

рааортальних і паракавальних лімфовузлів у хворих на РШМ ШВ стадії після повного курсу поєднано-променевої терапії показана парааортальна та паракавальна лімфаденектомія з наступними системними курсами ПХТ.

## Література

1. *Рак в Україні, 2008–2009.* // Бюл. Нац. канцер-реєстру України. – К. – 2010. – № 10. – 99 с.
2. Yamazaki A., Shirato H., Nishioka T. et al. // *Jpn. J. Clin. Oncol.* – 2000. – Vol. 30, № 4. – P. 180–184.
3. Гванкова В.С., Шевченко Г.М. та ін. // *УРЖ.* – 2010. – Т. XVII, вип. 2. – С. 183–186.
4. Коломиєц Л.А., Важенин А.В. и др. // *Совр. онкол.* – 2005. – Т. 7, № 4. – С. 126–132.
5. Немальцова О.А. // *УРЖ.* – 2007. – Т. XV, вип. 3. – С. 304–309.
6. Grigsby P., Perez C., Chao K. et al. // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* – 2001. – Vol. 49, № 3. – P. 733–738.
7. Некласова Н.Ю., Жаринов Г.М., Винокуров В.Л., Скрындюца Г.М. // *Вопр. онкол.* – 2006. – Т. 52, № 5. – С. 560–563.
8. Тимова В.А., Харченко Н.В. и др. // *Там же.* – 2009. – Т. 55, № 4. – С. 471–473.
9. Hirakawa M., Nagai Y., Inamine M. et al. // *Gynecol. Oncol.* – 2008. – Vol. 108, № 1. – P. 126–129.
10. Rose P. // *J. Clin. Oncol.* – 2003. – Vol. 21 (suppl.). – P. 211–217.

<sup>1</sup>Н.И. Крутилина, <sup>2</sup>Д.В. Окунцев,

<sup>1</sup>Л.Б. Пархоменко

<sup>1</sup>ГУО «Белорусская медицинская академия последипломного образования», Минск,

<sup>2</sup>УЗ «Гомельский областной клинический онкологический диспансер»

## Ближайшие результаты химиолучевого лечения больных местно-распространенным раком гортани с применением лучевой терапии в режиме ускоренного гиперфракционирования с эскалацией дозы в опухоли

## Immediate results of chemoradiation therapy for local laryngeal cancer using accelerated hyperfractionation with tumor dose escalation

**Summary.** Immediate results of chemoradiation therapy (CRT) for local laryngeal cancer (LC) with the use of accelerated hyperfractionation with tumor dose escalation were compared with those of standard RT. Immediate CRT results of accelerated hyperfractionation with staged dose increase in the tumor significantly higher when compared with RT in traditional fractionation mode. The mode was most advantageous in patients with stage IV LC with metastases to the cervical nodes. The original method of conformal CRT in dynamic accelerated hyperfractionation with gradual dose increase in the tumor did not cause increase of incidence of severe radiation reactions in the mucous membrane of the oropharyngeal area and laryngeal cartilages.

**Key words:** laryngeal cancer, chemoradiation therapy, accelerated hyperfractionation with tumor dose escalation.

**Резюме.** Вивчені найближчі результати хемопроменевого лікування (ХПЛ) хворих з місцево-поширеним раком гортані (РГ) із застосуванням променевої терапії (ПТ) в режимі прискореного гіперфракціонування з ескалациєю дози в ділянці пухлини порівняно зі стандартною методикою ПТ. Безпосередні найближчі результати ХПЛ при застосуванні режиму прискореного гіперфракціонування з поетапним збільшенням дози в пухлині вірогідно вищі порівняно з ПТ у традиційному режимі фракціонування. Найбільшу перевагу даний режим показав у хворих

із РГ ІV стадії захворювання та при наявності метастатичного ураження лімфовузлів ший. Розроблений метод конформного ХПЛ у режимі динамічного прискореного гіперфракціонування з поступовим збільшенням дози випромінювання в пухлині не посилює частоти тяжких гострих променевих реакцій з боку слизової оболонки орофарингеальної зони та хрящів гортані.

**Ключові слова:** рак гортані, хемопроменева терапія, режим прискореного гіперфракціонування з ескалациєю дози в пухлині.

**Ключевые слова:** рак гортани, химиолучевая терапия, режим ускоренного гиперфракционирования с эскалацией дозы в опухоли.

Целью исследования явилось изучение непосредственных и ближайших результатов химиолучевого лечения больных местно-распространенным раком гортани (МРРГ) с использованием лучевой терапии (ЛТ) в режиме ускоренного гиперфракционирования с эскалацией дозы в области опухоли по сравнению с конвенциональной ЛТ.

Материалом для исследования послужили клинические данные 126 больных с морфологически подтвержденным диагнозом плоскоклеточного рака гортани и грушевидного синуса III–IVa стадии (T3–4N0–3M0). В зависимости от методики ЛТ больные рандомизированы на две группы: основную — 63 человека, облучавшихся в режиме ускоренного гиперфракционирования дозы, и контрольную (63 пациента), облучение в которой проводилось в режиме обычного фракционирования дозы.

Распределение больных в зависимости от локализации опухоли было одинаковым в обеих сравниваемых группах. Гистологическая структура опухоли в обеих группах представлена плоскоклеточным раком с преобладанием в основной и контрольной группе плоскоклеточного рака с орогошением: 67,1 и 63,4% соответственно. Преимущественно наблюдалась средняя степень дифференцировки плоскоклеточного рака (Grade 2 — по 81,0% больных). Высоко- и низкодифференцированные опухоли (Grade 1 и 3 соответственно) обнаружены только у 19,0% больных с незначительной разницей в каждой из групп. Различия статистически не достоверны ( $p > 0,1$ ).

В основной группе чаще встречались больные с IV стадией — 34,9%, по сравнению с контрольной — 20,6%. Кроме того, в основной группе преобладали метастатические формы рака (53,9 и 43,0% соответственно). Различия также статистически не достоверны ( $p > 0,1$ ).

Таким образом, несмотря на незначительные различия, анализируемые группы больных МРРГ по возрасту, морфологической характеристике опухоли, локализации и стадии первичной опухоли статистически достоверно не различаются и являются полностью сопоставимыми.

Конформная ЛТ в режиме ускоренного гиперфракционирования с постепенным наращиванием дозы излучения в опухоли выполнялась непрерывно в два этапа. На первом этапе проводилось облучение первичной опухоли и зон регионарного метастазирования — РТВ1 в разовой очаговой дозе (РОД) 1,2 Гр дважды в день через 6 часов 5 дней в неделю. Суммарная очаговая доза (СОД) в РТВ1 составляла 36 Гр за 15 дней (3 недели). На втором этапе проводились две фракции в день (5 дней в неделю в течение 2 недель) в разных разовых дозах на два объема облучения: РОД 1,8 Гр на РТВ1 и через 6 часов РОД 1,6 Гр на РТВ2 (локально на опухолевые очаги); СОД за два этапа: РТВ1 — 54 Гр, РТВ2 — 70 Гр. Общее время всего курса ЛТ — 5 недель. Одновременно в 1-й и 22-й дни облучения проводилась внутривенная инфузия цисплатина 100 мг/м<sup>2</sup>.

Стандартная схема ЛТ проводилась РОД 2 Гр, один раз в день, 5 дней в неделю, СОД 70 Гр за 7 недель. Схема сопутствующей химиотерапии: внутривенная инфузия цисплатина 100 мг/м<sup>2</sup> в 1-й, 22-й и 43-й дни облучения.

На основании радиобиологического анализа разработанного режима фракционирования в сравнении с классическим режимом фракционирования дозы излучения рассчитано, что курс ЛТ в режиме ускоренного гиперфракционирования с постепенным наращиванием дозы излучения в опухоли обеспечит более интенсивное лучевое повреждение опухоли со снижением вероятности возникновения поздних лучевых осложнений.

Все 126 больных, включенных в исследование, закончили химиолучевое лечение в полном объеме. Фактов изменения схемы химиолучевой терапии в связи с осложнениями не зарегистрировано.

Степень ранних посттерапевтических реакций при применении разработанного и стандартного методов химиолучевого лечения оценивались по шкале токсичности RTOG/EORTC.

В обеих группах не встречалось острых лучевых реакций 4 и 5 степени, что говорит о достигнутой конформности облучения запланированной мишени. При анализе частоты возникновения ранних посттерапевтических реакций слизистой ротофарингеальной зоны статистически достоверных различий в частоте и степени тяжести мукозита не выявлено.

Так, в контрольной группе мукозит 2-й степени встречался в 49 % (31 человек), 3 степени — 46,0 % случаев (29 человек) по сравнению с основной группой: 50,8 % (32 человека) и 47,6 % (30 человек) соответственно. Следует отметить, что хотя формально не получено достоверной разницы в частоте и тяжести мукозита, но в основной группе, за счет меньшей площади эрозивного поражения слизистой, мукозит протекал клинически более легко. Это связано с особенностями предложенной методики облучения, так как на втором этапе ЛТ вторая фракция в день проводится локально на опухоль, к которой прилежит меньшая по площади слизистая. Больным обеих групп не потребовалось назначение зондового или парентерального питания.

Получены значительные различия в частоте ранних посттерапевтических реакций со стороны гортани: в контрольной группе реакция 2-й степени встречалась в 66,7 % случаев (42 человека), 3-й степени — в 17,7 % случаев (11 человек) по сравнению с основной группой: 22,0 % (14 человек) и 3,4 % (2 человека) соответственно.

Кроме того, у 44 больных основной группы (69,9 %) не отмечено снижения уровня лейкоцитов на фоне химиолучевого лечения, тогда как у 17,4 % (11 человек) контрольной группы зарегистрирована лейкопения, соответствующая 2-й степени. Это можно объяснить, во-первых, более коротким (5 недель) курсом ЛТ, за время которого, в соответствии с протоколом, выполнялось только два введения сопутствующей химиотерапии (цисплатин 100 мг/м<sup>2</sup>), во-вторых, меньшей интегральной дозой, за счет более локального облучения мишени на втором этапе.

Непосредственный эффект лечения больных МРРГ оценивался в соответствии с критериями RECIST для измеряемых опухолей.

Анализ непосредственной эффективности химиолучевой терапии выявил более высокий результат в основной группе больных, которым проводилась ЛТ в режиме ускоренного гиперфракционирования с поэтапным увеличением дозы в опухоли по сравнению с контрольной группой — 89,9 и 60,3 % случаев полного ответа, соответственно.

В обеих группах больных не отмечено случаев прогрессирования опухоли на фоне химиолучевого лечения. У 2 (3,2 %) пациентов контрольной группы зарегистрирована

стабилизация опухоли. Разница результатов статистически значима ( $p < 0,025$ ).

Анализ результатов химиолучевого лечения в зависимости от стадии опухолевого процесса показал наибольшую эффективность нетрадиционного режима фракционирования дозы у больных РГ IV стадии: полная резорбция опухолевых очагов наблюдалась в 68,2 % (40 больных) основной группы против 7,7 % (1 пациент) контрольной группы. Кроме того, в основной группе не наблюдалось прогрессирования и стабилизации опухолевого процесса на фоне лечения, тогда как в контрольной группе у 15,0 % (2 человека) отмечена стабилизация опухолевого процесса. Данная разница статистически достоверна ( $p < 0,001$ ).

У больных РГ III стадии полная резорбция наблюдалась в 97,0 % (40 больных) основной и 76,0 % (38 больных) контрольной группы. Прогрессирование или стабилизация процесса не зафиксированы у пациентов обеих групп.

Отдельно оценивался ответ на лечение первичного очага. Полная резорбция опухоли наблюдалась в 95,8 % случаев в основной группе и в 76,2 % в контрольной ( $p < 0,002$ ). Стабилизация опухолевого процесса имела место только в контрольной группе в 1,6 %.

При анализе степени ответа на лечение метастазов рака в лимфатических узлах шеи выявлены более высокие показатели в основной группе с использованием нетрадиционного режима фракционирования дозы, по сравнению с контрольной: 82,9 и 29,6 % полных ответов соответственно. Причем в основной группе не зарегистрировано стабилизации опухолевого процесса, в отличие от контрольной (7,4 %).

Более глубокий анализ непосредственной эффективности лечения в зависимости от категории N показал, что при N1 у больных основной группы частота полной резорбции опухоли достигнута в 100,0 % случаев (в контрольной — только в 43,8 %), а при N2-3 в 62,5 % больных основной и только 9,1 % — контрольной группы. Все результаты статистически достоверные. Длительность наблюдения пациентов плоскоклеточным РГ III–IV стадий составила 5–28 месяцев. Общая одно- и двухлетняя кумулятивная выживаемость составила соответственно 96,3 и 70,5 % в основной, 74,1 и 50,9 % в контрольной группе ( $p = 0,001$ ). Данные представлены на рис. 1.

Безрецидивная одно- и двухлетняя кумулятивная выживаемость составила 74,4 и 67,4 % в основной, 44,3 и 30,7 % в контрольной группе соответственно ( $p = 0,001$ ) (рис. 2).

Проведенный анализ выживаемости в группах в зависимости от стадии заболевания показал, что одно- и двухлетняя общая кумулятивная выживаемость больных РГ III стадии составила в основной группе — 97,8 и 88,8 %, а в контрольной 68,7 и 61,7 % соответственно (рис. 3). Разница статистически достоверна ( $p = 0,001$ ). Одно- и двухлетняя безрецидивная кумулятивная выживаемость больных III стадией РГ составила в основной группе — 78,9 и 71,1 %, в контрольной — 47,5 и 37,0 % соответственно (рис. 4). Разница статистически достоверна ( $p = 0,001$ ).

Одно- и двухлетняя общая кумулятивная выживаемость больных раком гортани IV стадии составила в основной группе 90,2 и 53,4 %, в контрольной — 44,5 и 17,0 % соответственно (рис. 5). Разница статистически достоверна ( $p = 0,001$ ).

Одно- и двухлетняя безрецидивная кумулятивная выживаемость больных IV стадией РГ достигла в основной группе — 71,1 и 40,0 %, а в контрольной 15,2 и 7,0 % соответственно (рис. 6). Разница статистически достоверна ( $p = 0,001$ ).

Дополнительно проанализирована кумулятивная выживаемость больных РГ III и IV стадий без метастазов и с ме-

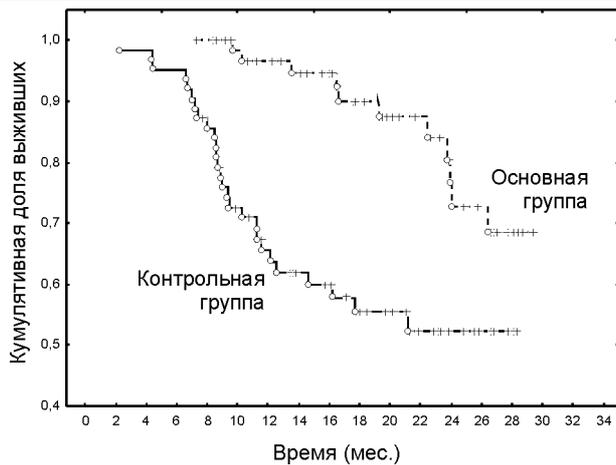


Рис. 1. Общая кумулятивная выживаемость больных РГ III-IV стадий

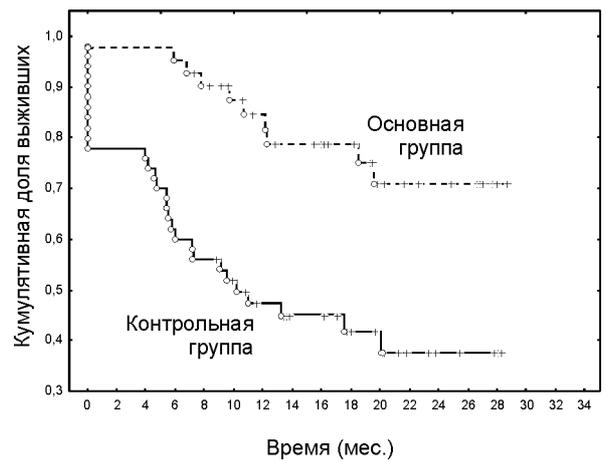


Рис. 4. Безрецидивная кумулятивная выживаемость больных РГ III стадии

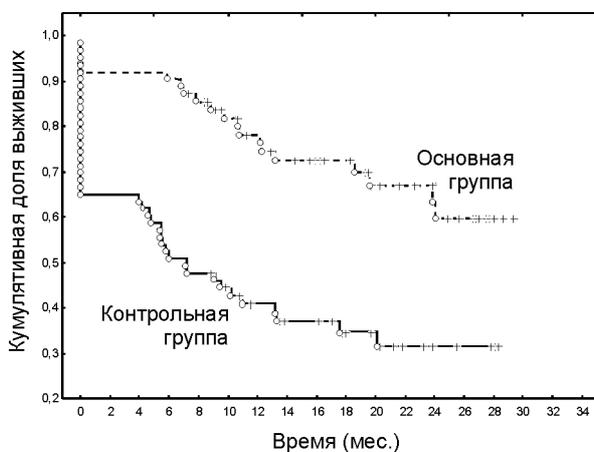


Рис. 2. Безрецидивная кумулятивная выживаемость больных РГ III-IV стадий

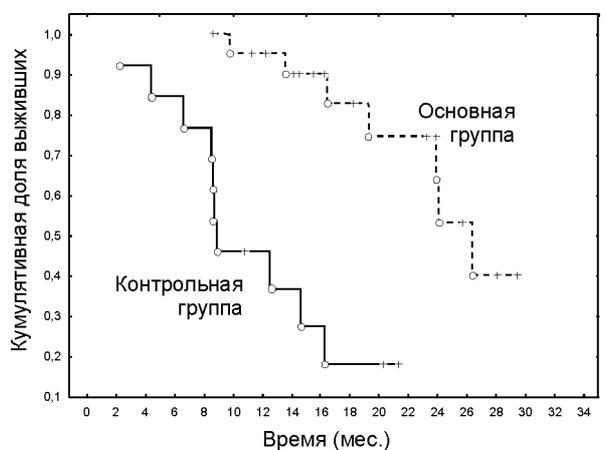


Рис. 5. Общая кумулятивная выживаемость больных РГ IV стадии

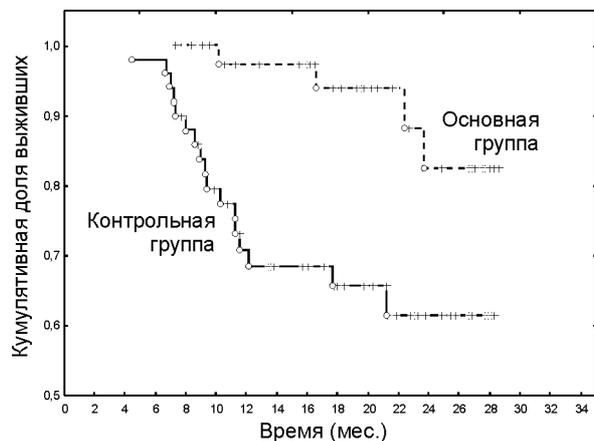


Рис. 3. Общая кумулятивная выживаемость больных РГ III стадии

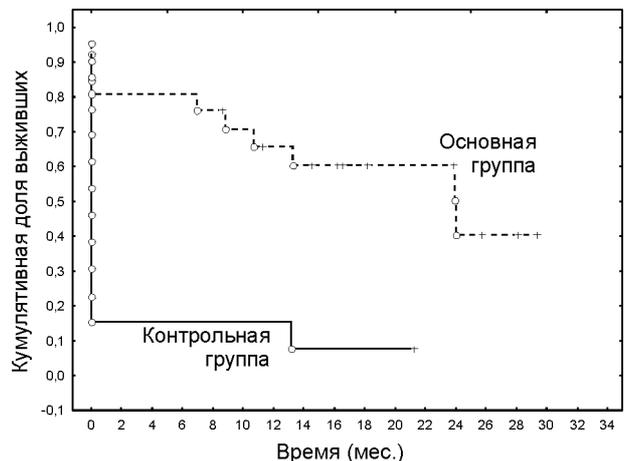


Рис. 6. Безрецидивная кумулятивная выживаемость больных РГ IV стадии

тастазами в лимфатических узлах шеи. В группе больных без метастатического поражения регионарных лимфатических узлов одно- и двухлетняя общая кумулятивная выживаемость составила 100 и 94,1 % в основной, 79,7 и 67,9% в контрольной группе ( $p = 0,008$ ). Данные представлены на рис. 7.

На рис. 8 представлена одно- и двухлетняя безрецидивная кумулятивная выживаемость больных РГ без метастазов в лимфатических узлах шеи. В основной группе она составила 83,7 и 79,0 %, в контрольной — 52,0 и 38,0% соответственно ( $p = 0,0006$ ).

В группе больных с метастазами в лимфатических узлах шеи одно- и двухлетняя общая кумулятивная выживаемость составила 90,8 и 77,0% в основной, 50,3 и 32,9 % в контрольной группе соответственно ( $p = 0,001$ ). Данные приведены на рис. 9.

Одно- и двухлетняя безрецидивная кумулятивная выживаемость у этой категории больных составила соответственно 66,8 и 51,3% в основной группе, и 25,9 и 21,2% в контрольной ( $p = 0,001$ ). Результаты представлены на рис. 10.

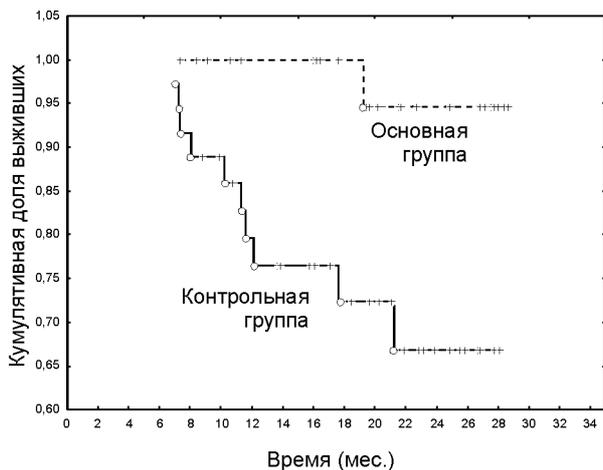


Рис. 7. Общая кумулятивная выживаемость больных РГ без метастазов в лимфатических узлах шеи

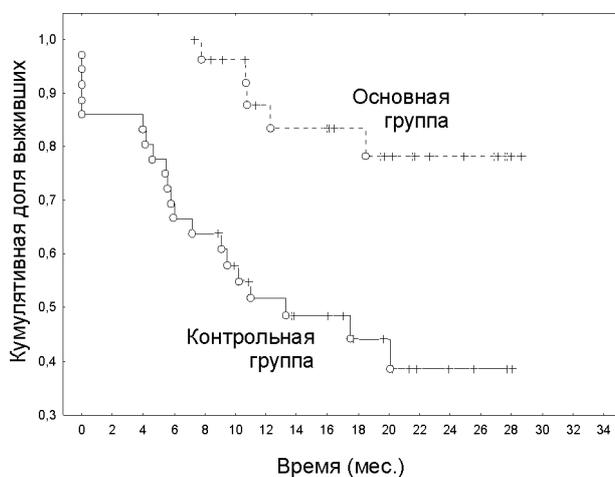


Рис. 8. Безрецидивная кумулятивная выживаемость больных РГ без метастазов в лимфатических узлах шеи

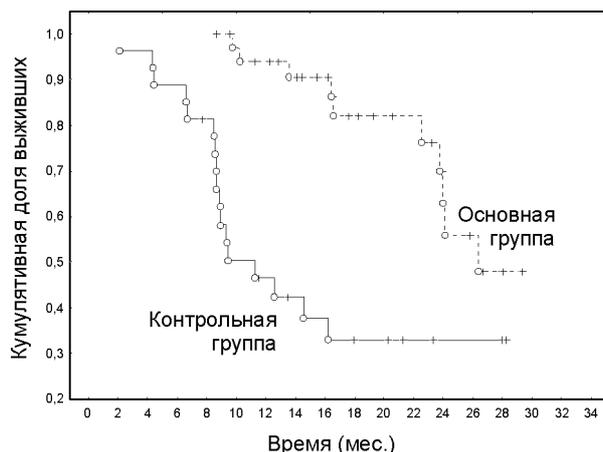


Рис. 9. Общая кумулятивная выживаемость больных РГ с метастазами в лимфатических узлах шеи

Таким образом, применение разработанного метода конформной химиолучевой терапии в режиме ускоренного гиперфракционирования с постепенным наращиванием дозы излучения в опухоли не сопровождается увеличением частоты и тяжести ранних посттерапевтических реакций со стороны слизистой орофарингеальной зоны и хрящей гортани. Достоверно лучшие результаты химиолучевого лечения были получены при использовании облуче-

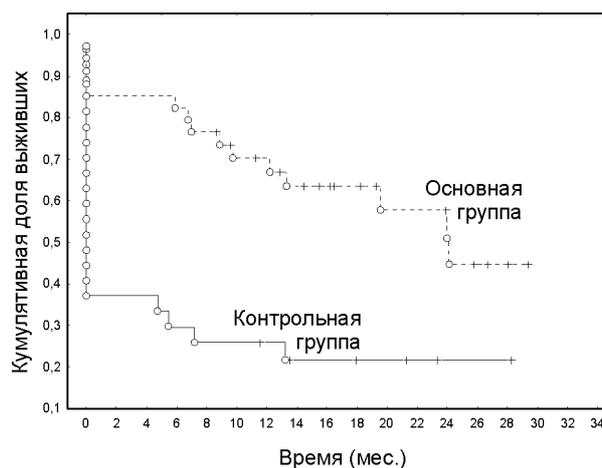


Рис. 10. Безрецидивная кумулятивная выживаемость больных РГ с метастазами в лимфатических узлах шеи

ния в режиме ускоренного гиперфракционирования с поэтапным увеличением дозы в опухоли. Наибольшее преимущество данный режим фракционирования показал у больных РГ с IV стадией заболевания и при наличии метастатического поражения лимфатических узлов шеи. Показатели ближайших результатов химиолучевого лечения больных раком гортани достоверно выше при применении разработанного режима нетрадиционного фракционирования дозы излучения.

Д.С. Мечев, М.М. Фірсова, Н.І. Полякова,  
О.І. Авраменко

*Національна медична академія післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика, Київ,  
Київський міський клінічний онкологічний центр*

## Вивчення можливостей золедроновой кислоты як протипухлинного препарату Investigation of zoledronic acid properties as an anti-tumor drug

**Summary.** The authors report the findings of primary clinical trial of zoledronic acid as an anti-tumor (antimetastatic) drug. The monitoring involved 14 women with receptor-positive breast cancer without metastases to the skeleton, who, beginning from 2007, were administered Zometa 2 times a year. The controls were 17 patients with IIA and IIB cancer. Promising results of the treatment which did not demonstrate metastases to the bones after the surgery and adjuvant chemoradiation and hormonal therapy were obtained.

**Key words:** bisphosphonates, zoledronic acid, antimetastatic effect, receptor-positive breast cancer, metastases to the skeleton.

**Резюме.** Приводятся результаты начальных клинических исследований золедроновой кислоты в качестве противоопухолевого (антиметастатического) препарата.

Проведен мониторинг 14 больных женщин с рецептор-позитивным раком грудной железы без наличия метастазов в скелет, которые начиная с 2007 г. принимали препарат «Зомета» 2 раза в год (контрольная группа женщин IIA и IIB стадий — 17 человек). Получены обнадеживающие результаты: наблюдения за больными в течение 1–4 лет не выявили метастазов в кости после операции и адьювантной химиолучевой и гормональной терапии.

**Ключевые слова:** бисфосфонаты, золедроновая кислота, антиметастатический эффект, рецептор-позитивный рак грудной железы, метастазы в скелет.