

**УДК 616 – 006.04 – 08**

**Сучасний ефективний метод лікування хворих на рак  
ларингофарингіальної зони**

к.мед.н. Жукова Т.О., к.мед.н. Васько Л.М., д.мед.н., проф. Баштан В.П.

Вищий державний навчальний заклад України «Українська медична  
стоматологічна академія», м. Полтава, Україна

к.мед.н. Жукова Тетяна Олександрівна – м. Полтава, вул. Володарського, 7а,  
099-47-444-06, zctym2012@gmail.com.

**Реферат**

Отримано підвищення ефективності лікування хворих на ПРГ та ПРГГ шляхом симультантної радіохіміотерапії з використанням мультифракціонування дози. Даючи відповідь на поставлені запитання стало очевидним, що 17 (68 %) хворих на ПРГ та ПРГГ (T2-3N0M0) можуть лікуватися консервативно, уникнувши інвалідизуючого оперативного втручання. Поєднання мультифракційної променевої терапії та хіміотерапії може бути самостійним методом лікування ПРГ та ПРГГ при II та III стадіях захворювання, що приводить до значно менших порушень основних показників гомеостазу ніж при застосуванні класичних методик лікування. Без рецидивний період виживання у пацієнтів, що отримали розроблений нами метод хіміопроменевої терапії був достовірно тривалішим ( $36 \pm 6$  міс.) в порівнянні з порівнянні з пацієнтами, що лікувались за традиційними методиками ( $24 \pm 4$  міс.).

**Ключові слова:** рак, гортань, гортаноглотка, комплексне і комбіноване лікування.

**Abstract**

An efficiency of treatment of squamous cell carcinoma of the larynx and squamous cell carcinoma laryngopharynx simultaneous radiochemotherapy by using multi fraction dose. In response to questions, it became apparent that 17 (68%) patients of squamous cell carcinoma of the larynx and squamous cell carcinoma laryngopharynx (T2-3N0M0) can be treated conservatively, avoiding

disabling surgery. Multi fraction combination of radiation therapy and chemotherapy may be an independent method of treatment of squamous cell carcinoma of the larynx and squamous cell carcinoma laryngopharynx during the second and third stages of the disease, leading to much lower key indicators homeostasis disorders than with classical methods of treatment. No recurrent survival period in patients who have received we have developed a method chemoradiotherapy was significantly longer ( $36 \pm 6$  months.) Compared with patients treated by traditional methods ( $24 \pm 4$  months.).

**Keywords:** cancer, larynx, laryngopharynx, complex and combined treatment

**Вступ.** Сучасні літературні джерела звітують про високий відсоток пухлин ЛОР органів. По відношенню до всіх новоутворень 5–6 % припадає на рак гортані (РГ) та рак гортаноглотки (РГГ) [2; 4]. За даними Національного канцер-реєстру загальне п'ятирічне виживання з цією патологією у світі, не перевищує 50%. Загальна та безрецидивна виживаність для пацієнтів із захворюваннями III – IV ст. становить відповідно 27 та 11 місяців. В Україні захворюваність на РГ та РГГ становить 5,6 на 100 тис. населення, смертність при РГ та РГГ складає 3,2 на 100 тис. населення. В 60 – 70 % злоякісного пухлинного ураження при РГ і РГГ діагностується тільки на III і IV стадіях захворювання, а частота діагностичних помилок сягає 45 %. З метою покращення віддалених результатів рекомендуються різні варіанти лікування, в тому числі поєднання променевої терапії (ПТ) з хіміотерапією (ХТ), до того ж відзначаються і часті ускладнення – до 57 % [1; 2; 5]. Дискутабельним залишається питання щодо послідовності проведення ПТ і ХТ, а також ефективності різних схем хіміотерапії [2; 3].

Метою нашого дослідження став пошук покращення результатів лікування хворих на РГ та РГГ за допомогою вибору індивідуально обґрунтованих лікувальних заходів.

**Матеріал та методи дослідження.** Дослідження отримане на аналізі результатів комплексного обстеження, лікування і подальшого

спостереження 108 хворих на плоскоклітинний рак гортані (ПРГ) та плоскоклітинний рак гортаноглотки (ПРГГ) II-III стадій, які були проліковані у відділенні променевої терапії Полтавського обласного клінічного онкологічного диспансеру (ПОКОД) з 2008 року по 2014 рік. Всі хворі сліпим методом були розподілені на дві групи, в залежності від схем лікування. I групу (n=56) склали хворі, які отримали ДГТ, як самостійний метод. Крім того, хворі I групи були розподілені ще на 2 підгрупи. *1 підгрупа* – 31 хворий на ПРГ та ПРГГ II-III ст. (порівняння) – опромінення проводили за класичною методикою у статичному режимі, а саме: СВД 65-70 Гр (106-115,5 од. ЧДФ відповідно) на пухлину та регіонарні лімфатичні вузли за 35-37 фракцій РВД 2,6 Гр. На 1-му етапі лікування СВД становить 40 Гр, далі перерва на 2-3 тижні для згасання променевих реакцій. Якщо після 1-го етапу регрес пухлини перевищує 40-50%, то лікування продовжували 2-м етапом опромінення до СВД 65-70 Гр (106-115,5 од. ЧДФ відповідно). В інших випадках вирішувалось питання про подальше хірургічне лікування. *2 підгрупа* – 25 хворих на ПРГ та ПРГГ II-III ст. (досліджувана) – опромінення у статичному режимі СВД 65-70 Гр (106-115,5 од. ЧДФ відповідно) на пухлину та регіонарні лімфатичні вузли за 35-37 фракцій у режимі мультифракціонування денної дози 2,6 Гр (1,3 Гр + 1,3 Гр) з перервою між фракціями 6 годин у режимі розщепленого курсу 2-ма етапами. На 1-му етапі лікування СВД становить 40 Гр, далі робили перерву на 2-3 тижні для згасання променевих реакцій. Якщо після 1-го етапу регрес пухлини перевищує 40-50%, то лікування продовжували 2-м етапом опромінення до СВД 65-70 Гр (106-115,5 од. ЧДФ відповідно). В інших випадках вирішувалось питання про подальше хірургічне лікування. II група (n = 52) - пацієнти, яким проводили ХПТ. Хворих цієї групи було також розподілено на 2 підгрупи. *1 підгрупа* – 27 хворих на ПРГ та ПРГГ II-III ст. (досліджувана): 2 цикли ПХТ з інтервалом у 3 тижні у метрономному режимі: 5-ФУ по 1000 мг/м<sup>2</sup> в/в крап. з 1-4 день, цисплатин по 40 мг/м<sup>2</sup> в/в крап. у 1, 8, 15 день. Після 3-тижневої перерви проводили опромінення

класичним фракціюванням у статичному режимі 2-ма етапами, а саме: до СВД 65-70 Гр (106-115,5 од. ЧДФ відповідно) на пухлину РВД по 2,6 Гр 5 разів на тиждень. На 1-му етапі лікування СВД становить 40 Гр, далі роблять перерву на 3 тижні для згасання променевої реакції. Якщо після 1-го етапу регрес пухлини перевищував 40-50%, то лікування продовжували. В інших випадках вирішувалось питання про подальше хірургічне лікування. 2 підгрупа – 25 хворих на РГ та РГГ II-III ст. (досліджувана), в яких проводили ПХТ у метрорномному режимі: цисплатин, 5-ФУ (2-ма повторними циклами з інтервалом у 3 тижні, як і в I підгрупі). За 3 тижні перерви проводили опромінення у статичному режимі з мультифракціюванням денної дози у 2 етапи. На 1-му етапі ПТ проводили третій цикл ПХТ (аналогічно двом першим) паралельно з опроміненням з мультифракціюванням денної дози 2,6 Гр (1,3 Гр + 1,3 Гр) з перервою між фракціями у 6 години до СВД 41-42 Гр 5 р/тижд. Після 3-тижневої перерви (згасання променевої реакції) та оцінки стану хворого проводили 2-й етап ДГТ у режимі мультифракціювання денної дози: СВД 32-33 Гр, разова доза 2,6 Гр (1,3 Гр + 1,3 Гр) з перервою між фракціями у 6 годин 5 р/тижд. Повну дозу отримано хворими за 2 етапи СВД 65-70 Гр (106-115,5 од. ЧДФ відповідно). Якщо після 1-го етапу регрес пухлини не відмічено, то вирішувалось питання про подальше хірургічне лікування.

При аналізі досліджуваних груп за статтю виявлено, що чоловіків було 95 (87,96%), жінок – 13 (12,04%), у I та II групах відповідно чоловіків було 49 (87,50 %) і 46 (88,50 %), а жінок – 7 (12,50%) і 6 (11,54%). Таким чином, не відзначено відмінності за статтю та віком у групах порівняння.

Аналіз досліджуваних груп за стадією захворювання показав, що хворих з діагнозом ПРГ T<sub>2</sub>NxM<sub>0</sub> (II ст.) було всього 39 (36,11%), з них 25 (44,65%) – у I групі та 14 (26,92%) – у II групі. З діагнозом ПРГ T<sub>3</sub>NxM<sub>0</sub> (III ст.) було 28 (25,92%) хворих, де 11 (19,65%) і 17 (32,69%) у I та II групах відповідно. З T<sub>3</sub>N<sub>1</sub>M<sub>0</sub> (III ст.) було пацієнтів всього 11 (10,19%): у I групі – 3 (5,35%), у II – 8 (15,39%).

Хворих з діагнозом ПРГГ  $T_2N_xM_0$  (II ст.) було всього 8 (7,40%): в I та II групах 6 (10,71%) і 2 (3,85%) відповідно. Зі стадією  $T_3N_xM_0$  (III ст.) було всього 11 (10,19%) хворих, де в I групі – 7 (12,5%), а в II групі – 4 (7,69%). Із стадією  $T_3N_1M_0$  (III ст.) всього було 11 (10,19%), з них I група склала 4 (7,14%), а II – 7 (13,46%). З аналізу видно, що кількість пацієнтів з ПРГ та ПРГГ різнилась: 78 (72,22%) і 30 (27,78%) відповідно. Щодо розподілу за стадіями, то з II стадією хворих було 47 (43,52%), з III стадією – 61 (56,48%), що вірогідної різниці не склало.

За гістологічною будовою всі спостереження були наведені плоскоклітинними раками: зроговілий – 46 (82,14%) хворих у I групі, II група – 35 (67,31%) хворих та без зроговіння 10 (17,86%) хворих – I група, 17 (32,69) – II група. Аналіз розподілу пацієнтів не виявив вірогідної розбіжності у групах.

Аналіз за видом диференціювання пухлини показав, що більше половини обстежуваного матеріалу складають високодиференційовані пухлини (G1) – 66 (61,11%): I група – 30 (53,57%), II група – 36 (69,23%); середньодиференційовані пухлини – 25 (23,15%): I група – 12 (21,43%), II група – 13 (25,0%); низькодиференційовані пухлини – 17 (15,74%): I група – 14 (25,0%), II група – 3 (5,77%). У групах вірогідної розбіжності не простежено.

За формою росту ракова пухлина мала такі різновиди: екзофітну, ендофітну і змішану. Переважала змішана форма росту пухлини у 59 (54,63%) хворих: у I групі – 32 (57,14%), у II групі – 27 (51,93%). Наявність ендофітної форми росту відзначено у 31 (28,70%) хворого: I група – 14 (25,0), II група – 17 (32,69%). Екзофітну форму виявлено у 18 (16,67%) хворих (I група – 10 (17,86%), II група – 8 (15,38%) пацієнтів.

Тривалість захворювання до початку спеціального лікування у 16 хворих (14,81%) дорівнював 3 місяці I група – 11 (19,64%), II група – 5 (9,62%), у 42 (38,89%) хворих до початку лікування пройшло від 3 до 6 місяців (I група – 22 (39,23%), II група – 20 (38,46%), у решти 50 (46,30%)

хворих лікування розпочато після 6 місяців (І група – 23 (41,13%), ІІ група – 27 (51,92%). Згідно з отриманими даними у 92 (85,19%) випадках спеціалізоване лікування розпочато пізніше за 3 місяці після появи клінічних симптомів РГ або РГГ.

**Результати дослідження та їх обговорення.** Аналізуючи наведені дані, слід відзначити, що безпосередній ефект від ДГТ у підгрупах не відрізнявся. Цей показник загалом залежить від стадії процесу (Т). З'ясувалось, що при проведенні ДГТ, як самостійного методу, при стадії Т<sub>2</sub> ефект від лікування був вищим, ніж при Т<sub>3</sub>, тобто не залежить від способу підведення дози взагалі. Так, повну регресію при Т<sub>2</sub> виявлено у 4 (16,67%) випадках, а при Т<sub>3</sub> – у 5 (15,63%); часткову регресію при Т<sub>2</sub> – у 9 (37,50%), а при Т<sub>3</sub> – у 5 (15,63%). Однак, щодо стабілізації процесу, то при Т<sub>2</sub> цей показник був кращим – 10 (41,67%) випадків, проти Т<sub>3</sub> – 5 (15,63%). Результати прогресування взагалі відмінювались: при Т<sub>2</sub> це був 1 (4,16%) випадок, а при Т<sub>3</sub> – 17 (53,12%), що підтверджує значимість стадії для результату лікування.

Основним ефектом ДГТ, як самостійного методу лікування можна визнати повну регресію – 9 (16,07%) хворих, часткову регресію пухлини та стабілізацію ракового процесу, що відзначені у 14 (25,0%) та 15 (26,79%) хворих, відповідно. Проте, прогресування, що відмічене у 18 (32,14%) пацієнтів говорить про те, що самостійний курс ПТ, незалежно від способу підведення дози, недостатній для подолання ракового процесу.

Аналізуючи результати лікування різними методами відмічено, що в І групі повний регрес наявний лише у 9 (16,07%) пацієнтів, а у хворих ІІ групи повний регрес був у 2 рази частіше – 18 (34,61%) хворих ( $p < 0,05$ ). При порівнянні підгруп ІІ групи повна регресія в *1 підгрупі* склала 6 (22,22%) проти 12 (48,0%) – *2 підгрупи*, що також має позитивну відмінність у 50% на користь запропонованого нами методу.

Аналіз прогресування захворювання показав, що у І групі цей показник склав 18 (32,14%) випадків проти 11 (21,15%) – ІІ групи, що в 1,6 разів більш позитивно свідчить на користь тактики лікування, застосованої у ІІ групі.

При розгляді результатів *1 підгрупи* та *2 підгрупи* II групи цей показник склав 8 (29,63%) проти 3 (12,0%) відповідно, що стало відмінністю у 2,7 разів ( $p < 0,05$ ). Щодо часткової регресії та стабілізації між групами вірогідної різниці не було, але стабілізація у хворих II групи різнилась: *1 підгрупа* – 8 (29,63%) пацієнтів та *2 підгрупа* – 4 (16,0%) пацієнти відповідно.

Підводячи підсумки проведених досліджень, слід, перш за все, вказати на те, що результати лікування II групи пацієнтів, яким проводилось ХПТ, були значно кращими, ніж результати після традиційної ДГТ. Так, повна регресія пухлини в I групі була у 19,35% та 12,00% випадків проти 22,20% та 48,00% у II групі, а прогресування у I групі – 35,48% та 28,00% проти 29,63% та 12,00% – у II групі. При цьому, відзначались рівнозначні токсичні реакції на терапію. Аналізуючи результати показника виживаності, відзначено, що в *1 підгрупі* I групи вижило на 1-му році життя 17 (54,84%) хворих, проти 11 (44,00%) *2 підгрупи* I групи, при тому, що у II групі в обох підгрупах відзначено 100% виживаність. З цих хворих у *1 підгрупі* I групи виживаність без рецидиву на 1 році життя склала 11 (35,48%) випадків проти 8 (32,0%) – *2 підгрупи*. В той час, як серед хворих *1 підгрупи* II групи цей показник склав 17 (62,96%), проти 23 (92,00%) – *2 підгрупи* II групи, що вірогідно говорить на користь хіміопроменевого лікування. На 3-й рік спостереження у *1 підгрупі* I групи вижило 5 (16,13%) хворих, проти 6 (24,0%) – *2 підгрупи* відповідно. Безрецидивна виживаність серед цих хворих у *1 підгрупі* I групи склала 1 (3,23%) випадок проти 3 (12,0%) – у *2 підгрупі* I групи. Кращу картину відмічено при порівнянні результатів у II групі. Так, у *1 підгрупі* II групи 3-річна загальна виживаність склала 5 (18,52%) випадків проти 20 (80,0%) – *2 підгрупи*, що у 5 разів вище. При цьому, серед цих хворих у *2 підгрупі* II групи було 9 (36,0%) проти 3 (11,11%) без рецидиву *1 підгрупи*, що також у 2,25 разів краще і говорить на користь запропонованого методу лікування. Проведення ХПТ сприяє не тільки більш вираженій регресії пухлини у порівнянні з ДГТ традиційним підходом, а й збільшенню безрецидивної виживаності до 62,96% і 88,0% проти 35,48% і 32,0% на 1-му

році після лікування, на 2-му році – 25,93 % і 52,0% проти 22,58% і 28,0% при променевої терапії і 11,11% і 36,0% у групі з ХПТ проти 3,23% і 12,0% у групі з ПТ. Відповідно більш переконливий результат отримано при аналізі загального виживання хворих, які отримували ХПТ. Якщо після ДГТ традиційним способом загальна виживаність хворих у підгрупах склала на 1-му році 54,84% і 72,00%, то при ХПТ – 100%, а на 3-й рік у I групі загальна виживаність була 16,13% та 24,00%, у залежності від методики проведення ДГТ (традиційно або мультифракціюванням), то у II групі – 18,52% і 80,00% відповідно у підгрупах. Таким чином, лікування хворих хіміопроменевими методами мало кращий протипухлинний ефект, що відбивається як у термінах рецидивування, так і тривалості життя.

### **Висновки.**

1. Проведення ДГТ у пацієнтів з РГ та РГГ II та III ст. сприяє повній та частковій регресії у 16,07% та 25,00% відповідно. Показники 1-2-3 річної безрецидивної виживаності склала відповідно 32,14% – 25,00% – 7,14%.
2. Застосування неоад`ювантної ПХТ→ДГТ (1 підгрупа II групи) не збільшує частоту повних та часткових регресій проти групи порівняння (I група), але сприяє збільшенню 1-річної безрецидивної виживаності у 1,8 разів.
3. Симультантна радіохімотерапія (II група 2 підгрупа) ПХТ→ХПТ сприяє збільшенню частоти повних регресій у 2 рази, 1-річної безрецидивної виживаності – у 2,75 разів та 2-річної виживаності – у 1,85 разів.
4. До протоколів лікування хворих на РГ та РГГ рекомендовано наступну схему лікування: Індукційна ПХТ у метрономному режимі: цисплатин, 5-ФУ (двома повторними курсами з інтервалом у 3 тижні). За 3 тижні перерви розпочинають опромінення у статичному режимі мультифракційним способом підведення дози 2-ма етапами. На 1-му етапі ДГТ проводять 3-й курс ПХТ паралельно з опроміненням, витримують інтервал у 3 тижні, для згасання променевої реакції, і проводять 2-й етап ДГТ в режимі мультифракційного способу підведення дози.



1-й курс ПХТ: 5-ФУ по 1000 мг/м<sup>2</sup> в/в крап. з 1-4 день. Цисплатін по 40 мг/м<sup>2</sup> в/в крап. 1, 8, 15 день.

2-й курс ПХТ: 5-ФУ по 1000 мг/м<sup>2</sup> в/в крап. з 1-4 день. Цисплатін по 40 мг/м<sup>2</sup> в/в крап. 1, 8, 15 день. Після перерви у 3 тижні проводять індукційну ПХТ у метрономному режимі (5-ФУ по 1000 мг/м<sup>2</sup> в/в крап. з 1-4 день. Цисплатін по 40 мг/м<sup>2</sup> в/в крап. 1, 8, 15 день та паралельно розпочинають 1-й етап опромінення з мультифракціюванням денної дози 2,6 Гр (1,3 Гр + 1,3 Гр) з перервою між фракціями у 6 години до СВД 41-42 Гр 5 р/тижд. Після перерви у 3 тижні рекомендовано проводити 2-й етап ДГТ у режимі мультифракціювання денної дози: СВД 32-33 Гр, разова доза 2,6 Гр (1,3Гр + 1,3Гр) з перервою між фракціями у 6 години 5 р/тижд. Повну дозу хворі отримують за 2 етапи – 65-70 Гр.

#### **Литература.**

1. Виноградов В.М. Основные принципы химиолучевой терапии // Тр. III съезда онкол. и радиол., стран СНГ.-2004.- С.329-330.
2. Гладилина И.А., Алиева Б.М., Голдобенко Г.В. Отдаленные результаты мультифракционированного облучения больных раком гортаноглотки III- IV стадии заболевания // Вопросы онкологии. 2000. - №1. - Т 46. - С. 44-49.
3. Ткачев С.И., Алиева С.Б. Химиолучевая терапия местнораспространенного плоскоклеточного рака головы и шеи // Вестн. Рос. Онкол. Науч. Центра РАМН. 2006. 17, -№2, прил. 1, -С. 51-52.
4. Secondary primary cancer in patients with head and neck carcinoma: the differences among hypopharyngeal, laryngeal, and other sites of head and neck cancer / W-S. Liu, Y-J. Chang, C-L. Lin [et al.] // European Journal of Cancer Care. – 2014. – Vol. 23, № 1. – P. 36–42.
5. Laryngeal sensation and pharyngeal delay time after (chemo) radiotherapy / T. Maruo, Y. Fujimoto, K. Ozawa [et al.] // European archives of oto-rhino-laryngology: official journal of the European Federation of Oto-Rhino-Laryngological Societies (EUFOS): affiliated with the German Society for Oto-

Rhino-Laryngology - Head and Neck Surgery. – 2014. – Vol. 271(8). – P. 2299–2304.