



О.О. Ковальов, А.М. Рябошапка

ПІДВИЩЕННЯ ЕФЕКТИВНОСТІ ЛІКУВАННЯ ПАЦІЄНТІВ З МІСЦЕВО ПОШИРЕНИМ ПЛОСКОКЛІТИННИМ РАКОМ СЛИЗОВИХ ОБОЛОНОК РОТА І РОТОГЛОТКИ ШЛЯХОМ ЗАСТОСУВАННЯ ІНТЕРФЕРОНУ $\alpha 2b$ НА ЕТАПІ ПРОМЕНЕВОЇ ТЕРАПІЇ

ДЗ «Запорізька медична академія післядипломної освіти» МОЗ України

Ключові слова: плоскоклітинний рак, ротова порожнина, ротоглотка, променева терапія, інтерферон.

Ключевые слова: плоскоклеточный рак, ротовая полость, ротоглотка, лучевая терапия, интерферон.

Key words: squamous-cell carcinoma, oral cavity, oropharynx, radiotherapy, interferon.

Досліджено ефективність комбінації інтерферону $\alpha 2b$ і променевої терапії пацієнтів з місцево поширеною карциномою порожнини рота чи ротоглотки. У дослідження залучені 30 пацієнтів, яких розподілено на 2 групи: тільки променева терапія і променева терапія з інтерфероном. Загальний рівень об'єктивних відповідей становив 85% у групі інтерферону й 53% у контрольній. Вираженість побічних явищ не перевищувала 2 ступеня й не перешкоджала лікуванню.

Исследована эффективность комбинации интерферона $\alpha 2b$ и лучевой терапии у пациентов с местно распространенной карциномой полости рта или ротоглотки. В исследование включены 30 пациентов и распределены на 2 группы: только лучевая терапия и лучевая терапия с интерфероном. Общий уровень объективных ответов составил 85% в группе интерферона и 53% в контрольной. Выраженность побочных явлений не превышала 2 степени и не препятствовала лечению.

Efficacy of radiotherapy and Interferon $\alpha 2b$ combination was investigated in treatment of locally-advanced squamous-cell carcinoma of oral cavity and oropharynx. 30 patients have been included in study and separated into two groups: radiotherapy alone and radiotherapy with Interferon. The overall response rate was obtained at 85 % of interferon group and 53 % of control group. Manifestations of side effects were not more then of 2-nd grade and did not interfere the treatment.

З даними національного канцер-реєстру України, у 2009 році захворюваність на рак порожнини рота і глотки становила 10,01 на 100 тис. населення [1]. Смертність до 1 року досягає 42,5% (при раку ротоглотки) і 43,8% (при раку порожнини рота) [1]. Медіана загального й безрецидивного виживання для пацієнтів із захворюванням III–IV стадії становить відповідно 27 і 11 місяців [8]. Більше 90% пухлин цих локалізацій мають будову плоскоклітинного раку. Всі пацієнти потребують комбінованого, або комплексного лікування із застосуванням хіміотерапії (ХТ), променевої терапії (ПТ) з або без хірургічного лікування [3,10]. Підходи до лікування пацієнтів з місцево поширеним раком порожнини рота і ротоглотки в Україні і за кордоном схожі, відмінності стосуються черговості у послідовності застосування тих чи інших методів лікування: в Україні стандартною послідовністю є індукційна ХТ з наступною променевою терапією і хірургічною операцією за умови резектабельності та згоди пацієнта [4]. За кордоном (наприклад, у США) на першому етапі при резектабельності пухлини рекомендується виконувати хірургічну операцію [8]. Результати стандартного лікування цієї групи пацієнтів нині залишаються незадовільними, оскільки близько 60% цих пацієнтів при первинному зверненні мають місцево поширений процес, що обмежує можливості радикального лікування.

Серед широкого спектра підходів до підвищення ефективності лікування можна виділити кілька груп. У першу чергу, це застосування нових хіміо- і таргетних препаратів, що поряд з підвищенням ефективності у багатьох випадках призводить до розширення спектра токсичності й значного зростання вартості лікування.

Альтернативні класичному фракціонуванню (2 Гр

на день) режими ПТ (прискорене фракціонування, гіперфракціонування, модульована інтенсивність), як і одночасне хіміопроменеве лікування поряд з підвищенням ефективності призводять до значного підвищення проявів токсичності 3–4 ступеня [9].

Нині встановлено важливу роль інтерферону (ІФН) в канцерогенезі, обґрунтовано його застосування при лікуванні онкологічної патології – на етапі хірургічного лікування, разом з хіміотерапією, під час ПТ. При одночасному застосуванні ІФН і ПТ адитивний ефект досягається, в першу чергу, за рахунок підсилення апоптозу ушкоджених радіацією пухлинних клітин і реалізації радіопротекторної дії ІФН на неушкоджені нормальні клітини [1]. Також позитивний вплив інтерферону $\alpha 2$ на лікування реалізується через модифікацію фенотипу пухлинних клітин, зменшення їх адгезивності й, у такий спосіб, метастатичного потенціалу, а також завдяки антинеоангіогенній дії невисоких доз ІФН [2,11,12]. Відомі й інші механізми протипухлинної активності інтерферону: регуляція диференціювання клітин, пригнічення експресії онкогенів, активація генів-супресорів пухлинного росту, прямий цитоліз, антимутагенна дія, посилення індукції апоптозу, що зумовлює доцільність застосування інтерферону в лікуванні онкологічних хворих [1].

Введення ІФН у невеликих дозах під час проведення ПТ застосовували у хворих на рак грудної залози, що призводило до покращення безрецидивного та загального виживання [2]. Відомо, що додавання ІФН до хіміотерапії цисплатином і фторурацилом при лікуванні поширеного раку стравоходу дозволяє досягти 55% об'єктивних відповідей. При застосуванні ІФН з ізотреоніном і вітаміном Е у пацієнтів з



місцево поширеним плоскоклітинним раком голови та шиї досягнуто 80% безрецидивного і 81,3% загального 5-річного виживання. Комбінація рекомбінантних інтерлейкіну-2 з ІФН дозволила досягти значної регресії пухлини у 18% пацієнтів з рецидивом після комплексного лікування [11].

Пошук шляхів покращення результатів лікування пацієнтів з місцево поширеними карциномами ротової порожнини і ротоглотки, наявність теоретичного підґрунтя і позитивний досвід застосування ІФН у онкологічних пацієнтів, відсутність інформації про поєднання інтерферонотерапії з променевою лікуванням у зазначеній категорії пацієнтів спонукало до проведення дослідження.

МЕТА РОБОТИ

Оцінка ефективності променевої терапії з додаванням інтерферону $\alpha 2b$ у пацієнтів з місцево поширеним плоскоклітинним раком слизових оболонок рота та ротоглотки під час проведення комбінованого і комплексного лікування.

ПАЦІЄНТИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Обрано дизайн відкритого проспективного контрольованого дослідження в паралельних групах. У дослідження залучено 30 пацієнтів віком від 46 до 68 років (середній вік склав 57 років), хворих на місцево поширений (T3-4N1-2M0) плоскоклітинний рак слизових оболонок рота і ротоглотки. У всіх пацієнтів діагноз підтверджено морфологічно (гістологічно). Всі пацієнти отримували комбіноване та комплексне лікування. На першому етапі проводили індукційну хіміотерапію. На другому етапі – курс гамма-опромінення на ділянки первинного осередку та регіонарних лімфатичних колекторів з підведенням СОД 60–70 Гр. Пацієнтів розподілено на 2 групи. Пацієнти досліджуваної (другої) групи (13 осіб) під час ПТ отримували ін'єкції інтерферону $\alpha 2b$ (IFN) у дозі 3 млн од. 1 раз на день тричі на тиждень, 12 ін'єкцій на курс. Пацієнти контрольної (першої) групи (17 осіб) не отримували інтерферон.

Ефект від проведеного лікування оцінювали після вщухання явищ променевого мукозиту (в середньому через 3 тижні) згідно критеріїв ВОЗ і RECIST (критерії відповіді солідних пухлин) на основі фізикального, ультразвукового обстеження, рентгенівської та/або магнітнорезонансної комп'ютерної томографії [7]. Вираженість небажаних явищ (мукозиту, лейкопенії, грипоподібного синдрому тощо) оцінювали згідно визначень STCAE v.3.0 (загальних критеріїв термінології для небажаних явищ) [6].

Для оцінки статистичної значущості різниці відповіді на лікування у порівнюваних групах застосовували непараметричний критерій Манна-Уїтні для незалежних вибірок. У процедурі статистичного аналізу критичний рівень значущості дорівнював 0,05.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

У контрольній групі у 7 пацієнтів ефект від лікування оцінено як стабілізацію (зменшення пухлини становило не більше 25%), у 8 – часткова відповідь, й у 1 – повна відповідь, також у 1 пацієнта відзначено прогресію захворювання. У досліджуваній групі стабілізацію пухлинного процесу відзначено у 2 пацієнтів, у 7 – часткова відповідь, ще у 4

пацієнтів відзначено повну відповідь (табл. 1).

Таблиця 1

Розподіл пацієнтів відповідно до отриманого ефекту від лікування

| | I група (тільки ПТ) | | II група (ПТ + ІФН) | |
|--------------------|---------------------|-----|---------------------|-----|
| | Абс. числа | % | Абс. числа | % |
| Стабілізація | 7 | 41 | 2 | 15 |
| Часткова відповідь | 8 | 47 | 7 | 54 |
| Повна відповідь | 1 | 6 | 4 | 31 |
| Прогресія | 1 | 6 | 0 | 0 |
| Всього | 17 | 100 | 13 | 100 |

Сумарний рівень об'єктивних відповідей на лікування склав 85% (11 пацієнтів) у досліджуваній групі й 53% (9 пацієнтів) у контрольній, при рівні повних відповідей 31% і 6% відповідно (рис. 1). При статистичному аналізі відмінності порівнюваних груп виявились значущими, $p=0,028$.

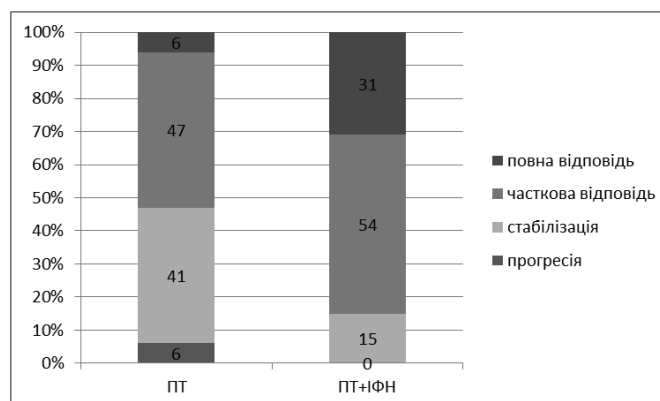


Рис. 1. Сумарний рівень об'єктивних відповідей на лікування.

Вираженість променевого мукозиту у пацієнтів обох груп суттєво не відрізнялась і не перевищувала 2 ступеня за STCAE v.3.0. Лейкопенію I ступеня відзначено у 12 пацієнтів I групи і у 9 пацієнтів II групи, лейкопенія II ступеню – відповідно у 4 і 3 пацієнтів. У 12 з 13 пацієнтів групи інтерферону $\alpha 2b$ відзначено грипоподібний синдром з підвищенням температури тіла до субфебрильних і фебрильних цифр після перших 2–3 ін'єкцій препарату. При II ступені вираженості хворі потребували призначення нестероїдних протизапальних засобів. Зазначені небажані явища не призвели до призупинення чи переривання лікування.

ВИСНОВКИ

Застосування інтерферону $\alpha 2b$ на етапі променевої терапії дозволяє покращити безпосередні результати лікування у пацієнтів з місцево поширеним плоскоклітинним раком слизових оболонок рота і ротоглотки.

Вираженість небажаних явищ (у тому числі й грипоподібного синдрому у пацієнтів II групи) не перевищувала 2 ступеня і не перешкоджала лікуванню в обох групах.



ЛІТЕРАТУРА

1. *Воронцова А.Л.* Интерферон как важный элемент оптимизации лечения онкологических больных / *А.Л. Воронцова, Ю.И. Кудрявец* // Онкология. – 2000. – Т. 2, №1–2. – С. 16–20.
2. *Жильчук В.Е.* Интерферонотерапия в комплексном лечении больных раком молочной железы: антиметастатический эффект и модификация фенотипа опухолевых клеток / *В.Е. Жильчук, Н.Ю. Лукьянова, А.Л. Воронцова, Ю.И. Кудрявец, В.Ф. Чехун* // Онкология. – 2007. – Т. 9, №3. – С. 184–188.
3. *Пачес А.И.* Опухоли головы и шеи / *Пачес А.И.* – М.: Медицина, 2000. – 480 с.
4. Про затвердження протоколів надання медичної допомоги за спеціальністю «онкологія» (Із змінами, внесеними згідно з Наказами Міністерства охорони здоров'я № 645 від 30.07.2010, № 247 від 29.04.2011 р.) [Текст]: наказ від 17.09.2007 р. № 554 (Витяг) // Зб. нормат.-директивних док. з охорони здоров'я: Виробничо-практичний журнал. – 2011. – №7. – С. 44–57.
5. Рак в Україні, 2006–2007: Захворюваність, смертність, показники діяльності онкологічної служби / [Федоренко З.П., Гайсенко А.В., Гулак Л.О. та ін.]; під ред. Щепотіна І.Б. – К.: Національний інститут раку, 2011. – (Бюлетень Національного канцер-реєстру України, №12).
6. Cancer Evaluation Program, Common Terminology Criteria for Adverse Events, Version 3.0. Режим доступу: http://ctep.cancer.gov/protocolDevelopment/electronic_applications/ctc.htm#ctc_30
7. *Eisenhauer E.A.* New response evaluation criteria in solid tumours: Revised RECIST guideline (version 1.1) / *Eisenhauer E.A., Therasse P., Bogaerts J. et al.* // European Journal of Cancer. – 2009. – №45. – P. 228–247.
8. *Hauswald H.* Long-term outcome and patterns of failure in patients with advanced head and neck cancer / *Hauswald H. et al.* // Radiation Oncology. – 2011. – №6. – P. 70.
9. *Kian Ang K.* Multidisciplinary Management of Locally Advanced SCCHN: Optimizing Treatment Outcomes / *Kian Ang K.* // The Oncologist. – 2008. – №13. – P. 899–910.
10. NCCN (National Comprehensive Cancer Network) NCCN Practice Guidelines in Oncology. Head and Neck Cancers. v.2.2011 [Електронний ресурс]. – Режим доступу: http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines.asp
11. *Rapids A.D.* Immunotherapy of Head and Neck Cancer: Current and Future Considerations / *Rapids A.D., Wolf G.T.* // Journal of Oncology. – 2009. – 346–345. – P. 11.
12. *Toma S.* Combination of alpha-interferon 2a (a-IFN 2a) and 13-cis-retinoic acid (13cRA) in recurrent, pre-treated squamous-cell carcinoma of head and neck (SCCHN) / *Toma S., Airoidi M., Palumbo R., Raffo P., Bumma C.* // Int. J. Cancer. – 1997. – №70. – P. 491–493.

Відомості про авторів:

Ковальов О.О., д. мед. н., професор, зав. каф. онкології ДЗ ЗМАПО МОЗ України.

Рябошапка А.М., аспірант каф. онкології ДЗ ЗМАПО МОЗ України.

Адреса для листування:

Рябошапка Андрій Миколайович. 69040, м. Запоріжжя, вул. Культурна, 177А, каф. онкології ДЗ ЗМАПО МОЗ України.

Тел.: (061) 287 03 59.

E-mail: lik_ar@ukr.net