

# ХИМИОЛУЧЕВАЯ ТЕРАПИЯ БОЛЬНЫХ С МЕСТНОРАСПРОСТРАНЕННЫМ ПЛОСКОКЛЕТОЧНЫМ РАКОМ ГОЛОВЫ И ШЕИ

С.Б.Алиева

*Более чем 60% больных злокачественными новообразованиями головы и шеи поступает на лечение с местнораспространенными опухолями. Возможности хирургического и/или комбинированного лечения этих больных оказываются ограниченными, и они, как правило, направляются на лучевую терапию. С целью оказания эффективной помощи этой категории больных в последние десятилетия интенсивно изучаются возможности одновременного и/или последовательного применения лучевой и лекарственной терапии.*

Согласно клиническим наблюдениям и данным статистического анализа, более 60% больных злокачественными новообразованиями головы и шеи поступает на лечение с местнораспространенными опухолями. У 90% из них обнаруживаются плоскоклеточные формы рака разной степени дифференцировки. Возможности хирургического и/или комбинированного лечения этих больных оказываются ограниченными и они, как правило, направляются на лучевую терапию.

Однако возможности лучевой терапии также ограничены. На основании многочисленных рандомизированных кооперированных исследований с использованием различных режимов фракционирования дозы показано, что 3-х – 5-летняя выживаемость, как правило, не превышает 30 и 20% соответственно.

С целью оказания эффективной помощи этой категории больных в последние десятилетия интенсивно изучаются возможности одновременного и/или последовательного применения лучевой и лекарственной терапии. Обоснованием использования этой программы лечения служат следующие соображения:

- возможность элиминации диссеминированных по организму опухолевых клеток и, соответственно, снижение вероятности отдаленного метастазирования;
- непосредственное повреждение и гибель наиболее чувствительных пролиферирующих клеток опухоли, уменьшение ее размеров с последующей лучевой терапией и/или хирургическим лечением;
- повышение чувствительности опухолевых клеток, синхронизация клеточного деления, подавление репаративных процессов в сублетально и потенциально летально поврежденных клетках опухоли и соответственно усиление противоопухолевого эффекта.

Однако проблемой при этом остается довольно высокая частота тяжелых посттерапевтических осложнений, существенно снижающих возможности метода лечения. Одним из перспективных направлений в этом плане является использование современных технических достижений, позволяющих снизить объем нежелательно облучаемых нормальных тканей с концентрацией максимальной дозы излучения на уровне опухоли и на этой основе улучшить результаты лечения этого контингента больных.

## ВАРИАНТЫ ХИМИОЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИИ

### Индукционная химиотерапия с последующей лучевой терапией

Наиболее значимые результаты лечения были достигнуты при использовании цисплатина в сочетании с 5ФУ. Полный клинический эффект при этом был повышен до 39%, общий – до 71% соответственно.

Добавление к схеме лечения таксотера позволило получить полный клинический эффект у 30%, и общий (ПЭ+ЧЭ) у 80% больных соответственно.

В исследованиях Алиевой С.Б. [1], выполненных на 78 больных раком гортани в стадии T3N0M0, было показано, что индукционная химиолучевая терапия цисплатином и 5ФУ в зависимости от количества циклов химиотерапии (1 или 2) и вариантов лучевой терапии (стандартное или гиперфракционированное облучение) позволяет увеличить показатели безрецидивного течения заболевания и пятилетнюю выживаемость от 73 и 80% до 92 и 92% соответственно при полном сохранении функциональной активности гортани.

Индукционная химиотерапия почти в два раза снижает частоту отдаленного метастазирования. Однако вопрос о статистически достоверном улучшении отдаленных результатов индукционной химиотерапии в сочетании с лучевой терапией остается дискуссионным, хотя в нескольких публикациях продемонстрировано значительное улучшение показателей общей выживаемости больных. Одним из преимуществ индукционной химиотерапии является возможность прогнозирования эффективности последующей лучевой терапии. Предварительная химиотерапия является как бы биомаркером отбора больных для консервативного или хирургического лечения. С этой целью проводится один цикл химиотерапии и при чувствительных новообразованиях продолжается лучевая терапия или химиолучевая терапия. Больные с нечувствительными опухолями подвергаются (при возможности) хирургическому лечению.

### Одновременная химиолучевая терапия

Мы остановимся на десяти крупных рандомизированных исследованиях, выполненных в ведущих онко-радиологических центрах мира, и на большом клиническом материале [2-4, 6, 8-10, 14, 16, 17] в течение 1996 – 2004 годов (табл. 1). В качестве лекарственных препаратов во всех этих исследованиях использованы цисплатин и 5ФУ, только в одной работе дополнительно вводилась гидроксимочевина в одной из трех изучаемых групп больных. Используются различные режимы сочетания лучевой и лекарственной терапии:

- еженедельное введение лекарственных препаратов;
- в 1, 22, 43 дни облучения;

- в 1, 4, 7, 10 недели лучевой терапии;
- в 1 и 7 недели облучения;
- в 1 и 4 недели лучевой терапии;
- в режиме альтернативного лечения с чередованием лучевой и химиотерапии;

Лучевая терапия в контрольной группе больных проводилась в различных режимах фракционирования облучения. Наиболее часто использованы стандартные режимы по 2 Гр ежедневно до СОД 70 Гр, реже гиперфракционированное облучение и в одной работе использовано альтернативное облучение в режиме стандартной лучевой терапии.

Показатели трехлетней выживаемости в изучаемых группах больных колебались от 30-50% до 51-78%, при медиане выживаемости – 53%. Трехлетняя выживаемость при самостоятельной лучевой терапии колебалась от 20 до 34% и в среднем составила 25%, что в два раза ниже по сравнению с показателями химиолучевой терапии. Пятилетние результаты приведены только в двух работах, и они оказались в пределах 21 и 24% - при химиолучевой терапии и 10% - при лучевой терапии в самостоятельном варианте. Проблемой при выполнении этих исследований оказалась довольно высокая токсичность III-IV степеней, частота которой колебалась в зависимости от варианта химиолучевой терапии от 40% до 78-86%. Причем в некоторых исследованиях имела место гибель 2-3% больных в процессе лечения от гематологических, почечных и других тяжелых осложнений.

Интересные исследования в этом плане выполнены французскими авторами Brizel D.M., Pignon J. et al. [5, 15], которые анализировали результаты лечения в 63 рандомизированных исследованиях, опубликованных в течение 1965-1992 годов. В 30-ти из 63 публикаций была ис-

Таблица 1  
Результаты рандомизированных исследований по использованию одновременной химиолучевой терапии больных местнораспространенными плоскоклеточными раками головы и шеи

Автор, № публикации	Год	К-во б-х	Метод лечения	Прожили(%)		Токсичность III-IV ст	Дос-ть
				3 г.	5 лет		
Merlano M. (14)	1996	76	Цисплатин 1,4,7,10 неделя		24	78%	P=01
		77	Станд. л/т 2Гр –70Гр		10		
Calais G. (8)	1998	112	Карбоплатин+ 5ФУ 1,22,43	51		65%	P=0,02
		114	Станд. л/т 2Гр –70Гр	31			
Wendt T.G. (17)	1998	136	Цисплатин+5ФУ 1,22,43	48		40%	P<0,003
		134	Трехэтапно расщ-я – 70Гр	24			
Brizel D.M. (6)	1998	59	Цисплатин+5ФУ 1 и 7 недели	55		60%	P=0,7
		57	1,25Гр 2 раза – 75Гр	34			
Adelstein G.L. (3)	2000	132	Станд. л/т 2Гр-70Гр	20		53%	P=0,016
		132	Станд. л/т 2Гр-70Гр+цисплатин 1,22,43 дни	37			
		131	Цисплатин+ 5ФУ каждую 4 нед. + л/т, расщ. курс- 70Гр	29			
Garden A.S. (10)	2000	80	Цисплатин +5ФУ посл. 10 дн. л/т 70Гр	50		25%	
		80	Альтер. х/л/т гидроксимоч.+ 5ФУ+ л/т 70Гр	55			
		80	Цисплат.+таксол еженед.+ л/т 70Гр	57			
Staar S. (16)	2001	118	Карбоплатин+ 5ФУ1-5, 28-33д.	30		40%	
		122	Станд. л/т 2Гр-70Гр	25			
Benasso M. (4)	2000	69	Цисплатин+5ФУ 1,4,7,10 нед.	37		40%	P=0,2
		67	Станд. л/т 2Гр-70Гр	29			
Follai C. (9)	2004	64	Карбоплатин+ 5ФУ 1 и 4 нед.		21	45%	P=0,39
		64	л/т 2Гр – 66-70Гр		21		
		64	л/т 1,6Гр- 2 раза 64-67Гр		40		
Adelstein G.L. (2)	1997	100	Цисплатин20мг/м <sup>2</sup> +5ФУ 1г/м <sup>2</sup>	42%			
			Станд. л/т 2Гр 68-70Гр	34%			

пользована индукционная, в 25-ти – одновременная и в 8-ми адъювантная химиолучевая терапия.

В качестве контрольной группы служили больные, подвергнутые различным вариантам лучевой терапии в самостоятельном варианте.

Сравнительное сопоставление результатов лечения с их последующей тщательной статистической обработкой позволило авторам показать, что абсолютная 5-летняя выживаемость при индукционной и одновременной химиолучевой терапии на 2 и 8% ( $p < 0,0001$ ) превышает показатели лучевой терапии в самостоятельном варианте. Только в группе больных с адъювантной химиолучевой терапией результаты лечения оказались одинаковыми с показателями методики лучевой терапии. Хотя эта разница в результатах лечения не слишком велика, но сам этот факт открывает перспективу к дальнейшим исследованиям по одновременному или последовательному применению лучевой и лекарственной терапии и на этой основе улучшению результатов лечения этого тяжелого контингента больных.

### **Индукционная химиотерапия с последующей одновременной химиолучевой терапией**

При этой программе лечения на первом этапе проводится 2-3 циклами индукционная химиотерапия и последующая одновременная химиолучевая терапия в различных режимах их сочетания.

В исследованиях Karina M. et al. [12] индукционная химиотерапия проводилась тремя циклами цисплатина, 5ФУ и таксола и спустя 3 недели начиналась лучевая терапия по 2Гр ежедневно до СОД 70Гр с еженедельным введением 40 мг/мл цисплатина.

В исследованиях Kutter J. et al. [13] больным предварительно накладывали гастростому, начинали зондовое питание и проводили два цикла химиотерапии. Лучевая терапия начиналась сразу после второго цикла химиотерапии, а после подведения к опухоли 30 Гр проводился третий цикл химиотерапии и продолжалось облучение до СОД – 70Гр.

Весьма интересную, так называемую «альтернативную», методику химиолучевой терапии использовали Benasso M. et al. [4], при которой лучевая и химиотерапия проводились попеременно – неделя химиотерапия, две недели – лучевая терапия. На основании рандомизированных исследований с использованием химиолучевой терапии и лучевой терапии в самостоятельном варианте показано, что токсичность III-IV степеней при этом существенно снижается.

Анализ результатов лечения при этих вариантах индукционной и одновременной химиолучевой терапии показал, что полный курс лечения закончили 79 - 94,6% больных. Полный клинический эффект к концу лечения наблюдался у 64 - 70% и 84% больных соответственно. Сравнительно высокий клинический эффект в 84%, по-видимому, был обусловлен предварительно наложенной гастростомой и зондовым питанием, позволившим провести полный курс лечения. В то же время гибель 8% больных в этой группе говорит о довольно высокой агрессивности метода, которую не все больные могли выдержать. Это говорит о необходи-

мости строгого отбора пациентов для этой программы лечения.

Одногодичная выживаемость в рассматриваемых группах больных колебалась от 73 до 75%, двухгодичная – от 34 до 71%, трехгодичная составила 37%.

В ряде последующих исследований с использованием трехкомпонентной химиотерапии (цисплатин, 5ФУ, таксол) удалось повысить трех-пятилетнюю выживаемость больных до 50-51%. Исследования в этом направлении в настоящее время продолжаются во многих центрах с использованием различных вариантов индукционной и одновременной химиолучевой терапии.

### **Токсические проявления при химиолучевой терапии**

Одним из существенных факторов, лимитирующих дальнейшее расширение возможностей химиолучевой терапии, является высокая токсичность метода с повреждением многих жизненно важных органов и тканевых систем.

Побочные реакции и осложнения разной степени выраженности наблюдаются при всех вариантах химиолучевой терапии. Однако при одновременной химиолучевой терапии они протекают более интенсивно и тяжело вследствие суммации побочных эффектов от обоих методов специфического лечения. Наиболее серьезные изменения при этом наблюдаются со стороны гематологической, почечной систем, печени, слизистой оболочки полости рта и глотки с выраженным болевым синдромом, требующих зондового питания и нередко наложения гастростомы. Больные при этом теряют в весе 5-10 кг и более. Примерно 3-15% больных погибает в процессе лечения или в ближайшие сроки после его окончания.

Другой важной проблемой при химиолучевом лечении остается качество жизни больных в процессе их дальнейшего наблюдения. Buentz et al., 2004 [7] анализировал частоту, характер и степень выраженности поздних повреждений у 851 больных с плоскоклеточными раками головы и шеи с медианой наблюдения 21,5 месяцев с исходной локализацией опухолей в ротоглотке, гортаноглотке, полости рта, полости носа и другими локализациями. Из 851 больных 459 получили химиолучевое лечение в самостоятельном варианте, 392 – на первом этапе получали хирургическое лечение, на втором – полный курс химиолучевого лечения. Анализ этого материала выявил следующее. Ксеростомия с потерей вкуса наблюдалась у 88,5%, дисфагия – у 73,1%, стенозы пищевода у 16,4%, рубцово-склеротические изменения в зоне интенсивного облучения у 43,6% соответственно. Таким образом, примерно у 80% больных наблюдались различной степени выраженности поздние осложнения, что следует принимать во внимание при планировании комбинированного и/или комплексного методов лечения больных с местнораспространенными опухолями головы и шеи.

В частоте и выраженности посттерапевтических реакций и осложнений, несомненно, важное значение имеет объем облучаемых тканей при химиолучевой терапии. L.Georgo et al. (2005) [11] на 80 больных местнораспрост-

раненным плоскоклеточным раком головы и шеи с помощью дозно-объемных гистограмм изучили взаимосвязь между объемом облучаемых тканей, степенью выраженности нежелательных реакций и повреждений при химиолучевом лечении. Объем облучаемых тканей определялся на основании серийных томограмм, выполненных на компьютерных установках в трех сечениях тела на уровне центра опухоли, отступая от ее макрограниц на 5-10 мм. Средний объем облучаемых тканей оказался равным 79,5 см<sup>3</sup>, варьируя от 11,2 до 255,6 см<sup>3</sup> в зависимости от рас-

пространности и исходной локализации опухоли. На основании полученных данных авторы пришли к выводу, что объем облучаемых тканей играет важную роль в развитии и течении нежелательных повреждений органов и тканей организма и его следует учитывать при планировании программы химиолучевого лечения больных. Несомненно, особое внимание при этом следует уделять отбору больных с всесторонним их обследованием и только при отсутствии противопоказаний включить в программу исследований.

## Литература

1. Алиева С.Б. Химиолучевое лечение рака гортани T3N0M0. автореферат канд. мед. наук. – М., 1999. – 17 с. (РОИЦ им. Н.Н.Блохина РАМН).
2. Adelstein DJ, Sachton JP, Lavert P. et al. A phase III randomized trial comparing concurrent chemotherapy and radiotherapy with radiotherapy alone in resectable stage III-IV squamous cell head and neck cancer: Preliminary results. – Head and neck. – 1997. – Vol.19, № 2. – P.567-575.
3. Adelstein DJ, Adams GL, Li Y. et al. A phase III comparison of standard radiation therapy (RT) versus RT plus concurrent cisplatin (DDP) versus split-course RT plus concurrent DDP and 5-fluorouracil (5FU) in patients with unresectable squamous cell head and neck cancer (SCHNC): An intergroup study // Proc. of ASCO. – Vol.19. – 2000, abst.1624. – P.411a.
4. Benasso M, Corvo R, Sanguineti G. et al. Alternating chemo-radiotherapy versus partly accelerated radiotherapy in advanced squamous cell carcinoma of the head and neck cancer: results of a phase III randomized trial // Proc. of ASCO. – Vol.19. – 2000. – abst.1631a. – P.413 a.
5. Bourbis J, Amand C, Pignon J.P. et al. Update of MACH-NC (Meta-analysis of chemoradiotherapy in head and neck cancer) database focused on concomitant chemotherapy // Proc. Amer. Soc. Clin. Oncol. – 2004. – Vol.22 (suppl. 14). – P.488, abst.5505.
6. Brizel DM, Albers ME, Fisher SA. et al. Hyperfractionated irradiation with or without concurrent chemotherapy for locally advanced head and neck cancer // N. Engl. J. Med. – 1998. – Vol. 338, №4. – P.1798-1804.
7. Buentzel J, Glatzel M, Froblidi D. et al. Late toxicities due to multimodal treatment of head and neck cancer (HNC) // Radiotherapy and oncology. – 2004. – Vol.73 (suppl. 1), abst. 716.
8. Calais G, Alfonsi M, Bardet E. et al. Randomized study comparing radiation alone, versus concomitant chemotherapy in stages III and IV oropharynx carcinoma (ARCORO)^ Preliminary results of the 94.01 study from the French Group of radiation oncology for head and neck cancer (GORTEC) // Proc. Am. Soc. Clin. Oncol. – 1998. – Vol.17, №1. – P. 385a (abst. 1484).
9. Falli C, Bolmer A, Gava A. et al. Locoregionally advanced carcinoma of the oropharynx: conventional radiotherapy vs accelerated hyperfractionated radiotherapy vs concomitant radiotherapy and chemotherapy – a multicenter randomized trial // Update at 5 years. Radiotherapy and oncology. – 2004. – Vol.73 (suppl. 1). – abst. 676.
10. Garden AS, Pajak TF, Vokes E. et al. Preliminary results of RTOG 9703 – a phase II randomized trial of concurrent radiation (RT) and chemotherapy for advanced squamous cell carcinomas (SCC) of the head and neck // Proc. of ASCO. – Vol. 20. – 2001. – abst. 891. – P. 223a.
11. George L, Cozalet M, Digue L. et al. A dose-volume histogram analysis of the PTV in patients with advanced head and neck cancer treated with concurrent chemoradiotherapy // EJC. – oct. Vol.3, №2. – 2005, abst. Book, abst. 1027.
12. Karina M, Tolis K, Kalogera-Fountzila A. et al. Paclitaxel, cisplatin (DDP), leucovorin (LV) and continuous infusion fluorouracil (FU), (PaFleC), followed by concomitant chemoradiotherapy (CCRT) for locally far-advanced non-nasopharyngeal squamous cell carcinoma of the head and neck region (LA-SCCHN) / 29<sup>th</sup> European Society of Medical Oncology Congress, 29 Oct. – 2 November, 2004. – Vienna, Austria, abst. 514 p.
13. Kutter J, Ozsabin M, Pasche P. et al. Full-dose chemotherapy (CT) with cisplatin/5-FU and concomitant boost accelerated radiotherapy (RT) for locally advanced squamous-cell carcinoma of the head and neck (SCCHN) // 27<sup>th</sup> European Society of Medical Oncology Congress. – 18-22 Oct., 2002, Nice, France, abst. 566 p.
14. Merlano M, Benasso M, Corvo R. et al. Five-year update of a randomized trial of alternating radiotherapy and chemotherapy compared with radiotherapy alone in treatment of unresectable squamous cell carcinoma of the head and neck // J. Nat. Cancer Inst. – 1996. – Vol.88, № 2. – P. 583-589.
15. Pignon J, Bourbis J, Domenge C. et al. Chemotherapy added to locoregional treatment for head and neck squamous cell carcinoma: Three meta-analysis of updated individual data. MACH-NC collaborative group. Meta-analysis of chemotherapy on head and neck cancer // Lancet. – 2000. – Vol. 355, №3. – P.949-955.
16. Staar S, Rudat V, Stuetzer H. et al. Intensified hyperfractionated accelerated radiochemotherapy limits the additional benefit of simultaneous chemoradiotherapy – results of a multicentric randomized German trial in advanced head and neck cancer // Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. – 2001. – Vol.50. – №5. – P.1161-1171.
17. Wendt T.G., Grabenbauer C.C., Rodel C.M. et al. Simultaneous radiochemotherapy alone in advanced head and neck cancer. A randomized multicenter study // J. Clin. Oncol. – 1998. – Vol.16, №4. – P.1318-1324.