

Эффективность индукционной химиотерапии с использованием доцетаксела, цисплатина и 5-фторурацила и последующей одновременной химиолучевой терапии в лечении рака глотки и полости рта III–IV стадии

С.Б. Алиева, И.С. Романов, С.О. Подвязников, И.А. Задеренко, С.А. Тюляндин

РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН, Москва

Контакты: Севил Багатуровна Алиева drsevil@mail.ru

В исследование включено 34 больных местно-распространенным раком ротоглотки, гортаноглотки и полости рта. Изучена эффективность 2 вариантов индукционно-одновременной химиолучевой терапии с использованием цисплатина, 5-фторурацила, доцетаксела и карбоплатина в сочетании с облучением (1-я группа) и той же схемы лечения, но без применения доцетаксела (2-я группа). Показатели 5-летней выживаемости у больных после химиолучевого лечения в 1-й группе составили 59,9% против 13,8% во 2-й группе. Рецидивы заболевания выявлены у 9 (60%) больных (у 4 больных 1-й группы и 5 больных 2-й группы). Посттерапевтические осложнения III–IV степени наблюдались у 57,8% больных 1-й группы и у 48% 2-й группы.

Ключевые слова: химиолучевая терапия, доцетаксел, плоскоклеточный рак

Efficiency of induction chemotherapy with docetaxel, cisplatin and 5-fluorouracil followed by concurrent chemoradiotherapy in the treatment of stage III–IV pharyngeal and oral cancer

S.B. Aliyeva, I.S. Romanov, S.O. Podvyaznikov, I.A. Zaderenko, S.A. Tjulandin

N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow

Two modalities of chemoradiotherapy for locally advanced oro-hypopharynx and oral cavity cancer were compared in the treatment of 34 patients. Five-year survival after chemoradiotherapy using cisplatin, 5-FU, docetaxel and carboplatin plus irradiation with total dose 68–72 Gy was 59,9% versus 13,8% without using. Number of failures were 9 (60%). Late posttherapeutic complications stage III–IV for the 1st group was 57,8% and 48% for the 2nd group.

Key words: chemoradiotherapy, docetaxel, squamous cell carcinoma

В арсенале химиотерапии (ХТ) появился ряд новых эффективных лекарственных препаратов, среди которых особенно привлекают внимание таксаны и таргетные соединения [1–5, 7, 9, 10, 13], противоопухолевая активность которых интенсивно изучается в лечении плоскоклеточного рака головы и шеи [1, 6, 10, 11, 14]. К настоящему времени опубликован ряд сообщений с результатами III фазы клинических исследований, согласно которым 2- и 3-летняя общая выживаемость достигает примерно 60–70% [6, 7, 10, 13–15], а показатели 5-летней общей выживаемости — 52%, при медиане выживаемости 42 мес [8, 12, 14].

Располагая опытом использования доцетаксела в сочетании с 5-фторурацилом и соединениями платины, нам хотелось бы поделиться результатами этих наблюдений.

Характеристика больных и методы исследования

Критерии включения и обследование

В исследование включены больные с первичным гистологически подтвержденным плоскоклеточным раком ротоглотки, гортаноглотки и полости рта в стадии III или IV, M0. Дополнительными критериями включения были: общее состояние по шкале Карновского $\geq 80\%$, адекватные показатели крови, функции печени, почек. Все больные до начала специфического лечения подвергались всестороннему клиническому, эндоскопическому, ультразвуковому, патоморфологическому и магнитно-резонансному томографическому исследованиям. На основании такого комплексного обследования уточнялись: общее клиническое состояние больных по шкале Карновского, распространенность опухолевого процесса по классификации TNM, морфологическое строение

опухоли и степень ее дифференцировки. При удовлетворительном состоянии больные включались в программу данного исследования.

Лечение

Программа химиолучевой терапии (ХЛТ) состояла из 3 циклов индукционной ХТ и затем одновременной ХЛТ. Применялись 4 лекарственных препарата — доцетаксел, 5-фторурацил (5-ФУ), цисплатин, карбоплатин.

В зависимости от схемы приема препаратов больные были распределены на 2 группы. В 1-ю было включено 17 пациентов, которые получали 3 цикла индукционной ХТ препаратами доцетаксел, 5-ФУ и цисплатин, во 2-ю — 17 больных, которые также получали 3 цикла ХТ препаратами 5-ФУ и цисплатин, но без доцетаксела. Этап одновременной ХЛТ в обеих изучаемых группах проводили по одинаковой схеме с использованием карбоплатина в режиме еженедельного введения в течение всего курса лучевой терапии (ЛТ) (7 циклов).

Цисплатин вводили в дозе 100 мг/м², в/в капельно в 1-й день, 5-ФУ по 1000 мг/м² каждые 24 ч, непрерывная инфузия в течение 96 ч в 1, 2, 3, 4-й дни и таксотер по 75 мг/м² в/в капельно в 1-й день. ХТ проводилась на фоне интенсивной гидратации с использованием широкого спектра антиэметической терапии.

Карбоплатин вводился еженедельно в дозе 1,5 AUC в течение всего курса ЛТ.

ЛТ выполняли по технологии 3D-конформного облучения на линейном ускорителе, разовой очаговой дозой (РОД) 2 Гр ежедневно в режиме непрерывного курса. До начала лечения на основании данных компьютерно-томографического (КТ) исследования составлялась топографо-анатомическая карта в трехмерном изображении с указанием GTV (объема первичной опухоли), СТВ (клинического) и PTV (планируемого) объема облучаемых тканей, в соответствии с которым выбирались условия проведения ЛТ. В процессе лучевого лечения проводилось последовательное поэтапное топометрическое планирование с внесением коррективов в общую программу лечения (уменьшение размеров и конфигурации полей облучения, изменение направления пучка излучения, использование других источников излучения и т. д.). На момент окончания радиотерапии суммарная очаговая доза (СОД) для GTV у всех больных составила 68–72 Гр, для PTV — 50 Гр.

Пациенты без остаточных опухолей после завершения лечения подлежали наблюдению. Больным с остаточными опухолями или прогрессированием заболевания после завершения терапии проводилось хирургическое лечение при резектабельности опухоли.

Обследование в процессе лечения и оценка эффективности

В процессе лечения еженедельное обследование больных включало: выяснение жалоб, физикальное

обследование и общий анализ крови. Повторное эндоскопическое исследование выполнялось спустя 2 нед после окончания 3-го курса индукционной ХТ. Через 4–6 нед после завершения полного курса лечения для оценки эффективности проводились эндоскопическое обследование и компьютерная томография.

Критериями оценки эффективности полученных результатов у больных, окончивших полный курс ХЛТ, служили: частота и выраженность посттерапевтических реакций и осложнений; показатели объективного клинического эффекта; частота рецидивирования, отдаленного метастазирования; безрецидивная и общая 5-летняя выживаемость. Отдаленные результаты лечения рассчитаны по методике Каплана–Майера.

Результаты

Характеристика больных

В исследование включено 34 больных, характеристика которых представлена в табл. 1. Исходная локализация опухоли: в ротоглотке — 19, гортаноглотке — 7, дне полости рта — 6, подвижной части языка — 2 случая. Мужчин — 30, женщин — 4, все в возрасте от 29 до 70 лет.

Все больные имели местно-распространенные опухоли в III (11,7%) и IV (88,2%) стадиях заболевания. У большинства (91,2%) больных выявлено поражение регионарных лимфатических узлов (ЛУ). Среди них с N1 — 7, N2 — 16, N3 — 8, и только у 3 больных регионарные ЛУ были клинически интактны. Во 2-й группе больных с N2 и N3 было в 2 раза больше (15 больных) по сравнению с таковыми в 1-й изучаемой группе (9 пациентов).

Лечение

Лечение получили 34 больных. Среднее количество курсов ХТ для больных 1-й группы составило 8 (диапазон 2–10), для больных 2-й группы — 8,8 (диапазон 1–10) соответственно. Девять больных получили менее 3 курсов индукционной ХТ (6 больных из 1-й группы и 3 — из 2-й группы). Из 34 больных 26 получили 7 введений карбоплатина. У 2 больных 1-й группы доза 5-ФУ была снижена на 20%, а одному из них проведение ХТ отсрочено на 1 неделю.

Курс ЛТ завершил 31 больной, который получил запланированную СОД 68–72 Гр.

Побочные эффекты

Побочные эффекты оценены у всех больных ($n = 34$), получавших лечение. В целом побочные эффекты III–IV степени были более выражены в группе больных, получавших доцетаксел. Наиболее типичные побочные эффекты: поражение слизистых оболочек, тошнота, рвота, метаболические нарушения, обезвоживание. Среди 17 больных, получавших доцетаксел (1-я группа), у одного после первого цикла ХТ возникли явления острого геморрагического цистита, и индукционная ХТ была пре-

Таблица 1. Общая характеристика больных

Схема лечения		5-FU* + CDDP** + DOC***	5-FU* + CDDP**	Всего
Число больных		17	17	34
Пол	мужчины	15 (88,2 %)	15 (88,2 %)	30 (88,2 %)
	женщины	2 (11,7 %)	2 (11,7 %)	4 (11,7 %)
Возраст, годы	медиана	49	50	50
	диапазон	29–70	30–70	—
Статус по шкале Карновского	80 %	3 (17,6 %)	2 (11,7 %)	5 (14,7 %)
	90 %	9 (52,9 %)	9 (52,9 %)	18 (52,9 %)
	100 %	5 (29,4 %)	6 (35,2 %)	11 (32,3 %)
Локализация первичной опухоли	ротоглотка	10 (58,8 %)	9 (52,9 %)	19 (55,8 %)
	гортаноглотка	3 (17,6 %)	4 (23,5 %)	7 (20,5 %)
	дно полости рта	3 (17,6 %)	3 (17,6 %)	6 (17,6 %)
	язык	1 (5,8 %)	1 (5,8 %)	2 (5,8 %)
Плоскоклеточный рак (степень дифференцировки)	низкодифференцированный	3 (17,3 %)	2 (11,7 %)	5 (14,7 %)
	умеренно-дифференцированный	8 (47 %)	6 (35,3 %)	14 (41,1 %)
	высокодифференцированный	2 (11,7 %)	3 (17,6 %)	5 (14,7 %)
	не установлена	4 (23,5 %)	6 (35,2 %)	10 (29,4 %)
Стадия заболевания на момент постановки диагноза	T1	1 (5,8 %)	—	1 (2,9 %)
	T2	5 (29,4 %)	4 (23,5 %)	9 (26,4 %)
	T3	7 (41,1 %)	8 (47 %)	15 (44,1 %)
	T4	4 (23,5 %)	5 (29,4 %)	9 (26,4 %)
Состояние ЛУ на момент постановки диагноза	N0	3 (17,6 %)	—	3 (8,8 %)
	N1	5 (29,4 %)	2 (11,4 %)	7 (20,5 %)
	N2	7 (41,1 %)	9 (52,9 %)	16 (47 %)
	N3	2 (11,7 %)	6 (35,2 %)	8 (23,5 %)
Стадия заболевания на момент постановки диагноза	III	2 (11,7 %)	2 (11,7 %)	4 (11,7 %)
	IV	15 (88,2 %)	15 (88,2 %)	30 (88,2 %)

* 5-FU — 5-фторурацил, ** CDDP — цисплатин, *** DOC — доцетаксел

крашена. Однако одновременная ХЛТ больному была проведена в полном объеме. Еще у 1 больного после 2-го цикла ХТ отмечена анафилактическая реакция на доцетаксел, в связи с чем 3-й цикл индукционной ХТ ему не проводился. Выраженная тромбоцитопения IV степени отмечена у 2 больных и индукционная ХТ после 2-го цикла была прекращена, а одному из них был отменен и карбоплатин.

Среди 17 больных, не получавших дополнительно доцетаксел, у 1 после первого цикла индукционной ХТ возникла диарея IV степени, рвота III степени, стоматит III степени, эзофагит II степени, в связи с чем больной был срочно госпитализирован для проведения активной регидратационной терапии. После стихания осложне-

ний ХТ была продолжена в соответствии с планом лечения.

К концу ХЛТ у всех больных возникали явления сливного эпителиита на слизистой оболочке полости рта, плоточного отдела, сухой эпидермит кожных покровов. Однако благодаря регулярно проводимым профилактическим и лечебным мероприятиям всем пациентам удалось завершить программу ХЛТ в полном объеме.

Поздние посттерапевтические осложнения в зоне интенсивного химиолучевого воздействия выявлены у 3 (8,8 %) из 34 больных. У 3 больных выявлены случаи остеонекроза нижней челюсти в сроки от 4 до 6 лет после окончания лечения (у 2 — в 1-й группе и у 1 — во 2-й группе). Следует отметить довольно высокую частоту

возникновения сердечно-сосудистых нарушений в обеих группах. Развитие инфаркта миокарда у 2 больных из 1-й группы и у 2 больных из 2-й группы и острого нарушения мозгового кровообращения у 2 больных из 1-й группы. Сведения о характере, частоте и степени выраженности посттерапевтических осложнений приведены в табл. 2.

Как видно из табл. 2, у больных 1-й группы нежелательные осложнения I и II степени выявлены у 42,1 %, III степени — у 32,8 %, IV степени — у 25 %, а во 2-й группе — у 52, 28 и 20 % соответственно.

Непосредственные и отдаленные результаты лечения

Исследование показало, что из 34 больных только 31 закончил ХЛТ в соответствии с намеченной программой. Трое больных не подлежали оценке эффективности. Двое из них умерли в процессе индукционной ХТ в 1-й группе,

где использовался доцетаксел. Причина смерти — острая сердечная недостаточность. Один больной 2-й группы был исключен из исследования вследствие развития абсцесса легкого после проведения первого курса индукционной ХТ цисплатином и 5-ФУ.

В процессе индукционной ХТ отмечен выраженный объективный клинический эффект. В группе больных, получавших доцетаксел, у 4 из 15 больных выявлен полный клинический эффект со стороны первичной опухоли и метастатически измененных регионарных ЛУ. Еще у 5 больных отмечен полный клинический эффект со стороны первичной опухоли и частичный — в регионарных ЛУ шеи. У 5 больных отмечен только частичный клинический эффект, а у 1 больного — стабилизация процесса.

В группе больных, не получавших доцетаксел, показатели непосредственной эффективности лечения ока-

Таблица 2. Посттерапевтические реакции и осложнения в группах лечения

Группа больных	1-я группа			2-я группа		
	I–II	III	IV	I–II	III	IV
Степени						
Аллергические реакции	—	1	2	1	—	—
Аритмия	—	—	1	1	—	—
Сердечно-сосудистая недостаточность	—	1	1	—	—	—
Гипотензия	1	1	—	—	1	—
Инфаркт миокарда	—	—	2	—	—	2
Инсульт	—	—	2	—	—	—
Обезвоживание	4	5	—	3	4	—
Лихорадка без лейкопении	7	2	—	6	—	—
Метаболические нарушения	5	8	2	4	5	—
Боли, миалгия	2	1	—	1	1	—
Кожные реакции	10	4	2	10	4	1
Снижение аппетита	4	—	2	2	—	1
Мукозит	2	4	12	1	2	10
Тошнота	14	3	2	5	1	—
Тромбоцитопения	—	1	2	—	1	1
Лейкоцитопения	1	4	1	1	1	—
Инфекция мочевыводящих путей	—	1	1	1	—	—
Нейропатия сенсорная	1	1	—	1	—	—
Обмороки	1	2	—	—	1	—
Повышение уровня креатинина	2	2	—	2	—	—
Острая почечная недостаточность	—	1	—	—	—	—
Общее количество осложнений	128 (100%)			75 (100%)		
	54 (42,1 %)	42 (32,8 %)	32 (25 %)	39 (52 %)	21 (28 %)	15 (20 %)

зались ниже. Полный клинический эффект отмечен у 3 из 16 больных в зоне первичной опухоли и метастатически измененных ЛУ шеи. У 3 больных отмечен полный клинический эффект первичной опухоли и частичный — в регионарных ЛУ шеи. У 4 больных отмечен частичный клинический эффект; у 5 больных — стабилизация процесса, и отсутствие эффекта — у 1 пациента.

Таким образом, клинический эффект от ХТ на первом, индукционном этапе лечения в группе больных с доцетакселом выявлен у 14 (93,3%) из 15 пациентов, причем у 26,6% из них отмечен полный клинический эффект. Во 2-й группе больных эти показатели оказались в 2 раза ниже и составили 62,5%, из них только у 18,7% пациентов достигнут полный клинический эффект.

Непосредственные и отдаленные результаты ХЛТ приведены в табл. 3.

Таблица 3. Непосредственные и отдаленные результаты ХЛТ больных плоскоклеточным раком глотки и полости рта

Группа больных	1-я группа	2-я группа	Всего
Число больных	15 (100 %)	16 (100 %)	31 (100 %)
Полный эффект	10 (66,6 %)	5 (31,2 %)	15 (48,4 %)
Остаточные опухоли	5 (33,3 %)	11 (68,8 %)	16 (51,6 %)
Локорегионарные рецидивы	4 (40 %)	5 (100 %)	9 (60 %)
Отдаленные метастазы	1 (5,8 %)	3 (17,6 %)	4 (11,7 %)
Пятилетняя безрецидивная выживаемость	6 (60 %)	—	6 (17,6 %)
Пятилетняя общая выживаемость	59,9 ± 10 %	13,8 ± 12,5 %	33,4 ± 10 %

Как видно из таблицы, полный клинический эффект достигнут у 15 (48,4%) из 31 включенного в исследование больного — из них у 10 (66,6%) в группе с доцетакселом и у 5 (31,2%) — в группе пациентов, не получавших доцетаксел. Остаточная опухоль в регионарных ЛУ и/или в зоне первичной опухоли обнаружена у 16 (51,6%) из 31 пациента, у 5 из них (33,3%) — в группе с доцетакселом и у 11 (68,8%) — в группе больных, не получавших доцетаксел. Рецидив заболевания в течение 5-летнего срока наблюдения выявлен у 9 (60%) из 15 пациентов, причем у 4 (40%) из них в группе с доцетакселом и у 5 (100%) — в группе больных, не получавших доцетаксел. Отдаленные метастазы выявлены у 4 (12,9%) из 31 больного, у 1 из них (6,6%) в группе с доцетакселом и у 3 (18,8%) — в группе без доцетаксела. Трех из 15 больных с доцетакселом после окончания лечения выполнены спасительные операции: 2 — с остаточными опухолями после завершения лечения, 1 — по поводу рецидива заболевания в регионарные ЛУ.

Двое из этих больных умерли спустя 9 и 15 мес после окончания лечения, а 1 пациент жив и находится под наблюдением свыше 5 лет.

Все больные окончили запланированный курс ХЛТ и 5 лет и более находятся под наблюдением. Среди 15 больных, получавших дополнительно доцетаксел, 5 лет и более прожили 6 пациентов. В течение этого периода наблюдения, в сроки 9, 15, 16, 28 и 40 мес от начала специфического лечения, умерли 6 пациентов. Исчезли из-под наблюдения 3 пациента при сроках наблюдения 13, 47 и 50 мес соответственно. Медиана выживаемости среди этих больных составила 46 мес.

В группе больных, не получавших доцетаксел, 5 лет и более прожили 2 из 16 пациентов, умерли 13 больных в сроки от 11 до 52 мес. Исчез из-под наблюдения 1 больной после выписки из стационара. Медиана выживаемости среди этих больных составила 37 мес. Общая медиана выживаемости составила 41,9 мес.

Пятилетняя выживаемость всей изучаемой группы больных (34 пациента) составила $33,4 \pm 10\%$, причем среди пациентов с доцетакселом — $59,9 \pm 10\%$, без доцетаксела — $13,8 \pm 12,5\%$ соответственно (рис. 1, 2).

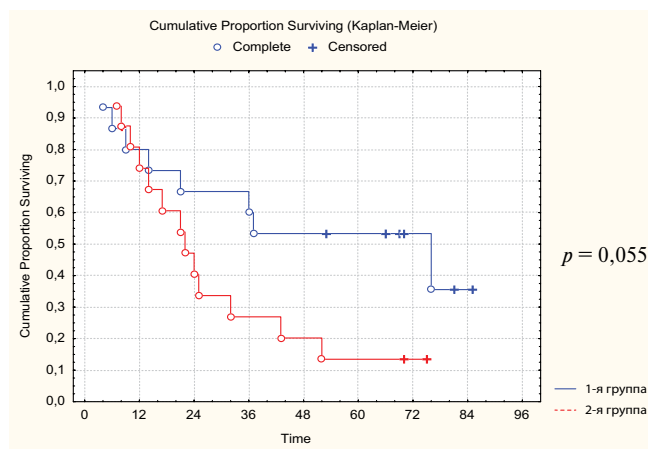


Рис. 1. Общая 5-летняя выживаемость больных 1-й и 2-й групп

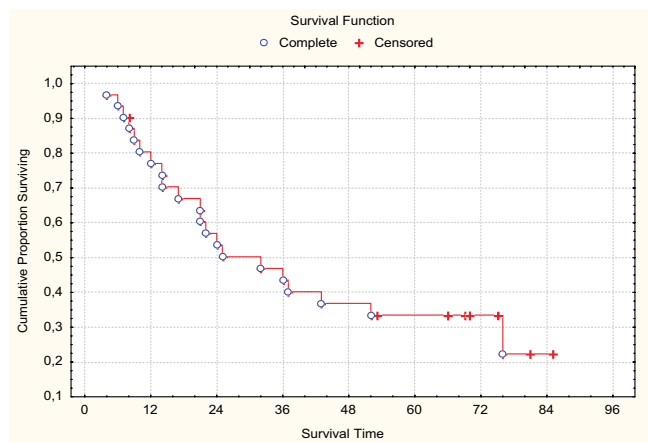


Рис. 2. Общая 5-летняя выживаемость для всех больных (n = 34)

Такие большие различия в результатах лечения в этих 2 исследованных группах объясняются следующими причинами. Прежде всего высокой противоопухолевой активностью доцетаксела в режиме комплексного лечения. Об этом свидетельствует довольно высокая эффективность ХТ на первом, индукционном этапе лечения, при котором у 93,3% больных 1-й группы получен клинический эффект, у 26,6% из них — полный клинический эффект против 62,5% и 18,7% в группе больных без доцетаксела соответственно.

Кроме того, именно в 1-й группе больных наблюдалась довольно высокая частота острых и поздних лучевых повреждений, что является показателем довольно высокого повреждающего действия на ткани, в том числе и на опухолевые клетки.

На снижение эффективности ХТ в группе больных без доцетаксела отрицательное влияние оказало превалирование в ней больных с более распространенными опухолями, в частности пациентов с N2 и N3, число которых почти в 2 раза превышало такое в 1-й группе больных с доцетакселом.

Полученные результаты 5-летней выживаемости для больных 1-й группы — 59,9% и 13,8% — для 2-й группы указывают на более выраженный противоопухолевый эффект комбинации доцетаксела, 5-ФУ,

цисплатина и карбоплатина в комплексном химиолучевом лечении местно-распространенного плоскоклеточного рака ротоглотки, гортаноглотки и полости рта.

В исследовании M.R. Posner et al. [12], в котором также сравнивались 2 режима индукционной ХТ TRF и PF с последующей одновременной ХЛТ у больных местно-распространенным раком головы и шеи, 3-летняя выживаемость достигла 62% при применении доцетаксела, хотя и частота посттерапевтических осложнений в этой группе была выше. Результаты наших исследований показали, что несмотря на высокую эффективность такого лечения оно все же сопровождается значительными побочными явлениями (сердечно-сосудистые, гематологические нарушения), что требует тщательного обследования и отбора больных. Хотя число наблюдений в этом исследовании невелико для формирования обоснованных выводов, однако, принимая во внимание, что длительность срока наблюдения составила 5 лет, вызывает интерес и требует продолжения изучения этой комбинации лекарственных препаратов у больных плоскоклеточным раком головы и шеи, так как в печатных работах отечественных и зарубежных авторов показатели общей выживаемости при подобной распространенности процесса колеблются в пределах 30–55%.

ЛИТЕРАТУРА

1. Алиева С.Б., Ткачев С.И., Любаев В.Л., Субраманиан С. Химиолучевая терапия местно-распространенного плоскоклеточного рака головы и шеи III–IV стадии. Вестник РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН 2007;18(2):39–42.
2. Романов И.С., Купчан Д.З. Применение цетуксимаба в лечении плоскоклеточного рака головы и шеи. Современная онкология 2008;10(2):3–10.
3. Юрьева Т.В. Предлучевая подготовка онкологических больных в РОНЦ. Доклад на Американской школе по онкологии, 2003.
4. Calais G., Bardet E., Sire C. et al. Radiotherapy with concomitant weekly docetaxel for stage III/IV oropharynx carcinoma. Results of the 98-02 Gortec phase II trial. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2004;58: 161–6.
5. Curran D., Giralt J., Harari P. et al. Влияние высокодозной лучевой терапии в самостоятельном варианте и в сочетании с цетуксимабом на качество жизни у больных раком головы и шеи. J Clin Oncol 2007;25(16):2191–7. (русское издание)
6. Garden A.C., Pajak T.F., Vokes E. et al. Preliminary Results of RTOG 9703 a Phase II Randomized Trial of Concurrent Radiation (RT) and Chemotherapy for Advanced Squamous Cell Carcinomas (SCC) of the Head and Neck. Proc. of ASCO 2001;20(abstr. 891):223.
7. Hitt R., Lopez-Pousa A., Martinez-Trufero J. et al. Phase III study comparing cisplatin plus fluorouracil to paclitaxel, cisplatin and fluorouracil induction chemotherapy followed by chemoradiotherapy in locally advanced head and neck cancer. J Clin Oncol 2005;23:8636–45.
8. Kies M.S., Blumenschein G.R., Rosenthal D.I. Sequential chemoradiation for squamous cell carcinoma of the head and neck. American Society of Clinical Oncology 2008;1092–9118:235–8.
9. Lorenzo J.R., Rodrigues M., Constenla M. et al. Multicentre phase II study of docetaxel (D) and cisplatin (C) as induction chemotherapy in locally advanced squamous cell carcinoma of the head and neck (SCCHN). Annals of Oncology 2000;11(Suppl. 4, abstr. 412p):92.
10. Mauer A.M. The role of taxane-based induction therapy in locally advanced squamous cell carcinoma of head and neck. American Society of Clinical Oncology 2005;1092–9118:436–42.
11. Pfister D., Su Y.B., Kraus D.H. et al. Применение цетуксимаба и цисплатина одновременно с лучевой терапией с добавочной дозой (бустом) при распространенном локорегионарном плоскоклеточном раке головы и шеи: пилотное исследование II фазы нового метода комбинированного лечения. J Clin Oncol 2006;24(7):1–7. (русское издание)
12. Posner M.R., Herschock D.M., Blajman C.R. et al. Cisplatin and fluorouracil alone or with docetaxel in head and neck cancer. N Engl J Med 2007; 357:1705–15.
13. Suntharalingam M., Haas M.L., Conley B.A. et al. The use of carboplatin and paclitaxel with daily radiotherapy in patients with locally advanced squamous cell carcinoma of the head and neck. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2000;47(1):49–56.
14. Vermorken J.B., Remenar E., van Herpen C. et al. Cisplatin and fluorouracil and docetaxel in unresectable head and neck cancer. N Engl J Med 2007;357:1695–704.
15. Vokes E.E., Kies M.S., Rosen R.A. et al. Induction chemotherapy (Ind. CT) followed by concomitant chemoradiotherapy (CXRT) for stage IV head and neck cancer (HNC); An attempt at locoregional and systemic tumour control. Proc of ASCO 2000;19(abstr. 1653):419a.