

Таблица 5. Гастроинтестинальная токсичность лучевого и химиолучевого лечения

Ухудшение аппетита			
Группы исследования	Степень тяжести		
	1	2	3
Основная	82,4%	3,9%	0%
Контрольная	77,4%	2%	0%

Тошнота			
Группы исследования	Степень тяжести		
	1	2	3
Основная	82,4%	10,7%	2%
Контрольная	77,4%	6,4%	0%

Рвота			
Группы исследования	Степень тяжести		
	1	2	3
Основная	5,8%	0%	0%
Контрольная	2,0%	0%	0%

Химиолучевое лечение больных злокачественными глиомами с использованием тенипозид в качестве радиомодификатора эффективно, безопасно, хорошо переносится, не требует никаких дополнительных затрат, кроме стоимости самого препарата и весьма перспективно для дальнейшего изучения.

Литература

1. Балканов А. С. Первые результаты лучевой терапии в режиме гиперфракционирования в сочетании с ломустинном при глиомах III-IV степени злокачественности. Российский онкологический журнал 2002; 6: 24-26.
2. Бессмельцев С. С. Вумон (тенипозид) в лечении гематолог и онколог заб. Совр онкология 2004; 4: 91-99.
3. Константинова М. М. Сов состояние и перспективы химиотерапии злокачественных опухолей головного мозга (интракраниальных опухолей). Совр онкология 2002; 3(4): 144-49.
4. Олюшин В. Е. Комплексная терапия злокачест. глиом головного мозга. Тез. докладов VIII Всероссийского съезда рентгенологов и радиологов «Рентгенодиагностика XXI века. Пробл. и надежды». Челябинск-М., 2001.
5. Tourt-Uhlig S., et al. Proc. ASCO. 2001; abs. 2052.

Основные подходы в терапии больных местнораспространенным раком головы и шеи

Л. Д. Красноперова, Д. Д. Сакаева, Ф. Ф. Муфазалов
Республиканский клинический онкологический диспансер, г. Уфа

Резюме

Авторами представлен литературный обзор, который посвящен проблеме консервативной терапии местнораспространенных опухолей головы и шеи. Авторы обосновывают роль и место лучевой, лекарственной и химиолучевой терапии в лечении больных с плоскоклеточным раком оробарингальной области.

Ключевые слова: местнораспространенный плоскоклеточный рак головы и шеи, химиолучевая терапия.

В различных регионах России опухоли головы и шеи (ОГШ) занимают по частоте 5-6 места, уступая лишь раку желудка, легкого, кожи, женской половой сферы и молочной железы [1, 9].

При анализе заболеваемости раком головы и шеи (РГШ) отмечается многократное превышение частоты этой патологии у мужского населения (от 2-3 до 10-50 раз) [2, 3]. Большинство пациентов составляют лица 40-60 лет при среднем возрасте порядка 50 лет [6, 10].

Уровень заболеваемости РГШ существенно зависит от социально-бытовых, этнических факторов, воздействия окружающей среды, в отдельных регионах эта патология носит характер краевой [10].

Пятилетняя выживаемость для плоскоклеточных опухолей головы и шеи в зависимости

от стадии колеблется в следующих пределах: при I стадии — 75-90%, II — 40-70%, III — 20-50%, IV — 10-30% [1].

Основными методами лечения ОГШ являются хирургический или лучевой, либо их комбинация. Когда используются два этих метода, один из них должен обязательно осуществляться в так называемом радикальном варианте. В частности, предоперационная радиотерапия способствует уменьшению больших опухолевых масс, но это не значит, что объем последующего хирургического вмешательства, может быть редуцирован. Сравнительный анализ результатов хирургического и комбинированного (операция + облучение) лечения показал, что радиотерапия уменьшает частоту рецидивов, задерживает развитие отдаленных метастазов, сокращает число смертей, непосред-

ственно связанных с прогрессированием опухолевого процесса [6, 8, 10].

Как полагает *G. E. Laramore* и соавт. [11, 14], для лечения плоскоклеточного рака головы и шеи I-II стадии используются или хирургическое лечение, или радиотерапия. Если в процесс вовлекается даже один шейный лимфатический узел, то облучение шеи становится обязательным. Последовательность осуществления двух указанных методов зависит от конкретных обстоятельств. Например, если первичная опухоль удалена хирургически, то шейная лимфодиссекция предшествует облучению. В случаях наличия распространенной первичной опухоли (ТЗ-4) и поражения шейных лимфатических узлов обычно сначала проводится хирургический этап лечения, а затем лучевой.

Дистанционные методы лучевого лечения РГШ находят очень широкое практическое применение. Дистанционная лучевая терапия (ДЛТ) опухолей орофарингеальной зоны на современном уровне дозиметрического обеспечения и планирования позволяет достигать 5-летней излеченности — у 16,4–39,3%, больных [15]. Наиболее эффективно показала себя в ДЛТ лечении опухолей задних отделов ротоглотки [5]. В литературе имеются разногласия относительно уровня подводимых доз: с одной стороны высказываются мнение, что основной причиной неудач ДЛТ является подведение доз ниже 65 Гр, с другой стороны — что подведение доз выше 60 Гр не увеличивает эффективность лечения, резко повышает частоту лучевых осложнений [3]. Весьма проблематично остается задача подведения к органу — мишени доз, достаточных для эрадикации опухоли, но не наносящих тяжелых повреждений окружающим структурам [15]. Одним из путей повышения эффективности ДЛТ являются поиск рациональных, радиобиологически обоснованных режимов фракционирования [19].

Одним из главных препятствий на пути полной эрадикации опухоли в процессе лучевой терапии является наличие очагов гипоксии и некробиоза в опухоли [18]. В связи с этим в клинической радиологии последних лет определился ряд направлений поиска рациональных режимов фракционирования, позволяющих преодолеть «гипоксический эффект». Ряд авторов видит одну из возможностей повышения результативности лечения в укрупнении разовых доз. Следует заметить, однако, что укрупнение фракций ведет к повышению числа постлучевых поражений [8]. Другие исследователи отдают предпочтение режимам мультифракционирования.

Если принимается решение о проведении только лучевого лечения, то лечебная (радикальная) суммарная очаговая доза (СОД) для

плоскоклеточного рака головы и шеи определяется в зависимости от размера опухоли. Так, при Т1 она составляет — 60–65 Гр, Т2 — 65–70 Гр, ТЗ–4 — более 70 Гр [8,15].

Повышение СОД более 70 Гр должно осуществляться или в условиях конформного или путем сочетания дистанционного и внутритканевого облучения. Весьма желательно и оправдано с радиобиологических позиций подведение добавочной лучевой нагрузки на опухоль с помощью электронного пучка, генерируемого высокоэнергетическими линейными ускорителями.

При выполнении предоперационного радиационного воздействия на лимфатические узлы шеи, когда в них имеются лишь субклинические (микроскопические) изменения, достаточно СОД 50 Гр. Если используется только лучевое лечение, обе стороны шеи обрабатываются [15] в СОД 50 Гр (разовая очаговая доза (РОД) 2 Гр x 1 раз в день, 5 раз в неделю).

Когда первичная опухоль удаляется, обычно осуществляется шейная лимфодиссекция и радиотерапия дается в СОД не менее 60 Гр. Как свидетельствуют результаты рандомизированных исследований [29, 30], в ряде случаев (поражение лимфатических узлов с выходом опухолевых масс за капсулу или наличие позитивных хирургических краев) необходима и более высокая СОД — до 65–75 Гр. При вовлечении в процесс шейных лимфатических узлов обязательно выполнение лимфодиссекции за которой через 4–6 нед обычно следует радиационное воздействие в СОД 65–75 Гр. У части больных лимфатические узлы, считающиеся нерезектабельными, после лучевого лечения можно удалить [10, 15].

Согласно радиобиологическим данным СОД 50 Гр способна обеспечить локальный контроль плоскоклеточного РГШ при наличии только субклинических изменений более чем в 90% случаев; при размере опухоли носоглотки Т1 — в 60%, наличии лимфатических узлов размером от 1 до 3 см — 50% СОД 60 Гр обеспечивает локальный контроль при размере опухоли глотки и гортани Т1 — в 90%; Т 3–4 миндаликовой ямки — в 50%.

СОД 70 Гр способна обеспечить локальный контроль при наличии шейных лимфатических узлов размером 1–3 см — в 90%, шейных лимфатических узлов, увеличенных до 3–5 см — в 70%; при размере опухоли миндаликовой ямки и надсвязочной части гортани Т2 — в 90%, а при размере опухоли ТЗ–4 — в 80%.

Таким образом при радиотерапии РГШ используются достаточно высокие лучевые нагрузки и облучаются весьма большие объемы тканей, что обуславливает реальную опасность возникновения лучевых повреждений.

В настоящее время химиотерапия РГШ включает в себя три лечебные позиции:

1) неoadъювантная химиотерапия, предназначенная для уменьшения опухоли перед локальным лечением (операцией или лучевой терапией);

2) адъювантная химиотерапия, направленная на предотвращение рецидивов или метастазов;

3) химиотерапия, применяемая с лечебной целью, при обширном или распространенном процессе у больных с метастазами или далеко зашедшей стадией заболевания, когда оперативное вмешательство или лучевая терапия невозможны [11, 16].

Опухоли головы и шеи являются относительно химиорезистентными, и лишь ограниченное число препаратов обладает определенной активностью при опухолях этой локализации [4, 5, 12].

С введением в клиническую практику цисплатина отмечается всплеск интереса к химиотерапии ОГШ. Препарат, возможно, является самым активным при лечении ОГШ и, что немаловажно, обладает противоопухолевым действием в любом дозовом режиме [7]. Рандомизированные исследования показали отсутствие разницы в эффективности при использовании высоких (120 мг/м^2) и средних (60 мг/м^2) доз цисплатина, равно как и при применении умереннотоксичного режима (20 мг/м^2 ежедневно, 5 дней). —

К новейшему классу препаратов, эффективных при ОГШ, относятся таксаны [7, 13, 18]. Топотекан и гемцитабин вызывают объективное улучшение у 29% (5 из 17 больных) и 13% (7 из 54 больных) соответственно. Незначительную активность при монохимиотерапии показали антрациклины, винкаалкалоиды, включая навелбин, а также митомин и производные нитрозомочевины. Тем не менее, нельзя исключить значение антрациклинов при низкодифференцированном раке и раке слюнных желез.

В многочисленных исследованиях были изучены почти все возможные комбинации, включающие метотрексат, блеомицин, цисплатин и фторурацил в самых разнообразных дозах и режимах. Достоверно установлено, что схемы, включающие производные платины с блеомицином, были активнее комбинаций без включения платины [27]. Наивысший процент полных ремиссий при рецидивах заболевания составил 24% [11]. Важным достижением в химиотерапии (ХТ) ОГШ явилась комбинация, включающая цисплатин с фторурацилом, основанная на экспериментальных исследованиях, указывающих на синергизм между этими препаратами. Уже первые работы продемонстрировали высокую эффективность комбинации при рецидивах заболевания — 78% (27% полных ремиссий). Однако, данные рандоми-

зированных исследований, сравнивающих применение цисплатина и фторурацила с другими комбинациями и даже отдельными препаратами не продемонстрировали преимущества схемы [22, 26]. Тем не менее, эта комбинация остается самой популярной и является у многих онкологов методом выбора для лечения, как распространенного процесса, так и в качестве НАХТ. По сводным данным эффективность схемы «цисплатин + фторурацил» при НАХТ составляет 79%, а при рецидивах заболевания — 31%.

Таксаны занимают ведущее место в химиотерапевтических схемах последних лет [27, 29]. Так, режим «таксол + цисплатин» приводил к 39% полной и 33% частичной ремиссии, а комбинация «таксотер + цисплатин» вызвала у больных местнораспространенным раком общий эффект в 73% случаев [28]. Добавление к последней схеме фторурацила и лучевой терапии привело к полному эффекту у 100% больных [26]. Режим «таксол — ифосфамид + цисплатин» обусловил объективное улучшение у 54% больных.

Несмотря на то, что комбинация нескольких препаратов по данным большинства авторов может вызвать более высокую эффективность, чем монохимиотерапия, преимущества в продолжительности жизни при рецидивах, метастазах или неоперабельных формах заболевания не установлено [20, 24].

Химиолучевое лечение (ХЛЛ) является одним из наиболее реальных вариантов повышения эффективности противоопухолевой терапии злокачественных новообразований в ближайшей перспективе. Наиболее обосновано, при этом, одновременное химиолучевое воздействие.

Теоретические основы одновременного ХЛЛ практически не разработаны, поскольку еще не проведены соответствующие рандомизированные исследования. Очевидно, при этом, могут решаться 2 основные задачи такой терапии: аддитивности и радиосенсибилизация.

Наконец, последняя главная задача при проведении одновременного ХЛЛ — обеспечение удовлетворительной толерантности терапии без редукции основного метода — облучения по суммарной дозе и без увеличения общей продолжительности курса облучения. В противном случае (из-за токсичности ХТ и/или лучевых повреждений) при его затягивании свыше 6-7 недель становится возможной репопуляция опухолевых клеток, что ведет к снижению эффективности противоопухолевой терапии. [1, 22].

Препараты, оказывающие цитостатический эффект при ОГШ и наиболее широко используемые в режиме полихимиотерапии в сочетании с облучением, — это производные

платины (цисплатин, карбоплатин), 5-фторурацил, блеомицин, метотрексат. Эти средства и сейчас остаются основными в комплексном лечении рака головы и шеи. Как свидетельствуют многочисленные публикации последних лет, наиболее активно при РГШ в сочетании с лучевой терапией используются платиносодержащие комбинации с включением 5-фторурацила (в ряде случаев с лейковорином). В последние годы в комбинации все чаще включают таксаны.

Согласно рандомизированному исследованию, у пациентов с неоперабельными опухолями головы и шеи добавление к облучению цисплатина с 5-фторурацилом достоверно увеличивает 3-летнюю выживаемость с 10% до 24% [5, 25]. С *Jaulerry* и соавт. обобщили результаты двух рандомизированных исследований (208 больных), в которых сравнивались эффективность одного радиационного воздействия с использованием двух режимов химиотерапии (цисплатин, виндезин, блеомицин, митомицин С или цисплатин, фторурацил, виндезин), назначаемых до начала облучения неоперабельным пациентам, страдающим злокачественными опухолями головы и шеи. Хотя увеличение показателей выживаемости не наблюдалось, тем не менее ХЛЛ сократило число отдаленных метастазов в 2 раза по сравнению с радиотерапией ($p < 0,03$). Аналогичные данные (158 больных) получены *Southwest Oncology Group* из США, где до начала хирургического и лучевого лечения больным с резектабельными распространенными ОГШ назначались цисплатин, метотрексат, блеомицин и винкристин. Частота отдаленного метастазирования уменьшилась с 49% до 28% ($p = 0,07$) [6]. Как полагает *K. K. Fu* и соавт. из Калифорнийского университета, основываясь на анализе достаточно обширных исследований по ХЛЛ рака головы и шеи, такой подход способен улучшить локо-регионарный контроль. В качестве стандартного метода ведения больных с плоскоклеточными ОГШ он, вероятно, может использоваться прежде всего при поражении носоглотки.

J. Bourhis и *J.P. Pignon* [15] провели метаанализ работ, касающихся ХЛЛ плоскоклеточного РГШ. Увеличение 5-летн. выживаемости действительно происходит (на 4%), однако, в наибольшей мере (8%, $p < 0,001$) при одновременном использовании радиационного воздействия и ХТ.

Принципиально важным является использование ХТ в случаях планирования органосохраняющей операции. В работе *VALCSG (Veterans Affairs Laryngeal Cancer Study Group)* при распространенном раке гортани сравнивались два варианта ведения пациентов: органосохраняющая операция + радиотерапия и орга-

носохраняющая операция + ХТ (цисплатин + фторурацил) + облучение. Двухлетняя выживаемость оказалась одинаковой, тем не менее, частота локальных рецидивов достоверно снизилась с 12 до 2%, а метастазов с 17 до 11%.

По данным *EORTC* (194 пациента) [21], когда у больных опухолями грушевидного синуса органосохраняющая операция сочеталась с послеоперационной радиотерапией, медиана выживаемости составила 25 мес, но, если до облучения назначалась ХТ (цисплатин + фторурацил), она достигала 44 мес, при этом уменьшалась частота отдаленных метастазов [49% и 28% ($p = 0,07$) соответственно].

В исследовании *G.Wolf* и соавт. [23] оценивалась эффективность трех подходов к лечению:

- хирургическое вмеш. + облучение;
- 2 цикла ХТ (цисплатин + фторурацил), при наличии положительного результата добавлялся еще один цикл + радиационное воздействие в радикальных дозах;
- ✓ - если два цикла ХТ эффекта не давали — хирургическое вмешательство.

При этом 5 лет прожили 66% пациентов с сохраненной гортанью, получавших ХЛЛ. Частота отдаленных метастазов в этой группе оказалась достоверно ($p = 0,001$) меньше, чем среди тех, кто не подвергался ХТ (11 и 17% соответственно).

G.E. Laramore и соавт. [11] на основе анализа рандомизированных работ считают, что использование ХТ при планировании органосохраняющей операции на гортани у больных с локально распространенными плоскоклеточными опухолями является вполне оправданным.

Таким образом, как показывает анализ литературы, ведущие позиции в лечении рака головы и шеи занимают лучевые методы, развитие и совершенствование которых позволило существенно улучшить результаты терапии пациентов данной категории. В то же время, в вопросах тактики лечения этих больных до сих пор значительную роль играет «рандомизация обстоятельственными», не достаточно четко определено место радикальной лучевой терапии и химиотерапии, слабо разработаны подходы к обоснованному выбору тактики лечения больных. Решение этих задач, по мнению авторов, во многом определит развитие и совершенствование лучевого и химиолучевого лечения больных раком головы и шеи на современном этапе развития отечественной онкологии.

Литература

1. Алиев Б. М., Гарин А. М., Кошалиев Э. Ш. Сравнительная оценка эффект. лучевого и химиолучевого лечения местораспространенного рака носоглотки III-IV стадиями забол. Мед. Радиология 1987; 7: 25-30.

Полный список литературы см. на сайте www.urtm.ru