

Т.О. Жукова

ОПТИМІЗАЦІЯ ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ НА МІСЦЕВОПОШИРЕНИЙ ПЛОСКОКЛІТИННИЙ РАК ГОРТАНІ ТА ГОРТАНОГЛОТКИ

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

Реферат. Проаналізовані результати лікування хворих на місцевопоширений ПРГ та ПРГГ шляхом оптимізації хіміопротромного лікування, спираючись на рівень експресії імуногістохімічних маркерів Ki-67, Vcl-2 та tp53 як фактору, який відображає ефективність проведеної хіміопротромної терапії та мотивує подальший перебіг захворювання. Таким чином, можна пропонувати ввести в необхідні діагностичні обстеження хворих на ПРГ та ПРГГ оцінку експресії онкомаркерів tp53, Ki-67, Vcl-2 для можливого вибору тактики та методу терапії.

Ключові слова: плоскоклітинний рак гортані та гортаноглотки, експресія онкомаркерів Ki-67, Vcl-2 та tp53, хіміопротромне лікування плоскоклітинного раку гортані та гортаноглотки.

Рак гортані (РГ) та гортаноглотки (РГГ) в загальній структурі онкопатології посідає шосте місце. Загальне п'ятирічне виживання в світі не перевищує 50%. Загальне та безрецидивне виживання для пацієнтів із захворюваннями III-IV ст. становить відповідно 27 та 11 місяців [13]. Приріст хворих на РГ та РГГ в країнах СНД за останні 10 років склав у чоловіків 30,7%, у жінок – 17,6% [4].

В Україні захворюваність на РГ та РГГ становить 5,6 на 100 тис. населення, де чоловіків 11,4, а жінок 0,6 на 100 тис. населення; смертність при РГ і РГГ складає 3,2 на 100 тис. населення, де 6,7 – чоловіки і 0,2 – жінки. Полтавська область ці числа достатньо перевищує, і загальний показник захворюваності складає 6,0 (чоловіків – 12,5, жінок – 0,4) на 100 тис. населення, при цьому загальний показник смертності складає 3,6 (чоловіків – 7,6, жінок – 0,1) на 100 тис. населення [5].

Рак цієї локалізації становить 1,3% від усіх злоякісних новоутворень верхніх дихальних та травних шляхів. За літературними даними тяжкість захворювання у цих хворих зумовлена, перш за все, поширеністю процесу, тобто III-IV стадії діагностуються майже у 70% пацієнтів [1,10]. З числа вперше захворілих по Україні мали III стадію 47,7%, а IV – 11,7%. У Полтавській області III стадія вперше діагностується у 66,7%, а IV – 6,0%. До 1 року, з моменту встановлення діагнозу, не дожило по Україні 27,1% хворих на РГ і РГГ, а у Полтавській області – 23,5%. Негативно впливає на ці показники і вкрай низька виявляемість на профоглядах, що по Україні складає 17,6%, а по Полтавській області 9,5% [5].

Особливостями плоскоклітинного РГ (ПРГ) і ПРГГ є висока агресивність, швидке інфільтративне зростання із залученням до процесу навколишніх органів і тканин, високий рівень регіонарного метастазування – 45-80%. Протягом року з моменту встановлення діагнозу помирає майже 34% хворих, які не погодились на ларінгектомію. Основною причиною відмови хворих від хірургічного лікування є глибока інвалідизація, ізоляція від суспільства, обмеження спілкування з оточуючими [2,6]. Крім того,

виконання хірургічного втручання на першому етапі не дозволяє оцінити радіочутливість пухлини, тобто оцінити можливість виликати хворого консервативним методом та не проводити інвалідизуючу операцію [12].

Низькі показники віддалених результатів при застосуванні дистанційної гамма-терапії (ДГТ), як самостійного методу лікування, диктує необхідність пошуку шляхів та способів подолання радіорезистентності пухлини та захисту здорових тканин [3,9]. З цією метою рекомендуються різні варіанти, у тому числі поєднання протромної терапії з хіміотерапією, хоча відзначається виникнення ускладнень – до 57%. Дискутабельним залишається питання щодо послідовності проведення протромної та хіміотерапії, а також ефективність різних схем хіміотерапії [8,11]. Незважаючи на відзначені певні успіхи, результати досліджень суперечливі та свідчать про неоднозначність вирішення цього питання і необхідність більш глибокого його вивчення.

За даними різних літературних джерел, пацієнти з місцевопоширеним процесом (III-IV стадії) раку гортані та гортаноглотки підлягають комбінованому та комплексному лікуванню із застосуванням індукційної хіміотерапії (ХТ), протромної терапії (ПТ) з або без хірургічного втручання [7,13]. Проте, обґрунтованих єдиних методів та підходів щодо діагностики та лікування пацієнтів, хворих на РГ та РГГ до теперішнього часу не існує [2].

Отже, дослідження, спрямовані на розробку нових і удосконалення існуючих методів терапії хворих на місцевопоширений РГ і РГГ, є актуальними, особливо за умов відмови хворих від операції, а також у пацієнтів, які мають протипоказання до оперативного втручання.

Метою дослідження стало підвищення ефективності лікування хворих на місцевопоширений ПРГ та ПРГГ шляхом оптимізації хіміопротромного лікування, спираючись на рівень експресії імуногістохімічних маркерів, як фактору, що відображає ефективність проведеної хіміопротромної терапії та мотивує подальший перебіг захворювання.

Матеріал і методи

Всі хворі, які брали участь у дослідженні (n=108), мали практично однакові вихідні дані, які вірогідно не відрізнялись. Так, на момент закінчення обстеження про кожного хворого було відомо: вік, стать, розповсюдження процесу за TNM та стадією захворювання, верифікація пухлини: ступінь диференціювання пухлини та гістологічна характеристика, локалізація пухлинного процесу, форма росту пухлини, термін розпочатого лікування.

Хворі були розподілені сліпим методом на дві групи, в залежності від запропонованого виду лікування і кожна група містила дві підгрупи. Хворим I групи було проведено наступне лікування. В I групі 1 підгрупи хворі отримали ДГТ за класичною методикою у статичному режимі на пухлину та регіонарні лімфовузли класичними полями в 2 етапи з тритижневою перервою між етапами РД 2,6 Гр до СВД 65 – 70 Гр (106 – 115,5 од. ЧДФ відповідно).

В I групі 2 підгрупі хворі отримали ДГТ в статичному режимі на пухлину та регіонарні лімфовузли класичними полями в 2 етапи з тритижневою перервою між етапами з мультифракціюванням денної дози РД 2,6 Гр (1,3 Гр + 1,3 Гр) до СВД 65 – 70 Гр (106 – 115,5 од. ЧДФ відповідно).

Пацієнти II групи також були розподілені на 1 та 2 підгрупи і отримали наступне лікування. В 1 підгрупі хворі отримували поліхіміотерапію (ПХТ) в 2 етапи у метрорномному режимі: цисплатин, 5-ФУ з тритижневою перервою. За три тижні перерви розпочали опромінення за класичним фракціюванням у статичному режимі двома етапами з перервою у 3 тижні РД 2,6 Гр до СВД 65 – 70 Гр (106 – 115,5 од. ЧДФ відповідно).

Пацієнти 2 підгрупи II групи отримували ПХТ у метрорномному режимі: цисплатин, 5-ФУ (двома повторними курсами з інтервалом у 3 тижні (як і в першій підгрупі)). За три тижні перерви розпочали опромінення у два етапи у статичному режимі з мультифракціюванням денної дози. На першому етапі променевої терапії паралельно з опроміненням проводили третій курс ПХТ. Витримуючи інтервал у 3 тижні для вщухання променевої реакції давали другий етап ДГТ у режимі мультифракціювання денної дози РД 2,6 Гр (1,3 Гр + 1,3 Гр) до СВД 65 – 70 Гр (106 – 115,5 од. ЧДФ відповідно).

Методи лікування відмінювались від I групи тим, що хворі II групи отримували ХПТ і, попередньо, у дослідження додавалось оцінювання рівня експресії онкомаркерів Ki-67, Vcl-2 та tp53.

Результати та обговорення

Аналізуючи отримані результати лікування хворих I групи, треба взяти до уваги частоту повних та часткових регресій. Вони були неоднакові в обох підгрупах I групи. Повна регресія в 1 підгрупі склала 6 (19,35%) проти 3 (12,0%) і відрізнялась в 1,6 разів одна від одної (p<0,05), при чому в 1 підгрупі показники були ненабагато вищими, ніж у 2 підгрупі. Часткові регресії показали також кращий результат в 1 підгрупі, але він не склав вірогідної різниці: 8 (25,82%) проти 6 (24,0%) у хворих 1 і 2 підгруп відповідно.

Щодо стабілізації процесу, то тут картина змінилась, і 2 підгрупа показала кращий результат в 1,86 разів: 9 (36,0%) проти 6 (19,35%) 2 підгрупи і 1 підгрупи відповідно. Аналізуючи показник прогресування також слід відзначити кращі результати 11 (35,48%) проти 7 (28,0%) у хворих 1 і 2 підгруп відповідно. Також в ході дослідження було оцінено безпосередній ефект від лікування в залежності від розповсюдження процесу (T). При проведенні ДГТ, як самостійного методу при стадії T₂ ефект від лікування був вищим, ніж при T₃. Так, повна регресія при T₂ становить 4 (16,67%) випадки, а при T₃ - 5 (15,63%); часткова регресія при T₂ становить 9 (37,50%), а при T₃ 5 (15,63%) випадків. Однак, що стосується стабілізації процесу, то при T₂ цей показник виявився кращим і становив 10 (41,67%) проти T₃ у 5 (15,63%). Результати прогресування взагалі відрізняються і при T₂ - 1 (4,16%) випадок, а при T₃ - 17 (53,12%). Це підтверджує значимість стадії для очікуваного результату від лікування і те, що результат лікування не залежить від способу підведення дози взагалі, тобто у даному випадку самостійного курсу ДГТ недостатньо для подолання онкопроцесу.

Простежена безпосередня виживаність в обох дослідних підгрупах також не відмінювалась і протягом 1 року становила 17 (54,84%) у хворих 1 підгрупи проти 18 (72,0%) - 2 підгрупи. Безрецидивний процес протягом 1 року склав 11 (35,48%) хворих 1 підгрупи проти 8 (32,0%) - 2 підгрупи. 3-річна загальна виживаність не склала вірогідної різниці: 5 (16,13%) хворих 1 підгрупи проти 6 (24,0%) - 2 підгрупи, але кількість випадків без рецидиву при цьому відмінювалась: 1 (3,23%) проти 5 (20,0%) 1 та 2 підгруп відповідно, що в 6,1 разів говорить на користь лікування, запропонованого у 2 підгрупі.

Аналізуючи променевої реакції, можна зазначити, що застосування ДГТ в режимі мультифракціювання денної дози вірогідно (p=0,05) знижує променевої реакції 3 стадії на шкірі в 4 рази у порівнянні з ДГТ класичним фракціюванням: 16,0% проти 64,51% 2 групи та 1 групи відповідно. Що стосується слизової оболонки гортані та гортаної глотки, то цей показник виявився ще кращим: 10,34% 2 групи проти 55,56% 1 групи відповідно, тобто у 5 разів променевої реакції 3 стадії у 2 групі нижчі, ніж в 1 групі.

Підводячи підсумок сказаному виявлено, що мультифракціювання дози допомагає тільки у зменшенні променевої реакції, що важливе, але не впливає на підвищення подолання онкопроцесу. Отже, самостійний курс ДГТ, незалежно від способу підведення дози, що стосується відповіді пухлини на лікування, вірогідної різниці не має. Ці результати ще раз вказують на необхідність пошуку нових методик подолання онкопроцесу.

Аналізуючи отримані результати щодо відповіді пухлинного процесу на отримане лікування у хворих II групи відмічено, що показники повної регресії різнились вірогідно в 1 підгрупі, що склало 6 (22,22%) хворих проти 12 (48,0%) - 2 підгрупи, тобто у 2,16 разів краще у хворих 2 підгрупі. Часткові регресії вірогідної різниці не склали. Стабілізація процесу в

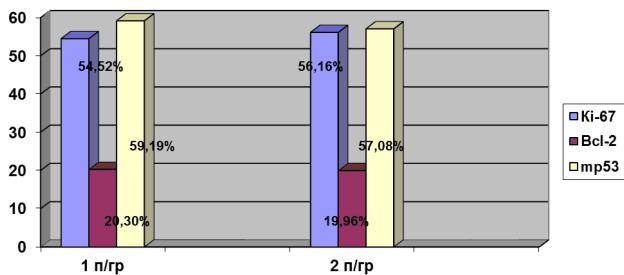


Рисунок 1. Показники експресії онкомаркерів у підгрупах.

1 підгрупі проти 2 підгрупи була 8 (29,63%) проти 4 (16,0%), тобто у 1,85 разів краще при запропонованому лікуванні у 2 підгрупі. Таку ж картину відзначено при аналізі випадків прогресування, що у 2,46 разів вигідніше указує на метод терапії, застосований у хворих 2 підгрупі: 8 (29,63%) випадків проти 3 (12,0%) 1 і 2 підгруп відповідно. Результати загальної виживаності показали, що на 1 рік після отриманого лікування всі хворі в обох групах були живі. При цьому в 1 підгрупі без рецидиву залишилось 17 (62,96%) хворих проти 22 (88,0%) хворих 2 підгрупи відповідно, тобто в 1,39 разів вище, що говорить на користь методу лікування хворих 2 підгрупи.

На 2 рік спостереження загальна виживаність у 1 підгрупі склала 17 (62,96%) проти 23 (92,0%) хворих 2 підгрупи і це було 1,46 разів краще, ніж у 1 підгрупі. При цьому, хворих без встановленого рецидиву було у 2 рази більше в 2 підгрупі, ніж в 1 підгрупі: 13 (52,0%) проти 7 (25,93%), відповідно. На 3 рік спостереження в 2 підгрупі залишилось живими 20 (80,0%) хворих проти 5 (18,52%) хворих 1 підгрупи, що у 4,31 разів вище, говорить на користь проведеного лікування хворих 2 підгрупи. Безрецидивний період на 3 рік також вірогідно відмінювався і склав 9 (36,0%) проти 4 (14,81%) випадків у хворих 2 та 1 підгрупи відповідно, що у 2,43 краще у 2 підгрупі.

Підсумовуючи викладене вище, можна стверджувати, що найбільший позитивний ефект відзначено при застосовуванні методики лікування, запропованої пацієнтам 2 підгрупи, що підтверджено і результатами імуногістохімічних досліджень. Підводячи підсумок залежності онкопроцесів від експресії Ki-67, Vcl-2 та mp53 можна простежити середні показники експресії онкомаркерів по підгрупах на рис. 1.

На рис. 1 видно, що вірогідної різниці за результатами експресії в обох підгрупах не відмічено. Проте, спираючись на викладені вище порівняння щодо перебігу онкопроцесів у хворих обох підгрупах, як відповідь на запропоновані методи лікування, вірогідний пріоритет слід віддати схемі лікування, запропонованій у 2 підгрупі. При цьому можна зробити висновок, що онкомаркер Vcl-2 є одним з механізмів розвитку низької чутливості пухлинного процесу до хіміопроменевої дії, але, з іншого боку, він є важливим маркером прогнозу можливої чутливості до ХПТ при ПРГ та ПРГГ. В нашому випадку цей поріг складає 20,0%

і є загальним у всій вибірці, при якому кращою є відповідь онкопроцесів на лікування, що дає змогу спиратись на цей показник при виборі тактики лікування.

Вірогідно, що при експресії онкомаркеру mp53 в середньому у 60,0% мали місце рецидиви на 1 році спостереження та прогресування хвороби. Що стосується позитивних проявів онкопроцесів на лікування: виживаність на 2 році та на момент закінчення спостереження, повна та часткова відповіді, стабілізація, то експресія онкомаркеру mp53 становила в середньому 57,0%. Таким чином, якщо брати експресію онкомаркеру mp53 в 60,0%, як крайній високий поріг, то можна пропонувати ХПТ, запроповану хворим 2 підгруп. При середній експресії у 54-55,0% в обох групах ефект від лікування у 2 підгрупі вірогідно був більш високим. Так, можна зазначити, що чим вищим є рівень експресії Ki-67, тим раніше настає рецидив захворювання. При цьому, чим вищою є експресія Ki-67, тим кращими будуть відповідь пухлинного процесу на ХПТ і виживаність хворих. Наше спостереження підтвердило пряму залежність від експресії Ki-67: чим вищою є експресія Ki-67, тим кращою є виживаність, що має важливе значення при виборі методу лікування.

Таким чином, можна пропонувати ввести в необхідні діагностичні обстеження хворих на ПРГ та ПРГГ оцінку експресії онкомаркерів mp53, Ki-67, Vcl-2 для можливого вибору тактики та методу терапії.

ЛІТЕРАТУРА

1. Айдарбекова А. А. Современная стратегия лечения рецидивных метастазов при раке гортани, гортаноглотки, слизистой оболочки полости рта и ротоглотки : автореф. дис. на соискание учен. степен. д-ра мед. наук / А. А. Айдарбекова. – М., 2007. – 39 с.
2. Василенко И. Л. Разработка радиохирургического способа лечения злокачественных опухолей гортани и гортаноглотки / И. Л. Василенко, А. Ф. Поликарпов, Д. А. Пастушко // Сибирский онкологический журнал. – 2008. – № 1. – С. 27.
3. Дарий В. А. Рак гортани. Проблемы диагностики и лечения / В. А. Дарий, А. Д. Постолаке // Материалы III съезда онкологов и радиологов СНГ. – Минск, 2004. – Часть II. – С. 11.
4. Любаев В. Л. Злокачественные новообразования головы и шеи / В. Л. Любаев, Т. Д. Тоболиновская // Энциклопедия клинической онкологии. – М., 2004. – С. 140–179.
5. Нові підходи до оцінки стану онкологічної допомоги населенню / З.П. Федоренко, Л.О. Гулак, Э.Л. Горюх [та ін.] // Онкологія. – 2015. – № 3 (19). – С. 3–5.
6. Новожилова Е.Н. Хирургические аспекты восстановления голосовой функции у больных после ларингофарингэктомии // Е.Н. Новожилова // Материалы XI Российского онкологического конгресса, ноябрь 2007 г.: тезисы докл. – М., 2007. – С.114–115.
7. Пачес А. И. Опухоли головы и шеи: клинич. рук. / А. И. Пачес. – 5-е изд., доп. и перераб. – М.: Практик. медицина, 2013. – 478 с.
8. Результаты химиолучевого лечения местнораспространенного рака гортани с использованием гиперфракционированного режима облучения / О. К. Курпешев, В. А. Гулидов, В. Г. Андреев [и др.] // Вопросы онкологии. – 2014. – Т. 60, № 4. – С. 486–488.
9. Ростовцев М. В. Лучевая диагностика рака горта-

ни (тактика, трудности, ошибки) / М. В. Ростовцев, Г. Г. Кармазановский, И. В. Литвиненко. – М. : Видар-М, 2013. – 92 с.

10. Чиссов В. И.. Статистическая оценка особенностей распространения и динамики заболеваемости злокачественными заболеваниями / В. И. Чиссов, В. В. Старинский, Б. И. Ковалева. - Организация онкологической службы в России. - 2007. - С. 10-12, 126-142.
11. Чойнзонов Е. Л. Химиолучевая терапия в комбиниро-

ванном лечении рака гортаноглотки / Е. Л. Чойнзонов, С. Ю. Чижевская, Л. Н. Балацкая // Вопросы онкологии. – 2014. – Т. 60, № 4. – С. 510–513.

12. Шарипов А. А. Рак гортаноглотки выбор лечебной тактики / А. А. Шарипов // Центрально-Азиатский медицинский журнал. – 2008. – Т. 14, Прил. 1. – С. 62–64.
13. Hauswald H. Long-term outcome and patterns of failure in patients with advanced head and neck cancer / Hauswald H. et al. // *Int J Radiation Oncology*. – 2011. – №6. – P. 70.

Т.А.Жукова

Оптимизация лечения больных местнораспространенным плоскоклеточным раком гортани и гортаноглотки

Проанализированы результаты эффективности лечения больных местнораспространенным РРГ и ПРГГ путем оптимизации химиолучевого лечения, опираясь на уровень экспрессии иммуногистохимических маркеров Ki-67, Bcl-2 и mp53 как фактора, отображающего эффективность проведенной химио-лучевой терапии и прогнозирующего дальнейшее течение заболевания. Таким образом, можно предложить ввести в обязательное диагностическое обследование больных РРГ и ПРГГ оценку экспрессии онкомаркеров mp53, Ki-67, Bcl-2 для возможного выбора тактики и метода терапии.

T.A.Zhukova

The optimization of treatment in patients with locally advanced cancer of larynx and hypopharynx

It was analysed the results which promises more effective treatment of patients with locally advanced SCL and SCH by optimizing chemoradiotherapy based on expression level of immunohistochemical markers Ki-67, Bcl-2 and mp53, as a factor that shows promises more effective chemoradiotherapy and motivates further course of the disease. Thus, we can offer to enter into a mandatory diagnostic evaluation of patients with SCL and evaluation of expression of tumor markers SCH mr53, Ki-67, Bcl-2 for possible selection of therapy method.

Key words: squamous cell carcinoma of the larynx is the hypopharynx, the expression of tumor markers Ki-67, Bcl-2 and mp53, chemoradiotherapy

Поступила в редакцию 17.08.2015