

вилось интересным проследить эффективность предоперационной лучевой терапии по предупреждению их развития. Так, из всех 116 больных после облучения в СОД 40—45 Гр у 20 (17%) была зарегистрирована полная регрессия опухоли, подтвержденная морфологическим исследованием удаленных тканей. В этой группе пациентов в последующем у 3 (15±7%) развился местный рецидив первичной опухоли, а у больных, оперированных с остаточным новообразованием, аналогичный процесс встретился у 30 (31±4%; $p < 0,05$). Таким образом, полагаем, что максимальное разрушение опухоли перед операцией является значительным положительным фактором, ведущим к 2-кратному уменьшению местных рецидивов.

В заключение необходимо отметить, что в результате рандомизированного кооперированного исследования получены данные, убедительно показывающие необходимость выполнения elective лечения клинически не выявляемых лимфогенных регионарных метастазов шеи при раке подвижной части языка. При этом целесообразно при облучении первичного очага проводить elective облучение шеи в дозе 45—50 Гр. При невозможности выполнения последнего необходимо выполнение превентивных операций одновременно с хирургическим лечением первичного очага.

Поступила 18.01.93 / Submitted 18.01.93

© Коллектив авторов, 1995
УДК 616.327.2-006.6-085.849

Б. М. Алиев, А. М. Гарин, Т. П. Чуприк-Малиновская

РАК НОСОГЛОТКИ: ОПЫТ ЛУЧЕВОГО И ХИМИОЛУЧЕВОГО ЛЕЧЕНИЯ

НИИ клинической онкологии

Среди злокачественных новообразований головы и шеи рак носоглотки занимает особое место. Заболеваемость имеет определенную географическую зависимость [7, 18]. В этиологии его существенную роль играет вирус Эпштейна—Барра [14, 15], 80—90% больных поступают на лечение с распространенными опухолями [25, 30, 34]. У 75—80% пациентов встречаются недифференцированные формы опухолей [1, 10, 26, 31], обладающих высокой чувствительностью к лучевой и лекарственной терапии [11, 14, 17, 24, 26, 29, 31].

Ведущим методом лечения рака носоглотки и на сегодняшний день остается лучевая терапия [5, 8, 19, 20, 23, 25]. На эффективность лечения значительное влияние оказывает ряд прогностических факторов, таких как степень дифференцировки опухоли, распространенность процесса, состояние регионарных лимфоузлов и т.д. [4, 23, 25, 27]. Место химиотерапии в комплексе лечения рака носоглотки находится пока на стадии клинического поиска [2, 11, 14, 16, 17, 24, 26, 30].

Мы располагаем опытом лечения 203 больных с прослеженностью более 5 лет.

Материалы и методы. В 1979—1986 гг. в отделение клинической лучевой терапии ОНЦ РАМН поступили 211 больных раком носоглотки с III (22,7%) и IV (77,3%) стадиями заболевания. У 8 из них выявлены отдаленные метастазы уже к началу специфического лечения, и они исключены из исследования. Из 203 оставшихся больных у 180 (88,6%) были регионарные метастазы, причем N1 — у 25%, N2 — у 41%, N3 — у 34% больных соответственно. Мужчин было 135, женщин — 68, воз-

So, the randomized cooperative study have given convincing evidence in support of elective treatment for critical cervical lymph channels in patients with cancer of the tongue movable part. Elective irradiation of the primary at 45-50 Gy is recommended. If such treatment is not possible preventive treatment should be given synchronously with surgery for the primary lesion.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Мардакешвили К. М. Клинико-морфологические основы прогнозирования и моделирования индивидуального лечения рака слизистой оболочки полости рта: Дис.... д-ра мед. наук. — М., 1985.
2. Матякин Е. Г. // *Вопр. онкол.* — 1986. — Е. 32, № 6. — С. 61—66.
3. Матякин Е. Г., Фалилеев Г. В., Воробьев Ю. И. и др. // *Стоматология.* — 1987. — № 4. — С. 37—40.
4. Матякин Е. Г. Клинические аспекты регионарного метастазирования рака языка и гортани: Дис.... д-ра мед. наук. — М., 1988.
5. Ferrara J., Beaver B. L., Young D. et al. // *J surg. Oncol.* — 1982. — Vol. 27, N 4. — P. 245—248.
6. Fletcher I. M. // *Cancer (Philad.)*. — 1972. — Vol. 29, N 6. — P. 1450—1454.
7. Silver C. E., Moisa J. J. // *Seminare Surg. Oncol.* — 1991. — N 7. — P. 14—19.
8. Vanderbrouck C., Sancho-Jarnier H., Chassagne D. et al. // *Cancer (Philad.)*. — 1980. — Vol. 46, N 2. — P. 386—390.

В. М. Алиев, А. М. Гарин, Т. П. Чуприк-Малиновская

NASOPHARYNGEAL CANCER: THE EXPERIENCE OF RADIOTHERAPY AND HEMORADIOTHERAPY

Research Institute of Clinical Oncology

Nasopharyngeal cancer occupies a special place in the pattern of head and neck malignancies. The disease shows certain geographical preference [7,18]. The Epstein-Barr virus plays a significant part in its etiology [14,15], 80-90% of the patients start treatment already having advanced disease [25,30,34]. 75-80% of the patients present undifferentiated carcinoma [1,10,26,31], characterized by high response to radio- and chemotherapy [11,14,17,24,26,29,31].

Radiotherapy is presently the primary mode of treatment for nasopharyngeal cancer [5,8,19,20,23,25]. Treatment efficacy depends upon several prognostic factors such as tumor differentiation, disease advance, regional lymph node involvement, etc. [4,23,25,27]. Chemotherapy as a component of complex treatment for nasopharyngeal cancer is used exploratively so far [2,11,14,16,17,24,26,30].

We have an experience of treatment and 5-year follow-up of 203 patients.

Material and Methods. During 1979-1986 211 patients with stage III (22.7%) and stage IV (77.3%) nasopharyngeal cancer were managed at the Unit of Clinical Radiotherapy of the CRC RAMS. 8 patients had distant metastases at the beginning of specific treatment and were excluded from the study. Of the remaining 203 patients 180 (88.6%) had regional metastases assessed as N1 in 25%, N2 in 41% and N3 in 34% of the cases. There were 135 males and 68 females of age ranging from 15 to 70 years and older; 66.5% of the patients were at the age of 31 to 60 years.

Morphological verification of the diagnosis was performed in all the cases. In cases difficult for differential diagnosis between carcinoma

раст — от 15 до 70 лет и старше; 66,5% больных были в возрасте 31—60 лет. Морфологическая верификация диагноза проведена у всех больных. В случаях трудностей в дифференциальной диагностике между раком и лимфосаркомой морфологический материал подвергали дополнительному электронно-микроскопическому исследованию. Недифференцированный рак выявлен у 161 (79,3%), плоскоклеточный рак с ороговением — у 24 (11,7%) и у 18 (8,7%) больных не удалось уточнить вариант рака.

Больные подвергнуты лучевому или химиолучевому лечению. В зависимости от метода лечения больные были разделены на 2 группы: 1-я (73 больных) — лучевая терапия в самостоятельном варианте, 2-я (130 больных) — химиолучевое лечение. Во 2-й группе выделены 3 подгруппы. Первая подгруппа (52 больных) получала один цикл химиотерапии до облучения (неoadjuvantная химиотерапия) препаратами: блеомицин (30 мг, 1, 2, 8, 9, 15-й дни), винбластин (10 мг, 1-й и 10-й дни), метотрексат (30 мг, 1, 8, 15-й дни), циклофосфан (400 мг, 2, 5, 8, 11, 14-й дни) (20 больных) или платидиам (100 мг/м² внутривенно в 1-й день), адриабластин (20—30 мг/м², 1-й и 8-й дни), блеомицин (15 мг, 2—6-й день) (32 больных).

Во второй подгруппе (42 больных) химиотерапию проводили до и после облучения: до облучения препаратами платидиам, адриабластин, блеомицин по вышеописанной схеме, после облучения — циклофосфан по 2 г 1 раз в 4 нед в течение 3—6 мес.

Третья подгруппа (36 больных) получала химиотерапию после облучения (адьювантная химиотерапия) циклофосфаном по 2 г 1 раз в 4 нед также в течение 3—6 мес.

Облучение больных проводили на аппаратах для дистанционной гамма-терапии источниками ⁶⁰Co с 2 противолежащих полей (8—10 x 12—14 см). В зону облучения во всех изучаемых группах включали заднюю треть полости носа и решетчатого лабиринта, полость носоглотки, основную пазуху, лимфоузлы шеи, надключичные области и верхнее средостение. При распространении опухоли кпереди использовали третье дополнительное нососкулоорбитальное поле спереди. В 1-й группе лучевой терапии больных облучали в режиме суперфракционирования: 37 из 73 больных получали по 1,2 Гр 2 раза в день, 36 — по 1 Гр 3 раза в день в режиме расщепленного курса. 5-летняя выживаемость среди этих больных оказалась одинаковой (48,4 и 46,5%), в связи с чем мы их объединили в одну группу. Во 2-й группе химиолучевой терапии гамма-терапию проводили по 2 Гр 5 раз в неделю непрерывным курсом. СОД на первичную опухоль составила 65—75 Гр (50—60 Гр подводили к носоглотке большими полями и 20—10 Гр с уменьшенных полей — 6 x 6—7 x 7 см). Шейно-надключичные области, верхнее средостение облучали с одного переднего поля с экранированием гортани, верхушек легких до СОД 40—46 Гр с последующим локальным дооблучением остаточных лимфоузлов до 65—70 Гр. При крупных конгломератах лимфоузлов шеи облучали с 2 полей — спереди и сзади.

У 49 больных с рецидивами или остаточными опухолями проводили повторное облучение самостоятельно или в сочетании с различными видами химиопрепаратов. Использовали ротационные методы (гамма-излучение ⁶⁰Co), статическое электронное или фотонное облучение на 6—18 МэВ с одного или двух височных полей. РОД 2 Гр 5 раз в неделю, СОД — 30—60 Гр. При СОД 30—45 Гр применяли режим непрерывного облучения, при СОД 60 Гр — расщепленные курсы с перерывом 3 нед между двумя этапами повторного облучения. При небольших опухолях применяли внутривисочное облучение по 3 Гр 3 раза в неделю до СОД 30—35 Гр. Химиотерапию проводили в вышеуказанных режимах и схемах препаратами адриамицин, платидиам, циклофосфан, винбластин, блеомицин, метотрексат.

Распределение больных в исследуемых группах по полу, возрасту, распространенности и гистологическому строению опухолей было примерно одинаковым. Стадирование опухолей и их морфологическую оценку проводили в соответствии с рекомендациями ВОЗ (1982, 1989). Непосредственный эффект оценивали спустя 1,5 мес после окончания лечения. Больных обследовали в поликлинике каждые 3 мес в течение 1-го и 2-го годов наблюдения, затем спустя 6 мес в течение 3-го года и 1 раз в год на 4-й и 5-й годы наблюдения.

Результаты. Все больные, включенные в исследование, закончили радикальный курс лечения. Полный клинический эффект независимо от метода лечения достигнут у 178 (87,5%) больных. В течение 5-летнего срока умерли 94, исчезли из-под наблюдения 20, живы свыше 5 лет 89 больных. 5-летняя выживаемость, рассчитанная

и лимфосаркома their morphological specimens were additionally investigated by electron microscopy. Undifferentiated carcinoma was diagnosed in 161 (79.3%) patients, squamous cell carcinoma with keratinization was found in 24 (11.7%) cases, in 18 (8.7%) patients cancer type was not determined.

The patients received radiotherapy and chemoradiotherapy. The cases were stratified into two groups depending upon treatment modality, as follows: group 1 (73 patients) was given radiotherapy alone, group 2 (130 patients) received chemoradiotherapy. Group 2 was further divided into 3 subgroups. Subgroup 1 (52 patients) received 1 cycle of chemotherapy prior to radiotherapy (neoadjuvant chemotherapy) with bleomycin (30 mg, days 1,2,8,9,15), vinblastine (10 mg, days 1,10), methotrexate (30 mg, days 1,8,15) cyclophosphamide (400 mg, days 2,5,8,11,14) (20 patients) or platinidiam (100 mg/m² intravenously on day 1), adriablastine (20-30 mg/m², days 1,8), bleomycin (15 mg, days 2-6) (32 patients).

In subgroup 2 chemotherapy was given before and after radiotherapy (42 patients). Before radiotherapy the patients received platinidiam, adriablastine, bleomycin according to the above-mentioned dosage and schedule, after radiotherapy they were given cyclophosphamide at 2 g once every 4 weeks for 3-6 months.

Subgroup 3 (36 patients) received chemotherapy after radiotherapy (adjuvant chemotherapy) with cyclophosphamide at 2 g once every 4 weeks for 3-6 months.

Irradiation was performed using distant γ -therapy units with ⁶⁰Co from 2 opposed fields (8-10 x 12-14 cm). Target regions were the posterior third of the nasal cavity and ethmoidal sinus, nasopharyngeal cavity, sphenoidal sinus, cervical lymph nodes, supraclavicular regions and upper mediastinum. In cases with anterior tumor spread irradiation was also given from a front nasomalarorbital field. In the radiotherapy group doses were delivered at a superfractionation of 1.2 Gy twice daily (37/73) or of 1 Gy 3 times daily in a split course (36). These patients had similar 5-year survival rates (48.4% and 46.5%) and therefore were united into one group. Group 2 (chemoradiotherapy) received γ -therapy at 2 Gy 5 times a week in a continuous course. Total tumor dose (TTD) to the primary was 65-75 Gy (a dose of 50-60 Gy was delivered to the nasopharynx from large fields and 20-10 Gy from shrinking fields of 6x6—7x7 cm). The cervicosupraclavicular region and upper mediastinum were irradiated from one anterior field with shielding of the larynx and lung upper segments up to a total dose of 40-46 Gy to be followed by additional local irradiation of residual lymph nodes up to 65-70 Gy. Gross lymph node conglomerations in the neck were irradiated from two (anterior and posterior) fields.

49 patients with recurrent or residual disease underwent re-irradiation alone or in combination with various chemotherapeutics. The second radiotherapy consisted of rotation ⁶⁰Co γ -radiation and static electron- or photon radiation at 6-18 MeV from one or two temporal fields. The single tumor dose (STD) was 2 Gy 5 times a week, the TTD was 30-60 Gy. Radiotherapy at a TTD 30-45 Gy was given by a continuous course and that at a TTD 60 Gy - by a split course at a 3-week intercycle interval. Small lesions were treated by interstitial irradiation at 3 Gy 3 times a week up to a TTD 30-35 Gy. Chemotherapy was given with adriamycin, platinidiam, cyclophosphamide, vinblastine, bleomycin, methotrexate according to the dosage and schedule mentioned above.

The groups were balanced with respect to sex, age, disease advance and histology. Disease staging and morphological evaluation were performed in accordance with WHO recommendations (1982, 1989). Immediate treatment results were assessed at 1.5 months following treatment. The patients underwent examinations on the out-patient basis every 3 months during the first and second follow-up years, at 6 months during the 3rd year and once annually during the forth and fifth years.

Results. All patients entered into the study completed radical treatment. Complete response was achieved in 178 (87.5%) patients irrespective of treatment modality. 94 patients died within 5 years following treatment, 20 patients were lost to follow-up, 89 patients survived 5 years. 5-year survival calculated by life tables was 51.9±3.7% (see the table): 47.2% in the patients receiving radiotherapy alone and 53.3% in those given chemoradiotherapy ($p<0.05$). The 5-year survival in males was 51.5%, in females 56.1% ($p<0.05$). This rate in the age group 15-30 years was 55.3% versus 26.9% in the age group of 61-70 years and older ($p<0.05$). Treatment outcomes were favorable in patients

Результаты лечения рака носоглотки
Results of treatment for nasopharyngeal cancer

Вид лечения	n	Неудачи лечения (100 из 203 больных)							5-летняя выживаемость, %
		остаточные опухоли		рецидивы опухолей			отдаленные метастазы		
		в носоглотке	в лимфоузлах шеи	в носоглотке	в лимфоузлах шеи	в носоглотке и лимфоузлах шеи	всего	из них при излеченной первичной опухоли	
Лучевая терапия Radiotherapy	73	3	4	8	6	1	25	17	47,2
Химиотерапия: Chemoradiotherapy									
до облучения before radiotherapy	52	4	2	7	1	—	19	12	49,1
до и после облучения before and after radiotherapy	42	2	3	6	2	—	10	6	62
после облучения after radiotherapy	36	3	1	6	2	—	9	4	53
И т о г о.../Total	130	9	6	19	5	—	38	22	53,3
В с е г о.../Overall	203	12 10		27 11 1			63	39	
		10,8%		21,9%			31%	62%	51,9±3,7
Treatment modality	n	naso-pharynx	cervical lymph nodes	naso-pharynx	cervical lymph nodes	nasopharynx and cervical lymph nodes	total	of them with primary lesion cured	5-year survival, %
		residual diseases		disease recurrence			distant metastases		
		Treatment failures (100/203)							

по таблицам дожития, составила $51,9 \pm 3,7\%$ (см. табл.), причем после лучевой терапии в самостоятельном варианте — $47,2\%$, после химиолучевого лечения — $53,3\%$ ($p < 0,05$). Среди мужчин 5 лет и более прожили $51,5\%$, среди женщин — $56,1\%$ ($p > 0,05$). 5-летняя выживаемость в группе больных в возрасте 15—30 лет составила $55,3\%$ против $26,9\%$ в группе больных в возрасте 61—70 лет и старше ($p < 0,05$). Благоприятные результаты лечения получены в группе больных недифференцированным раком носоглотки. 5 лет и более прожили 54% больных против $41,4\%$ больных плоскоклеточным раком носоглотки ($p < 0,05$). Выживаемость больных с III стадией заболевания составила $66,5\%$, с IV — $50,3\%$ ($p > 0,05$). 5 лет и более среди больных с T2, T3, T4 прожили $60,2$; 56 ; $44,1\%$ ($p < 0,05$), с N0, N1, N2, N3 — $72,7$; 52 ; $52,3$; 41% соответственно ($p > 0,05$). Некоторая разница в результатах лечения получена в подгруппах больных, подвергнутых трем вариантам комплексного лечения. 5 лет и более прожили $49,1\%$ среди больных, получавших химиотерапию до облучения, 62% — получавших химиотерапию до и после облучения и 53% — получавших химиотерапию после облучения ($p < 0,05$). Среди больных, получавших платидиам, адриамицин и блеомицин, 5 лет и более прожили 61% пациентов по сравнению с 50% в группе больных, получавших блеомицин, метотрексат, циклофосфан, винбластин.

Неудачи лечения отмечены у 100 ($49,2\%$) из 203 больных, причем остаточная опухоль выявлена у 22 ($10,9\%$), рецидивы опухолей — у 39 ($21,9\%$), отдаленные метастазы — у 63 (31%) больных; у 39 (62%) из них — отдаленное метастазирование при излеченной первичной опухоли (см. табл.). $69,2\%$ рецидивов опухолей возникли в носоглотке, $28,2\%$ — в лимфоузлах шеи, $2,5\%$ — в носоглотке и лимфоузлах шеи одновременно. Из 22 больных с ос-

with undifferentiated nasopharyngeal carcinoma. 54% of these patients survived 5 years and more *versus* $41,4\%$ of the squamous cell carcinoma patients ($p < 0,05$). The rate of survival in stage III disease was $66,5\%$, in stage IV $50,3\%$ ($p > 0,05$). The 5-year survival of patients with T2, T3, T4 was $60,2\%$, 56% , $44,1\%$, respectively ($p > 0,05$), for N0, N1, N2, N3 the rates were $72,7\%$, 52% , $52,3\%$, 41% , respectively ($p > 0,05$). The three complex therapy modalities gave different results. The 5-year survival rates were as follows: $49,1\%$ in regimens with chemotherapy prior to radiotherapy, 62% in chemotherapy before and after radiotherapy and 53% in chemotherapy after radiotherapy. 61% of the patients treated with platidiam, adriamycin and bleomycin and 50% of those receiving bleomycin, methotrexate, cyclophosphamide, vinblastine survived 5 years and more.

Treatment failure was observed in 100/203 ($49,2\%$) cases as residual disease (22 , $10,9\%$), disease recurrence (39 , $21,9\%$) and distant metastases (63 , 31%), the last category including 39 (62%) cases with the primary having been cured (see the table). Disease recurrence was detected in the nasopharynx in $69,2\%$, in cervical lymph nodes in $28,2\%$ and simultaneously in the nasopharynx and cervical lymph nodes in $2,5\%$ of the cases. Of the 22 residual lesions 12 were in the nasopharynx and 10 in cervical lymph nodes. The distant metastases mainly developed in bones (47%), liver ($20,5\%$), lungs (9%) and in other sites ($23,5\%$).

$32 \pm 7\%$ of the patients receiving repeated radio- or chemoradiotherapy survived 5 years and more. Late complications were detected in 16/203 ($7,8\%$) patients including 5 cases undergoing re-irradiation. The complications were grade II-III trismus (5), indurative changes in cervical cellular tissue and retromandibular region (5), mandibular osteomyelitis (2), ophthalmic nerve atrophy (2), a second lesion was detected at 18 and 20 months in the remaining 2 cases.

таточными опухолями у 12 они локализовались в носоглотке, у 10 — в лимфоузлах шеи. Наиболее часто отдаленные метастазы локализовались в костях (47%), печени (20,5%), легких (9%) и других органах (23,5%).

Среди больных, подвергнутых повторному лучевому или химиолучевому лечению, 5 лет и более прожили $32 \pm 7\%$ больных. Поздние осложнения выявлены у 16 (7,8%) из 203 больных, причем у 5 из них после повторного облучения: тризм II—III степени у 5, индуративные изменения клетчатки шеи и зачелюстной области у 5, остеомиелит нижней челюсти у 2, атрофия зрительного нерва у 2 больных и у 2 выявлена вторая опухоль спустя 18 и 20 мес.

Обсуждение. Рак носоглотки имеет строгую географическую распространенность. В Европе и Америке частота его не превышает 0,1—1% [7]. В то же время в странах азиатского региона рак носоглотки наблюдается у 25—35% больных [9, 14, 18]. Эти показатели стабильно сохраняются в течение последних десятилетий. В 1989 г. в нашей стране рак носоглотки был обнаружен у 1233 (0,18%) первичных больных [9].

Ранняя диагностика рака носоглотки находится на низком уровне. 80—90% больных поступают на лечение в III—IV стадии заболевания [3, 25, 31, 32], и эта тенденция явно не снижается. В наших наблюдениях все больные имели III (22,7%) или IV (77,3%) стадию заболевания, у 88,6% из них были выявлены регионарные метастазы, а 8 (3,7%) из них поступили на лечение с отдаленными метастазами.

Лучевая терапия занимает ведущее место в лечении рака носоглотки. Облучение первичной опухоли с прилежащими тканевыми структурами шириной 7—7,5 см в СОД 65—70 Гр [19, 24, 26, 28, 29], лечебное или профилактическое облучение лимфоузлов шеи и надключичных областей [34], включая верхнее средостение [9], дополнительное применение внутриволостного облучения [6] позволили увеличить эффективность лучевого лечения за последнее время в среднем на 22% (31% — в 1958—1960 гг., 53% — в 1978 г.) [25]. Согласно результатам наших наблюдений, 5-летняя выживаемость больных раком носоглотки независимо от метода лечения составила 51,9%, при III стадии 66,5%, при IV стадии 50,3% соответственно.

Эффективность лечения рака носоглотки в значительной мере определяется рядом прогностических факторов. Наиболее благоприятные результаты лечения наблюдаются при недифференцированных формах опухоли, при которых, по данным литературы, 5 лет и более живут 45—50% больных, в то время как при дифференцированных формах рака этот показатель не превышает 13—20% [23, 25]. В наших наблюдениях 5-летняя выживаемость больных с недифференцированными формами рака носоглотки составила 53,3% против 41,4% при плоскоклеточных формах рака ($p < 0,05$).

Благоприятные результаты лечения наблюдаются у молодого контингента больных. Это особенно касается возрастной группы до 15 лет, т.е. детского возраста [17]. Использование лучевого или химиолучевого лечения у этой группы больных позволяет получить 100% 5-летнюю выживаемость и 85% безрецидивное течение в сроки 2,5—12 лет [17]. Среди взрослого контингента наиболее благоприятные результаты лечения наблюдаются в возрастной группе 20—40 лет, среди которых 5 лет живут 20 — 45% против 12 — 25% в более старшей возрастной группе [23, 25]. Эти показатели в наших наблюдениях составили 55,4% в группе 15—30 лет против 27% в возрастной группе 61 год и старше соответственно ($p > 0,05$).

Discussion. Nasopharyngeal cancer incidence shows a strong geographical bias. Its incidence in Europe and America does not exceed 0.1-1% [7], while in the Asian region nasopharyngeal cancer occurs in 25-35% of patients [9,14,18]. These rates have remained stable over the last decades. There were 1233 (0.18%) primary nasopharyngeal cancer cases in 1989 in this country [9].

Early detection of nasopharyngeal cancer leaves much to be desired. 80-90% of the patients have stage III-IV disease at admission [3,25,31,32] and this tendency does not seem to change. All cases in our study had stage III (22.7%) or IV (77.3%) disease, 88.6% had regional and 8 (3.7%) distant metastases.

Radiotherapy is the primary mode of treatment for nasopharyngeal cancer. Irradiation of the primary with a margin of 7-7.5 cm at a TTD 65-70 Gy [19,24,26,28,29], preventive and therapeutic irradiation of cervical and supraclavicular lymph nodes [34] as well as of the upper mediastinum [9], additional interstitial irradiation [6] have increased efficacy of radiotherapy by 22% on the average (31% during 1958-1960, 53% in 1978) [25]. Our findings show that the 5-year survival of nasopharyngeal cancer patients is 51.9% irrespective of treatment modality, the rate being 66.5% for stage III and 50.3% for stage IV disease.

Efficacy of treatment for nasopharyngeal cancer depends upon several prognostic factors. The treatment is the most efficient in undifferentiated carcinoma for which the 5-year survival as reported in the literature is 45-50%, while the 5-year survival in differentiated nasopharyngeal carcinoma does not exceed 13-20% [23,25]. In our study 5 years and more were survived by 53.3% of undifferentiated carcinoma patients versus 41.4% of cases with squamous cell carcinoma ($p < 0.05$).

Results of treatment are better in young patients. This particularly concerns the age group under 15, i.e. pediatric patients [17]. Radiotherapy or chemoradiotherapy in this category of patients leads to a 100% 5-year survival and a 85% disease-free survival of 2.5-12 years [17]. Among adult patients the most favorable treatment outcomes are in the age group of 20-40 years in which the 5-year survival is 20-45% versus 12-25% in the older category [23,25]. In our study the respective rates were 55.4% for 15-30-year old patients against 27% for those at the age of 61 and older ($p > 0.05$).

Nasopharyngeal cancer in males is 2-3 times as frequent as in females [22,29,33]. The ratio of males to females in our study was 2. Women have a more favorable course. According to D.Qin [25] the 5-year survival is 39% for males and 46% for females. In our study the respective rates were 47.3% and 57.4%.

It is no doubt that disease extent is of great prognostic significance. Gross neoplasms, destruction of adjacent bones, regional lymph node metastases limit considerably the possible therapeutic benefit of treatment. The 5-year survival falls from 70-78% in stage I-II to 12-25% in stage III-IV [28-31]. The prognosis is the poorest in involvement of regional lymph nodes. As disease extent increases from N0 to N3 the 5-year survival reduces from 60-78% to 10-22% [22,23]. The respective rates in our study were 72.7% in N0 and 41% in N3 ($p > 0.05$).

Chemoradiotherapy is undoubtedly the most promising modality [2,10,11,14,17,24,26,29]. The chemotherapeutics to be used include cisplatin, adriamycin, cyclophosphamide, 5-fluorouracil, bleomycin, vincristine and others. However, the opinion about the role of chemotherapy in treatment for nasopharyngeal cancer is equivocal. The study of potentials of neoadjuvant and adjuvant chemotherapies is under way [10,11,14,16,17,24,26,29,30]. Ac-

Заболеваемость раком носоглотки встречается в 2—3 раза чаще среди мужчин [22, 29, 33]. Соотношение мужчин и женщин в наших наблюдениях оказалось равным 2. Более благоприятное течение заболевания наблюдается у женщин. Согласно данным D. Qin [25], 5-летняя выживаемость среди мужского населения составляла 39%, среди женского — 46% [25], по результатам наших наблюдений — 47,3 и 57,4% соответственно.

Несомненно, важное прогностическое значение имеет распространенность опухоли. Крупные новообразования, деструкция прилежащих костных структур, наличие регионарных метастазов существенно ограничивают терапевтические возможности метода. В частности, с увеличением распространенности опухоли 5-летняя выживаемость снижается до 70—78% при I—II стадиях до 12—25% при III и IV стадиях заболевания [28—31]. Особенно неблагоприятный прогноз наблюдается при метастатическом поражении регионарных лимфоузлов. С увеличением распространенности опухоли от N0 до N3 5-летняя выживаемость снижается от 60—78 до 10—22% [22, 23]. Эти показатели, согласно нашим наблюдениям, составили 72,7% при N0 и 41% при N3 соответственно ($p>0,05$).

Одним из перспективных направлений в дальнейшем улучшении результатов лечения рака носоглотки, несомненно, является химиолучевое лечение [2, 10, 11, 14, 17, 24, 26, 29]. В качестве химиотерапевтических агентов применяются такие препараты, как цисплатин, адриамицин, циклофосфан, 5-фторурацил, блеомицин, винкристин и др. Однако к настоящему времени еще нет окончательного суждения о месте химиотерапии в комплексе лечения рака носоглотки. В аспекте клинического поиска интенсивно изучаются возможности неоадьювантной и адьювантной химиотерапии [10, 11, 14, 16, 17, 24, 26, 29, 30]. Согласно данным S. Huang [16], применение одного цикла монохимиотерапии до облучения препаратами циклофосфан, блеомицин, метотрексат или полихимиотерапии циклофосфан + метотрексат, платидиам + блеомицин позволило повысить 5-летнюю выживаемость до 70,6% против 43,5% при одной лучевой терапии. Использование 2—3 циклов неоадьювантной полихимиотерапии препаратами цисплатин, блеомицин, эпирубин позволило M. Bachouchi [11] у 63% больных с N2, N3 получить полный клинический эффект еще до облучения. Дополнительное использование лучевой терапии в дозе 70 Гр повысило непосредственный эффект у этих больных до 92,8%. Безрецидивное течение заболевания в сроки 22 мес при этом составило 80% [11].

В то же время на рандомизированной группе больных показано, что использование адьювантной химиотерапии препаратами винкристина, циклофосфана, адриабластина не улучшает результатов лечения рака носоглотки [26]. 4 года и более прожили 67,3% больных после лучевой терапии и 58,5% после комплексного лечения [26].

Нами были использованы 3 варианта химиолучевого лечения. Сравнительная оценка результатов комплексного лечения с возможностями общепринятой лучевой терапии показала, что оптимальным вариантом является химиотерапия до и после облучения. 5-летняя выживаемость среди этих больных составила 62% против 47,2% при лучевой терапии в самостоятельном варианте ($p<0,05$), среди больных, получавших неоадьювантную и адьювантную химиотерапию, — 49 и 53% соответственно.

Основной причиной неудач лечения при раке носоглотки наряду с остаточными опухолями является рецидивирование и отдаленное метастазирование. Как было сказано выше, 85—90% больных удается заканчивать лечение с полным клиническим эффектом [2, 10, 22, 33]. Проблемой

содержа по S. Huang [16] one cycle of monochemotherapy with cyclophosphamide, bleomycin, methotrexate or polychemotherapy with cyclophosphamide+methotrexate, platidiam+bleomycin given before radiotherapy led to an increase up to 70.6% in the 5-year survival versus 43.5% for radiotherapy alone. M. Bachouchi [11] treated patients having N2, N3 with 2-3 cycles of neoadjuvant polychemotherapy with cisplatin, bleomycin, epirubicin to achieve a 63% complete response before radiotherapy. Addition of radiotherapy at 70 Gy increased the immediate response in these patients to 92.8%. The disease-free survival within 22 months was 80% [11].

However, as was shown in a randomized patient group, adjuvant chemotherapy with vincristine, cyclophosphamide, adriablastine failed to improve outcomes of treatment for nasopharyngeal cancer [26]. The 4-year survival was 67.3% in patients undergoing radiotherapy and 58.5% in those receiving complex treatment [26].

We used three regimens of chemoradiotherapy. Comparison of efficiency of complex treatment and standard radiotherapy showed that chemotherapy given before and after radiotherapy produces the best results. The 5-year survival in this modality was 62% versus 47.2% for radiotherapy alone ($p<0.05$), 49% and 53% for the modalities including neoadjuvant and adjuvant chemotherapies, respectively.

Besides residual lesions the main failures of treatment for nasopharyngeal cancer are disease recurrence and distant metastasizing. As was mentioned above 85-90% of the patients managed to achieve complete response [2,10,22,33]. But 24% to 51% of the patients relapsed and 13% to 60% of them developed distant metastases [22,28,33]. In our study the respective percentages were 21.9 and 31. Of the 94 death cases 67% died from distant metastases, in 41.4% of them the local disease being controlled completely.

There is a report [32] showing that re-irradiation of recurrent nasopharyngeal cancer at 60 Gy results in increase in the 5-year survival up to 45%. In our study 32% of the patients with residual and recurrent disease survived 5 years and more following repeated treatment. The lower survival rate of our patients may be accounted for by the fact that about half of them received 30-40 Gy.

According to the literature [12,13] the tolerance dose for normal head and neck tissues exposed to irradiation at 1.5-2 Gy 5 times a week with a 5% ($TD_{5\%}$) complication probability is within 55 Gy (32-70 Gy), and at a 50% ($TD_{50\%}$) probability it is 65 Gy (45-80 Gy). In a majority of our patients the radiation load on normal tissue did not exceed 50 Gy, i.e. was within the tissue tolerance limits, and the rate of radiation damage was 7.8% which coincided with reported data [19-21]. It should be noted that 49 patients with residual or recurrent disease received repeat radio- or chemoradiotherapy at 30-60 Gy. These patients did not exhibit any evidence of marked radiation damage of the brain or temporal skin as followed up for 2-3-5 years. 5 of these patients only presented gradual worsening of vision as a result of damage to the ophthalmic nerve. None of our patients undergoing primary or repeated treatment had myelitis of the cervical spinal marrow within a 5-year follow-up, while according to the literature this complication occurs in 0.1-0.18% of the patients [19-21].

In conclusion we should like to highlight the following. All the 203 primary patients with nasopharyngeal cancer had stage III (22.7%) or IV (77.3%) disease. Radiotherapy or chemoradiotherapy resulted in a 89.2% immediate clinical response, 51.9% of the patients survived 5 years and more. The main treatment failures were disease recurrence (21.9%) and distant metastasis development (31%). Of the

остаётся рецидивирование и, особенно, отдаленное метастазирование, которые наблюдаются у 24 — 51% и 13 — 60% больных соответственно [22, 28, 33]. Эти показатели в наших наблюдениях составили 21,9 и 31%. Среди 94 умерших у 67% причиной смерти послужило отдаленное метастазирование, причем у 41,4% из них при полном локальном контроле опухоли.

В литературе имеется указание, что повторное облучение рецидивного рака носоглотки в дозе 60 Гр позволяет увеличить 5-летнюю выживаемость этих больных до 45% [32]. Согласно нашим наблюдениям, 5 лет и более после повторного лечения прожили 32% больных с остаточными и рецидивными опухолями. Более низкие показатели выживаемости в наших клинических наблюдениях, по-видимому, обусловлены тем, что почти половина больных получала СОД 30—40 Гр.

Согласно данным литературы [12, 13], толерантная доза для нормальных тканей области головы и шеи при облучении в режиме 1,5—2 Гр 5 раз в неделю с вероятностью лучевого повреждения 5% (ТД_{5%}) находится в пределах 55 Гр (32—70 Гр), при вероятности повреждения 50% (ТД_{50%}) — 65 Гр (45—80 Гр). У большинства наших больных лучевая нагрузка на нормальные ткани не превышала 50 Гр, т.е. была в пределах толерантности тканей, и частота лучевых повреждений оказалась на уровне 7,8%, что находится в соответствии с данными литературы [19—21]. Следует подчеркнуть, что 49 больных с рецидивными или остаточными опухолями получали повторное лучевое или химиолучевое лечение в дозах 30—60 Гр. Наблюдение за этими больными в течение 2—3—5 лет не выявило выраженных лучевых повреждений со стороны головного мозга и кожных покровов височных областей черепа. Лишь у 5 больных были отмечены тризм, индукция тканей или постепенное снижение остроты зрения как следствие повреждения зрительного нерва. Ни у одного из наших первично и повторно леченных больных в сроки наблюдения 5 лет и более не было отмечено миелита шейного отдела спинного мозга, в то время как, по данным литературы, подобные повреждения наблюдаются у 0,1—0,18% больных [19—21].

В заключение следует подчеркнуть следующее. Все 203 первичных больных раком носоглотки поступали на лечение в III (22,7%) или IV (77,3%) стадии заболевания. Применение лучевой или химиолучевой терапии позволило у 89,2% больных получить непосредственный клинический эффект, 51,9% пациентов прожили 5 лет и более. Основными неудачами лечения явилось рецидивирование (21,9%), отдаленное метастазирование (31%). Причиной смерти 94 умерших у 39 (41,4%) послужило отдаленное метастазирование при излеченности первичной опухоли. При локальных рецидивах проведено повторное лучевое или химиолучевое лечение, позволившее у 32% больных достигнуть 5-летнего излечения. Поздние повреждения тканей имели место у 7,8% больных. В свете дальнейшего улучшения эффективности консервативных методов лечения рака носоглотки одним из перспективных направлений, несомненно, является химиолучевое лечение, среди его вариантов предпочтению следует отдавать полихимиотерапии до и после облучения. 5-летняя выживаемость в этой группе больных составила 62% против 47,2% при одной лучевой терапии.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Алиев Б. М., Чуйкина Н. А., Туманов Л. Б. и др. // Мед. радиол. — 1983. — № 11. — С. 26—29.
2. Алиев Б. М., Гарин А. М., Кошальев Э. Ш. // Там же. — 1987. — № 7. — С. 25—30.

94 death cases 39 (41.4%) died from late metastases with the primary having been cured. The patients with local recurrence underwent repeat radio- or chemoradiotherapy leading to a 32% disease-free survival of 5 years. Late tissue complications were detected in 7.8% of the patients. Chemotherapy, in particular, polychemotherapy given before and after radiotherapy, is a promising conservative mode of treatment for nasopharyngeal cancer. The modality results in a 62% 5-year survival *versus* 47.2% for radiotherapy alone.

3. Алиев Б. М., Чуприк-Малиновская Т. П. // Вестн. оторинолар. — 1990. — № 5. — С. 15—18.
4. Алиев Б. М., Чуприк-Малиновская Т. П., Гладылина И. А. и др. // Вестн. ОНЦ РАМН. — 1992. — № 3. — С. 25—27.
5. Воробьев Ю. И., Саратцев И. П. // Мед. радиол. — 1976. — № 2. — С. 36—41.
6. Зедгенидзе Г. А., Алиев Б. М. Лучевая терапия амбулаторных больных. — Ташкент, 1988.
7. Ступон Л. Д. // Комбинированное и комплексное лечение больных со злокачественными опухолями/Под ред. члена-корр. РАМН В. И. Чиссова. — М., 1989. — С. 193—207.
8. Павлов А. С., Ступон Л. Д. Злокачественные опухоли носоглотки и их лучевое лечение. — М., 1985.
9. Трапезников Н. Н., Двойрин В. В. Злокачественные новообразования в СССР, 1989—2005 гг. — М., 1990.
10. Atcharkarn V., Kraiphob P., Clongsusuek P. et al. // Int. J. Rad. Oncol. Biol. Phys. — 1988. — Vol. 14, N 3. — P. 461—469.
11. Bachouchi M., Cvitkovic E., Azli N. et al. // J. nat. Cancer Inst. — 1990. — Vol. 82, N 7. — P. 616—620.
12. Burman C., Kuther G. J., Emami B., Goitein M. // Int. J. Rad. Oncol. Biol. Phys. — 1991. — Vol. 21, N 1. — P. 123—135.
13. Emami B., Lyman J., Brown A. et al. // Ibid. — P. 109—122.
14. Gasmi J., Bachouchi M., Cvitkovic E. et al. // Ann. Oncol. — 1990. — Vol. 1. — P. 245—253.
15. Gurtsevitch V., Ruiz R., Stepina V. et al. // Int. J. Cancer. — 1986. — Vol. 37. — P. 375—381.
16. Huang S. C., Tak Lui L., Lynn T. S. // Int. J. Rad. Oncol. Biol. Phys. — 1985. — Vol. 11, N 10. — P. 1789—1793.
17. Kim T. H., McLaren J., Avarado C. S. et al. // J. Amer. Cancer Soc. — 1989. — Vol. 63, N 10. — P. 1922—1926.
18. Laramore G. E., Clubb B., Quick C. et al. // Int. J. Rad. Oncol. Biol. Phys. — 1988. — Vol. 15, N 5. — P. 1119—1127.
19. Lee A. W., Ho J. H. C. // Cancer (Philad.). — 1988. — Vol. 61, N 3. — P. 1535—1542.
20. Marcus R. B., Million R. R. // Int. J. Rad. Oncol. Biol. Phys. — 1990. — Vol. 19, N 1. — P. 3—8.
21. McCunniff A. J., Liang M. J. // Ibid. — 1989. — Vol. 16, N 3. — P. 675—678.
22. Padmanabhan T. K., Krishnan M., Sankaranarayanan R. // Indian. J. Cancer. — 1988. — Suppl. 88. — Vol. 25. — P. 144—150.
23. Paula U., Di Nallo A. M., Rambone R. et al. // J. exp. clin. Cancer Res. — 1988. — Vol. 7, N 2. — P. 103—110.
24. Peters L. J., Harrison M. L., Dimery I. W. et al. // Int. J. Rad. Oncol. Biol. Phys. — 1988. — Vol. 14, N 4. — P. 623—633.
25. Qin D., Hu Y., Yan J. et al. // Cancer (Philad.). — 1988. — Vol. 61, N 3. — P. 1124—1177.
26. Rossi A., Molinary R., Boracchi P. et al. // J. clin. Oncol. — 1988. — Vol. 6, N 9. — P. 1401—1410.
27. Saw D., Ho J. H. C., Fong M., Lau W. H. // Int. J. Rad. Oncol. Biol. Phys. — 1985. — Vol. 11, N 5. — P. 893—898.
28. Schabinger P. R., Reddy S., Hendrickson F. R. et al. // Ibid. — N 12. — P. 2081—2084.
29. Teo P., Tsao S. Y., Shiu W. et al. // Ibid. — 1989. — Vol. 17, N 3. — P. 515—530.
30. Tsujii H., Kamada T., Tsujii N. et al. // J. Cancer. — 1989. — Vol. 63, N 9. — P. 1668—1672.
31. Vikram B., Mishra U. B., Strong E. W., Manolatos S. // Int. J. Rad. Oncol. Biol. Phys. — 1985. — Vol. 11, N 8. — P. 1455—1459.
32. Wang C. C. // Ibid. — 1987. — Vol. 13, N 7. — P. 953—956.
33. Wang C., Cai W. M., Hu Y., Gu X. Z. // J. Cancer. — 1988. — Vol. 61, N 11. — P. 2337—2341.
34. Yamashita S., Kondo M., Imuyama Y., Hashimoto S. // Int. J. Rad. Oncol. Biol. Phys. — 1986. — Vol. 12. — P. 307—312.