и степени дифференцировки опухолевого процесса отражена в табл. 1. Распространенность опухолевого процесса определялась согласно международной классификации по системе TNM (7-е издание AJCC, 2009 г.)

Для определения показателя Т использовались данные эндоскопического исследования и спиральная компьютерная томография (СКТ) гортани (в исследуемой группе), критерий N определялся на основании данных ультразвуковой диагностики (УЗИ) лимфатических узлов шеи и гистологического исследования операционного материала. Наиболее часто опухолевый процесс локализовался в области гортани, значительно реже – в области гортаноглотки. Преобладали больные со второй и третьей стадией заболевания. Морфологические исследования выполнялись на базе отделения патологической анатомии и цитологии Томского НИИ онкологии. В морфологическом отношении все опухоли подразделялись согласно международной гистологической классификации ВОЗ (The World Health Organization Classification of Head and Neck Tumours, Lyon, France, 2003). Чаще всего встречались плоскоклеточные карциномы умеренной степени дифференцировки.

Таблица 1 – Соотношение больных исследуемых групп в зависимости от стадии, локализации и степени дифференцировки опухолевого процесса, абс. ч. (%)

Критерий		Группа исследования (n=54)	Группа сравнения (n=60)	Группа контроля (n=60)
Стадия	T ₁ N ₀ M ₀	8 (15%)	10 (17%)	10 (17%)
	T ₂ N ₀ M ₀	18 (33%)	20 (33%)	20 (33%)
	T ₃ N ₀ M ₀	25 (46%)	27 (45%)	28 (47%)
	T ₃ N ₁ M ₀	3 (6%)	3 (5%)	2 (3%)
Локализация опухоли	Гортань	48 (89%)	55 (92%)	54 (90%)
	Гортаноглотка	6 (11%)	5 (8%)	6 (10%)
Степень дифференцировки опухоли	Высокая	8 (15%)	6 (10%)	8 (13%)
	Умеренная	38 (70%)	44 (73%)	42 (70%)
	Низкая	8 (15%)	10 (17%)	10 (17%)

На первом этапе все больные получали дистанционную лучевую терапию (ДЛТ) в стандартном режиме фракционирования дозы с оценкой эффекта на суммарной очаговой дозе (СОД) 40 Гр. Пациенты исследуемой группы одновременно с курсом гамма-терапии, начиная с первого дня, получали сеансы локальной гипертермии 2 раза в неделю продолжительностью 60 минут. Больные группы сравнения одновременно с курсом гамма-терапии принимали препараты платины в режиме: цисплатин

по 50 мг/м² до курсовой дозы 200 мг в виде внутривенной инфузии на фоне гипергидратации (2000 мл физиологического раствора), кратность введения составила 1 раз в неделю. Больные контрольной группы получали лучевую терапию в самостоятельном варианте. Непосредственные результаты в виде объективного ответа опухоли на лучевую терапию оценивались с помощью шкалы RECIST при проведении видеоларингоскопии.

Больным, у которых была достигнута полная регрессия, продолжалась лучевая терапия по радикальной программе до СОД 60–66 Гр – группа радикального курса лучевой терапии (n=89). Пациентам, эффект лечения которых был оценен как частичная регрессия и стабилизация, выполнялось хирургическое вмешательство – группа комбинированного лечения (n=85) (рис. 1).

Методика проведения и оценка эффективности термолучевой терапии

Термолучевая терапия проводилась после полного обследования пациента и морфологической верификации диагноза. Методика ТЛТ включала проведение лучевой терапии в сочетании с локальной гипертермией. Нагревание опухоли проводили в специально оборудованном кабинете при помощи аппарата Celsius TCS (производства Германии) с первого дня лучевой терапии. Лучевая терапия проводилась непосредственно после локальной гипертермии на аппарате Theratron Equinox 1,25 МэВ, линейном ускорителе 6 МэВ в стандартном режиме фракционирования дозы (разовая очаговая доза (РОД) – 2,0 Гр, кратность – 5 раз/нед.). По данной методике лечение получили 54 больных раком гортани и гортаноглотки T₁₋₃N₀₋₁M₀.

Непосредственная эффективность термолучевой терапии в виде объективного ответа опухоли оценивалась при достижении больными суммарной очаговой дозы 40 Гр и 8 сеансов локальной гипертермии при помощи шкалы RECIST по данным клинического осмотра, не прямой ларингоскопии и видеоларингоскопии (ВЛС). При полной регрессии опухолевого процесса термолучевая терапия продолжалась до достижения больными радикальной дозы 60 – 66 Гр. При стабилизации или частичной регрессии опухолевого процесса пациентам проводился второй этап комбинированного лечения – хирургический.

Согласно задачам исследования изучалась выраженность терапевтического патоморфоза опухоли в группе комбинированного лечения. Морфологические исследования выполнялись на базе отделения патологической анатомии и цитологии Томского НИИ онкологии (руководитель отделения – д-р мед. наук, проф. В.М. Перельмутер). В морфологическом отношении все опухоли подразделялись согласно международной гистологической классификации ВОЗ (The World Health Organization Classification of Head and Neck Tumours, Lyon, France, 2003).

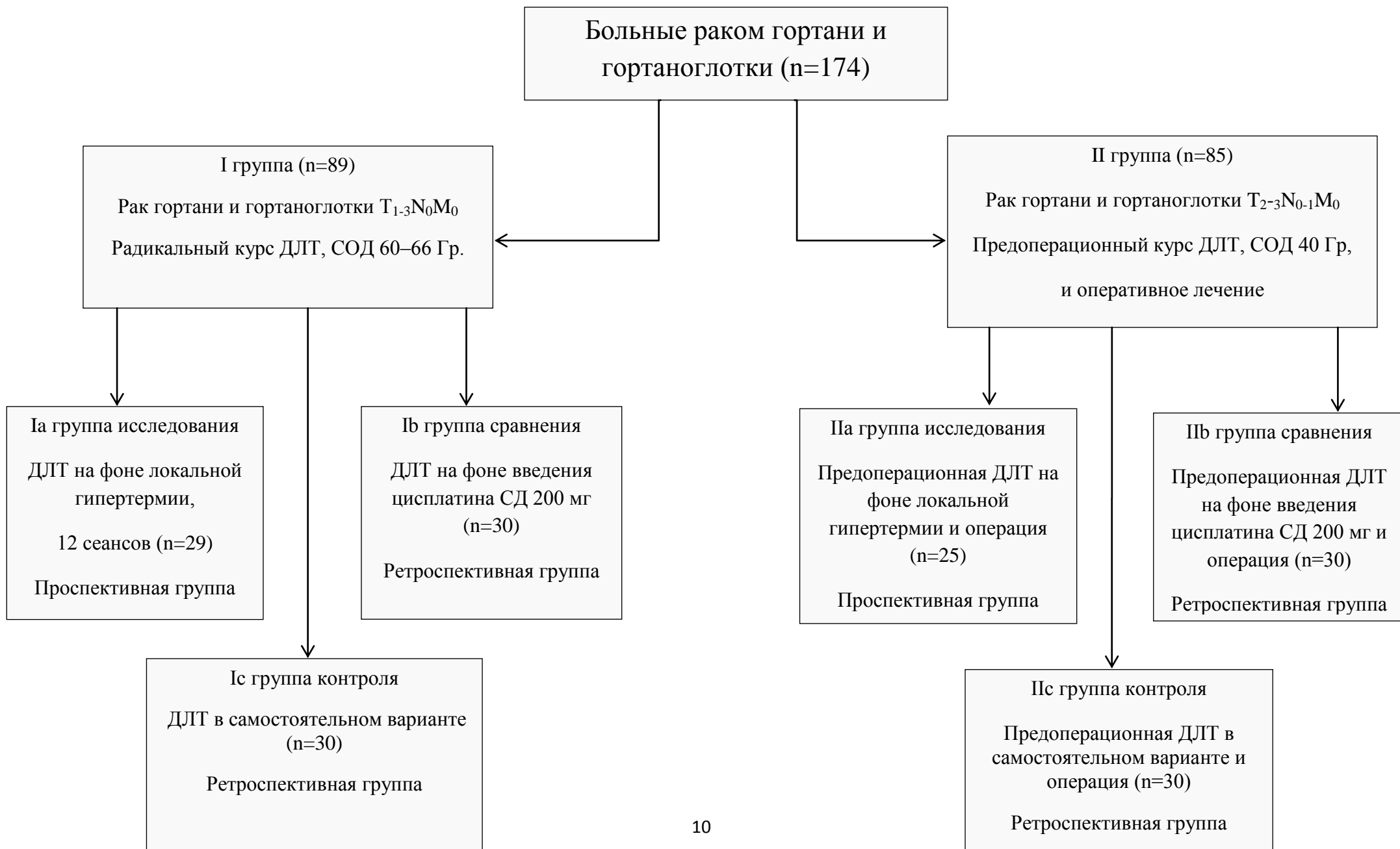


Рисунок 1 – Дизайн исследования

В настоящее время стандартом в морфологической оценке терапевтического (лекарственного) патоморфоза является классификация, предложенная комитетом ВОЗ и представляющая собой 4-уровневую схему, построенную на принципе нарастания альтеративно-дистрофических и компенсаторно-адаптивных изменений опухолевой ткани, являющихся патоморфологическим выражением повреждающего эффекта того или иного радио - или фармакоагента.

Методы обследования

При поступлении всем пациентам осуществлялось полное клиническое обследование, включающее общеклинические анализы, видеоларингоскопию с прицельной биопсией, УЗИ шейных лимфоузлов и органов брюшной полости, рентгенографию легких, спиральную компьютерную томографию гортани, видеогастроскопию. Характер и степень выраженности местных лучевых повреждений оценивались по шкале RTOG/EORTC (1995 г).

В работе были изучены показатели, характеризующие эффективность лучевой терапии с использованием локальной гипертермии. Основными критериями являлись: частота и сроки появления рецидивов, метастазов опухоли, а также летальных исходов. Оценивались показатели общей, безрецидивной и безметастатической выживаемости. Компьютерная статистическая обработка данных проводилась при помощи пакета программ Statistica 7.0. Анализ независимых качественных данных проводился при помощи критерия χ^2 . В случае неприменимости данного критерия использовался точный критерий Фишера. Для построения кривых выживаемости применялся метод Каплана–Мейера. При анализе нескольких групп исследования проводился попарный анализ критерием Манна–Уитни с учётом множественного сравнения поправкой Бонферрони.

ОСНОВНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

По данным видеоларингоскопии, у 29 (53,7%) больных раком гортани и гортаноглотки $T_{1-3}N_0M_0$ группы исследования наблюдалась полная клиническая регрессия опухоли. Им был продолжен курс термолучевой терапии до СОД 60–66 Гр и 12 сеансов локальной гипертермии; у 21 (38,9%) больного раком гортани и гортаноглотки $T_{1-3}N_{0-1}M_0$ наблюдалась частичная регрессия и у 4 (7,4%) больных эффект стабилизации процесса. В группе сравнения (радиомодификатор – цисплатин), по данным фиброларингоскопии, полная клиническая регрессия наблюдалась у 30 (50%) больных, частичная регрессия опухоли – у 23 (38,3%) и стабилизация процесса отмечена в 7 (11,7%) случаях. В контрольной группе (без радиосенсибилизатора) при достижении суммарной очаговой дозы 40 Гр полная клиническая регрессия зафиксирована у 30 (50%) пациентов,

частичная регрессия – у 18 (30%) и стабилизация процесса наблюдалась в 12 (20%) случаях (рис. 2).

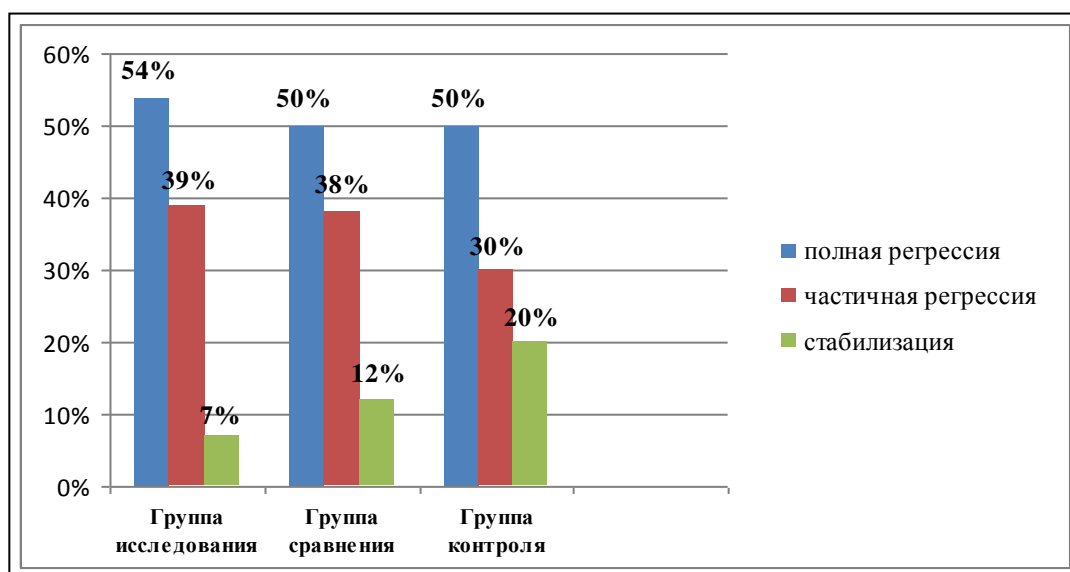


Рисунок 2 – Непосредственная эффективность лечения больных раком гортани и гортаноглотки

При проведении ТЛТ все пациенты группы исследования удовлетворительно переносили назначенный курс. У больных не было отмечено выраженных побочных реакций, которые требовали бы отмены процедуры. Во всех случаях лечение завершено в изначально предполагаемом объеме без запланированных перерывов; 25 больным исследуемой группы с частичной регрессией и стабилизацией опухолевого процесса вторым этапом было выполнено хирургическое вмешательство, в том числе 10 (40%) больным – органосохраняющие операции, 15 (60%) больным – радикальные операции. Пациенты наблюдались в сроки от 6 до 24 месяцев. В группе сравнения и контроля больным с эффектом частичной регрессии и стабилизацией опухолевого процесса также вторым этапом проводилось хирургическое лечение в различном объеме – от органосохраняющих операций до органуносящих.

Оценка переносимости методики термолучевой терапии

Так как лучевая терапия является методом локального воздействия, ее проведение сопряжено с возникновением лучевых изменений нормальных тканей. Поэтому в проведенном нами исследовании изучались частота встречаемости, характер и степень выраженности местных лучевых реакций. В группе исследования применение локальной гипертермии не приводило к развитию побочных реакций, обусловленных тепловым действием гипертермической системы TSC. Также не наблюдалось гематологических

реакций, которые могли потребовать прекращения проводимого лечения. Наличие наложенной ранее превентивной трахеостомы у 2 (3,7%) больных раком гортани T₃N₀₋₁M₀ не препятствовало проведению сеансов локальной гипертермии. Лучевые реакции оценивались по шкале, предложенной в 1995 г. американской онкологической и радиологической группой (RTOG) и Европейской организацией по исследованию и лечению рака (EORTC).

При проведении термолучевой терапии на первом этапе у 20 (37,04±6,6%) больных наблюдались местные лучевые реакции в виде появления на коже эритемы (I степень лучевых реакций по шкале RTOG/EORTC), что не требовало специального лечения и прерывания курса облучения. Данное осложнение также наблюдалось в группах сравнения и контроля (38,33±6,3 и 33,34±6,1% соответственно). Более существенные лучевые изменения, относящиеся ко II степени (появление на слизистой гортани катарального эпителиита и развитие умеренного отека), регистрировались во время проведения радикального курса термолучевой терапии у 15 (27,8±6,1%) больных исследуемой группы. В группе сравнения явления катарального эпителиита наблюдались у 17 (28,33±8,22%) из 30 больных и в группе контроля – у 16 из 30 больных, что составило 26,7±8,07% (табл. 2). Выявленные различия не имеют статистической значимости (p>0,05).

Таблица 2 – Характер осложнений в сравниваемых группах, абс. ч. (%)

№	Характер осложнений	Группа исследования (n=54)	Группа сравнения (n=60)	Группа контроля (n=60)
I	Химиотерапевтические			
	Тошнота/рвота I–II степени	-	6 (10±3,4%)	-
II	Лучевые			
	Эритема (I степень выраженности лучевых реакций)	20 (37,04±6,6%)	23 (38,33±6,3%)	20 (33,34±6,1%)
	Катаральный эпителиит (II степень выраженности лучевых реакций)	15 (27,8±6,1%)	17 (28,33±8,22%)	16 (26,7±8,07%)

У больных с предоперационным курсом термолучевой терапии выполнение различных видов оперативного вмешательства не сопровождалось какими-либо трудностями.

Для купирования острых лучевых реакций использовалась магнитолазерная терапия (патент РФ на изобретение №2354423 от 10 мая 2009 г.). Курс лечения состоял из 3–8 ежедневных процедур. Дополнительно назначалась терапия, направленная на ослабление субъективных симптомов, уменьшение воспаления, репарацию повреждений и профилактику инфекционных осложнений. Комплексный подход при возникновении острой лучевой реакции позволял купировать болевой синдром и воспалительную реакцию в зоне проводимого облучения, вследствие чего продолжался курс термолучевой терапии до радикальной дозы без перерыва.

Таким образом, применение локальной гипертермии не увеличивает сроки проведения как предоперационного, так и радикального курсов дистанционной лучевой терапии по сравнению с лучевой терапией на фоне радиомодификации цисплатином и ДЛТ в самостоятельном варианте. Острые лучевые повреждения не превышали I–II степени по шкале RTOG/EORTC, купировались достаточно легко и не оказывали негативного влияния на проведение дальнейших этапов лечения.

Хирургический этап комбинированного лечения больных раком гортани и гортаноглотки T₂₋₃N₀₋₁M₀

Вторым этапом комбинированного лечения проводилось хирургическое вмешательство – на 4–10 сутки после окончания предоперационного курса термолучевой терапии при удовлетворительном состоянии больного. Органосохраняющее оперативное вмешательство было выполнено 10 (40%) из 25 больных группы исследования с эффектом частичной регрессии опухолевого процесса. Оставшиеся 15 (60%) пациентов подверглись выполнению органоуносящих операций. Операции на лимфатических путях шеи выполнялись 4 (16%) больным. Больным группы сравнения (n=30) также проводилось хирургическое лечение, в том числе 12 (40%) – органосохраняющие операции и 18 (60%) больным выполнялись радикальные операции. Вмешательство на лимфатических путях шеи проводилось в 3 случаях, что составило 10%. В контрольной группе органосохраняющие операции выполнены у 9 (30%) пациентов, у 21 (70%) проведены органоуносящие операции. Лимфодиссекция шеи проводилась в 2 (7%) случаях (табл. 3).

Таблица 3 – Сравнительная характеристика выполненных операций, абс. ч. (%)

Объем операции	Группа исследования (n=25)	Группа сравнения (n=30)	Группа контроля (n=30)
Фронтолатеральная резекция гортани	5 (20%)	6 (20%)	6 (20%)
Гемиларингэктомия	4 (16%)	6 (20%)	3 (10%)
Резекция гортаноглотки	1 (4%)	–	–
Ларингэктомия	11 (44%)	13(43%)	15 (50%)
Комбинированная ларингэктомия	4 (16%)	5 (17%)	6 (20%)
Лимфодиссекция	4 (16%)	3(10%)	2 (7%)
Формирование трахеоглоточного шунта	2 (8%)	–	1 (3%)
Установка голосового протеза «Provox»	3 (12%)	–	–

В рамках комплексной реабилитации все пациенты исследуемой группы после оргоаноуносящих операций получали логовосстановительную терапию с использованием методики биологически обратной связи, разработанной в отделении опухолей головы и шеи Томского НИИ онкологии.

Частота и структура послеоперационных осложнений в сравниваемых группах

Проведение предоперационного курса ДЛТ на фоне локальной гипертермии не оказывает существенного воздействия на течение послеоперационного периода. В 1 (4±2,7%) случае при выполнении лимфодиссекции шеи слева наблюдалось ранение лимфатического протока. В послеоперационном периоде у 2 (8±3,4%) больных зарегистрировано появление фарингосвищей. В группе сравнения и контроля подобное осложнение встречалось в 6,67±2,7 и 10±4,2% случаев соответственно.

Фарингостомы в группе исследования возникли у 3 ($12\pm 3,7\%$) из 25 больных, получивших комбинированное лечение. В группах сравнения и контроля подобное осложнение наблюдалось у 4 ($13,33\pm 6,2\%$) больных (табл. 4). Различия статистически не значимы ($p>0,05$). Случаев послеоперационной летальности в группах комбинированного лечения не зарегистрировано.

Таблица 4 – Характер осложнений в группе комбинированного лечения, абс. ч. (%)

№ п/п	Характер осложнений	Группа исследования (n=25)	Группа сравнения (n=30)	Группа контроля (n=30)
I	Интраоперационные			
	Ранение лимфатического протока	1 ($4\pm 2,7\%$)	-	
II	Послеоперационные			
	Фарингосвищи	2 ($8\pm 3,4\%$)	2 ($6,67\pm 2,7\%$)	3 ($10\pm 4,2\%$)
	Фарингостомы	3 ($12\pm 3,7\%$)	4 ($13,33\pm 6,2\%$)	4 ($13,33\pm 6,2\%$)

Проводимая в раннем послеоперационном периоде терапия не отличалась от принятой стандартной методики ведения послеоперационного периода.

Таким образом, сочетание локальной гипертермии с лучевой терапией на предоперационном этапе не вызывает существенных осложнений ни во время выполнения оперативного вмешательства, ни в послеоперационном периоде. Частота послеоперационных осложнений в группе исследования статистически значимо не отличается от группы с применением препаратов платины и группы без применения радиосенсибилизатора.

Выраженность терапевтического патоморфоза опухоли в группе комбинированного лечения рака гортани и гортаноглотки T₂₋₃N₀₋₁M₀

С целью определения выраженности терапевтического патоморфоза при комбинированном лечении больных раком гортани и гортаноглотки нами проведено морфологическое изучение операционного материала у 85

больных. Гистологическому исследованию подвергались карциномы одного гистотипа – плоскоклеточного рака, преимущественно неороговевающего, и в абсолютном большинстве случаев – умеренной степени дифференцировки. В проведенном исследовании первая степень лечебного патоморфоза в группе с применением локальной гипертермии наблюдалась у 1 (4%) больного, в группах сравнения и контроля у 4 (13%) и 14 (47%) больных соответственно. Вторая степень лечебного патоморфоза наиболее выражена была в группах исторического контроля и зарегистрирована у 23 (77%) и 16 (53%) больных. Анализируя выраженные степени лечебного патоморфоза в группе комбинированного лечения, мы наблюдали следующую картину: в группе без применения радиосенсибилизатора не было зарегистрировано ни одного случая III и IV степени выраженности. В группе с применением препаратов платины III степень встретилась у 3 (10%) больных и ни в одном случае не встретилась IV степень. В группе с применением локальной гипертермии в качестве радиосенсибилизатора III степень лечебного патоморфоза зарегистрирована у 12 (48%) больных, IV – у 9 (36%) больных (рис. 3). Различия статистически значимы ($p < 0,001$).

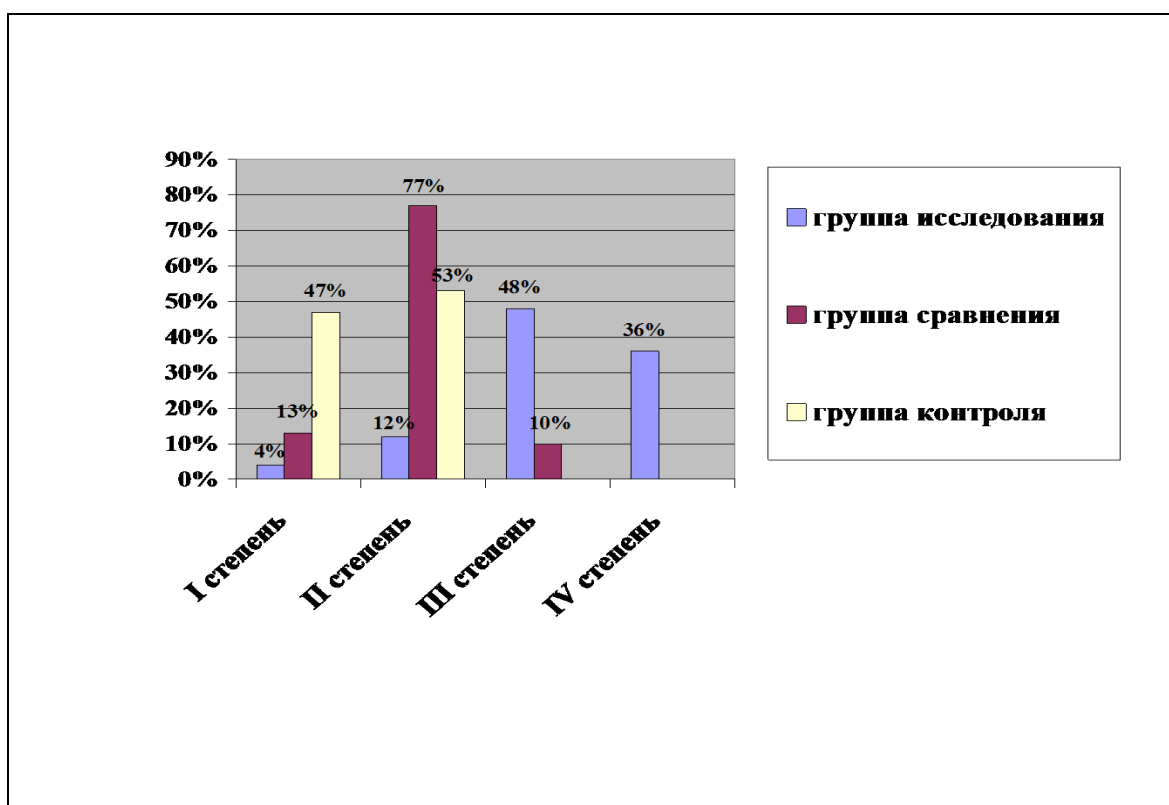


Рисунок 3 – Степень лечебного патоморфоза в группе комбинированного лечения

Таким образом, проведенные морфологические исследования с изучением степени выраженности лечебного патоморфоза позволяют сделать

вывод о большей эффективности сочетанной схемы лучевой терапии с применением локальной гипертермии в качестве компонента комбинированного лечения. Предоперационный курс термолучевой терапии статистически значимо увеличивает достижение выраженных степеней терапевтического патоморфоза, что является достаточно объективной оценкой предложенной методики у больных раком гортани и гортаноглотки T₂₋₃N₀₋₁M₀.

Оценка отдаленных результатов радикального курса лучевой терапии

Анализ безрецидивной выживаемости больных раком гортани и гортаноглотки после радикального курса лучевой терапии

Анализ отдаленных результатов лечения показал, что за двухлетний период наблюдения местные рецидивы рака гортани значительно реже выявлялись у больных, получивших радикальный курс ТЛТ, – у 1 (3,45%) больного. В группе сравнения прогрессирование заболевания в виде местных рецидивов зарегистрировано у 4 (13,33%) из 30 больных в течение первого года наблюдения. На втором году рецидивы выявлены еще у 2 (7,69%) больных в группе с применением препаратов платины. При оценке результатов лечения больных в группе контроля, наблюдалось большее количество местных рецидивов: в течение первого года рецидивы выявлены у 7 (23,3%) больных и в течение второго года динамического наблюдения рецидив возник еще у 1 (4,35%) больного. В соответствии с этим показатели двухлетней безрецидивной выживаемости у больных исследуемой группы, в схему лечения которых включены лучевая терапия и локальная гипертермия, составили 96,55±3,51%. В группах сравнения и контроля эти показатели равнялись 80±9,13 и 73,33±11,01% соответственно (рис. 4). Различия в показателях групп исследования и исторического контроля имеют статистическую значимость (p<0,05).

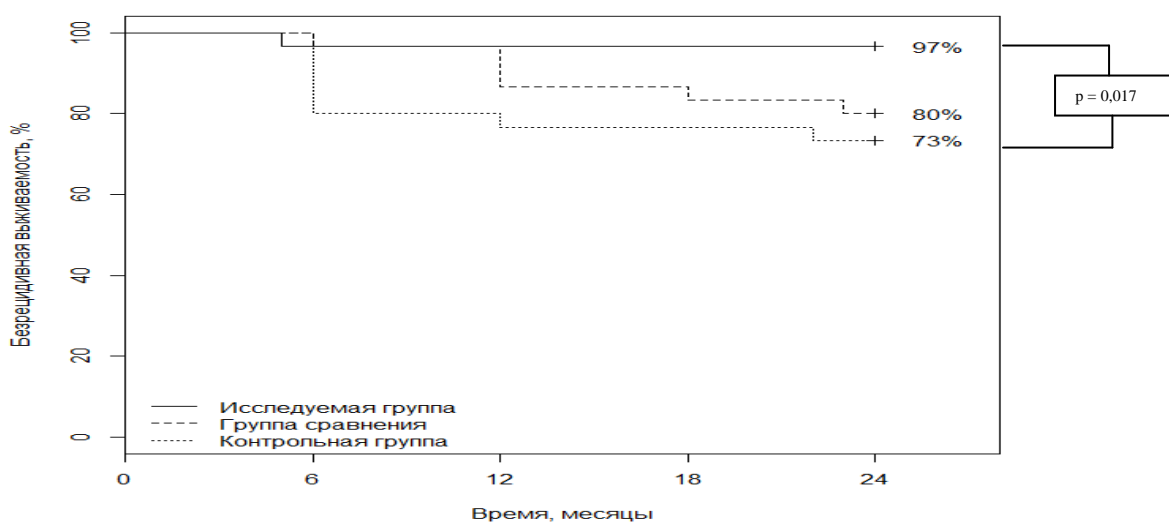


Рисунок 4 – Показатели двухлетней безрецидивной выживаемости больных раком гортани и гортаноглотки в группе радикального курса ДЛТ

Анализ безметастатической выживаемости больных раком гортани и гортаноглотки после радикального курса лучевой терапии

В процессе динамического наблюдения регионарные метастазы выявлены у 1 (3,45%) больного в группе исследования, в группе сравнения – у 5 (17%) больных. В группе контроля регионарные метастазы наблюдались у 3 (10%) больных. Показатели безметастатической выживаемости больных в группе термолучевой терапии составили $96,55 \pm 3,51\%$. Аналогичные показатели в группах сравнения и контроля были в пределах $83,3 \pm 9,13$ и $90 \pm 6,09\%$ соответственно (рис. 5). Статистически значимых различий не получено ($p > 0,05$).

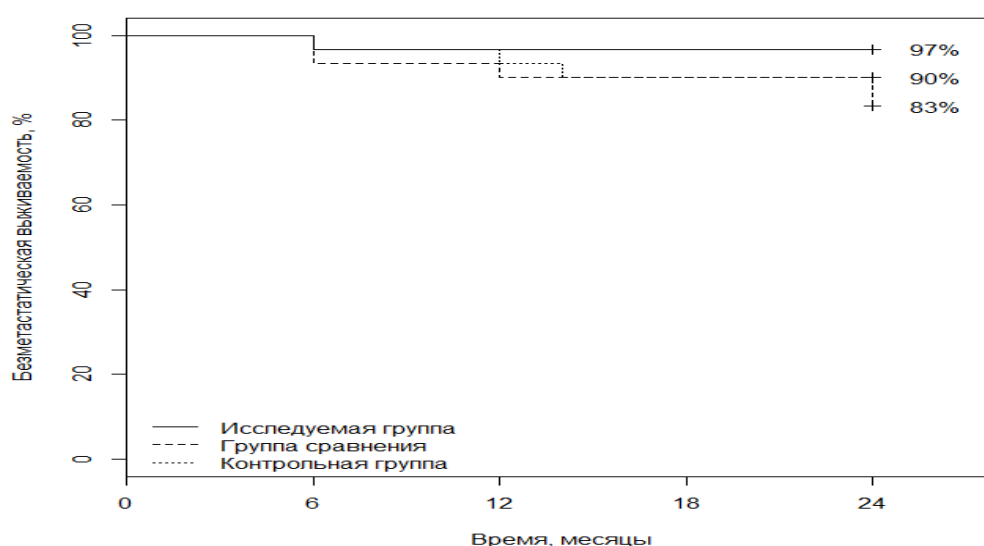


Рисунок 5 – Показатели двухлетней безметастатической выживаемости больных раком гортани и гортаноглотки в группе радикального курса ДЛТ ($p > 0,05$)

Проанализированы показатели общей выживаемости в группе радикального курса лучевой терапии. Через год после окончания лечения больные всех трех групп живы. По истечении второго года динамического наблюдения в группе термолучевой терапии все больные живы; в группах исторического контроля зарегистрировано по 1 (3,33%) летальному случаю. Показатели общей выживаемости в изучаемых группах оказались практически одинаковыми и составили 100 и $96,67 \pm 3,51\%$ соответственно (рис. 6). Различия не имеют статистической значимости ($p > 0,05$).

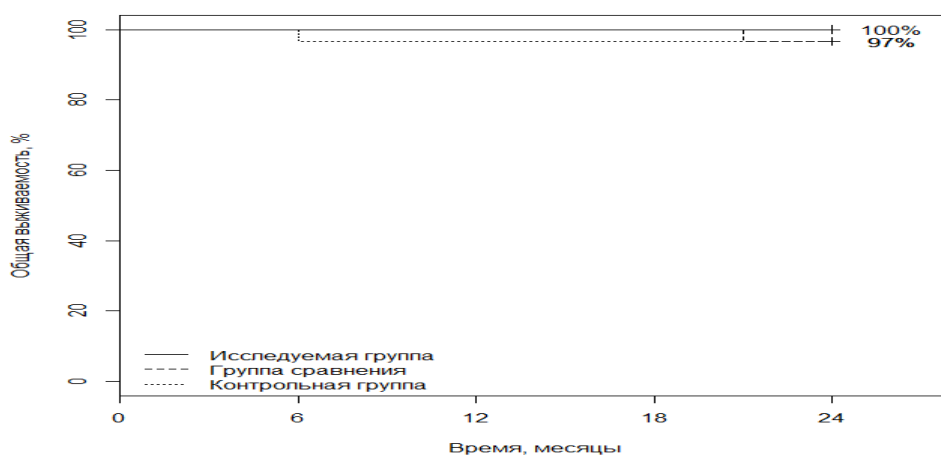


Рисунок 6 – Показатели двухлетней общей выживаемости больных раком гортани и гортаноглотки в группе радикального курса ДЛТ ($p > 0,05$)

Таким образом, проведение радикального курса лучевой терапии с использованием локальной гипертермии у больных раком гортани и гортаноглотки позволяет добиться статистически значимого увеличения показателей двухлетней безрецидивной выживаемости $96,55 \pm 3,51\%$ против групп исторического контроля: $80 \pm 9,13$ и $73,33 \pm 11,01\%$.

Оценка отдаленных результатов комбинированного лечения

Анализ безрецидивной выживаемости больных раком гортани и гортаноглотки после комбинированного лечения

В группе больных, получивших комбинированное лечение по схеме – лучевая терапия в сочетании с локальной гипертермией, рецидив заболевания наблюдался у 1 (4%) больного раком гортани $T_3N_0M_0$ после выполнения переднебоковой резекции гортани. В группе сравнения местные рецидивы зарегистрированы у 4 (13,33%) из 12 больных с органосохраняющими операциями на первом году наблюдения и у 2 (7,69%) из 8 больных после органосохраняющего лечения на втором году наблюдения. В группе больных, получивших комбинированное лечение без применения радиосенсибилизатора, на первом году после выполнения органосохраняющих операций местные рецидивы отмечались у 7 (23,33%) больных и у 4 (17,39%) больных – на втором году динамического наблюдения.

Показатели двухлетней безрецидивной выживаемости в группе исследования составили $96 \pm 4,08\%$, в группах сравнения и контроля $80 \pm 9,13$ и $63,33 \pm 13,89\%$ соответственно (рис. 7). Различия в показателях группы исследования и контроля статистически значимы ($p < 0,002$).

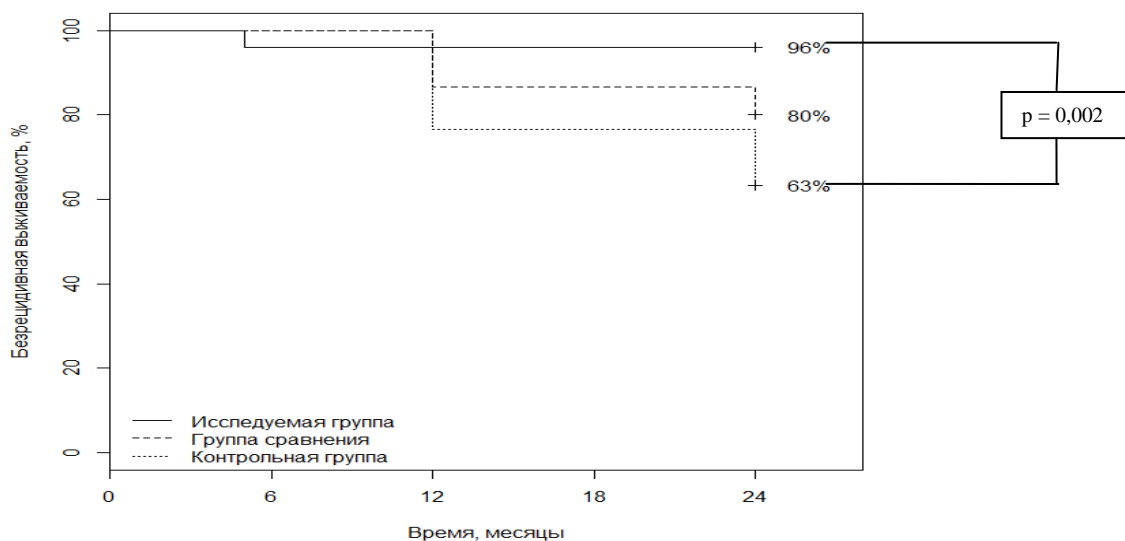


Рисунок 7 – Показатели двухлетней безрецидивной выживаемости больных раком гортани и гортаноглотки в группе комбинированного лечения

Анализ безметастатической выживаемости больных раком гортани и гортаноглотки после комбинированного лечения

В процессе динамического наблюдения регионарные метастазы выявлены у 2 (8%) из 25 больных группы исследования, в группе сравнения данный показатель зарегистрирован у 2 (6,67%) больных, и в группе контроля регионарные метастазы наблюдались у 4 (13,3%) больных. Показатели двухлетней безметастатической выживаемости в группе комбинированного лечения с применением локальной гипертермии составили $92\pm 5,9\%$, в группе комбинированного лечения с включением препаратов платины – $93,33\pm 4,88\%$, в группе комбинированного лечения без применения радиосенсибилизатора аналогичный показатель составил $86,67\pm 7,16\%$ (рис. 8). Различия статистически не значимы ($p > 0,05$).

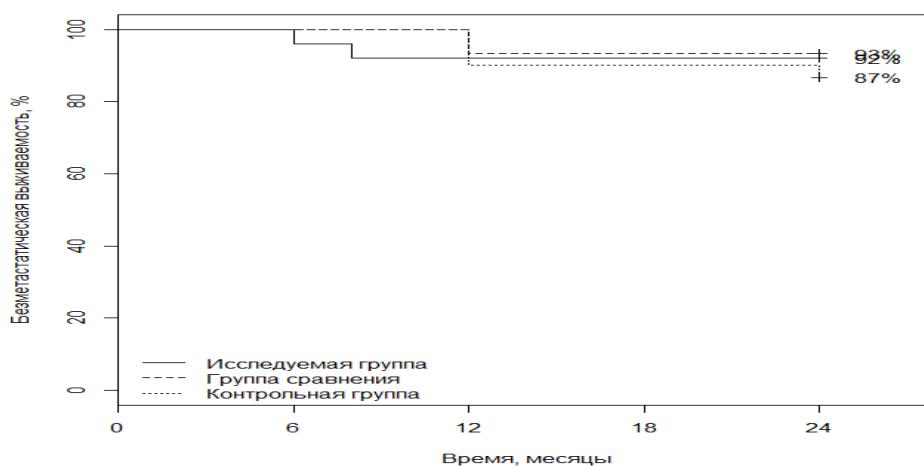


Рисунок 8 – Показатели двухлетней безметастатической выживаемости больных раком гортани и гортаноглотки в группе комбинированного лечения ($p > 0,05$)

У 25 пациентов с применением термолучевой терапии на первом этапе комбинированного лечения показатели двухлетней общей выживаемости составили 100%. В группе с применением препаратов платины от прогрессирования заболевания умер 1 (3,33%) больной. В группе контроля отмечалась высокая частота летальных исходов: 4 (13,33%) больных погибло на первом году и 3 (11,54%) на втором году динамического наблюдения. Показатели двухлетней общей выживаемости больных группы исследования составили 100%, в группах сравнения и контроля аналогичный показатель был равен $96,67 \pm 3,39$ и $76,67 \pm 10,07\%$ соответственно (рис. 9). Различия между группами исследования и контроля статистически значимы ($p = 0,022$).

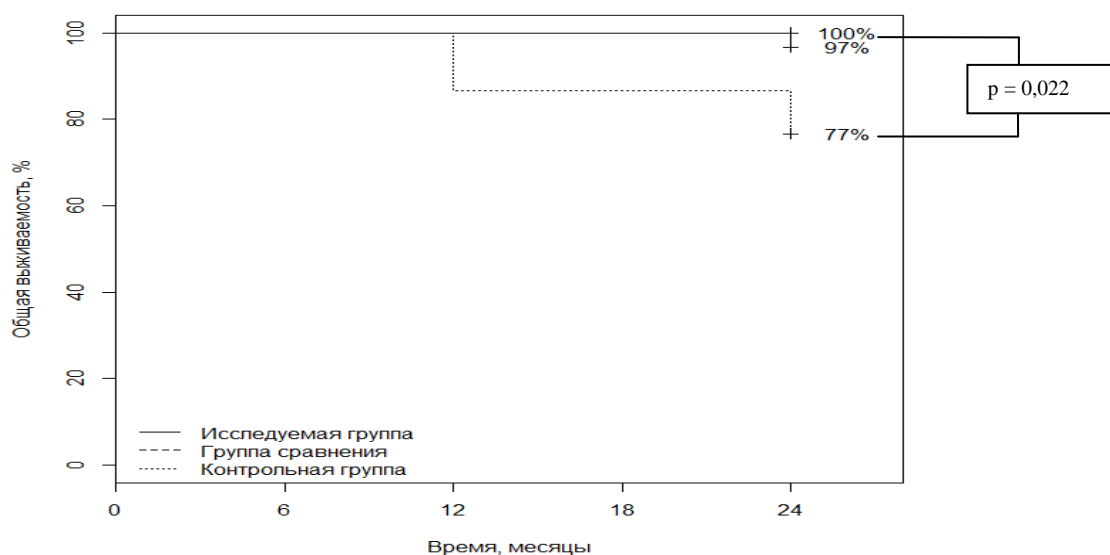


Рисунок 9 – Показатели двухлетней общей выживаемости больных раком гортани и гортаноглотки в группе комбинированного лечения

Таким образом, несмотря на наличие рецидива и метастазов в группе комбинированного лечения с применением локальной гипертермии, полученные результаты позволяют высказаться в пользу предоперационного курса термолучевой терапии, позволяющего снизить частоту местных рецидивов до 4% по сравнению с группой контроля – 37% и достоверно увеличить показатели двухлетней безрецидивной и общей выживаемости $96 \pm 4,08$ и 100% против $63,33 \pm 13,89$ и $76,67 \pm 10,07\%$ ($p = 0,002$; $p = 0,022$).

ВЫВОДЫ

1. Разработана и клинически апробирована методика термолучевой терапии в лучевом и комбинированном лечении рака гортани и гортаноглотки, позволяющая улучшить непосредственные результаты лечения, не увеличивая лучевой нагрузки на организм больного.
2. При проведении радикального и предоперационного курсов термолучевой терапии частота местных лучевых реакций I–II степени выраженности по шкале RTOG/EORTC (1995 г.) не превышала 37 и 28% и не оказывала негативного влияния на проведение дальнейших этапов лечения.
3. Частота послеоперационных осложнений была одинаковой (20%) в группах исследования и сравнения, в контроле – 23%. Различия статистически не значимы ($p > 0,05$).
4. Выраженность терапевтического патоморфоза опухоли преобладала в группе комбинированного лечения с термолучевой терапией и составила 48% – III и 36% – IV степени, что было статистически значимо по сравнению с группами сравнения и контроля ($p < 0,05$).
5. Применение радикального курса термолучевой терапии достоверно снижает частоту местных рецидивов (3%), по сравнению с группами сравнения и контроля – 20% и 27% и увеличивает показатели двухлетней безрецидивной выживаемости – $96,55 \pm 3,51\%$ против групп сравнения и контроля: $80 \pm 9,13$ и $73,33 \pm 11,01\%$, соответственно ($p < 0,05$). По показателям двухлетней общей выживаемости отмечена положительная тенденция к увеличению в группе исследования (100%) против $96,67 \pm 3,51\%$ в группах сравнения и контроля ($p > 0,05$).
6. Комбинированное лечение в сочетании с локальной гипертермией снижает частоту местных рецидивов до 4% по сравнению с группой контроля 37% и достоверно увеличивает показатели двухлетней безрецидивной и общей выживаемости $96 \pm 4,08$ и 100% против $63,33 \pm 13,89$ и $76,67 \pm 10,07\%$ ($p = 0,002$; $p = 0,022$).

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Проведение радикального курса дистанционной лучевой терапии с использованием локальной гипертермии в качестве радиосенсибилизатора может быть рекомендовано для лечения больных раком гортани и гортаноглотки $T_{1-3}N_0M_0$.
2. Проведение предоперационной дистанционной лучевой терапии в суммарной дозе 40 Гр на фоне локальной гипертермии показано в качестве первого этапа комбинированного лечения у больных $T_{2-3}N_{0-1}M_0$.

3. Пациентам с выраженным опухолевым стенозом гортани показано выполнение превентивной трахеостомии, что не препятствует в последующем проведению локальной гипертермии.

Список работ, опубликованных по теме диссертации

1. Спивакова И.О. Локальная гипертермия в лечении больных раком гортани и гортаноглотки [Текст] / И.О. Спивакова, О.В. Грибова, Д.Е. Кульбакин // **Материалы Всероссийской конференции молодых ученых-онкологов, посвященной памяти академика РАМН Н.В. Васильева, «Актуальные вопросы экспериментальной и клинической онкологии».** Сибирский онкологический журнал. – 2014. – Приложение 1. – С. 113.
2. **Спивакова И.О. Локальная гипертермия в комбинированном лечении рака гортани и гортаноглотки [Текст] / Е.Л. Чойнзонов, Ж.А. Старцева, М.Р. Мухамедов, И.О. Спивакова, О.В. Черемисина, О.В. Грибова, Д.Е. Кульбакин, П.В. Суркова // Сибирский онкологический журнал. – 2014. – № 5 – С. 5–9.**
3. Спивакова И.О. Органосохраняющие операции с применением имплантатов из никелида титана у больных раком гортани [Текст] / М.Р. Мухамедов, Д.Е. Кульбакин, Е.Л. Чойнзонов, И.Г. Фролова, Н.В. Васильев, О.В. Черемисина, И.О. Спивакова // **Материалы конференции «Материалы и имплантаты с памятью формы в медицине»:** Сборник трудов конференции. Томск. – 2014. – С. 293 – 298.
4. Спивакова И.О. Эффективность применения лучевой терапии на фоне локальной гипертермии в лечении рака гортани и гортаноглотки [Текст] / Е.Л. Чойнзонов, И.О. Спивакова, М.Р. Мухамедов, Ж.А. Старцева, О.В. Черемисина, И.Г. Фролова, Д.Е. Кульбакин, П.В. Суркова // **Опухоли головы и шеи. – 2015. – № 2. – С. 8–13.**
5. **Спивакова И.О. Комбинированное лечение местнораспространенного рака гортани и гортаноглотки с применением локальной гипертермии [Текст] / Е.Л. Чойнзонов, М.Р. Мухамедов, Ж.А. Старцева, И.О. Спивакова, О.В. Черемисина, Н.В. Васильев, О.В. Грибова // Сибирский онкологический журнал. – 2015. – № 6 – С. 13–18.**
6. **Спивакова И.О. Термолучевая терапия в комбинированном лечении местнораспространенного рака гортани и гортаноглотки [Текст] / И.О. Спивакова, Е.Л. Чойнзонов, М.Р. Мухамедов, Ж.А.**

**Старцева, Н.В. Васильев, О.В. Грибова // Радиация и риск. – 2015.
– Т. 24, № 4. – С. 74–86.**

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

ВЛС – видеоларингоскопия
Гр – Грей
ДЛТ – дистанционная лучевая терапия
РОД – разовая очаговая доза
СКТ – спиральная компьютерная томография
СОД – суммарная очаговая доза
ТЛТ – термолучевая терапия
УЗИ – ультразвуковое исследование