

индивидуальные особенности в активности этого фермента, что может играть значительную роль в исходной чувствительности опухоли и нормальной ткани к химиотерапии.

Анализ полученных данных позволяет говорить о том, что, несмотря на исходную низкую чувствительность к химиотерапии немелкоклеточных форм рака легкого, повышение уровня активности GST в опухоли по сравнению с нормальной тканью легкого отмечено только примерно у 50% обследуемых больных независимо от гистологического варианта и стадии заболевания. Кроме того, ранее было показано отсутствие экспрессии *mdr1*-гена в клетках опухолей легкого, устойчивых к цитостатикам [7, 8]. Поэтому можно предположить существование и других механизмов резистентности опухолей легкого к химиотерапии [2].

Представляется необходимым проводить индивидуальную оценку уровня активности GST у больных раком легкого, так как повышение этого показателя в опухоли по сравнению с нормальной тканью является прогностическим признаком устойчивости опухолевых клеток к цитостатикам. Вероятно, последующее лекарственное лечение таких больных целесообразно комбинировать с препаратами, ингибирующими активность этой ферментной системы, что требует дальнейшего изучения.

GST activity in cancer cells as compared to normal lung tissue was detected in 50% of the patients only irrespective of cancer histology and advance. Besides, it was discovered previously that cytostatic-refractory lung cancer cells do not show expression of the gene *mdr1* [7, 8]. Therefore, there can be a variety of mechanisms of lung cancer resistance to chemotherapy [2].

It seems reasonable to test lung cancer patients for GST activity, because elevation of the enzyme in the tumor as compared to the normal tissue is a prognostic factor of tumor cell resistance to cytostatics. Chemotherapy of such patients may be combined with inhibitors of this enzyme system. This problem requires further study.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Доненко Ф.В., Кабиева А.О., Боровкова Н.Б., Мороз Л.В. // Бюл. exper. биол. — 1991. — № 8. — С. 188—190.
2. Доненко Ф.В., Ситдикова С.М., Мороз Л.В. // Вopr. онкол. — 1991. — № 7—8. — С. 780—788.
3. Benard J., Bourhis J., Rion G. // Anticancer Res. — 1990. — Vol. 10, N 54. — P. 1297—1302.
4. Bradford M.M. // Analyt. Biochem. — 1976. — Vol. 72. — P. 248.
5. Habig W.H., Jakoby W.B. // Meth. Enzymol. — 1981. — Vol. 77. — P. 398.
6. Hall A., Cattani A.R., Proctor S.J. // Leukemia Res. — 1989. — Vol. 13, N 5. — P. 351—356.
7. Hong W.K., Shin D.M. // Anticancer Res. — 1992. — Vol. 12, N 2. — P. 367—370.
8. Lai S.L., Goldstein M.M., Gottesman I. et al. // J. nat. Cancer Inst. — 1989. — Vol. 81, N 15. — P. 1144—1150.
9. Lee F.J.F., Sciandra J., Siemann D.W. // Biochem. Pharmacol. — 1989. — Vol. 38. — P. 3697—3705.
10. Nakagawa K., Saijo N., Tsuchida S. et al. // J. Biol. Chem. — 1990. — Vol. 265, N 8. — P. 4296—4301.
11. Smith M.T., Evans C.G., Doane-Setzer P. et al. // Cancer Res. — 1989. — Vol. 49, N 10. — P. 2621—2625.
12. Tsuruo T. // Jap. J. Cancer Res (Gann). — 1988. — Vol. 79. — P. 285—296.

Поступила 17.11.92. / Submitted 17.11.92

© Коллектив авторов, 1994
УДК 616.31-006.6-085

В.Л. Любаев, В.А. Горбунова, Г.С. Рыспаева

РАЗРАБОТКА ПОКАЗАНИЙ К РАЗЛИЧНЫМ МЕТОДАМ ЛЕЧЕНИЯ ПЛОСКОКЛЕТОЧНОГО РАКА СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ ПОЛОСТИ РТА С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ДЛИТЕЛЬНОЙ ИНФУЗИОННОЙ ХИМИОТЕРАПИИ ПЛАТИДИАМОМ И 5-ФТОРУРАЦИЛОМ

НИИ клинической онкологии

За последние годы накоплен опыт лечения плоскоклеточного рака слизистой оболочки полости рта комбинацией препаратов платины (платидиамом) и 5-фторурацила в виде длительной внутривенной инфузионной химиотерапии по схеме: платидиам 100 мг/м²

V.L. Lubayev, V.A. Gorbunova, G.S. Ryspayeva

DEVELOPMENT OF INDICATIONS TO VARIOUS REGIMENS OF TREATMENT FOR SQUAMOUS CELL CANCER OF ORAL MUCOSA USING CONTINUOUS INFUSION THERAPY WITH PLATIDIAM AND 5-FLUOROURACIL

Research Institute of Clinical Oncology

Over the last years there is experience in treatment for squamous cell cancer of oral mucosa with a combination of platinum complexes (platidium) and 5-fluorouracil as continuous intravenous infusion of platidium 100 mg/m²/d over 5 h on day 1 and 5-fluorouracil

в 1-й день в течение 5 ч и 5-фторурацил по 750—1000 мг/м²/сут 1—5-й дни в виде непрерывной 100-часовой инфузии.

Эффективность этой схемы составила от 13 до 40% полной клинической регрессии и от 60 до 90% — частичной [1, 2, 4]. Используется, как правило, 2—3 курса лечения.

Однако большинство работ посвящено изучению химиотерапевтических аспектов проблемы. Имеются единичные сообщения о комбинации данного вида лечения с лучевым методом и указанием на возможность 2-летнего излечения у 60% больных [3]. По данным литературы [5], при гистологическом исследовании удаленных тканей после 1—3 курсов инфузионной химиотерапии без лучевой терапии у 5 из 16 больных элементов опухоли не обнаружено.

В данной работе представлен клинический материал с позиции дифференцированного подхода к тактике лечения местно-распространенного плоскоклеточного рака различных анатомических областей полости рта с использованием химиотерапии платидиамом и 5-фторурацилом. Максимальное количество курсов лечения не превышало двух, исходя из поставленной выше задачи по определению места данного вида химиотерапии в комбинированном и комплексном лечении.

Длительная внутривенная инфузионная химиотерапия платидиамом и 5-фторурацилом проведена 85 больным с местно-распространенным плоскоклеточным раком слизистой оболочки полости рта и ротоглотки III—IV стадии. Использовался следующий режим: платидиам по 100 мг/м² внутривенно в 1-й день однократно на фоне гипергидратации и 5-фторурацил по 1000 мг/м²/сут с 1-го по 5-й день в виде непрерывной 100-часовой инфузии. Интервал между курсами составил 2,5—3 нед.

Выбор тактики лечения после предшествующей химиотерапии основывался на показаниях к применению лучевой терапии или хирургических вмешательств на II этапе лечения. В нашем исследовании фактором, определяющим дальнейшую тактику лечения после комбинированной химиотерапии, явилась степень регрессии опухоли. Проведенный анализ результатов лечения 85 больных, получивших длительную внутривенную инфузионную химиотерапию на I этапе, показал, что после 1-го курса химиотерапии у 42 (51%) больных с выраженным лечебным эффектом 2-й курс комбинированной химиотерапии подтвердил результат 1-го полной регрессией у 9 (11%) и частичной у 34 (40%) человек. У остальных 42 (49%) больных, у которых отсутствовал эффект после 1-го курса химиотерапии, проведение 2-го курса было также безрезультатным. Стабилизация процесса отмечена у 37 человек, прогрессирование — у 5.

Таким образом, на основании данного фрагмента исследования было установлено, что при отсутствии эффекта после 1-го курса комбинированной химиотерапии продолжение ее бесперспективно, в то время как регрессия опухоли более чем на 50% после 1-го курса является поводом для проведения 2-го курса химиотерапии.

Показания к лучевому или хирургическому методу лечения после предшествующей химиотерапии должны

750—1000 мг/м²/d days 1—5 by continuous 100-h infusion.

Such treatment usually consists of 2—3 cycles and results in 13—40% complete and 60—90% partial response [1, 2, 4].

Most papers on this subject mainly consider the problem in terms of chemotherapy. There are single reports of combination of this modality and radiotherapy expected to result in a possible 2-year disease-free survival of 60% [3]. According to [5] there were no tumor elements discovered histologically in 5 of 16 patients undergoing 1—3 cycles of infusion chemotherapy without radiotherapy.

This report presents clinical data from the standpoint of differentiated approach to treatment for locally advanced squamous cell cancer of various anatomical sites of the oral cavity using chemotherapy with platidium and 5-fluorouracil. As the purpose of our investigation was to evaluate the role of the mentioned chemotherapy regimen in combined and complex treatment we did not undertake more than two cycles of chemotherapy.

Continuous intravenous infusion chemotherapy with platidium and 5-fluorouracil was given to 85 patients with locally advanced squamous cell cancer of oral mucosa and stage III—IV oropharyngeal cancer. The following schedule was used: platidium 100 mg/m² intravenously once on day 1 with hyperhydration and 5-fluorouracil 1000 mg/m²/d over days 1—5 as a continuous 100-h infusion. The intercycle interval was 2.5—3 weeks.

Treatment following chemotherapy was chosen basing on indications to radiotherapy or surgery at the second stage of treatment. In our study we used tumor response as criterion determining further treatment. Of the 85 patients receiving chemotherapy there were 42 (51%) responders after cycle 1. Cycle 2 chemotherapy in these patients resulted in 9 (11%) complete and 34 (40%) partial responses. While the 42 (49%) non-responders to cycle 1 chemotherapy failed to respond to cycle 2 either. 37 patients showed stable and 5 — progressive disease.

Thus, we have found out that there is no use in continuing chemotherapy in cases of no response to cycle 1, while a more than 50% tumor response to cycle 1 chemotherapy is indication to undertaking cycle 2 chemotherapy.

The choice of radiotherapy or surgery to be performed after chemotherapy should be made basing on results of one or two cycles of continuous intravenous infusion chemotherapy.

Stage 2 chemoradiotherapy was continued in 68 patients. Radiotherapy at 34—40 Gy resulted in complete or partial (more than 75%) tumor response in 36 patients, all of whom also responded to previous chemotherapy. The rest 32 patients showed no response to radiotherapy. These patients belonged to the group of 39 non-responders to cycle 1 and 2 chemotherapy.

The 36 responders received further radical radiotherapy upto a total tumor dose of 60—65 Gy. All

определяться результатами одного или двух курсов длительной внутривенной инфузионной химиотерапии.

На II этапе химиолучевое лечение продолжено 68 больным. После оценки эффективности лучевой терапии в дозе 34—40 Гр выраженный эффект в виде полной и частичной регрессии (более 75%) был отмечен у 36 больных, причем у всех этих больных аналогичный эффект был зарегистрирован и после предшествующей химиотерапии. У остальных 32 пациентов эффекта от проведенного курса лучевой терапии не было. Все эти больные вошли в группу из 39 человек, у которых отсутствовала регрессия опухоли после 1-го и 2-го курсов химиотерапии.

Группе больных из 36 человек с выраженным лечебным эффектом была продолжена лучевая терапия по радикальной программе до суммарной очаговой дозы 60—65 Гр. У всех зарегистрирована полная клиническая регрессия опухоли. У 32 больных, учитывая отсутствие эффекта от предшествующей химиотерапии и одного курса лучевой терапии, проведение 2-го курса дистанционной гамма-терапии было нецелесообразным. 22 больным из этой группы ввиду операбельности первичного опухолевого очага были предложены операции. Однако 5 больных отказались от дальнейшего лечения, а 3 — от операции. Им предложена паллиативная лучевая терапия. 11 больным ввиду распространенности процесса была также предложена лучевая терапия с паллиативной целью, эффекта от которой не было зарегистрировано.

Анализ данных показывает, что нет необходимости проведения лучевой терапии при отсутствии эффекта от предшествующей химиотерапии и целесообразен выбор другой тактики лечения, минуя этап лучевой терапии.

Таким образом, уменьшение опухоли более чем на 50% после предшествующей комбинированной химиотерапии и одного курса лучевой терапии является показанием к продолжению консервативной терапии по радикальной программе. При полном отсутствии эффекта или прогрессировании после 1-го курса химиотерапии проведение 2-го курса и лучевой терапии бесперспективно. При наличии признаков операбельности процесса целесообразно проведение комбинированных операций или щадящих вмешательств.

Такой дифференцированный подход позволил выполнить радикальные по объему операции у 14 человек, тем самым сократив сроки лечения. Исключив предоперационную лучевую терапию при отрицательных результатах химиотерапии и выполнив на II этапе операции, мы получили 2-летнюю безрецидивную выживаемость у 4 больных, а у 9 из 10 в сроки от 4 мес до 2 лет, в то время как при использовании комплексного лечения (химиотерапия+лучевая терапия+операция; 19 больных) в случае неэффективности консервативных этапов два года живы без рецидивов и метастазов только 3 из 6 оперированных более 2 лет назад. У остальных возникли рецидивы в ближайшие сроки после операции. У 3 из 7 больных при сроках наблюдения до года отмечено продолжение роста опухоли. Указанные данные свидетельствуют в пользу применения хирургического вмешательства на II этапе при отсутствии или незначительной регрессии

of them showed complete clinical tumor regression. Due to no response to previous chemotherapy and one cycle of radiotherapy it was considered unreasonable to give cycle 2 distant gamma-therapy to the 32 non-responders. In 22 patients of this group the primary tumor was found operable and surgery was proposed. 5 of the patients refused of further treatment and 3 refused of surgery. They received palliative radiotherapy. 11 patients with advanced disease were given palliative radiotherapy which was ineffective.

This stage of the investigation has shown that there is no use in radiotherapy of non-responders to previous chemotherapy and another treatment modality should be preferred.

Thus, a more than 50% tumor regression as a result of previous combined chemotherapy and one cycle of radiotherapy is indication for continuation of conservative therapy by a radical schedule. Cycle 2 chemotherapy or radiotherapy are ineffective in cases of no response or progressive disease after cycle 1 chemotherapy. Combined or preserving surgery is recommended in cases of operable disease.

This differentiated approach allowed radical surgery to be performed in 14 patients. By excluding preoperative radiotherapy of non-responders to chemotherapy and performing surgery at stage 2 of the treatment we achieved 2-year disease-free survival in 4 cases, and 9 of 10 patients survived disease-free for 4 months to 2 years, while complex treatment (chemotherapy + radiotherapy + surgery, 19 cases) of non-responders to conservative modalities resulted in 2-year disease-free survival of 3 of 6 patients operated on only. The rest of the patients relapsed at short terms following surgery. 3 of 7 patients showed progressive disease within 1 year follow-up. These data are in support of surgery of non or low responders to previous chemotherapy at the second stage of treatment.

Extent of surgery of the 14 patients operated on following chemotherapy was determined by tumor regression and its clinical manifestations. In cases of exophytic ulcerous tumor less than 2 cm and no bone destruction the surgery consisted of organ-salvage cryodestruction of tumor residuals in 3 and buccal mucosa excision within a 2—3 cm margin of normal tissue in 1 patients. The rest 10 patients with gross tumors and destruction of alveolar processes, involvement of two or more anatomical sites underwent combined surgery. One patient developed inoperable metastasis on the opposite side.

Thus, results of stage 1 chemotherapy for squamous cell cancer of oral mucosa were the basis for further chemoradiotherapy or combined treatment. This approach led to exclusion or unreasonable preoperative radiotherapy, reduction in time of treatment and expenses. Results of palliative chemoradiotherapy of the above-mentioned 14 patients undergoing radical irradiation were as follows. Subjective effect as amelioration of general status, relief of local pain and reduction of infiltration of surrounding tissue was achieved in 13 cases. No tumor reduction was observed in any

Таблица

Table

Двухлетние результаты химиолучевого, комбинированного и комплексного методов лечения плоскоклеточного рака слизистой оболочки полости рта с использованием инфузионной химиотерапии платидиамом и 5-фторурацилом
Two-year results of chemoradiotherapy, combined and complex treatment for squamous cell cancer of the oral mucosa using infusion chemotherapy with platidiam and 5-fluorouracil

Вид лечения	Число больных, леченных более 2 лет назад	Из них живут без рецидивов и метастазов
Химиолучевое Chemoradiotherapy	33	17
Комплексное (химиотерапия+лучевая терапия+операция) Complex (chemotherapy + radiotherapy + surgery)	6	3
Комбинированное (химиотерапия+операция) Combined (chemotherapy + surgery)	4	4
Хирургическое лечение рецидивов после химиолучевого лечения Surgery for disease recurrence after chemoradiotherapy	8	7
Всего... Total...	51	31 (60%)
Treatment modality	No. of cases	Of them alive diseases-free

опухоли после предшествующей химиотерапии.

В группе больных (14 человек), которых оперировали после предшествующей химиотерапии, объем операции определялся степенью регрессии опухоли и ее клиническими проявлениями. Так, у 3 пациентов при размерах первичной опухоли не более 2 см, экзофитной и язвенной формах роста без деструкции костей были выполнены органосохраняющие вмешательства, заключающиеся в криодеструкции остаточных опухолей у 3 больных и иссечении слизистой оболочки щеки в пределах 2—3 см здоровых тканей у 1 человека. У остальных 10 больных, имеющих большие размеры опухоли с костной деструкцией альвеолярных отростков, поражение двух или более анатомических областей, выполнены комбинированные операции. У 1 больной реализовался неоперабельный метастаз на противоположной стороне.

Таким образом, использование химиотерапии на I этапе лечения плоскоклеточного рака слизистой оболочки полости рта позволило разработать показания к проведению химиолучевого и комбинированного лечения и выработать определенную тактику лечения. В свою очередь, это привело не только к устранению неоправданной предоперационной лучевой терапии, но и к сокращению сроков лечения и экономических затрат.

Результаты паллиативного химиолучевого лечения указанных выше 14 больных, которым облучение проведено по радикальной программе, свидетельствуют о том, что в процессе лечения у 13 из них был достигнут только субъективный эффект в виде улучшения общего состояния, уменьшения локальных болей и инфильтрации окружающих тканей. Размеры опухоли при этом оставались прежними. После окончания химиолучевого лечения у всех этих больных в ближайшие сроки был отмечен продолженный рост опухоли. Лишь у 1 больного эффект можно было оценить как 50% регрес-

of them. All the patients developed progressive disease soon after the chemoradiotherapy was completed. In 1 patient only the response might be evaluated as 50%, but the tumor continued to grow 2 months following treatment.

Treatment for recurring squamous cell cancer of oral mucosa after ineffective conservative treatment or development of tumor resistance should be surgery. Cryosurgery may be performed for small recurring tumors (upto 2 cm), in all other cases combined surgery is recommended. This statement is confirmed by results of our study.

Four of 15 patients relapsing after or not responding to chemoradiotherapy underwent surgery due to operable disease. In 2 cases of recurrent cancer of the tongue movable fragment and a regional metastasis of oral fundus mucosa the surgery consisted of cryodestruction of the recurrent tumor and fasciothecal excision of the neck cellular tissue, respectively. In the rest 9 patients with disease recurrence in the tongue movable fragment (2) and root (1), mucosa of the oral fundus (1) and maxillary sinus (1), retromolar region (3) the surgery was combined and consisted of one-step excision of two and more anatomical fragments of the oral cavity or orofarynx and reconstructive surgery with musculocutaneous flaps.

Seven of 8 patients operated on for cancer recurrence after chemoradiotherapy with platidiam and 5-fluorouracil are alive disease-free for more than 2 years, 1 patient died from disease progression.

Of note is ineffectiveness of the chemoradiotherapeutic modality under study for cancer of the retromolar region in all 4 cases with this tumor site. 2 of the patients underwent surgery following a complete and 1 following a preoperative course of radiotherapy.

сии опухоли, однако рост ее возобновился спустя 2 мес.

Лечение рецидивов плоскоклеточного рака слизистой оболочки полости рта после консервативной терапии при ее неэффективности или развитии резистентности опухоли должно быть хирургическим. При небольших размерах рецидивных опухолей (до 2 см) можно использовать криогенный метод, во всех других случаях показаны комбинированные операции. Это положение подтверждается материалами данного исследования.

Так, у 4 из 15 больных с рецидивами и неизлеченными после химиолучевого лечения опухолями ввиду операбельности процесса были произведены различные по объему операции. У 2 из них по поводу рецидива рака подвижной части языка и реализованного регионарного метастаза рака слизистой оболочки дна полости рта были выполнены криодеструкция рецидивной опухоли и фасциально-фулярное иссечение клетчатки шеи соответственно. У остальных 9 по поводу рецидива рака подвижной части (2) и корня языка (1), слизистой оболочки дна полости рта (1) и верхнечелюстной пазухи (1), ретромолярной области (3) были выполнены комбинированные операции, которые заключались в иссечении двух и более анатомических областей полости рта и ротоглотки одномоментным проведением реконструктивных операций, т.е. возмещением дефекта тканей кожно-мышечным лоскутом.

Из 8 больных, оперированных по поводу рецидивов рака после химиолучевого лечения с использованием платидиума и 5-фторурацила в сроки более 2 лет назад, 7 человек живы без рецидивов и метастазов, 1 умер в результате прогрессирования заболевания.

Следует отметить неэффективность изучаемой методики химиолучевой терапии при раке ретромолярной области у всех 4 больных с этой локализацией опухоли. 2 из них оперированы после полного и 1 после предоперационного курсов лучевой терапии. Рост опухоли возобновился у 2 больных в ближайшие сроки после операции, 1 больной жив без рецидивов и метастазов около года.

Безрецидивную выживаемость в течение 2 лет удалось получить у 60% больных, причем более чем у половины из них (17) без хирургического вмешательства (таблица). По данным литературы, эти результаты не превышают 40—50%.

Таким образом, эффективность длительной инфузионной химиотерапии платидиумом и 5-фторурацилом местно-распространенного плоскоклеточного рака слизистой оболочки полости рта на I этапе лечения следует признать фактором, определяющим дальнейшую тактику лечения.

Tumor growth continued in 2 patients at short terms following surgery, 1 patient is alive disease-free for about a year.

The table shows a 2-year disease-free survival of 60%, with half of the survivors (17) not undergoing surgery. By reported data this rate does not exceed 40—50%.

Thus, effect of continuous infusion chemotherapy with platidium and 5-fluorouracil for locally advanced squamous cell cancer of the oral mucosa at the first stage of treatment should be considered a factor determining further treatment modality.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Горбунова В.А., Любаев В.Л., Шатихин В.А. и др. // Сов. мед. — 1989. — № 5. — С. 92—94.
2. Coninx P., Nasca S., Lebrun D. et al. // Cancer (Philad.). — 1989. — Vol. 62, N 9. — P. 1888—1892.
3. Jacobs C., Coffinet D., Coffinet R. et al // Ibid. — 1987. — Vol. 60, N 6. — P. 1178—1183.
4. Pergola M., Silvestro P., Caparrotti G. et al. // Europ. J. Cancer. ECCO-6. — 1991. — P. 146.
5. Scherpe A., Schroder M., Von Heyden H. et al. // Aspekte Klin. Oncol. 17. Dtsch. — München, 1984. — S. 344.

Поступила 02.07.92 / Submitted 02.07.92

SPONSORED BY


Pharmacia
Kabi-Farmitalia Carlo Erba