

Варианты проведения химиолучевой терапии у больных местно-распространенным плоскоклеточным раком глотки

С.Б. Алиева, С.И. Ткачев, И.А. Задеренко, И.С. Романов

РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН, Москва

Контакты: Севил Багатуровна Алиева drsevil@mail.ru

В течение 1998–2007 гг. проведено лечение 258 больных плоскоклеточным раком глотки III–IV стадий заболевания. В зависимости от методики лечения больные распределены на 3 группы: индукционная ($n=68$), индукционно-одновременная ($n=106$) и одновременная ($n=84$) химиолучевая терапия (ХЛТ). Использованы два лекарственных препарата: 5-фторурацил и цисплатин. В 1-, 2-, 3-, 4-й дни вводился 5-фторурацил по 1000 мг/м^2 каждые 24 ч, в режиме непрерывной инфузии в течение 96 ч, цисплатин в дозе 100 мг/м^2 , в/в капельно в 4-й день. Лучевая терапия проводилась на линейном ускорителе по 2 Гр ежедневно до СОД 68–72 Гр в режиме расщепленного курса. По результатам наших исследований, 5-летняя и безрецидивная выживаемость в зависимости от варианта ХЛТ составили $38,5 \pm 8\%$ и $53,3\%$ (I вариант), $54,3 \pm 7,5\%$ и $56,1\%$ (II вариант) и $56,7 \pm 7,7\%$ и 64% (III вариант). Перспективным вариантом ХЛТ местно-распространенного плоскоклеточного рака глотки является индукционно-одновременная и одновременная ХЛТ.

Ключевые слова: рак глотки, химиолучевая терапия, спасительные операции

Chemoradiotherapeutic options for patients with locally advanced squamous cell carcinoma of the throat

S.B. Aliyeva, S.I. Tkachev, I.A. Zaderenko, I.S. Romanov

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

During the 1998–2007 years 258 patients with squamous cell carcinoma of the pharynx in stage III–IV were treated. Depending to the methods of treatment patients were divided into three groups: induction ($n=68$), induction-concurrent ($n=106$) and concurrent ($n=84$) chemoradiotherapy. We used: 5-fluorouracil and cisplatin. At 1, 2, 3, 4 days was administered 5-fluorouracil 1000 mg/m^2 , 24 hours under continuous infusion over 96 hours, cisplatin at dose 100 mg/m^2 , in day 4. Radiation therapy was carried on linear accelerator for daily fraction 2 Gy, to total dose 68–72 Gy, split course. According to the results of our studies five-years and disease-free survival depending to the groups were $38,5 \pm 8\%$ and $53,3\%$ (I group), $54,3 \pm 7,5\%$ and $56,1\%$ (II group), $56,7 \pm 7,7\%$ and 64% (III group). A promising option for chemoradiotherapy locally advanced squamous cell cancer of the pharynx is induction-concurrent and concurrent chemoradiation therapy.

Key words: cancer of the pharynx, chemoradiotherapy, salvage surgery.

Введение

Данные клинических наблюдений и статистического анализа свидетельствуют, что более чем 60% больных злокачественными новообразованиями головы и шеи поступают на лечение с местно-распространенными опухолями [1–5]. У 90% из них обнаруживаются плоскоклеточные формы рака разной степени дифференцировки [6]. Возможности хирургического и/или комбинированного лечения этих больных ограничены, и большинство из них направляются на лучевую терапию (ЛТ). Однако и возможности ЛТ не велики. На основании многочисленных рандомизированных исследований показано, что 5-летняя выживаемость при этом не превышает 20–30% [7–9].

С целью оказания эффективной помощи этой категории больных в последние 10-летия интенсивно изучаются возможности одновременного и/или последовательного применения лучевой и лекарственной терапии [3, 10–13, 14]. Обоснованием использования этой программы лечения служат: возможность элиминации диссеминиро-

ванных по организму опухолевых клеток, повреждение и гибель наиболее чувствительных пролиферирующих клеток опухоли с последующей ЛТ и/или хирургическим лечением, синхронизация клеточного деления, подавление репаративных процессов в сублетально и потенциально летально поврежденных клетках опухоли и усиление противоопухолевого эффекта [15].

Существует 4 варианта химиолучевой терапии (ХЛТ): индукционная, индукционно-одновременная, одновременная и адьювантная ХЛТ. Наибольшее клиническое признание получили первые 3 варианта [3, 4, 16–18]. Индукционная ХЛТ при плоскоклеточном раке головы и шеи практически не эффективна [3, 19].

Материалы наших исследований посвящены сравнительной оценке возможностей 3 вариантов ХЛТ с использованием 5-фторурацила, цисплатина и современной ЛТ с целью выбора наиболее рациональной тактики лечения больных местно-распространенным плоскоклеточным раком глоточного отдела верхних дыхательных и пищеварительных путей.

Материалы и методы

В программу исследования включено 258 первичных больных плоскоклеточным местно-распространенным раком носоглотки, ротоглотки и гортаноглотки III–IV стадии. Больные до начала специфического лечения подвергались всестороннему клинико-рентгенологическому, радиоизотопному, ультразвуковому, морфологическому исследованиям и после консультации химиотерапевта и с согласия больного включались в программу исследования.

Среди 258 больных 213 мужчин и 45 женщин, все в возрасте от 27 до 70 лет. При этом в возрастной группе от 41 до 70 лет показатель заболеваемости составил 82,2%. Плоскоклеточный рак носоглотки выявлен у 44, ротоглотки — у 110 и гортаноглотки — у 104 пациентов соответственно. Все больные имели местно-распространенные опухоли III — (43,8%) или IV (56,2%) стадии. Среди них с N1 — 32,2%, с N2 — 39,1%, с N3 — 9,4% соответственно, только у 19,4% пациентов регионарные лимфатические узлы были клинически интактны (табл. 1).

Морфологическое подтверждение диагноза получено у всех больных, однако степень дифференцировки опухоли установлена у 239 (92,6%) пациентов, из них высокодифференцированные формы плоскоклеточного рака — у 69 (26,7%), умеренно дифференцированные — у 112 (43,4%), низкодифференцированные формы — у 58 (22,4%) соответственно. Степень дифференцировки рака не установлена у 19 (7,4%) пациентов. Клиническое состояние больных по шкале Карновского было примерно одинаковым во всех изучаемых группах исследования с индексом $\geq 70\%$.

Все больные в зависимости от последовательности применения ЛТ и лекарственной терапии распределены на 3 основные группы лечения. В 1-й группе (68 пациентов) больные получали индукционную химиотерапию (ХТ) и спустя 2–3 недели — ЛТ. Во 2-й группе (106 пациентов) индукционная ХТ сочеталась с последующей одновременной ХЛТ. В 3-й группе все больные получали одновременную ХЛТ (84 пациента). ХТ проводилась в общепринятых дозах и схемах лечения. 5-фторура-

Таблица 1. Общая характеристика больных

Схема лечения		ИХЛТ	ИОХЛТ	ОХЛТ	Всего
Количество больных		68	106	84	258
Пол	Мужчины	56 (82,5%)	89 (84%)	68 (81%)	213 (82,6%)
	Женщины	12 (17,6%)	17 (16%)	16 (19%)	45 (17,4%)
Возраст, годы	Медиана	51	52,5	52,5	52
	Диапазон	27–70	30–70	30–70	
Статус по Карновскому	70%	3 (4,4%)	5 (4,7%)	4 (4,7%)	12 (4,6%)
	80%	11 (16,1%)	30 (28,3%)	25 (29,7%)	66 (25,6%)
	90%	30 (41,1%)	44 (41,5%)	31 (36,9%)	105 (40,7%)
	100%	24 (35,3%)	27 (25,5%)	24 (28,6%)	75 (29%)
Исходная локализация опухоли	Носоглотка	18 (26,5%)	15 (14,2%)	11 (13%)	44 (17%)
	Ротоглотка	31 (45,6%)	43 (40,6%)	36 (42,8%)	110 (42,6%)
	Гортаноглотка	19 (28%)	48 (45,3%)	37 (44%)	104 (40,4%)
Стадия заболевания	III	30 (44,1%)	47 (44,3%)	36 (42,9%)	113 (43,8%)
	IV	38 (55,9%)	59 (55,7%)	48 (57,1%)	145 (56,2%)
TNM	T1	9 (13,2%)	8 (7,5%)	—	17 (6,6%)
	T2	15 (22%)	13 (19,1%)	12 (17,6%)	40 (15,5%)
	T3	21 (30,9%)	41 (38,7%)	48 (57,1%)	110 (42,6%)
	T4	23 (33,8%)	44 (41,5%)	24 (28,6%)	91 (35,2%)
	N0	7 (10,3%)	21 (19,8%)	22 (26,2%)	50 (19,4%)
	N1	16 (23,5%)	39 (36,8%)	28 (33,3%)	83 (32,2%)
	N2	33 (48,5%)	39 (36,8%)	29 (34,5%)	101 (39,2%)
	N3	12 (17,7%)	7 (6,6%)	5 (6%)	24 (9,4%)

Примечание. ИХЛТ — индукционная химиолучевая терапия; ИОХЛТ — индукционно-одновременная химиолучевая терапия; ОХЛТ — одновременная химиолучевая терапия; TNM — классификация опухолей.

цикл вводился в 1, 2 и 3-й дни по 1000 мг/м² каждые 24 ч в режиме непрерывной инфузии в течение 96 ч, цисплатин в дозе 100 мг/м² внутривенно капельно в 4-й день на фоне интенсивной гидратации с использованием широкого спектра антиэмических препаратов, что позволило без серьезных осложнений проводить 1, 2 и 3 цикла на индукционном этапе. При первом варианте ХЛТ 1 цикл получили 8 (11,8%), 2 цикла — 20 (29,4%), 3 цикла — 40 (58,8%) больных соответственно. Во 2-м, индукционно-одновременном варианте ХЛТ, 1 цикл индукционной ХТ получили 60 (56,6%), 2 цикла — 46 (43,4%) пациентов, на одновременном этапе все больные этой группы получали 1 цикл ХТ непосредственно перед началом ЛТ. При 3-м варианте ХЛТ все больные получали 2 цикла ХТ, один из них непосредственно перед началом облучения, 2-й после подведения к опухоли СОД — 40 Гр. Медиана количества циклов ХТ при изучаемых вариантах исследования составила 2,4; 2,4 и 2 цикла соответственно (табл. 2).

В зависимости от схемы ХЛТ менялась и общая продолжительность курса лечения. ЛТ во всех изучаемых группах исследования проводилась на линейных ускорителях с энергией излучения 6–15 Мэв, по 2 Гр ежедневно в условиях расщепленного курса лечения. Планирование программы облучения, топометрическая подготовка больных осуществлялась с использованием симуляторов и современной компьютерной технологии с формированием дозных полей в 2 или 3 взаимно перпендикулярных плоскостях тела с учетом первоначального (GTV), клинического (CTV) и планируемого (PTV) объемов облучения. После СОД 40–46 Гр и 46–60 Гр проводилось повторное топометрическое исследование, что позволяло внести коррективы в программу ЛТ (уменьшение размеров полей в соответствии с конфигурацией остаточной опухоли), и соответственно увеличить общую СОД у 95% больных до 60–72 Гр, у 80% — до 68–72 Гр. Регионарные лимфатические узлы с профилактической целью облучались с одного переднего поля до СОД 46–50 Гр. При наличии регионарных метастазов размерами > 4 см ЛТ проводилась с 2 противолежащих полей (спереди и со спины) до СОД 45–50 Гр, остаточные лимфатические узлы дооб-

лучались фотонами или электронами до СОД 60–65 Гр. Следует подчеркнуть, что по всем основным клиническим параметрам (табл. 1) все больные в изучаемых группах исследования находились примерно в одинаковых условиях. Существенным различием между ними явилась только общая продолжительность курса ХЛТ. Самый длительный курс лечения оказался у больных с индукционной ХЛТ от 105 до 147 дней при медиане длительности курса 126 дней. При 2-м варианте ХЛТ длительность курса лечения колебалась от 105 до 120 дней, с медианой 115 дней. При одновременной ХЛТ медиана длительности курса лечения составила 70 дней.

У 37 больных с рецидивами заболевания или остаточными опухолями выполнены спасительные операции спустя 2–24 месяца после завершения программы лечения. Таким образом, из 258 включенных в исследование больных после окончания курса ХЛТ у 37 больных выполнено комбинированное лечение, а 221 больной получил химиолучевое лечение в самостоятельном варианте. Критериями оценки эффективности лечения служили показатели объективного клинического эффекта, частота рецидивирования, отдаленного метастазирования, безрецидивная и общая 5-летняя выживаемость.

Результаты лечения

Больные относительно удовлетворительно перенесли все варианты ХЛТ. Наиболее часто при этом наблюдались лейкоцитоз и тромбоцитопения, обширные стоматиты. Причем частота их в наименьшей степени была выражена при индукционном варианте ХЛТ. Серьезные изменения наблюдались в основном при индукционно-одновременном и одновременном вариантах ХЛТ, что объяснялось суммацией побочных эффектов от 2 специфических компонентов. На этапе ЛТ стоматиты протекали подобно таковым, обычно наблюдаемым при общепринятых вариантах облучения, только с некоторым их усилением на фоне применяемых лекарственных препаратов. В общем, посттерапевтические осложнения III и IV степени развития при изучаемых вариантах ХЛТ наблюдались у 28,5–30,3% и у 9,9–17% больных соот-

Таблица 2. Количество циклов ХТ. Медиана лекарственной терапии и медиана общей длительности курса лечения

Химиотерапия		Больные	Химио- препараты	Распределение больных в зависимости от кол-ва циклов ХТ									
Вариант ХЛТ	Схема ХЛТ			Индукционная ХТ				Одновременная ХЛТ			Общее кол-во циклов ХТ	Ме- диана циклов ХТ на больного	Медиана длитель- ности курса ХЛТ (дни)
				Кол-во циклов ХТ			Кол-во циклов ХТ	Кол-во циклов ХТ		Кол-во циклов ХТ			
				1	2	3		1	2				
I	ИХЛТ	68	5 ФУ CDDP	8 (11,8%)	20 (29,4%)	40 (58,8%)	168			168	2,4	126	
II	ИОХЛТ	106	5 ФУ CDDP	60 (56,6%)	46 (43,4%)		152	106		106	258	2,4	115
III	ОХЛТ	84	5 ФУ CDDP						84	168	168	2	70

Примечание. ИХЛТ — индукционная химиолучевая терапия; ИОХЛТ — индукционно-одновременная химиолучевая терапия; ОХЛТ — одновременная химиолучевая терапия; 5 ФУ CDDP — 5-фторурацил + цисплатин.

ветственно. Однако эти изменения, как правило, не препятствовали завершению общей программы лечения, чему значительно способствовали перерывы между циклами ХТ, этапами облучения с регулярно проводимыми лечебно-профилактическими мероприятиями.

Среди 258 включенных в исследование больных полный курс ХЛТ закончили 250 (96,9%) пациентов, 1 больной умер в процессе лечения после 2 циклов ХТ и облучения в дозе 40 Гр (III вариант). Семь больных в связи с неэффективностью лечения были подвергнуты спасительному хирургическому лечению.

Непосредственный клинический эффект ХТ на индукционном этапе оценен только у больных 1-й и 2-й групп исследования. Полный клинический эффект при этом выявлен у 2,9%, частичный — у 44,9%, стабилизация или прогрессирование процесса — у 16,1% больных соответственно. Полный клинический эффект после завершения программы исследования независимо от варианта ХЛТ выявлен у 137 (54%) больных, причем по группам исследования эти показатели составили 44, 55 и 63% соответственно (табл. 3).

Рецидивы заболевания независимо от варианта ХЛТ выявлены у 41% из 137 больных с полным клиническим эффектом. Эти показатели соответственно группам исследования составили 46, 43,9 и 36%.

Отдаленные метастазы для всей изучаемой группы больных выявлены у 20%, причем в группе больных, получавших индукционную ХЛТ, — у 22%, индукционно-одновременную — у 23,6% и одновременную — у 14,3% больных соответственно (табл. 3).

Сохранение функциональной активности пораженного опухолью органа достигнуто у 32% пациентов, из них в группе индукционной ХЛТ — у 23,5%, индукционно-одновременной — у 30,2%, при одновременной ХЛТ — у 38,1% больных соответственно (табл. 3).

Поздние посттерапевтические повреждения выявлены у 23 (9,7%) пациентов. У 7 — остеомиелит нижней челюсти, у 6 — тризм III–IV степени, у 6 — перихондрит хрящей гортани и у 2 — рубцово-индуративные изменения кожи и подкожной клетчатки.

Отдаленные результаты лечения рассчитаны по методике Каплана–Майера и представлены в табл. 3. При

этом самые худшие результаты были достигнуты при индукционном варианте ХЛТ — только $38,5 \pm 8\%$ больных прожили 5 лет и более против $56,4 \pm 7,7\%$ и $54,3 \pm 7,3\%$ при 2 других вариантах ХЛТ ($p=0,01$).

Таким образом, по всем основным клиническим параметрам — показателям полного клинического эффекта, частоте рецидивирования, отдаленного метастазирования, безрецидивной выживаемости, органосохранным возможностям и 5-летней выживаемости предпочтение отдается 2-му и 3-му вариантам ХЛТ. В улучшении результатов лечения при этом решающую роль сыграли 2 фактора. Во-первых, рациональная схема сочетания ЛТ и лекарственной терапии, при которой у больных 2-й группы после 1–2 циклов ХТ на одновременном этапе проводился 3-й цикл непосредственно перед началом ЛТ. При 3-м одновременном варианте использованы 2 цикла ХТ — один цикл ХТ проводился непосредственно перед началом ЛТ, 2-й — после подведения к опухоли СОД 40 Гр. Во-вторых — это укорочение общей длительности курса ХЛТ почти в 2 раза при одновременной ХЛТ — 70 дней, против 126 дней — при индукционной ХЛТ.

Сравнительное снижение эффективности индукционной ХЛТ впервые отмечено в исследованиях французских авторов [20] и впоследствии подтверждено рядом американских авторов [3, 21]. По-видимому, в условиях пролонгированной ХЛТ наблюдается активная репопуляция новых клонов клеток плоскоклеточного рака с нивелированием достигнутого на индукционном этапе терапевтического эффекта [3, 21, 22]. Часть опухолевых клеток при этом приобретает устойчивость к лекарственным препаратам. Кроме того, лекарственные препараты обычно проявляют слабую противоопухолевую активность относительно клоногенных опухолевых клеток [22]. В итоге в процессе удлинения программы ХЛТ наблюдается селекция наиболее резистентных клеток новообразования и последующая ЛТ фактически проводится в относительно худших условиях, что, естественно, отражается на эффективности лечения.

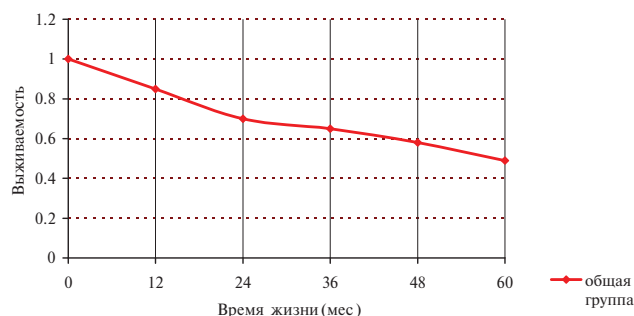
Сравнительный анализ вариантов ХЛТ плоскоклеточного рака глотки показал, что наиболее перспективным направлением является индукционно-одновременное или одновременное проведение ЛТ и

Таблица 3. Непосредственные и отдаленные результаты ХЛТ местно-распространенного плоскоклеточного рака глотки

Варианты ХЛТ	Больные	Химиопрепараты	Закончили полный курс лечения	ПЭ	Рецидивы	Отдаленные метастазы	БРВ	Сохранение органа	Прожили 5 лет
ИХЛТ	68 (100%)	5 ФУ CDDP	68	30 (44%)	14 (46%)	15 (22%)	16 (53,3%)	16 (23,5%)	$38,5 \pm 8\%$
ИОХЛТ	106 (100%)	5 ФУ CDDP	103	57 (55%)	25 (43,9%)	25 (23,6%)	32 (56,1%)	32 (30,2%)	$54,3 \pm 7,3\%$
ОХЛТ	84 (100%)	5 ФУ CDDP	79	50 (63%)	18 (36%)	12 (14,3%)	32 (64%)	32 (38,1%)	$56,4 \pm 7,7\%$
Всего	258		250	137 (54%)	57 (41%)	52 (20%)	80 (58%)	80 (32%)	$49,4 \pm 7\%$

Примечание. ИХЛТ — индукционная химиолучевая терапия; ИОХЛТ — индукционно-одновременная химиолучевая терапия; ОХЛТ — одновременная химиолучевая терапия; 5 ФУ CDDP — 5-фторурацил + цисплатин; ПЭ — побочные эффекты; БРВ — безрецидивная выживаемость.

лекарственной терапии, при которых 5 лет и более прожили $54,3 \pm 7,3\%$ и $56,7 \pm 7,7\%$ больных, против $38,5 \pm 8\%$ — при индукционном варианте ХЛТ. Среди пациентов, дополнительно подвергнутых спасительным операциям, 5 лет и более прожили $60,2 \pm 10\%$ против $48,7 \pm 5\%$ — при ХЛТ в самостоятельном варианте. Общая 5-летняя выживаемость независимо от варианта лечения составила $49,3 \pm 3\%$ (см. рис.). Полученные результаты клинических наблюдений находятся в соответствии с данными литературы, а по некоторым показателям даже несколько превосходят их. Согласно результатам ряда зарубежных авторов исследований [18, 23–25], 5-летняя выживаемость при местно-распространенном плоскоклеточном раке головы и шеи колеблется от 30% до 52%. По результатам наших исследований, показатели 5-летней выживаемости в зависимости от варианта лечения составили



Кривые безрецидивной выживаемости после хирургического и комбинированного лечения у больных со II стадией опухоли

от $38,5 \pm 8\%$ (индукционная ХЛТ) до $60,2 \pm 10\%$ (ХЛТ + спасительная операция), при медиане 5-летней выживаемости $49,3 \pm 3\%$ ($p=0,01$).

ЛИТЕРАТУРА

- Матякин Е.Г., Алферов В.С. Химиотерапия опухолей головы и шеи. Материалы Второй Российской онкологической конференции «Современные тенденции развития лекарственной терапии опухолей», 8–10 декабря 1998 г., Москва.
- Давыдов М.И., Аксель Е.М. Злокачественные новообразования в России и странах СНГ в 2003 г. М., 2004. С. 279.
- Adelstein D.J. Squamous Cell Head and Neck Cancer. 2005. Humana Press Int. pp 358.
- Merlano M., Rosso R., Benasso M. et al. Alternating chemotherapy and radiotherapy vs radiotherapy in advanced inoperable small cell carcinoma - head and neck. Proc Am Soc Clin Oncol 1991;10,abst. 653.
- Urba S. Concurrent chemoradiation for head and neck cancer. ASCO 2000, 1092-9118/00/215-218.
- Алиев Б.М., Гарин А.М., Кошалиев Э.Ш. Сравнительная оценка эффективности лучевого и химиолучевого лечения рака носоглотки III–IV стадий. Мед радиол 1987; 32(7):25–9.
- Bourhis J., Lapeyre M., Rives M. et al. Very accelerated radiotherapy in Hnscc: Results of the GORTEC 94-02 randomized trial. Proc of ASCO 2000;19:abst. 1627:412a.
- Fu K.K., Pojak T.F., Trotti A. et al. A radiation therapy oncology group (RTOG) phase III randomized study to compare hyperfractionation and two variants of accelerated fractionation to standard fractionation radiotherapy for head and neck squamous cell carcinomas: first report of RTOG 9003. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2000;48(1):7–16.
- Staar S., Rudat V., Dietz A. et al. Hyperfractionated (HF) accelerate (ACC) radiochemotherapy (RCT) versus HF (ACC) radiotherapy (RT) in advanced head and neck (HN) cancer. A multicentric randomized German trial. Proc of ASCO 2000;19:abst. 1628.
- Виноградов В.М. Основные принципы химиолучевой терапии. Материалы III съезда онкологов и радиологов СНГ. Минск, 25–28 мая 2004 г. С. 329–30.
- Матякин Е.Г., Алиева С.Б., Задеренко И.А., Жарков О.А. «Спасительные» операции при остаточных и рецидивных опухолях после химиолучевой терапии у больных раком глотки. Вестник РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН 2009;2(2 (прил.1)):70.
- Романов И.С., Купчан Д.З. Применение цетуксимаба в лечении плоскоклеточного рака головы и шеи. Современная онкология 2008;10(2):3–10.
- Ткачев С.И. Современные тенденции в развитии лучевой терапии злокачественных новообразований. III съезд онкологов и радиологов СНГ. Минск 25–28 мая 2004 г. С. 353–5.
- Alferov V.V., Alieva S.B., Zak E.M., Manjuk L.V., Kondratyeva A.P. Polychemotherapy (PCT) with leucovorin and radiotherapy (RT) for locally advanced laryngeal cancer (T3N0M0). 7-th International Congress on Anti-cancer Treatment. Abst.- Paris, 1997. P. 221.
- Peters L.J., Withers H.R. Applying radiobiological principles to combined modality treatment of head and neck cancer — the time factor. Int J Radiat Biol Phys 1997;39(2):831–6.
- Afonso-Afonso F.J., Sucre C.E., Perez J.R. Induction chemotherapy (IC) with paclitaxel (P), cisplatin (C) and 5FU followed by concomitant radiochemotherapy (RC) in locally advanced head and neck cancer (HNC). Proc. of ASCO; Vol. 19, abst. 1691.
- Bhupalam L., Paris K.J., Flynn M.B. et al. A phase II trial of weekly paclitaxel/carboplatin chemotherapy with concomitant radiation in patients with locally advanced head and neck cancer, followed by either three cycles of adjuvant paclitaxel/carboplatin or surgery. Proc. of ASCO, vol. 19, 2000 abst. 1688, pp. 427 a.
- Bonner J.A., Yarari P.M., Giral Y. et al. Radiotherapy plus cetuximab for squamous cell carcinoma of head and neck. N England J of Medicine 2006;354(6):567–78.
- Haines J., Bosl G., Pfister D. et al. Very high-dose cisplatin with bleomycin infusion as initial treatment of advanced head and neck cancer. J Clin Oncol 1987;5(4):1594–600.
- Bourhis J., Pignon J.P., Designe L. et al. Meta-analysis of chemoradiotherapy in head and neck cancer (MACH-NC): (1) locoregional treatment vs same treatment + chemotherapy. Proc Am Soc Clin Oncol 1998;17(2):386 a, abst. 1486.
- Rischin D. Induction chemotherapy in head and neck. In Squamous Cell Head and Neck cancer. Edit. D.J. Adelstein. Human Press 2005. P. 165–71.
- Fu K.K. Biological basis for the interaction of chemotherapeutic agents and radiation therapy. Cancer 1985;55(4):2123–30.
- Vermorken J.B., Remenar E., Herpen C. Cisplatin, Fluorouracil and docetaxel in unresectable head and neck cancer. N Engl J Meg 2007;357(17):1695–704.
- Posner M.R., Wirth L., Tishler R.B. The evolution of induction chemotherapy in locally advanced squamous cell cancer of the head and neck. In «Squamous Cell Head and Neck Cancer» edited by Adelstein D.J., 2005. P. 171–85.
- Martin C., Premachandra D., Montgomery P. Still a place for induction therapy in chemoradiotherapy of advanced squamous cancer of the head and neck. Radiotherapy and oncology 2004;73(Suppl. 1):abst. 729.