

РАДИОПРОТЕКТОРНЫЙ ЭФФЕКТ ПРИ ИСПОЛЬЗОВАНИИ СОНОДИНАМИЧЕСКОЙ ХИМИОТЕРАПИИ В ПЛАНЕ ЛУЧЕВОГО ЛЕЧЕНИЯ РАКА СЛИЗИСТОЙ ПОЛОСТИ РТА

Розенко Л.Я., Франциянц Е.М., Комарова Е.Ф., Гусарева М.А., Крохмаль Ю.Н., Донская А.К.

ФГБУ Ростовский научно-исследовательский онкологический институт МЗ РФ, Ростов-на-Дону, layrozenko@yandex.ru

При облучении рака слизистой полости рта частота лучевых реакций достигает 91,2 % наблюдений. Сравнивали степень лучевых реакций в группе 30 больных, получавших традиционное облучение в режиме РОД 1,2+1,2 Гр, и в группе из 31 больного T₂₋₄N₀₋₂M₀, стадии с дополнительной локальной химиотерапией 45 мг платидиама, подведенного с помощью среднечастотного ультразвукового воздействия на этапах облучения. Для пациентов обеих групп за 7–10 дней перед каждым этапом расщепленного курса ДГТ проводилась стандартная ПХТ: таксотером и цисплатином. Протекторное действие локальной химиотерапии при лучевом лечении РСНР проявляется в существенном снижении числа ранних лучевых повреждений. Катаральный, островковый и пленчатый эпителииты при проведении сонодинамической химиотерапии платидиамом с помощью ультразвукового воздействия выявлены соответственно в 54,8; 2,3 и 12,9 % случаях, при традиционном облучении соответственно в 23,3; 40,0 и 36,7 % (p<0,05).

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

RADIOPROTECTIVE EFFECT OF SONODYNAMIC CHEMOTHERAPY IN RADIOTHERAPY FOR ORAL MUCOSA CANCER

Rozenko L.Y., Frantsiyants E.M., Komarova E.F., Gusareva M.A., Krokhmal Y.N.,
Donskaya A.K.

Rostov Research Institute of Oncology, Rostov-on-Don, Russia, layrozenko@yandex.ru

The rate of radiation reactions amounts to 91.2 % of cases in radiation treatment for oral mucosa cancer. Radiation reactions were compared in two groups of patients with st.T₂₋₄N₀₋₂M₀: 30 patients (standard radiotherapy, single focal dose 1.2+1.2 Gy) and 31 patients (additional local chemotherapy with platidium 45 mg using mid-frequency ultrasound during radiation). Both groups received standard PCT with taxotere and cisplatin 7–10 days before each stage of the split course of distant gamma therapy. Protective effect of local chemotherapy in radiation treatment for oral mucosa cancer showed itself in a significant reduce in early radiation damage rate. Catarrhal, insular and filmy epithelitis were observed in sonodynamic chemotherapy with platidium using ultrasound in 54.8, 2.3 and 12.9 % of cases, respectively, and in standard radiotherapy in 23.3, 40.0 and 36.7 %, respectively (p<0,05).

Keywords: oral mucosa cancer, radiotherapy, sonodynamic local chemotherapy.

Результаты дистанционной гамматерапии (ДГТ), проводимой как самостоятельный основной метод, так и в сочетании с полихимиотерапией первично нерезектабельного рака слизистой полости рта (РСНР) оказываются малоутешительны [1]. Среди причин низкой эффективности ДГТ указывают на высокое число случаев ранних лучевых реакций, не позволяющих провести облучение в должном ритме и достаточной канцерцидной дозе, что может обуславливать и возрастание частоты рецидивов заболевания [2]. Общая частота лучевых реакций достигает до 91,2 % наблюдений. Катаральные эпителииты развиваются у 9,2 % больных, островковые пленчатые эпителииты – у 13,9 %, сливные пленчатые эпителииты, в среднем, – у 68 % [3].

На современном этапе развития онкологии ведутся поиски перспективных методик с привлечением нетрадиционных методов лечения. Установлено, что ультразвуковая терапия эффективна, безопасна и обладает многосторонним положительным биологическим действием [4;5]. Перспективной представляется сонодинамическая терапия (СДТ), используемая в качестве радио-модифицирующего агента [6;7]. Поскольку на сегодняшний день возможности использования УЗВ при химиолучевой терапии РСПР практически не изучены, целью исследования являлось изучение мониторинга клинической симптоматики при чередовании ДГТ и СД-химиотерапии.

Материал и методы

Клинический материал, включающий 61 больного местно-распространенным РСПР T₂₋₄N₀₋₂M₀, 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. С III стадией процесса – было 42 % больных в основной группе и 57 % в контрольной. IV стадия соответственно у 58 %, и 43 %. Распределение по классификационному признаку «N» было одинаковым. Морфологически в 95 % случаях – плоскоклеточный рак. 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 ультразвукового воздействия (УЗВ) (частота 0,88 МГц, $I=0,4-1,0 \text{ Вт/см}^2$, время экспозиции 5–10 мин). Использовался аппарат для УЗВ – УЗТ-1.03У (сертификат соответствия №РООС RU.ИМ 18.ВО1660). В качестве цитостатика применяли 5 мг сухого платидиама «ex tempore», смешанного с 0,25 см³ стоматологического солкосерил-геля. На первичный очаг на 1 этапе подводилась суммарная очаговая доза (СОД) 40 изоГр [8]. 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 и их обсуждение

Регистрация характера и частоты, лучевых эпителиитов осуществлялась приемами стандартного клинического осмотра и контролировалась при необходимости на основе обследования с использованием фиброларингоскопии. Данные представлены в таблице 1.

Необходимо указать, что всем больным обеих групп обязательно проводились профилактические мероприятия, направленные на сдерживание развития лучевых реакций. Прежде всего, это было адекватное топометрическое планирование курса ДГТ с выбором оптимального распределения полей облучения. Обязательны были гигиенические мероприятия для санации полости рта, исключение из рациона питания высокотемпературных и раздражающих слизистую оболочку продуктов, запрет курения. Использовали антигистаминные, противовоспалительные, антибактериальные и противоотечные лекарственные препараты.

Как видно из данных таблицы 1, степень и тяжесть лучевых реакций в исследуемых группах больных существенно отличались друг от друга. Так, катаральный эпителиит 1 степени зарегистрирован в 2,3 раза чаще – у 17 из 31 больных основной группы по сравнению с контрольной группой, где такой характер реакции имелся только у 7 из 30 человек. Островковый эпителиит развивался с одинаковой частотой в обеих сравниваемых группах – у 10 больных в основной и у 12 человек в контрольной группе.

Таблица 1

Характер лучевых реакций у больных РСРП после ДГТ 40 Гр, абс. ч. (%)

Характер и степень лучевых эпителиитов	Группы наблюдения			
	основная, n= 31		контрольная, n=30	
	абс.ч	%	абс.ч.	%
Катаральный – 1 степень	17	54,8*	7	23,3*
Островковый – 2 степень	10	32,3	12	40,0
Пленчатый – 3 степень	4	12,9*	11	36,7*
Язва – 4 степень	0	0	0	0

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

У больных основной группы пленчатый эпителиит сформировался только у 4 человек. Вместе с тем эта тяжелая лучевая реакция имела место у каждого третьего больного контроля – у 11 из 30, что определяло необходимость для пациентов контрольной группы делать незапланированные перерывы в ДГТ. Очаговые дозы, на которых лечение было прервано,

варьировали от 24 до 30 Гр. Стихание лучевой реакции на фоне симптоматического лечения происходило на 4–7 сутки, что позволяло возобновить проведение лучевой терапии. В основной группе нарушений ритма облучения, от которого зависит в определенной степени эффект лечения, не имело места, поскольку пленчатый эпителиит у этих больных развивался практически в конце этапа лечения.

Язвенное поражение и некроз – 4 степень повреждения – не зафиксирован ни у одного пациента в обеих группах больных. Это косвенно свидетельствует в отсутствие раздражающего действия платидиама, локально подведенного к патологическому очагу с помощью УЗВ.

Сроки купирования явлений лучевых реакций отличались у больных в основной и контрольной группах (таблица 2). Так, через одну неделю после I этапа ДГТ в контрольной группе явления реактивных изменений сохранялись у всех больных, тогда как в основной группе, получавших СДТ на этапах облучения, быстрое нивелирование лучевых реакций отмечено у 10 из 31 пациента. Этим больным допускалось продолжать курс облучения.

Таблица 2

Сроки купирования явлений мукозита, абс. ч. (%)

Длительность, недели	Основная группа, n= 31		Контрольная группа, n=30	
	абс. ч	%	абс. ч.	%
I неделя	10	32,2*	0	0*
II неделя	19	61,2	19	63,3
III неделя	2	6,5*	11	36,6*

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

Достаточно полное купирование проявлений ранних лучевых реакций имело место у равного числа у 61,2 и 63,3 % больных в группах через 2 недели запланированного перерыва. И лишь только в конце третьей недели перерыва смогли «восстановиться» слизистые оболочки полости рта у 11 человек в контрольной группе и у 2 пациентов в основной группе.

Наглядным свидетельством радиопротекторного влияния СД-химиотерапии является и динамика субъективных жалоб больных, которую оценивали до лечения, в процессе и после завершения I этапа ДГТ. К этому сроку все пациенты получали на первичный очаг СОД 42 ± 2 изоГр, а больные основной группы – дополнительно 9 сеансов СДТ с подведением к первичному очагу суммарно 45 мг платидиама. Результаты изменения характера жалоб больных I этапа лечения представлены в таблице 3.

Таблица 3

Динамика клинической симптоматики больных РСРР после первого этапа химиолучевого лечения, абс. ч. (%)

Характер клинических симптомов	Группа наблюдения			
	основная, n=31		контрольная, n=30	
	До лечения абс. ч. (%)	После 40 Гр абс. ч. (%)	До лечения абс. ч. (%)	После 40 Гр абс. ч. (%)
Боль в горле	28 (90,3)	21 (67,7)	29 (96,6)	25 (83,3)
Ограничение подвижности языка	19 (61,3)*	9 (29,6)*	14 (46,7)	8 (26,7)
Ощущение образования во рту	11 (35,5)*	4 (12,9)*	9 (30,0)	6 (20,0)
Затруднение открывания рта	9 (29,0)*	3 (9,6)*	4 (13,3)	2 (6,7)
Изменение речи	13 (41,9)*	4 (12,9)*	12(40,0)	7 (23,3)
Кровоточивость	6 (19,3)	2 (6,4)	5 (16,6)	2 (6,6)
Потеря в весе	15 (48,3)	9 (29,0)	10 (33,3)	9 (30,0)
Запах изо рта	8 (25,8)	5(16,1)	7 (23,3)	6 (20,0)

Примечание. * – достоверно при $p < 0,05$ внутри группы.

Как видно из данных таблицы 3, после I этапа лечения характерный субъективный симптом – «ощущение постороннего образования во рту» перестал беспокоить в 2,8 раз меньшее число больных из основной группы. Если такую жалобу до лечения предъявляли 11 из 31 больных основной группы, то после I этапа 4 из 31 человек. В контрольной группе число больных с подобным характером жалоб уменьшилось только на 10 %. В основной группе до ДГТ на ограничение подвижности языка жаловались больше больных, чем в контроле (61,3 против 46,7 %). После одинаковой дозы ДГТ, но с применением дополнительно УЗ-ХТ их число сравнялось. Произошло это за счет того, что в основной группе существенно, практически в 2 раза, уменьшилось число больных с такой жалобой, которую можно было регистрировать и объективно, предлагая больным самостоятельно продемонстрировать подвижность языка или проводя стандартный контрольный осмотр.

Так, в основной группе заметное ограничение подвижности языка имело место до лечения у 61,3 % больных, а к концу I этапа лечения этот симптом отмечался в 9 из 31 (29,6 %, $p < 0,05$) случаях наблюдения. В контрольной группе ограничение подвижности языка также уменьшилось, но статистически незначимо – на 20 % (у 6 из 30).

Существенное, в 3 раза, сократилось число больных основной группы, отмечавших затруднения при открывании рта – 9,6 % против 29,0 ($p < 0,05$) до лечения. В контрольной группе число пациентов с такой симптоматикой также уменьшилось, но незначительно – с 13,3 до 6,7 %. Вместе с тем пациентов с локализацией процесса в ретромолярной области, при которой характерна такая жалоба, в основной группе было 13, а в контрольной – 7 больных. Заметная нормализация речи наступила на анализируемом периоде лечения у 9 из 31 (29 %, $p < 0,05$) больных основной группы и у 5 из 30 (16,7 %) – в контрольной.

Примерно в равной степени в обеих группах была выявлена положительная динамика в виде уменьшения контактной кровоточивости первичной опухоли в 2,5 раза и в основной, и контрольной группах, соответственно. Потеря в весе у больных основной и контрольной группы прекратилась примерно в равной степени. Еще одним субъективным симптомом у пациентов обеих групп являлись жалобы на гнилостный запах изо рта, которые после лечения в основной группе уменьшились в 1,6 раза (25,8 и 16,1 %), а в контрольной группе всего на 3,3 %.

Дополнительное подведение к очагу поражения 45 мг платидиама с помощью УЗ воздействия не усиливало степень угнетения показателей периферической крови. В процессе ДГТ в СОД 40 Гр лейкопения I и II степени возникла соответственно у 35,4 и 12,9 % больных основной группы и у 33,3 и 10 % в контрольной. Число проявлений анемии I степени было одинаковым в обеих группах. Можно предположить, что в целом частота возникновений гематологических реакций в обеих группах больных была связана, в том числе и с проведенным всем больным индукционным курсом полихимиотерапии.

Выводы

Подводя итоги проведенному нами анализу важного аспекта лечения больных – характеру и частоты ранних лучевых и общетоксических реакций, необходимо отметить явные преимущества использования на этапах облучения УЗВ, обеспечивающего выраженное радиопротекторное влияние на нормальные ткани органа мишени. Многие положительные, а именно – противовоспалительные, регенерационные, противоотечные свойства применения самостоятельной СДТ ранее изучены. Эта способность УЗВ оказывать радиопротекторное влияние на биологические ткани в процессе облучения является новой, не изученной и открывает новые перспективы ее использования при проведении облучения злокачественных новообразований.

Список литературы

1. Кропотов М.Н., Епихин А.В. Хирургические аспекты лечения рака ротоглотки // Опухоли головы и шеи. – 2011. – №2. – С. 5–30.
2. Воробьев Ю.И., Бяхов М.Ю., Гарбузов М.И. и др. Методика химиолучевой терапии местно-распространенного рака орофарингеальной зоны // Рос. онкологич. журнал. – 1999. – № 2. – С. 39–42.
3. Исаев П.А., Медведев В.С., Пасов В.В., Семин Д.Ю., Дербуггов Д.Н., Полькин В.В., Терехов О.В. Ранние лучевые реакции и повреждения при лечении злокачественных новообразований головы и шеи // Вопросы онкологии. – 2010. – Т.56, № 5. – С. 127.
4. Гончарова Е.Г. Разработка метода низкочастотной ультразвуковой терапии рака кожи и губы в сочетании с химиопрепаратами: дис. ... канд. мед. наук. – Ростов-на-Дону, 1996. – 126 с.
5. Андропова Н.В., Трещалина Е.М., Долгушин Б.И., Михайлова Л.М., Кульбачевская Н.Ю., Коняева О.И., Герасимова Г.К., Хорошева Е.В., Сингин А.С., Зимакова Н.И., Зимакова А.П., Николаев А.Л., Гопин А.В., Божевольнов В.Е., Каляя О.Л., Ворожцов Г.Н. Концепция использования в онкологии ультразвукового воздействия средней интенсивности в сочетании с химиотерапией // Медицинская физика. – 2010. – № 3. – С. 12–17.
6. Хамитова Г.В., Хуснутдинов Ш.М., Леонтьева О.С. Морфологические изменения в опухоли после ультрасоновоздействия // Креативная хирургия и онкология. – 2010. – № 4 – С. 23–25.
7. Mo S., Coussios C.-C., Seymour L., Carlisle R. Ultrasound-enhanced drug delivery for cancer // Expert Opin. Drug Deliv. – 2012. – № 9 (12). – P. 1525-1538.
8. Патент РФ № 2488412, 03.02.2012. Кит О.И., Джабаров Ф.Р., Франциянц Е.М., Розенко Л.Я., Максимов А.Ю., Крохмаль Ю.Н. «Способ лечения рака языка» // Патент России №2488412. Бюл. № 21 от 27.07.2013 г.

Рецензенты:

Каймакчи О.Ю., д.м.н., ассистент кафедры онкологии Ростовского государственного медицинского университета, г. Ростов-на-Дону;

Николаева Н.В., д.м.н., ассистент кафедры онкологии Ростовского государственного медицинского университета, врач отделения гематологии ФГБУ «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт» МЗ РФ, г. Ростов-на-Дону.