УДК 616.31-006.61-085.849.114:[615.277.3 + 615.837.3]-07:615.036

ПРОТИВООПУХОЛЕВАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ЛУЧЕВОГО ЛЕЧЕНИЯ РАКА СЛИЗИСТОЙ ПОЛОСТИ РТА (РСПР), С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ СОНОДИНАМИЧЕСКОЙ ЛОКАЛЬНОЙ ХИМИОТЕРАПИИ

Розенко Л.Я., Гусарева М.А., Франциянц Е.М., Комарова Е.А., Крохмаль Ю.Н., Донская А.К., Павлятенко И.В., Солнцева А.А., Кошелева Н.Г., Карнаухова Е.А.

ФГБУ «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Ростов-на-Дону, e-mail: rnioi@list.ru

Для улучшения результатов лучевого лечения первично незектабельного рака слизистой полости рта стадии процесса $T_{2-4}N_{0-2}M_0$, использовалась локальная сонодинамическая химиотерапия. У 31 пациента основной группы в середине интервала между фракциями разовой дозы 1,2 + 1,2 Гр наружного облучения на первичный очаг опухоли подводилось через день 5 мг сухого платидиама при воздействии среднечастотного УЗВ. (частота 0,88 МГц, I = 0,4-1,0 Вт/см^2, время экспозиции 5-10 мин). Контролируемая морфологически регрессия первичного очага опухоли уже после 40 изоГр составила 87,1 против 46,7% ($p < 0,05$) по сравнению с контролем (30 больных), которым проводилось только аналогичное облучение. Резектабельность больных основной группы после этого этапа лечения оказалась в 1,9 раз выше, чем в контроле – 45,2 против 23,3%- ($p < 0,05$).

Ключевые слова: рак слизистой полости рта, лучевая терапия, сонодинамическая локальная химиотерапия

ANTITUMOR EFFECTIVENESS OF RADIOTHERAPY FOR ORAL MUCOSA CANCER (OMC) COMBINED WITH LOCAL SONODYNAMIC CHEMOTHERAPY

Rozenko L.Y., Gusareva M.A., Frantsiyants E.M., Komarova E.A., Krokhmal Y.N., Donskaya A.K., Pavlyatenko I.V., Solntseva A.A., Kosheleva N.G., Karnauhova E.A.

Federal State Budget Institution «Rostov research oncologic institute» Ministry of Health of the Russian Federation, Rostov-on-Don, e-mail: rnioi@list.ru

Sonodynamic chemotherapy was used to improve the results of radiotherapy for initially unresectable cancer of the oral mucosa $T_{2-4}N_{0-2}M_0$. 31 patients of the main group ery other day received dry platidiam 5 mg using mid-range ultrasound (0.88 MHz, I = 0.4-1.0 W/cm^2, exposure for 5-10 min.) in the middle of the interval between fractions of a single dose of 1.2 + 1.2 Gy external radiation to the primary site of the tumor. Morphological regression of the primary tumor after 40 isoGy was 87.1% vs. 46.7% ($p < 0.05$) in the control group (n = 30) receiving radiotherapy only. After this stage of treatment, the number of patients with resectable tumors in the main group was 1.9 times higher than in the control (45.2 vs. 23.3%) ($p < 0.05$).

Keywords: cancer of the oral mucosa, radiotherapy, local sonodynamic chemotherapy

В структуре онкологической заболеваемости России рак слизистой полости рта составляет 1,5% от всех опухолей человека [2]. Во всем мире и в России отмечается рост заболеваемости при этой патологии. Несмотря на визуальность локализации почти у 70% больных первично регистрируется III-IV стадия распространенности процесса с обширным поражением первичного очага и регионарных лимфоузлов [4]. Применение хирургического лечения в самостоятельном плане целесообразно лишь при незначительной распространенности опухолевого процесса [5, 9].

Основным методом лечения первично нерезектабельного РСПР является дистанционная гамматерапия (ДГТ) и полихимиотерапия. Однако, несмотря на все технические совершенствования, результаты лечения оказываются малоутешительны [3, 6, 10].

Среди дополнительно используемых нетрадиционных методов лечения перспективной представляется сонодинамическая терапия (СДТ), используемая в качестве радиомодифицирующего агента [8]. Установлено, что ультразвуковое воздействие (УЗВ) позволяет усилить повреждающее действие на опухоль и контроль над метастазированием, увеличить биодоступ лечебных препаратов к опухоли, в том числе к клеткам с множественной лекарственной устойчивостью [1].

На сегодняшний день возможности использования УЗ воздействия при химиолучевой терапии РСПР практически не изучены, что и определило **цель нашего исследования.**

Материалы и метолы исследования

Клинический материал, включающий 61 больного местно-распро-страненным РСПР $T_{2-4}N_{0-2}M_0$, разделен по вариантам лечения на основную группу – 31 человек, и контрольную – 30 больных. Группы сопоставимы по основным клиническим параметрам.

Средний возраст больных -50,6 ± 3,9 лет Изолированное поражение тканей языка, переход процесса с языка на дно полости рта, очаги поражения в ретромолярной области и рак дна полости рта были установлено соответственно у 32,3; 19,4; 23,3 и 19,4% больных основной группы и соответственно в 30; 13,3 ; 25,8 и 26,7% случаях в контрольной. Единичные случаи локализации на слизистой щеки и твердого неба, выявлены в обеих группах пациентов.

Со стадией T3-4N0M0 в основной группе было 58,1% больных, в контрольной – 60,0%; соответственно с T2--4N1M0 – 32,3% и 26,7%; с T4N2M0 – 10,5 и 13,4%. Морфологическое строение опухоли у 95,1% больных обеих групп было верифицировано как плоскоклеточный рак различной степени дифференцировки Основным методом лечения для всех больных была методологически идентичная ДГТ на аппарате «Theratron» с традиционно расщепленным курсом. Для пациентов обеих групп за 7-10 дней перед каждым этапом расщепленного курса ДГТ проводилась стандартная ПХТ: таксотером и цисплатином. Разовая очаговая доза (РОД) в 2,4 Гр, подводилась двумя фракциями по 1,2 Гр с интервалом между ними 5 часов. Больным в контрольной группе проводилась только ДГТ. А 31 пациенту основной группы при ДГТ в середине интервала между отдельными фракциями РОД на первичный очаг опухоли через день осуществлялась локальная СД-химиотерапия с использованием среднечастотного УЗВ (частота 0,88 МГц, *I = 0,4-1,0 Вт/см²,* время экспозиции 5-10 мин). Использовался аппарат для УЗВ – УЗТ-1.03У (сертификат соответствия №РООС RU.ИМ 18.ВО1660, паспорт тАЗ.863.013 ПС). В качестве цитостатика применяли 5 мг сухого платидиама «ex tempore», смешанного с 0,25 см³ стоматологического солкосерил-геля [7]. На первичный очаг на 1 этапе подводилась суммарная очаговая доза (СОД) 40 изоГр). На шейные лимфоузлы ДГТ проводилась один раз в день РОД 2,4 Гр до СОД 42 ± 2 изоГр. Затем проводился плановый 3-недельный перерыв в ДГТ. Статистическую обработку полученных данных проводили с использованием пакета прикладных программ Statistica 6,0 (StatSoft, USA). Оценку значимости различий средних значений показателя осуществляли с использованием t-критерия Стьюдента для независимых выборок. Статистические гипотезы считали достоверными при уровне значимости $p < 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение

Противоопухолевый эффект различных вариантов лечения больных РСПР с использованием критериев клинической эффективности, рекомендованных Комитетом экспертов ВОЗ (2002), оценивался после завершения запланированного перерыва расщепленного курса облучения, т.е. после подведения СОД на уровне 42 + 2 изоГр.

Оценку клинического эффекта на основании результатов клинико-инструментального обследования, дополненных в ряде случаев данными морфологического исследования, проводил, как правило, онколог-хирург отделения опухолей головы и шеи.

Данные о степени регресса первичного рака слизистой полости рта в зависимости от варианта лечения представлены в табл. 1.

Из представленных в табл. 1 данных, обращает на себя внимание высокая эффективность разработанного варианта лечения больных в основной группе с использованием на этапах ДГТ сонодинамической химиотерапии платидиаимом. Стабилизацию опухолевого процесса с уменьшением размеров опухоли от 25 до 50% мы не учитывали в оценке клинического противоопухолевого эффекта.

Так, контролируемый общий клинический эффект после первого этапа ДГТ был зарегистрирован у 27 из 31 (87,1%) больных из основной группы и только у 14 из 30 (46,6%) в группе контроля ($p < 0,05$). При этом только в основной группе была объективно зарегистрированная полная регрессия опухолевого поражения. Это были 2 из 31 (6,4%) больных с $T_3N_1M_0$ стадией рака языка и ретромолярной зоны. У них отмечена полная регрессия первичного очага и одностороннего метастатического поражения лимфоузлов. Случаев полной регрессии опухоли у больных контрольной группы на этом этапе лечения не зарегистрировано.

Частичный регресс опухоли ≥ 50% при осмотре перед вторым этапом лечения установлен в 2 раза чаще у пациентов основной группы. Таких случаев было 25 из 31 (80,6%) в основной группе и 14 из 30 (46,7%, $p < 0,05$) в контроле. После индукционного курса химиотерапии и СОД на уровне 40 Гр в контрольной группе противоопухолевый эффект определялся, в основном, частичной резорбцией опухоли ≥ 50% у 14 (46,7%) больных и стабилизацией с уменьшение опухоли менее чем на 50% от исхода у 9 из 30 (30,0%) пациентов.

На этом этапе лечения в контрольной группе было выявлено 2 (6,6%) случая прогрессии заболевания, в основной группе у 1 (3,2%) пациента, имевшего рак языка с переходом на дно полости рта T4N2M0. У этого больного после перерыва было выявлено дальнейшее распространение процесса с тотальным поражением всего тела языка. В контрольной группе у одного больного раком дна полости рта с переходом на тело языка T4N1M0 после перерыва было обнаружено распространение процесса в виде появления метастаза в заушные лимфоузлы. Еще у одного пациента контрольной группы, имевшего рак дна полости рта с вовлечением альвеолярного отростка (T4N2M0), при обследовании после перерыва было выявлено распространение на ретромолярную зону с выраженным тризмом. Запланированный курс лечения для этих больных продолжался.

Таблица 1

Противоопухолевый эффект лечения больных с РСПР после I этапа лечения, абс.ч. (%)

Степень регрессии		Основная группа n = 31	Контрольная группа n = 30
Резорбция (полный регресс)		2 (6,4)*	0
Частичная регрессия ≥ 50%		25 (80,6)*	14 (46,7)*
Стабилизация	от 25 до 50%	3 (9,6)*	9 (30,0)*
	менее 25%	0	5 (16,6)
Прогрессирование		1 (3,2)	2 (6,7)
Общий эффект		27 (87,1) *	14 (46,7) *

Примечание. * – достоверно при $p < 0,05$ между сравниваемыми группами.

Таблица 2

Резектабельность больных РСПР после I этапа ДГТ, абс. ч. (%)

Группа	Резектабельность	Прооперированы после I этапа, 40,0 Гр		Отказ от операции после I этапа, 40,0 Гр	
		абс. ч	%	абс. ч.	%
Основная	14 (45,2)*	9	29,0*	5	16,1
Контрольная	7 (23,3)*	2	6,6*	5	16,6

Примечание. * – достоверно при $p < 0,05$ между сравниваемыми группами.

При анализе морфологических изменений установлено, что после 1-го этапа лечения в основной группе существенно в 1,9 раз, чем до лечения и в 1,6 раз против контроля увеличилась доля стромы опухоли. При этом индекс повреждения паренхимы в основной группе составил 56,3, а в контроле в 2,4 раза меньше – 23,9 ($p < 0.05$). Митотическая активность клеток в основной групп снизилась протии фоновых показателей и данных в контроле соответственно в 3,9 и 1,9 раз (4,9 + 1,4% против 19,0 + 1,1% и 9,5 + 1,3% – $p < 0.05$). В контрольной группе после лечения пласты раковых клеток располагались отграничено в фиброзной ткани, создавая впечатление гнездного строения. На поверхности опухоли отмечались отложения фибриноидных масс, инфильтрированных сегментоядерными лейкоцитами, имелись колонии дрожжеподобных грибов рода Candida. В основной группе встречались участки грануляционной ткани, богатой тонкостенными кровеносными сосудами, имелись признаки хронического воспаления стромы. Определялся выраженный фиброз, наблюдались фокусы клеток, представленные «клетками – тенями», с выраженными дистрофическими изменениями ядра и цитоплазмы.

Морфоиммуногистохимическое исследование в группе контроля после лечения выявило преобладание как пролиферативной, так и апоптотической активности клеток опухоли. Так, установлено сохранение высокого индекса пролиферации Ki-67 до 60-75% всех клеточных слоев опухоли, наряду с этим обнаруживался и высокий апоптотический индекс – 50-65% клеток всех слоев опухоли. Исследование образцов опухоли в основной группе больных, напротив, показало отсутствие пролиферативной и апоптотической активности клеток плоскоклеточного РСПР. Клетки базального слоя плоского эпителия вокруг опухоли экспрессировали Ki-67, p53 в 10-15% площади и не отличались от нормальных показателей. Уровень маркера Ki-67 и экспрессия мутагенного гена p 53 про сравнению с исходными данными в контрольной группе снизились лишь в 1,3 и в 1,5 раз соответственно, а в основной группе соответственно в 7,1 и 6,5 раз ($p < 0,05$).

Как было указано выше, все больные, вошедшие в наше исследование, были при первичном осмотре хирурга признаны нерезектабельными по степени распространенности опухолевого процесса либо из-за сопутствующей соматической патологии или же ввиду отказа больных от операции и, в силу этого, им было рекомендовано лучевое лечение.

После I этапа облучения, при явке больных на контрольный осмотр все пациенты обязательно повторно консультировались хирургом. Пациентам с выраженным клиническим эффектом – полная регрессия опухоли или частичная резорбция на уровне 60–80%, по мнению хирурга-онколога,