

КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Даурен Галымұлы Агилбай¹, Нино Аполлоновна Чичуа²,
Галым Базенович Агильбаев³

ОДНОВРЕМЕННАЯ ХИМИОЛУЧЕВАЯ ТЕРАПИЯ МЕСТНОРАСПРОСТРАНЕННОГО РАКА ПОЛОСТИ РТА (T3—4N0—2M0)

¹ Хирург-онколог, отделение опухолей головы и шеи Казахского НИИ онкологии и радиологии
(050022, Республика Казахстан, г. Алматы, ул. Абая, г. 91)

² Д. м. н., заведующая отделом химиотерапии Казахского НИИ онкологии и радиологии
(050022, Республика Казахстан, г. Алматы, ул. Абая, г. 91)

³ Профессор, г. м. н., заведующий отделом опухолей головы и шеи Казахского НИИ онкологии и радиологии (050022, Республика Казахстан, г. Алматы, ул. Абая, г. 91)

Адрес для переписки: 050022, Республика Казахстан, г. Алматы, ул. Абая, д. 91, отделение опухолей головы и шеи Казахского НИИ онкологии и радиологии, Адилбай Даурен Галымұлы;
e-mail: adilbay82@gmail.com

Цель исследования состояла в повышении эффективности комплексной терапии рака полости рта путем оптимизации методов химиолучевой терапии и радиомодификации. Включенные в исследование 67 больных местнораспространенным раком полости рта (T3—4N0—2M0) были разделены на 2 группы. Больным основной группы первым этапом проводили 2 курса внутриаптериальную полихимиотерапию (80 мг/м² доцетаксела, 100 мг/м² цисплатина) и одновременно лучевую терапию по 4 Гр через день до суммарной очаговой дозы 28 Гр. В зависимости от результатов первого этапа в дальнейшем проводили радиотерапию до радикальной дозы или хирургическое вмешательство в показанном объеме. В контрольной группе выполняли химио- и лучевую терапию в последовательном режиме. После консервативной терапии в основной группе полная регрессия опухоли достигнута у 75,9% пациентов, частичная — у 24,1%. В контрольной группе эти показатели составили соответственно 57,9 и 36,8% и стабилизация — 5,3%. Все результаты лечения подтверждены данными цитологических или морфологических исследований. В основной группе диффузный пленчатый эпителиит (III—IV степени) развился у 19 (82,6%) пациентов, тогда как в контрольной группе — у 16 (42,1%). Общая 3-летняя выживаемость больных основной группы составила 82,8%, контрольной группы — 73,7%; 3-летняя безрецидивная выживаемость больных основной группы составила 72,4%, контрольной группы — 60,5%. Все выжившие больные находятся под наблюдением.

Ключевые слова: рак полости рта, одновременная химиолучевая терапия.

Стандартом лечения местнораспространенного рака полости рта до настоящего времени является комбинированный метод терапии. Проводятся лучевая терапия (ЛТ) и хирургическое лечение в различной последовательности в зависимости от принятых местных стандартов. При таком методе лечения 5-летняя выживаемость составляет 30—55% [1—5], но при этом требуется выполнение расширенно-комбинированных, калечащих операций. Однако еще с 80-х годов XX века при плоскоклеточном

раке органов головы и шеи начаты исследования различных схем химиотерапии, направленных на повышение выживаемости и уменьшение частоты комбинированных операций. В табл. 1 указаны результаты исследований неоадьювантной полихимиотерапии (ПХТ) после начала применения препаратов платины. С этими режимами полные клинические ответы стали регистрироваться более чем в 50%, а общие (полные и частичные) ответы — более чем в 90% случаев, из них почти 70% случаев полных гистологических регрессий.

Следующим значительным этапом развития химиотерапии явилось внедрение в практику в начале 90-х годов

Таблица 1

Режимы неоадьювантной ПХТ при раке органов головы и шеи [5]

Авторы	Число больных	Комбинации химиопрепаратов	Частота общих ответов (ПР + ЧР), %	Частота полных ответов, %
Pennacchio J. L. et al., 1982	41	П + Б	70	17
Click K. et al., 1980	29	П + Б	48	0
Haines N. et al., 1987	51	П + Б	69	24
Hong W. K. et al., 1979	40	П + Б	76	20
Coughlin C. T. et al., 1984	23	П + Б	39	0
Randolph V. L. et al., 1978	21	П + Б	71	19
Israel M. et al., 1983	57	П + Б	79	18
Greenberg C. S. et al., 1987	33	ПФ + Ал	100	45
Ensley J. F. et al., 1984	39	ПФ / МЛФ	95	51
Kish J. A. et al., 1988	11	ПФ	90	45
Vokes E. et al., 1989	34	ПФМ	88	26
Dreyfuss A. I. et al., 1990	35	ПФЛ	80	66
Vokes E. et al., 1990	29	ПФЛ	90	31
Vokes E. et al., 1991	20	ПФЛ + ИНТ	100	70

Ал — аллопуринол; Б — блеомицин; ИНТ — интерферон; М — метотрексат; Л — лейковорин; П — цисплатин; ПР — полная регрессия; Ф — фторурацил; ЧР — частичная регрессия.

XX века группы препаратов растительного происхождения, выделенных из тиса, — таксанов. К ним относятся два препарата — паклитаксел и доцетаксел — со сходным механизмом действия, применение которых дает сопоставимые результаты.

В качестве монотерапии таксаны применялись через 3 или 4 нед в сочетании с гранулоцитарным колоние-стимулирующим фактором (Г-КСФ) и без него (табл. 2). Общий ответ наблюдался в 20—42% случаев [6].

Во всех этих исследованиях таксаны применялись с паллиативной целью, у больных с рецидивами и распространенными заболеваниями, часто после предшествующей ПХТ препаратами платины, поэтому достижение такого результата было вполне обнадеживающим.

На данный момент среди множества схем ПХТ наиболее эффективными оказались схемы, в состав которых входят препараты платины и таксаны, именно они используются во всех исследованиях индукционной и одновременной химиолучевой терапии (ХЛТ) местнораспространенного плоскоклеточного рака головы и шеи [7—9].

В результате метаанализа большого количества рандомизированных исследований была доказана эффективность неоадьювантной ПХТ для снижения частоты

комбинированных операций, но без улучшения общей выживаемости, тогда как проведение одновременной ХЛТ достоверно улучшило общую 5-летнюю выживаемость на 8% [10—12].

В связи с этим для повышения эффективности неоадьювантной терапии исследуется большое количество различных схем одновременной ХЛТ, в которых химио- и лучевая терапия используются в различных последовательностях и режимах [13—15]. Основой для этих исследований явилась способность препаратов платины и таксанов к радиосенсибилизации клеток опухоли. В табл. 3 представлены результаты некоторых исследований с применением одновременной ХЛТ. У различных исследователей достигнуты впечатляющие непосредственные результаты. Таким образом, дальнейшее совершенствование и разработка новых методов ХЛТ являются актуальными.

Цель настоящего исследования — повышение эффективности комплексной терапии рака полости рта путем оптимизации методов ХЛТ и радиомодификации.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование включили 67 больных местнораспространенным раком полости рта (T3—4N0—2M0),

Таблица 2

Исследования II фазы таксанов при монотерапии рака головы и шеи [6]

Препарат	Авторы	Режим	Число больных	Общий ответ, %
Паклитаксел	Smith H.	250 мг/м ² + Г-КСФ каждые 3 нед	17	35
	Gebbia V.	175 мг/м ² каждые 3 нед	20	21
	Forastiere A. A.	250 мг/м ² + Г-КСФ каждые 3 нед	30	40
Доцетаксел	Catimel G.	100 мг/м ² каждые 3 нед	37	32
	Dreyfuss A. I.	100 мг/м ² каждые 3 нед	29	42
	Couteau C.	100 мг/м ² каждые 3 нед	21	21
	Inuyama Y.	60 мг/м ² каждые 3—4 нед	59	24

Г-КСФ — гранулоцитарный колониестимулирующий фактор.

находившихся на обследовании и лечении в отделении опухолей головы и шеи Казахского НИИ онкологии и радиологии.

В обеих группах более чем у 50% больных опухоль локализовалась в области подвижной части языка и далее по нисходящей в области дна полости рта и альвеолярной части нижней челюсти (табл. 4).

Более чем у 80% больных распространенность опухоли соответствовала T3N0—1M0, из них с регионарными метастазами N1 — около 50%. Кроме того, в исследование были включены единичные больные с распространенностью опухоли T4 и N2 (табл. 5).

Больные распределены на 2 группы: в контрольной проводилась ХЛТ в последовательном режиме, в основной — одновременная ХЛТ. Средний возраст больных основной группы составил $52,9 \pm 10,1$ года, контрольной группы — $55,9 \pm 10,1$ года. В обеих группах преобладали мужчины: 75,9% — в основной группе и 73,7% — в контрольной.

Во всех случаях выявлен плоскоклеточный рак различной степени дифференцировки, при этом диагноз верифицирован цитологически или морфологически.

Методика лечения представлена на рис. 1. Для проведения длительной внутриартериальной регионарной полихимиотерапии (ВАПХТ) выполняли перевязку поверхностной височной артерии с катетеризацией язычной артерии на стороне поражения. Под местной анестезией выделяли поверхностную височную артерию из вертикального разреза длиной 2,0—3,0 см, на 1,0 см кпереди от козелка ушной раковины. Рассекали кожу, подкожную клетчатку, поверхностную фасцию, под которой находится артерия. Ее выделяли тупым путем, брали на лигатуры и в просвет сосуда устанавливали катетер, который вводили до уровня отхождения язычной артерии. Правильность расположения катетера проверяли рентгеноконтрастным методом. Инфузию проводили инфузوماتом «Дропмат» (Braun) в течение 24 ч с предварительной премедикацией за сутки дексаметазоном 8 мг в

Таблица 3

Результаты оценки одновременной ХЛТ рака головы и шеи

Автор	Число больных	Локализация	Схема ХЛТ	ЧР + ПР, %	ПР, %
Regin W., 2001	24	Полость рта, глотка	Цисплатин, 150 мг/м ² в 1-ю и 6-ю недели	100	92
Tohnai I., 2006	41	Полость рта	Цисплатин + доцетаксел еженедельно	100	81,5
Slotman G. J., 2006	53	Полость рта, глотка	Цисплатин, 80 мг/м ² в 1-ю и 4-ю недели	94	78
Yoshizaki T., 2007	51	Полость рта, глотка	Цисплатин, 100 мг/м ² каждые 2 нед	91	80
Adelstein D. J., 2003	295	Полость рта, глотка	Цисплатин, 100 мг/м ² в 1, 22 и 43-й дни	—	49,4 (мПР)

мПР — морфологически верифицированная полная регрессия; ПР — полная регрессия; ЧР — частичная регрессия.

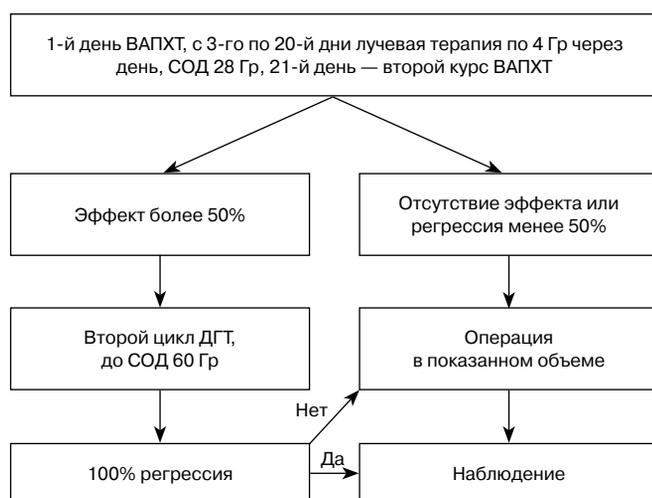


Рисунок 1. Схема одновременной ХЛТ. Объем операции определяли в зависимости от степени регрессии опухоли. ДГТ — дистанционная гамма-терапия.

24.00, 6.00, 10.00. Доцетаксел вводили в течение 4 ч, затем в течение 20 ч вводили цисплатин.

На первом этапе терапии в 1-й день проводили внутриартериальную полихимиотерапию (ВАПХТ) по схеме доцетаксел 80 мг/м², цисплатин 100 мг/м², с 3-го по 20-й дни — ЛТ крупным фракционированием по 4 Гр через день, до суммарной очаговой дозы (СОД) 28—32 Гр, в 21-й день — второй курс ВАПХТ.

После перерыва 10—14 дней оценивали эффективность первого этапа лечения, больных делили на 2 группы: 1) регрессия опухоли более 50% — ЛТ до СОД 60 Гр, что эквивалентно 70 Гр при обычном фракционировании; 2) регрессия опухоли менее 50% — радикальная операция в показанном объеме.

При остаточной опухоли проводили операцию в показанном объеме.

В контрольной группе ХЛТ применяли в последовательном режиме. Проводили 2 курса ВАПХТ по вышеописанной схеме с 3-недельным перерывом между курсами. Затем через 2 нед в зависимости от результатов ВАПХТ при регрессии опухоли более 50% проводили радиотерапию в два этапа до СОД 70 Гр, при регрессии менее 50% — операцию в показанном объеме.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

После первого этапа ХЛТ в обеих группах положительный клинический ответ достигнут у всех боль-

Таблица 4
Распределение обследованных больных по локализации опухоли^а

Локализация	Основная группа (n = 29)	Контрольная группа (n = 38)
Подвижная часть языка	16 (55,2)	18 (47,4)
Дно полости рта	10 (34,5)	16 (42,1)
Альвеолярная часть нижней челюсти	3 (10,3)	4 (10,5)

^а В скобках указаны проценты.

ных. Дальнейшая тактика лечения определялась степенью регрессии опухоли. Двум пациентам контрольной группы со стабилизацией процесса были произведены расширенно-комбинированные хирургические вмешательства. Остальные пациенты с регрессией опухоли более 50% подвергнуты радиотерапии до СОД 70 Гр.

В результате после 2 курсов ПХТ и ЛТ полная регрессия опухоли достигнута у 75,9% пациентов в основной группе против 57,9% в контрольной. В целом в нашем исследовании полная и частичная регрессия в основной группе была достигнута у 100% больных, тогда как в контрольной группе — у 94,7%. Кроме того, следует учитывать, что частота достижения полной регрессии в основной группе была на 18,0% больше, чем в контрольной (табл. 6). Результаты лечения регионарных метастазов также обнадеживающие, однако в связи с небольшим количеством больных делать какие-либо выводы невозможно (табл. 7).

Все результаты лечения подтверждены данными патоморфологических, рентгенологических или ультразвуковых исследований. После ХЛТ в основной группе радикальные операции выполнены 11 (37,9%) пациентам, среди них 8 (72,7%) — органосохраняющие. Из 8 пациентов, которым выполнена органосохраняющая операция, у 4 при морфологическом исследовании обнаружен патоморфоз IV степени. В контрольной группе эти показатели составили соответственно 19 (50,0%), 9 (47,4%) и 3.

Производные платины и таксанов, являющиеся основными цитостатиками в программе химиотерапии рака головы и шеи, также оказывают выраженное радиосенсибилизирующее действие [15—19]. Так, при проведении уплотненной ХЛТ по вышеописанной схеме к

Таблица 5
Распределение обследованных больных по стадиям^а

Группа больных	T3N0M0	T3N1M0	T3N2M0	T4N0M0	T4N1M0	T4N2M0
Основная (n = 29)	11 (37,9)	11 (37,9)	1 (3,5)	3 (10,3)	2 (6,9)	1 (3,5)
Контрольная (n = 38)	16 (42,1)	15 (39,5)	4 (10,5)	1 (2,6)	2 (5,3)	—

^а В скобках указаны проценты.

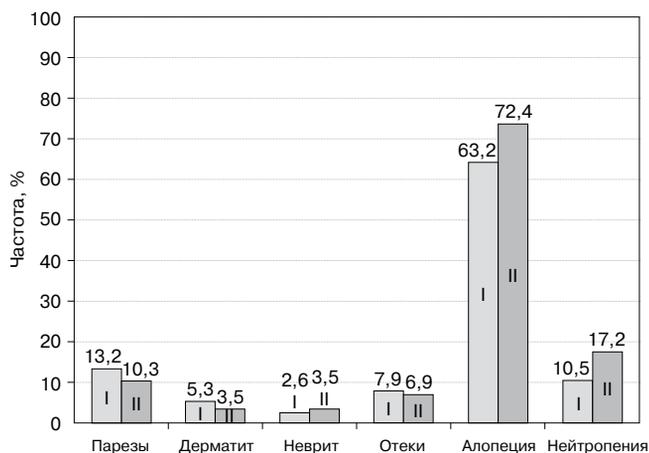


Рисунок 2. Частота развития осложнений ХЛТ III—IV степени в основной и контрольной группах. Для всех сравнений $p < 0,05$. I — основная группа; II — контрольная группа.

основным характерным осложнением добавляется часто выраженный лучевой эпителиит. В основной группе диффузный пленчатый эпителиит (II—IV степени) развился у 19 (82,6%) пациентов, тогда как в контрольной группе — у 16 (42,1%). Однако ни у одного пациента основной группы выраженный эпителиит не был причиной прекращения или приостановки лечения.

Частота гематологических осложнений ПХТ, таких, как лейкоцитопения, анемия, тромбоцитопения, а также прочих осложнений (парезы, нефротоксичность, дерматиты и невриты) в контрольной и основной группах достоверно не различалась (рис. 2).

Общая 3-летняя выживаемость больных основной группы составила 82,8%, тогда как в контрольной — 73,7% (рис. 3). Безрецидивная 3-летняя выживаемость больных основной группы достигла 72,4%, а в контрольной группе — 60,5%.

Все выжившие больные находятся под наблюдением.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты наших исследований показывают, что одновременное проведение неoadъювантной ВАПХТ (доцетаксел + цисплатин) и ЛТ позволяет улучшить непосредственные и ближайшие результаты лечения местнораспространенного рака слизистой оболочки полости рта, но вызывает более выраженные местные осложне-

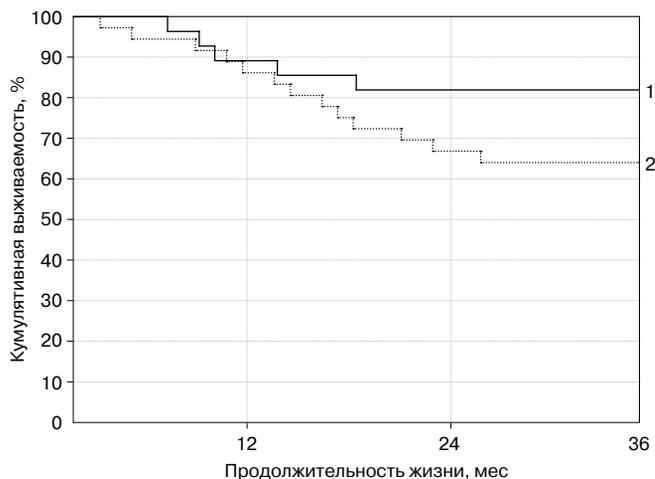


Рисунок 3. Трехлетняя выживаемость больных в основной и контрольной группах (по Каплану—Мейеру). 1 — основная группа; 2 — контрольная группа.

ния, при которых, однако, не требуется прекращение или приостановка ХЛТ. Для оценки отдаленных результатов лечения необходимо продолжать наблюдение.

ЛИТЕРАТУРА

- Алиев Б. М., Пачес А. И., Чуприк-Малиновская Т. П. Отдаленные результаты комплексного лечения местнораспространенного рака слизистой оболочки полости рта // Вопр. онкол. — 1990. — Т. 36, № 11. — С. 1358—1361.
- Shah J. P. Cancer of the head and neck. — London: B. C. Decker, 2001. — P. 484.
- Пачес А. И. Опухоли головы и шеи. — М., 2000.
- Матякин Г. Г. Радиохирургическое лечение рака языка и полости рта: Дис... д-ра мед. наук. — М., 1989.
- Мудунов А. М. Сравнительная оценка эффективности неoadъювантной химиотерапии в комплексном и комбинированном лечении плоскоклеточного рака слизистой оболочки полости рта и ротоглотки: Дис... канд. мед. наук. — М., 2002.
- Подвязников С. О., Бяхов М. Ю. Опыт применения таксола в химиотерапии плоскоклеточного рака головы и шеи // Совр. онкол. — 2002. — Т. 4, № 3. — С. 15—18.
- Горбунова В. А. Комплексные препараты платины в химиотерапии злокачественных опухолей: Дис... д-ра мед. наук. — М., 1984.
- Ervin T. J., Kirkwood J., Weichselbaum R. R. Improved survival for patients with advanced carcinoma of the head and neck treated with methotrexate-leucovorin prior to definitive radiotherapy or surgery // Laryngoscope. — 1981. — Vol. 7. — P. 1181—1190.
- Горбунова В. А., Любаев В. Л., Шатихин В. А. Длительная внутривенная инфузия 5-фторурацила в сочетании с платидиамом при

Таблица 6
Непосредственные результаты ХЛТ в отношении основного очага^a

Группа больных	Число больных	Результат ХЛТ			
		полная регрессия	частичная регрессия	стабилизация	прогрессирование
Контрольная	38	22 (57,9)	14 (36,8)	2 (5,3)	0
Основная	29	22 (75,9)	7 (24,1)	0	0

^a В скобках указаны проценты.

Таблица 7

Непосредственные результаты ХЛТ в отношении регионарных метастазов^а

Группа больных	Число больных	Полная регрессия	Частичная регрессия	Стабилизация	Прогрессирование
Контрольная	21	6 (28,6)	12 (57,1)	3 (14,3)	0
Основная	15	9 (60,0)	4 (26,7)	2 (13,3)	0

^а В скобках указаны проценты.

Таблица 8

Прогрессирование заболевания у больных в 3-летний срок в зависимости от метода лечения основного очага

Группа больных	Терапия	Число больных	Рецидив			Всего
			первичный очаг	метастазы	всего	
Основная (n = 29)	Без операции	18	0	2	2	8 (27,6%)
	С операцией	11	2	4	6	
Контрольная (n = 36) ^а	Без операции	17	1	3	4	13 (36,1%)
	С операцией	19	3	6	9	

^а За исключением 2 больных, которым проведено хирургическое лечение после первого этапа.

местнораспространенном раке полости рта // Сов. мед. — 1989. — № 5. — С. 92—94.

10. El-Sayed S., Nelson N. Adjuvant and adjunctive chemotherapy in the management of squamous cell carcinoma of the head and neck region. A meta-analysis of prospective and randomized trials // J. Clin. Oncol. — 1996. — Vol. 14. — P. 838—847.

11. Pignon J. P. Bourhis: Chemotherapy added to locoregional treatment for head and neck squamous-cell carcinoma: Three meta-analyses of updated individual data // Lancet. — 2000. — Vol. 355. — P. 949—955.

12. Munro A. J. An overview of randomised controlled trials of adjuvant chemotherapy in head and neck cancer // Br. J. Cancer. — 1995. — Vol. 71. — P. 83—91.

13. Anne S. Tsao, Adam S. Garden, Merrill S. Kies. Phase I/II Study of Docetaxel, Cisplatin, and Concomitant Boost Radiation for Locally Advanced Squamous Cell Cancer of the Head and Neck // J. Clin. Oncol. — 2006. — Vol. 24, N 25. — P. 4163—4169.

14. Milas L., Mason K. A., Liao Z. Chemoradiotherapy: Emerging treatment improvement strategies // Head Neck. — 2003. — Vol. 25. — P. 152—167.

15. Ang K. K., Harris J., Garden A. S. Concomitant boost radiation plus concurrent cisplatin for advanced head and neck carcinomas: Radiation Therapy Oncology Group phase II trial 99—14 // J. Clin. Oncol. — 2005. — Vol. 23, N 13. — P. 3008—3015.

16. Glisson B.S. The role of docetaxel in the management of squamous cell cancer of the head and neck // Seminars in Oncol. — 2002. — P. 83—87.

17. Milas L., Mason K. A., Liao Z. Chemoradiotherapy: Emerging treatment improvement strategies // Head Neck. — 2003. — Vol. 25. — P. 152—167.

18. Katori H., Tsukuda M., Mochimatu I. Phase I trial of concurrent chemoradiotherapy with docetaxel, cisplatin and 5-fluorouracil (TPF) in patients with locally advanced squamous cell carcinoma of the head and neck (SCCHN) // Br. J. Cancer. — 2004. — Vol. 90. — P. 348—352.

19. William R., Joseph V., Susanne A. A Phase II Study of Concomitant Hyperfractionated Radiation Therapy and Double Dose Intra-Arterial Cisplatin for Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck // Proc. Am. Soc. Clin. Oncol. — 2001. — P. 20.

Поступила 19.04.2009

*Dauren Galymuly Adilbay¹, Nino Apollonovna Chichua²,
Galym Bazenovich Adilbayev³*

CONCURRENT CHEMORADIO THERAPY FOR LOCALLY ADVANCED ORAL CAVITY CANCER (T3–4N0–2M0)

¹ *Cancer Surgeon, Head and Neck Tumor Department, Kazakh Oncology and Radiology Research Institute
(91, ul. Abaya, Almaty, 050022, Republic of Kazakhstan)*

² *MD, PhD, Head, Chemotherapy Department, Kazakh Oncology and Radiology Research Institute
(91, ul. Abaya, Almaty, 050022, Republic of Kazakhstan)*

³ *MD, PhD, Professor, Head, Head and Neck Tumor Department, Kazakh Oncology and Radiology Research
Institute (91, ul. Abaya, Almaty, 050022, Republic of Kazakhstan)*

Address for correspondence: Adilbay Dauren Galymuly, Head and Neck Tumor Department, Kazakh
Oncology and Radiology Research Institute, 91, ul. Abaya, Almaty, 050022, Republic of Kazakhstan;
e-mail: adilbay82@gmail.com

The purpose of this study was to improve efficacy of multimodality treatment for oral cavity cancer via optimization of chemoradiotherapy and radiomodification. A total of 67 patients with locally advanced oral cavity cancer (T3 – 4N0 – 2M0) were divided into 2 arms. The study arm received 2 cycles of intraarterial polychemotherapy (docetaxel 80 mg/m², cisplatin 100 mg/m²) and concomitant radiotherapy by 4 Gy every other day up to a total tumor dose 28 Gy. Further treatment consisted of radiotherapy up to a curative dose or surgery depending upon outcomes of previous treatment. The control arm received sequential chemo- and radiotherapy. In the study arm complete response was reported in 75.9% and partial response was achieved in 24.1% of patients. In the control arm the respective rates were 57.9 and 36.8%, stable disease was reported in 5.3% of cases. All treatment results were confirmed by cytology or morphology. Nineteen patients (82.6%) in the study arm and 16 patients (42.1%) in the control arm developed diffuse epitheliitis (grade III – IV). The 3-year overall survival was 82.8% in the study arm vs. 73.7% in the control; the respective 3-year disease-free survival rates were 72.4 and 60.5%. All the remaining patients are under follow-up.

Key words: oral cavity cancer, concomitant chemoradiotherapy.
