

Российский
онкологический научный
центр им. Н.Н. Блохина
РАМН, Москва

ЛЕЧЕБНАЯ ТАКТИКА ПРИ РАКЕ ГОРТАНОГЛОТКИ

В.П. Бойков, И.А. Гладиллина, Д.Ю. Павлюк, И.Г. Струков

Рак гортаноглотки – наиболее тяжелая и прогностически неблагоприятная форма рака, для которой характерны неспецифичность ранних клинических проявлений, сложность анатомо-топографического строения, распространенность поражения, высокая частота регионарного метастазирования, низкая эффективность применяемых методов лечения, калечащий характер комбинированных и расширенно-комбинированных операций.

Вопросам клиники, диагностики и лечения больных раком гортаноглотки посвящено немало отечественной и зарубежной литературы. Это наиболее тяжелая и прогностически неблагоприятная форма рака, для которой характерны неспецифичность ранних клинических проявлений, сложность анатомо-топографического строения, распространенность поражения, высокая частота регионарного метастазирования, низкая эффективность применяемых методов лечения, калечащий характер комбинированных и расширенно-комбинированных операций.

Общепринят комбинированный метод лечения больных раком гортаноглотки, при котором 5-летняя выживаемость не превышает 30% [8, 9, 15]. Нерешенными остаются вопросы последовательности этапов лучевого и хирургического компонентов комбинированного метода, эффективность хирургического метода лечения, эффективность превентивных мероприятий на зонах регионарного метастазирования, возможные пути улучшения отдаленных результатов лечения с учетом индивидуальных особенностей больных.

Рандомизированные исследования, проведенные Y. Cachin [11, 12], C. Vandenbergue и соавт. [16], W. Driscoll и соавт. [13], склонили большинство исследователей к выбору комбинированного метода лечения с выполнением операции на первом этапе, что позволило добиться выживаемости в 56% наблюдений. Тем не менее, во многих отечественных и зарубежных клиниках применяется комбинированный метод с предоперационной лучевой терапией. С онкологических позиций такая методика лечения более приемлема, так как операция после лучевой терапии выполняется в более абластичных условиях.

Нередко анамнез бывает отягощен серьезными сопутствующими заболеваниями, которые встречаются преимущественно у пациентов старше 60 лет и обусловлены возрастными изменениями дыхательной, сердечно-сосудистой систем (эмфизема легких, пневмосклероз, кардиосклероз). При обследовании у больных выявляют функциональные изменения дыхательной (в 75% случаев), сердечно-сосудистой систем (в 68% случаев), воспалительные явления, вызванные различной патогенной флорой (в 58% случаев) [6]. Обострение сопутствующих заболеваний может возникать как в процессе операции, так и в послеоперационном периоде. Таким больным показано проведение соответствующей предоперационной подготовки, направленной на предупреждение общих осложнений [5].

Для распространенного рака гортаноглотки характерен высокий риск регионарного метастазирования. Однако правомочность и эффективность превентивных мероприятий на зонах регионарного метастазирования у этой группы больных в литературе не обсуждается. В последние годы появился ряд работ, посвященных проблеме прогнозирования регионарных метастазов и направленных на отбор больных с высокой вероятностью регионарного метастазирования с проведением им профилактических мероприятий [2, 3, 7]. Это перспективное направление позволяет выявлять регионарные метастазы на доклиническом уровне. Однако при раке гортаноглотки эта проблема не изучена.

Поиск путей улучшения отдаленных результатов лечения, а также стремление избежать калечащей операции привели к применению комбинированной химиотерапии и ее сочетания с лучевым методом. Возможности химиолучевого метода лечения не изучены.

Нами обобщены 5-летние результаты лечения 198 больных раком гортаноглотки, среди них было 190 мужчин и 8 женщин (соотношение 25:1). Абсолютное большинство пациентов были старше 40 лет.

В результате комплексного обследования больных раком гортаноглотки установлена распространённость поражения, которая, согласно международной классификации злокачественных опухолей определена как T2N0–3M0 в 14, T3N0–3M0 в 99, T4N0–3M0 в 85 наблюдениях (таблица). Абсолютное большинство пациентов (98,5%) поступили на лечение с распространёнными поражениями. Среди них метастазы в регионарные лимфатические узлы шеи обнаружены в половине наблюдений (52%), что свидетельствует о высокой агрессивности опухолей этой локализации. Кроме того, в половине наблюдений (62,1%) размеры метастазов были более 3 см.

Основной локализацией опухолей были стенки гуршевидного синуса – 170 (85,9%) наблюдений. Значительно реже встречались поражения заперстневидной области – 24 (12,1%) и крайне редко – задней стенки гортаноглотки – 4 (2%) наблюдения.

По гистологическому строению больные раком гортаноглотки распределились следующим образом: плоскоклеточный ороговевающий рак – у 101 (51%), плоскоклеточный неороговевающий рак – у 59 (29,7%), недифференцированный рак – у 14 (7,1%), рак без указания дифференцировки – у 24 (12,1%).

Комбинированный метод лечения с различной последовательностью хирургического и лучевого этапов проведен 93 больным раком гортаноглотки. Предоперационную дистанционную гамма-терапию на первичный очаг и зоны регионарного метастазирования в суммарной очаговой дозе 40–45 Гр провели 32 больным. Через 3–4 нед после стихания лучевой реакции выполняли радикальную операцию на первичном очаге, а при наличии регионарных метастазов – одновременно операцию на шее (комбинированная или расширенно-комбинированная операция). Послеоперационная дистанционная гамма-терапия на зоны регионарного метастазирования проведена в суммарной очаговой дозе 45–50 Гр 61 больному через 3–4 нед после операции на первичном очаге (при показаниях и на шее) при условии заживления раны. Лучевую терапию проводили с переднего фигурного поля, включая в зону облучения всю шею, а также верхнее грудостение.

Анализ результатов лечения показал, что 5-летняя выживаемость для двух групп больных составляет 59,4±11,3% при предоперационной и 68,8±5,9% при послеоперационной лучевой терапии. Разница в выживаемости статистически незначима ($p>0,05$). Однако срав-

нивать эти две группы больных нельзя без учета распространенности метастатического процесса.

Комбинированный метод лечения с предоперационной лучевой терапией у пациентов раком гортаноглотки T3–4N0–1M0 позволяет добиться 5-летней выживаемости в 76,2±9,3%, а при выполнении операции на первом этапе комбинированного метода – в 81±6,1% случаев. Разница в выживаемости между группами статистически незначима ($p>0,05$). Сравнительно редко после лечения возникали регионарные метастазы в срок до 1,5 лет – 9,5% и 7,1%.

При распространённом метастатическом поражении N2–3 5-летняя выживаемость в сравниваемых группах лечения составила 27,3±13,4% и 42,1±11,3% (разница статистически незначима, $p>0,05$). Частота регионарных метастазов на контралатеральной стороне шеи – 81,8% и 47,4%. У каждого второго больного метастазы сочетались с рецидивом заболевания и отдалёнными метастазами.

Полученные результаты показывают, что ни один из вариантов сочетания радикальной операции и лучевой терапии не имеет преимуществ. Комбинированный метод лечения должен иметь индивидуальные показания. При отказе больного от операции на первых этапах лечения должна проводиться лучевая терапия. Недостаточная эффективность проводимого консервативного лечения позволяет более аргументированно убеждать больного в бесперспективности продолжения лечения и необходимости выполнять радикальную операцию. В эту группу необходимо включать пациентов с тяжелыми сопутствующими заболеваниями, требующими коррекции функциональных нарушений в течение продолжительного времени. Чтобы не терять темп специального лечения, возможно параллельно с лучевой терапией проводить предоперационную терапевтическую подготовку больного.

При согласии больного на операцию выполняется радикальная операция на первом этапе комбинированного лечения. Учитывая высокую частоту опухолевого поражения регионарных лимфатических узлов шеи и при отсутствии увеличенных лимфатических узлов шеи до начала лечения, целесообразно выполнение расширенной операции в объеме радикальной операции на первичном очаге и превентивном иссечении клетчатки шеи на стороне наибольшего поражения гортаноглотки. Эта рекомендация обусловлена высокой (41,7%) частотой обнаружения метастазов в удаленной клетчатке шеи.

Распределение больных раком гортаноглотки по распространённости поражения

Распространённость первичной опухоли (T)	Распространённость метастатического процесса (N)				Итого
	N0	N1	N2	N3	
T2	4	4	1	5	14
T3	49	21	12	17	99
T4	42	14	9	20	85
Всего	95	39	22	42	198
%	48	19,7	11,1	21,2	100

Хирургический метод лечения использован в 38 наблюдениях, причем в 27 случаях – вынужденно, так как проведение планировавшегося elective облучения регионарных зон оказалось невозможным из-за послеоперационного нагноения раны или обострения сопутствующих заболеваний. С учётом общего числа больных, которым планировалось комбинированное лечение с выполнением операции на первом этапе, план не реализован в 31,8% случаев, т.е. в каждом третьем наблюдении провести намеченное лечение не удалось, что характеризует метод «операция + лучевая терапия» как не самый удачный и требующий четких показаний.

В результате проведенного хирургического метода лечения получены следующие результаты. Общая выживаемость в группе составила 26,3%, что в 2 раза ниже, чем при комбинированном методе лечения. Эти сведения позволяют настаивать на необходимости проведения лучевого компонента лечения. Выжили только 10 больных раком гортаноглотки, из которых у 8 была проведена превентивная операция на зонах регионарного метастазирования. Среди них 4 пациента имели распространенность поражения T3N0M0 и 4 пациента – T4N0M0. У последних четырех больных в удаленной клетчатке шеи обнаружены метастазы и распространенность поражения у них изменена на pT4N1M0. Выжили также 2 пациента с распространенностью поражения T3N1M0.

Остальные больные (28 наблюдений) погибли, несмотря на радикальный характер выполненных операций. Основной причиной гибели были регионарные метастазы – в 55,3% (преимущественно на контралатеральной стороне шеи), рецидивы – в 21,1%, отдаленные метастазы – в 26,3% случаев.

Таким образом, результаты хирургического метода лечения могут быть расценены как неудовлетворительные. Необходимость проведения лучевого этапа при планировании комбинированного метода лечения, а также высокая частота местных послеоперационных осложнений, позволяют нам рекомендовать предоперационную лучевую терапию у пациентов с уже реализованными регионарными метастазами, которые имеют распространенность N2–3.

Превентивные мероприятия на зонах регионарного метастазирования проведены 63 пациентам без клинически определяемых увеличенных лимфатических узлов шеи. Elective облучение выполнено в 19 случаях при T3–4N0M0. В течение 1,5 лет после операции отсроченная реализация метастазов наступила в 4 случаях, а в 5 случаях метастазы реализовались одновременно с рецидивом (всего 47,4%). Все пациенты с регионарными метастазами и рецидивами погибли.

Остальным 44 больным раком гортаноглотки выполнено **превентивное иссечение клетчатки шеи** на стороне наибольшего поражения. Среди них 8 пациентам с распространенностью поражения T3–4N0M0 послеоперационная лучевая терапия не проводилась. В остальных 36 случаях проведено комбинированное лечение на зонах регионарного метастазирования: превен-

тивное иссечение клетчатки шеи на стороне наибольшего поражения гортаноглотки сопровождалось дистанционной гамма-терапией на регионарные зоны шеи с двух сторон через 3–4 нед после операции в суммарной очаговой дозе 45–50 Гр. Следует подчеркнуть, что в 19 случаях (43,2%) в удаленной клетчатке шеи морфологом обнаружено опухолевое поражение лимфатических узлов (метастазы). Это высокий показатель обнаружения регионарных метастазов у оперированных больных раком гортаноглотки.

Необходимо отметить, что эти цифры не отличаются от частоты обнаружения отсроченных регионарных метастазов и рецидивов у пациентов, получивших только elective облучение регионарных зон (42,1%). Полученные результаты подчеркивают высокую эффективность превентивных операций на зонах регионарного метастазирования и позволяют утверждать целесообразность выполнения расширенных операций у больных раком гортаноглотки T3–4N0M0.

Химиолучевой метод лечения применен у 67 больных раком гортаноглотки с распространенностью поражения T2N0–1M0 (10 больных), T3N0–1M0 (38 больных), T4N0–3M0 (19 больных). У большинства пациентов до начала лечения выявлены метастазы рака в лимфатических узлы шеи (68,6%).

Всем больным проведены 2–3 курса комбинированной химиотерапии по трем схемам: PF, PFB и CPFБ.

В схему **PF** включалось внутривенное введение препарата цисплатин – 100 мг/м² в 1-й день введения на фоне гипергидратации. Введение 5-фторурацила осуществляли в дозе 800–1000 мг/м² в 1–5-й дни в виде 6-часовых инфузий.

При использовании схемы **PFB** пациентам, кроме цисплатина, 5-фторурацила в указанных выше дозах, вводили в 1–3-й дни блеомицетин (блеоцин) по 5–7,5 мг/м².

Схема **CPFБ** включала, кроме цисплатина в дозе до 30 мг/м² в 1-й день курса, внутривенное введение карбоплатина (параплатина) в дозе до 120 мг/м².

Оценку результатов неoadьювантной химиотерапии у пациентов раком гортаноглотки проводили после окончания каждого курса по предложенной методике. Она выполнялась в соответствии с рекомендациями ВОЗ по стандартизации результатов лечения онкологических больных.

Непосредственные результаты химиотерапии показали, что полной регрессии опухоли, а также прогрессирования заболевания не было зафиксировано ни в одном наблюдении. Уменьшение опухоли менее 50% отмечено в 64,2% случаев, причем ни одна из схем химиотерапии не имела преимуществ. В то же время уменьшение опухоли более 50% в 35,8% случаев показывает высокую эффективность комбинации данных препаратов. Создавалось впечатление о преимущественной регрессии опухоли после первого курса комбинированной химиотерапии и о меньшей эффективности последующих курсов лечения. Достоверно эффективно уменьшалась первичная опухоль по сравнению с регионарными метастазами.

Оценка токсического действия химиотерапии выполнялась в соответствии с рекомендациями ВОЗ по оценке острых и подострых побочных и токсических проявлений лечения [1]. В соответствии с классификацией выделены 5 степеней интенсивности побочного действия противоопухолевых препаратов.

В процессе проведения комбинированной химиотерапии у больных раком гортаноглотки отмечены побочные проявления II степени, потребовавшие коррекции: лейкопения – в 37,3%, тромбоцитопения – в 34,3%, нефротоксичность – в 16,4% наблюдений. Реже встречались диарея (4,5%), стоматит (4,5%), повышение температуры до 38°C (7,5%).

В ряде наблюдений возникли осложнения, потребовавшие активного симптоматического лечения и отсрочки лечения (III степень). Наиболее часто отмечен гипертонический криз (10,4%), флебит периферических вен к концу лечебного курса (8,9%), почечная и печеночная недостаточность (6%). Побочных явлений химиопрепаратов IV степени мы не наблюдали. Все побочные проявления и осложнения не являлись причиной для прекращения лечения, но дозы вводимых препаратов уменьшены. Лечение побочных явлений и осложнений проводилось по общепринятым методикам.

Через 7–10 дней после проведения 2–3 курсов комбинированной химиотерапии больным проводили дистанционную гамма-терапию по расщепленной программе и доводили лечение на большой опухолевый узел до 46 Гр и на малый – до 66–72 Гр. Во всех случаях на начальном этапе проводили моделирование (симуляцию) для определения рентгенологически точного анатомического соответствия полей облучения и целевого объема облучения [10, 14].

Облучение проводили с двух боковых противоположных полей, захватывающих первичный очаг опухоли и лимфатические узлы верхней и средней трети шеи, включая заднешейные и подбородочные лимфатические узлы. Размеры полей соответствовали планируемому объему облучения, который зависел от распространенности опухоли и от наличия метастазов в лимфатических узлах.

Для облучения лимфатических узлов нижней трети шеи и надключичной области применялось переднее шейно-надключичное поле с точкой расчёта на глубине 3 см. Эффект лечения на каждом этапе оценивали по результатам комплексного обследования. Для окончательной оценки результатов химиолучевого метода комплексное обследование пациентов повторяли через 2 мес после окончания лечебных мероприятий.

При планировании лучевой терапии предпочтительно использовать режим гиперфракционированного облучения, когда суточная доза делится на 2 фракции по 1,1–1,2 Гр. Гиперфракционированное облучение позволяет в пределах толерантности нормальных тканей привести к опухоли суммарную очаговую дозу на 15 Гр больше, чем при стандартной лучевой терапии и улучшить тем самым непосредственные и отдаленные результаты лечения.

В результате химиолучевого метода лечения выжили 29 пациентов из 67 (43,2%). Трехлетняя выживаемость зависела от распространенности метастатического процесса. В группе больных с клинически не увеличенными лимфатическими узлами выздоровели 11 пациентов из 21 (52,4%). Более низкие результаты были получены при наличии метастазов на шее, размеры которых не превышали 3 см (46,1%). При регионарных метастазах размером более 6 см выживаемость отмечена только в 23,1% случаев. Необходимо обратить внимание на частоту остаточных опухолей, которые выявлены в результате комплексного обследования пациентов через 2 мес после окончания лечения – 28 наблюдений (41,8%). Это очень высокая цифра, говорящая о недостаточной эффективности используемой методики лечения, а также неправильной оценке результатов лечения на разных этапах метода. По-видимому, только полная регрессия опухоли после проведения 2–3 курсов химиотерапии и последующей дистанционной гамма-терапии в суммарной очаговой дозе 40–45 Гр может служить основанием для продолжения лучевой терапии в полной лечебной дозе. Информация о наличии регионарных метастазов рака должна трактоваться в пользу хирургического вмешательства.

Литература

1. Блохина Н.Г., Переводчикова Н.И. Лекарственные методы лечения в современной онкологии. Целенаправленный поиск новых противораковых и противовирусных препаратов. – Рига. – 1978. – С. 7–18.
2. Бойков В.П. Рак гортани (клинико-морфологические особенности, эффективность лечения и индивидуальный прогноз): Дис. ...д-ра. мед. наук. – М., 1989.
3. Браверманн Э.М., Демидов В.П., Киселева Н.Е. и др. О возможности применения математических методов для прогнозирования регионарных метастазов рака гортани // Журн. ушн., носов. и горловых болезней. – 1981. – № 1. – С. 1–5.
4. Гамбург Ю.Л. Рак гортаноглотки и шейного отдела пищевода. – М.: Медицина, 1974.
5. Голосков Н.П. Динамика мозгового кровообращения при хирургическом лечении параганглиом шеи // Вопр. онкол. – 1992. – Т.38, № 1. – С. 26–33.
6. Огольцова Е. С. Особенности радикальных операций при раке гортани, анализ осложнений и разработка мер профилактики: Дис. ...д-ра. мед. наук. – М., 1978.
7. Ольшанский В. О. Диагностическая информация о раке гортани и ее использование для планирования комбинированного и лучевого лечения (распознавание опухоли, уточнение степени её распространения, определение её радиочувствительности, планирование лечения, критерии излеченности): Дис. ...д-ра. мед. наук. – М., 1977.

8. Пачес АИ. Опухоли головы и шеи. – М., 1997. – С. 46–378.
9. Погосов В. С., Насыров В. А. Хирургическое лечение больных с обширными раковыми опухолями задней стенки рото- и гортаноглотки // Журн. ушн., носов. и горловых болезней. – 1981. – № 1. – С. 30–32.
10. Bratengeier K., Pfreundner L., Flentje M. Radiation techniques for head and neck tumors // Radiather. Oncol. – 2000. – Vol.56, N.7. – P. 20–220.
11. Cachin Y. Eltratamiento de las adenopatias cervicales Betastasticas de los carcinomas de las vias aerodigestivas superiores // Bol. J. trab. soc. argent. ciz. – 1974. – Vol. 35, № 19. – P. 405–416.
12. Cachin Y. Indications therapeutiquea et resultata du traitement des careers de L'hypopharynx // La vie Medicals en Canada Francais. – 1980. – Vol.4.
13. Driscoll W.G., Nagarsky M.J., Cantrell R.W., Johns M.E. Carcinoma of the pyriform sinus: Analysis of 102 cases // Laryngoscope. – 1983. – Vol.93, № 5. – P. 556–560.
14. Gregoire V., Coche E., Cosnard G. et al. Selection and delineation of lymph node target volumes in head and neck conformal radiotherapy. Proposal for standardizing terminology and procedure based on the surgical experience // Radiather. Oncol. – 2000. – Vol.56, N.7. – P. 135–150.
15. Methot F., Gelinat M. Cancer de l' hypopharynx, resultats chez les patients traites a l'hopital Notre –Dame de 1970 a 1977. // Union med. car. – 1981. – Vol.110, №1. – P.55–60.
16. Vandenbrouck C., Sancho H., Lefur R. et al. Results of a randomized clinical trial of preoperative irradiation versus postoperative in treatment of tumors of the hypopharynx // Cancer. – 1977. – Vol. 39, № 4. – P. 1445–1949.

Поступила в редакцию 16.02.2003 г.