

ХИМИОТЕРАПИЯ ПЛОСКОКЛЕТОЧНОГО РАКА ГОЛОВЫ И ШЕИ

М.М. Константинова

На протяжении двух последних десятилетий накоплен значительный клинический опыт использования как адъювантной, так и неоадъювантной ХТ, назначаемой до хирургического лечения одновременно с лучевой терапией, либо последовательно.

В структуре онкологической заболеваемости злокачественные опухоли головы и шеи составляют 6% [14]. Наиболее часто диагностируют плоскоклеточный рак слизистой оболочки полости рта, ротоглотки, носоглотки, придаточных пазух и среднего уха [30]. По мнению большинства исследователей, пациенты с плоскоклеточным раком головы и шеи (ПРГШ) с ограниченными, небольшого размера опухолями могут быть излечены при использовании хирургического и/или лучевого методов лечения. Однако среди впервые выявленных больных ПРГШ более чем в 60% наблюдений диагностируют распространенные формы заболевания, характеризующиеся опухолью значительного размера с распространением в окружающие структуры шеи, с/без метастазов в регионарные лимфатические узлы и/или отдаленными метастазами, хотя последние наблюдаются реже (III–IV стадии по классификации TNM) [33]. Отдаленные результаты лечения этой группы пациентов остаются неудовлетворительными, поскольку 5-летняя выживаемость при III стадии составляет 20–50%, при IV стадии не превышает 10–30% [30].

Традиционное лечение больных распространенным ПРГШ предполагает хирургическое удаление опухоли и/или лучевую терапию, которая, при невозможности выполнения операции, используется как самостоятельный метод. В случае комбинированного лечения 5-летняя выживаемость выше – 65–80%, но у больных с нерезектабельным ПРГШ, подвергавшихся только лучевой терапии, этот показатель не превышает 18%, а медиана выживаемости – 13,3 месяцев. В 60–70% наблюдений после проведенного ранее хирургического или лучевого лечения у больных ПРГШ развиваются рецидивы и/или отдаленные метастазы [24].

До последнего времени роль химиотерапии (ХТ) в лечении больных ПРГШ ограничивалась ее использованием у пациентов с рецидивами и метастазами после проведенного ранее лечения. Назначение цитостатиков в монорежиме оказалось малоэффективно: при использовании **метотрексата** частота объективных ответов составила 31%, **проспидина** – 17,3%, **блеомицина** – 18%, **5-фторурацила** – 15–25%, **цисплатина** – 16–39%, **УФТ** – 27–30%, **виндезина** – 0–25%. Более обнадеживающие результаты были получены после введения в клиническую практику таксанов: **паклитаксела** – 34,5–43% и **доцетаксела** – 32–42% (цит. по [3]). Позднее было установлено, что у больных с *метастатическими* формами ПРГШ комбинация цисплатин/5-ФУ, в виде пролонгированной инфузии, по показателю частоты объективных ответов значительно превосходит эффективность метотрексата, однако не увеличивает медиану выживаемости [17]. С целью достижения лучшего локального эффекта, более высокой частоты объективных ответов и улучшения показателей выживаемости ХТ стали использовать с неоадъювантной целью совместно с хирургическим и/или лучевым лечением при местнораспространенном ПРГШ и, позднее, опухолях небольшого размера.

Химиотерапия местнораспространенного ПРГШ

На протяжении двух последних десятилетий накоплен значительный клинический опыт использования как адъювантной, так и неоадъювантной ХТ, назначаемой до хирургического лечения одновременно с лучевой терапией, либо последовательно. Мета-анализ результатов 65 рандомизированных и не рандомизированных исследований, опубликованных в период с 1965 до 1993 г, выполнен группой MACH-NC (Meta-Analysis of Chemotherapy in Head and Neck Cancer). Были проанализированы данные о эффективности различных вариантов лечения 10 850 больных местнораспространенным ПРГШ [26]. Основные результаты этого анализа представлены в табл.1.

Таблица 1

Абсолютная 5-летняя выживаемость больных местнораспространенным ПРГШ, получавших ХТ [26]

Варианты лечения	Число исследований	Число включенных больных	Различия (%)	P
Адьювантная ХТ	8	1854	+1	0,74
Неoadьювантная ХТ:	31	5269	+2	0,10
– цисплатин/5-ФУ	15	2487	+5	0,01
– другие режимы	16	2782	0	0,91
ХТ+лучевая терапия	26	3727	+8	<0,0001
Всего исследований	65	10850	+4	<0,0001

В результате мета-анализа было установлено, что *использование неoadьювантной ХТ одновременно с лучевой терапией увеличивает абсолютную 5-летнюю выживаемость на 4% ($p < 0,0001$), в то время как проведение адьювантной ХТ не эффективно.*

Химиолучевая терапия

Как было установлено при мета-анализе 26 исследований, с включением данных о 3 727 больных, максимальное повышение абсолютной 5-летней выживаемости до 8% ($p < 0,0001$) достигнуто при использовании неoadьювантной ХТ одновременно с лучевой терапией [26]. В большинстве анализируемых исследований использовали монотерапию цитостатиками, обладающими радиосенсибилизирующим эффектом. Однако назначение комбинированной ХТ цитостатиками различного механизма действия более перспективно, поскольку в этом случае, помимо радиосенсибилизирующего эффекта, достигается прямой цитотоксический эффект как на опухоль, так и на микрометастазы, что особенно важно для предупреждения развития отдаленных метастазов.

В четырех исследованиях при сравнении эффективности ЛТ и ХЛТ (цисплатин/5-ФУ) было показано, что лучший локальный контроль и увеличение общей выживаемости достигается при назначении ХЛТ [6, 35]. В случае использования интенсивных режимов ХЛТ регресс первичной опухоли зарегистрирован в 90% наблюдений. Однако спустя три года у 17% больных были выявлены отдаленные метастазы, что вполне объяснимо, поскольку, по данным аутопсии, при местнораспространенном ПРГШ высока частота микрометастазов [22]. Побочные эффекты, преимущественно мукозиты III–IV степени, зарегистрированные в 36–67% наблюдений, ограничивали возможность эскалации доз цитостатиков с целью увеличения эффективности ХЛТ.

Таким образом, надежды на улучшение результатов лечения возлагались на неoadьювантную ХТ, впервые апробированную у 58 больных местнораспространенным и метастатическим ПРГШ. Короткий 6-недельный курс неoadьювантной ХТ (карбоплатин/паклитаксел) оказался высокоэффективным и не вызывал тяжелых побочных эффектов [34]. Эффективность неoadьювантной ХТ в настоящее время оценивается в нескольких исследованиях (сравнение ХЛТ и ХТ с последующей ХЛТ).

Неoadьювантная ХТ

Исследования II фазы. Теоретической предпосылкой проведения неoadьювантной ХТ у больных местнораспространенным ПРГШ является суждение о возможности достижения более высокой частоты объективных ответов при достижении высокой концентрации цитостатиков в ткани опухоли. Последнее, как полагают, возможно в случае, если сосуды, питающие опухоль, не изменены в результате ранее проведенного лучевого или хирургического лечения. Кроме того, уменьшение объема первичного опухолевого очага создает лучшие условия для хирургического лечения или проведения лучевой терапии. Частота объективных ответов у не леченных больных местнораспространенным ПРГШ в 2 раза выше, чем у пациентов с рецидивами и метастазами после проведенного ранее хирургического и/или лучевого лечения [16].

«Золотым» стандартом для лечения больных с распространенными формами ПРГШ является разработанный в университете Детройта **режим неoadьювантной ХТ: цисплатин 100 мг/м², внутривенно (в/в), в 1-й день; 5-ФУ 1000 мг/м², в/в, пролонгированная инфузия, с 1-го по 5-й день** [28]. Согласно данным рандомизированных исследований II фазы, при использовании неoadьювантной ХТ объективный ответ достигается в 60–90% (20–50% полных регрессий) наблюдений [4]. Включение в стандартный режим ХТ цисплатин/5-ФУ **лейковорина** увеличивает частоту тяжелых побочных эффектов, преимущественно мукозитов, явившихся причиной летальных исходов у нескольких больных.

Исследования III фазы. Мета-анализ данных 31 клинического исследования III фазы не выявил различий в абсолютной 5-летней выживаемости между группами больных, подвергавшихся только ЛТ и/или хирургическому лечению и получавших неoadьювантную ХТ с последующей ЛТ и хирургическим лечением [26]. Вследствие значительных различий в используемых режимах ХТ между этими исследованиями, мета-анализ проведен отдельно для 16 исследований, в которых использовали ХТ блеомицином, блеомицином/винкристином, а также различные режимы комбинированной ХТ с включением нескольких цитостатиков (блеомицин, доксорубин, митомицин, циклофосфамид, метотрексат, 5-ФУ, гидроксимочевина, различные винкаалкалоиды) или комбинированную ХТ этими препаратами с включением цисплатина. На основании анализа данных о 2 782 пациентах не

установлено увеличения 5-летней выживаемости при проведении этих режимов неoadьювантной ХТ. В другой группе, включавшей результаты 15 исследований, использовали режимы на основе цисплатина/5-ФУ. Частота объективных ответов колебалась в пределах от 57% до 80% (в том числе полная регрессия достигнута в 19–48% наблюдений). Хотя в каждом из анализируемых исследований не было установлено статистически достоверного повышения общей выживаемости, мета-анализ отчетливо продемонстрировал значительное увеличение абсолютной 5-летней выживаемости на 5% в случае использования неoadьювантной ХТ цисплатин/5-ФУ.

Новые цитостатики

Несмотря на высокую частоту объективных ответов при использовании ХТ, развитие отдаленных метастазов, являющихся наиболее частой причиной смерти больных ПРГШ, остается основным стимулом для разработки новых режимов ХТ. В идеале новые комбинации цитостатиков должны обеспечивать высокую частоту объективного ответа (ОО), достигаемую как можно в более короткий период времени, для соблюдения интервалов между циклами и снижения вероятности развития тяжелых побочных эффектов при увеличении продолжительности лечения.

Эффективность новых цитостатиков у больных с рецидивами или метастазами ПРГШ оценивалась в нескольких исследованиях II фазы [21]. Частота объективных ответов при использовании в монорежиме гемцитабина, винорельбина и топотекана не превышает 20%. Только при использовании липосомального доксорубина частота объективных ответов достигла 33%. Таксаны (паклитаксел и доцетаксел) – наиболее обещающая группа препаратов для лечения местнораспространенного ПРГШ.

Паклитаксел – используется как в монорежиме, так и в комбинации с другими цитостатиками. У пациентов с рецидивами и метастазами ПРГШ назначение паклитаксела в монорежиме в дозе 250 мг/м², с одновременным назначением G-CSF позволяет получить объективный ответ в 36–40% наблюдений [15, 32].

Двухкомпонентные режимы. Комбинированная ХТ паклитаксел/карбоплатин или паклитаксел/цисплатин дает более высокую частоту объективных ответов – 32% и 78% соответственно. Наиболее частым побочным эффектом является нейтропения, регистрируемая в 90% наблюдений. Известно, что паклитаксел является радиосенсибилизатором, поэтому в нескольких исследованиях II фазы оценивалась эффективность использования ХТ паклитаксел ± цисплатин (или карбоплатин) одновременно с ЛТ. ЛТ + ХТ паклитаксел/карбоплатин проведена 62 больным с неоперабельным ПРГШ, при этом в 82% наблюдений достигнуты полные регрессии опухолевых очагов. Таким образом, использование паклитаксела в комбинации с препаратами платины позволяет повысить частоту объективных ответов до 80%. Причем еженедельный режим ХТ карбоплатин/паклитаксел хорошо переносится больными [34]. Наиболее частыми побочными эффектами были нейтропения III степени и нейропатия

I–II степени, регистрируемые в 20% и 38% наблюдений соответственно.

Доцетаксел. У больных с рецидивами и метастазами ПРГШ при использовании *монотерапии* доцетакселом в дозе 100 мг/м² достижение объективных ответов возможно в 21–42% [7, 12, 13].

Двухкомпонентные режимы. При использовании у больных с местнораспространенным ПРГШ или рецидивами и метастазами заболевания комбинированной ХТ доцетаксел 100 мг/м²+цисплатин 75 мг/м² или доцетаксел 75 мг/м² + цисплатин 75 (100) мг/м² частота объективных ответов колеблется в пределах 46–54% [23, 25, 29]. Следует отметить, что использование цисплатина в более высокой дозе чаще приводит к развитию фебрильной нейтропении (15% и 7% соответственно) [23]. В исследовании М. Biakhow и соавт. [5] при сравнении эффективности и токсичности двух режимов – доцетаксел/цисплатин и доцетаксел/5-ФУ статистически достоверных различий не получено.

Таким образом, по показателям частоты объективных ответов не установлено преимуществ назначения двухкомпонентных режимов с включением таксанов в сравнении со стандартным режимом цисплатин/5-ФУ.

Трехкомпонентные режимы. Целесообразность включения доцетаксела в стандартный режим цисплатин/5-ФУ оценивалась в нескольких исследованиях [18, 20, 31]. Объективные ответы были достигнуты в 80–100% наблюдений, однако лечение сопровождалось развитием тяжелых мукозитов, зарегистрированных в 14% проведенных циклов. Во всех исследованиях для снижения частоты побочных эффектов с профилактической целью назначали антибиотики.

В трех исследованиях оценивалась эффективность комбинации доцетаксела и пролонгированной инфузии цисплатин/5-ФУ/высокие дозы лейковорина с последующей лучевой терапией (дважды в сутки). Достигнута 100% частота объективных ответов [9]. Однако несмотря на профилактическое назначение антибиотиков и G-CSF, у значительной части больных развивались тяжелые побочные эффекты (нейтропения, мукозиты, диарея, периферическая нейропатия и нефропатия), явившиеся причиной госпитализации больных при проведении 35% циклов. Снижение частоты побочных эффектов в 2 раза оказалось возможно при использовании короткого индукционного режима с профилактическим назначением антибиотиков [10]. Общая частота объективных ответов при этом остается столь же высокой – 100%, причем при выполнении повторной биопсии после завершения ХТ в 15 из 22 наблюдений получена полная морфологическая ремиссия. Данные о выживаемости не представлены. В аналогичном исследовании [11] с использованием различных модификаций введения цисплатина (4-дневное введение или 1-часовая инфузия) объективные ответы получены в 94% наблюдений.

Трехкомпонентный режим. Возможности проведения терапии в амбулаторных условиях представлены в работах Л.В. Платинского [1,2], использовавших у больных

Таблица 2

Частота объективных ответов у больных распространенным ПРГШ при проведении индукционной химиотерапии (двухкомпонентные режимы)

Исследование	Режим ХТ	Число наблюдений (n)	ПР (n)	ЧР (n)	ОО (%)
Vokes E. et al., 2000	Паклитаксел 135 мг/м ² , в 1-й день Са АUC 2 в 1-й день, еженедельно в течение 6 нед	46	13	24	80
Manziona L. et al., 1999	Доцетаксел 75 мг/м ² , в 1-й день Цисплатин 100 мг/м ² , в 1-й день, пролонгированная инфузия Каждые 3 нед 3 цикла	26	4	8	46
Mel J. et al., 1999	Доцетаксел 75 мг/м ² , в 1-й день Цисплатин 75 мг/м ² , в 1-й день, пролонгированная инфузия Каждые 3 нед 3 цикла	37	11	9	54
Biakhov M. et al., 2000	Доцетаксел 75 мг/м ² , в 1-й день Цисплатин 75 мг/м ² , в 1-й день, пролонгированная инфузия Каждые 3 нед 3 цикла	37	6	14	54
Biakhov M. et al., 2000	Доцетаксел 85 мг/м ² , в 1-й день 5-ФУ 750 мг/м ² , пролонгированная инфузия в 1-5 дни Каждые 3 нед 3 цикла	35	7	12	54

Примечание. Н/д - нет данных.

Таблица 3

Частота объективных ответов у больных распространенным ПРГШ при проведении индукционной химиотерапии (трехкомпонентные режимы)

Исследование	Режим ХТ	Число наблюдений (n)	ПР (n)	ЧР (n)	ОО (%)
Papadimitrakopoulou et al., 2000	Паклитаксел 175 мг/м ² , в 1-й день Ифосфамид 1000 мг/м ² , в 1-3-й день Са АUC 6 в 1-й день, с интервалом в 3-4 нед, 4 цикла	43	15	20	81
Posner M. et al., 1999	Цисплатин 75 мг/м ² , в 1-й день, пролонгированная инфузия (1-й уровень)	13	3	8	84
	Цисплатин 100 мг/м ² , в 1-й день (2-й уровень) пролонгированная инфузия Доцетаксел 75 мг/м ² , в 1-й день 5-ФУ 1000 мг/м ² , пролонгированная инфузия в 1-4-й дни Каждые 3 нед 3 цикла	17	8	9	100
Schrijvers D. et al., 1999	Цисплатин 75 мг/м ² , в 1-й день, пролонгированная инфузия (1-й уровень)	17	Н/д	Н/д	80
	Цисплатин 100 мг/м ² , в 1-й день, (2-й уровень), пролонгированная инфузия Доцетаксел 75 мг/м ² , в 1-й день 5-ФУ 750 мг/м ² , пролонгированная инфузия в 1-5-й дни Каждые 3 нед, 4 цикла	11	Н/д	Н/д	80
Janinis J. et al., 2000	Цисплатин 40 мг/м ² , во 2-, 3-й дни, пролонгированная инфузия Доцетаксел 80 мг/м ² , в 1-й день 5-ФУ 1000 мг/м ² , пролонгированная инфузия в 1-3-й дни Каждые 4 нед, 3 цикла	20	4	16	90
Colevas A. et al., 1999	Лейковорин 200 мг, внутрь, в 1-й день Доцетаксел 60 мг/м ² , в 1-й день Цисплатин 31,25 мг/м ² , пролонгированная инфузия в 1-4-й дни 5-ФУ 700 мг/м ² , пролонгированная инфузия в 1-4-й дни Лейковорин 500 мг/м ² , пролонгированная инфузия в 1-4-й дни, Каждые 4 нед, 3 цикла	30	19	9	93
Colevas A. et al., 2000	Доцетаксел 60-90 мг/м ² , в 1-й день Цисплатин 100 мг/м ² , пролонгированная инфузия в 1-4-й дни 5-ФУ 700 мг/м ² , пролонгированная инфузия в 1-4-й дни Лейковорин 500 мг/м ² , пролонгированная инфузия в 1-4-й дни, Каждые 3 нед, 3 цикла	34	15	17	19

Примечание. Н/д - нет данных.

ПРГШ в качестве химиотерапии первой линии режим TRF с заменой доцетаксела на паклитаксел (митотакс). Из 20 включенных в исследование больных, ранее подвергавшихся хирургическому лечению или лучевой терапии, в 16 (80%) наблюдениях был получен объективный эффект, медиана продолжительности которого составила 6,1 месяца. Исследователи обращают внимание на необходимость проведения профилактики осложнений.

Таким образом, **по результатам исследований I-II фазы по показателю частоты объективных ответов комбинированная ХТ доцетаксел/цисплатин/5-ФУ/лейковорин превосходит эффективность стандартной химиотерапии цисплатин/5-ФУ. Однако высокая частота тяжелых побочных эффектов требует назначения интенсивной поддерживающей терапии (профилактическое назначение антибиотиков, колониестимулирующих факторов, мегейс, питание через зонд) и хорошего исходного общего статуса у больных. Хорошая переносимость комбинированной ХТ с еженедельным введением доцетаксела/карбоплатина позволяет рекомендовать этот режим для терапии больных ПРГШ.**

Хотя частота объективных ответов, полученная во всех исследованиях II фазы, высока, эти результаты должны расцениваться как предварительные. Окончательное суждение об эффективности режимов с включением таксанов может быть вынесено только после завершения клинических исследований III фазы, которые проводятся в настоящее время. В исследовании EORTC, с включением 24 971 больного, сравнивается эффективность комбинированной ХТ доцетаксел/цисплатин и цисплатин/5-ФУ у

больных с местнораспространенным ПРГШ. Аналогичное исследование проводится в США с включением 348 пациентов. Предварительные результаты исследований позволяют надеяться, что таксаны займут достойное место в индукционной терапии больных ПРГШ.

В последние годы оценивается возможность замены в режимах комбинированной ХТ 5-ФУ на **тегафур** или **капецитабин**. По результатам опубликованных исследований, частота объективных ответов при комбинации с цисплатином или карбоплатином достигает 74–94%.

Сводные данные об эффективности двухкомпонентных режимов на основе паклитаксела и доцетаксела представлен в табл.2, трехкомпонентных – в табл.3.

Заключение

Несмотря на более чем двадцатилетний опыт использования ХТ у больных ПРГШ, многие вопросы остаются не разрешенными. В настоящее время для лечения этой категории больных могут быть даны следующие рекомендации:

- использование неoadъювантной химио- и лучевой терапии позволяет достичь регресса первичной опухоли и локо-регионарных метастазов;
- использование стандартного режима неoadъювантной ХТ цисплатин/5-ФУ увеличивает абсолютную 5-летнюю выживаемость на 5%;
- наиболее перспективной неoadъювантной ХТ, в настоящее время оцениваемой в рандомизированных клинических исследованиях, является комбинированная ХТ с таксанами (паклитакселом и доцетакселом);
- проведение адъювантной химиотерапии не целесообразно.

Литература

1. Платинский Л.В., Брюзгин В.В. Возможности химиотерапии злокачественных опухолей головы и шеи в амбулаторных условиях // Актуальные вопросы лекарственной терапии злокачественных опухолей головы и шеи. – М., 2001. – С.11-42.
2. Платинский Л.В., Брюзгин В.В., Блюменберг А.Г. и др. Применение комбинации препаратов паклитаксела, цисплатина и фторурацила в амбулаторной химиотерапии злокачественных опухолей // Рус. мед. журн. – 2002. – Т.10, № 24. – С.1116-1118.
3. Подвязников С.О., Бяхов М.Ю. Опыт применения таксола в химиотерапии плоскоклеточного рака головы и шеи // Соврем. онкол. – 2002. – Т.4, №3. – С.126-130.
4. Adelstein D.J. Induction chemotherapy in HNC // Hematol. Oncol. Clin. Noth. Amer. – 1999. – Vol.13. – P.689-696.
5. Biakbov M., Shah P., Betka J. et al. A randomized phase II trial of Taxotep (TXT) with cisplatin (CDDP) or TXT with 5-fluorouracil (5FU) in patients (pts) with unresectable locally advanced squamous cell carcinoma of the head and neck // Proc. Amer. Soc. Clin. Oncol. – 2000. – Vol.19. – P.419a. – Abstr. 1657.
6. Brizel D.M., Albers M.E., Fisher S.R. et al. Hyperfractionated irradiation with or without concurrent chemotherapy for locally advanced head and neck cancer // N. Engl. J. Med. – 1998. – Vol.338. – P.1798-1804.
7. Catimel G., Verweij J., Mattijssen V. et al. For the EORTC Early Clinical Trials Group. Docetaxel: an active drug for the treatment of patients with advanced squamous cell carcinoma of the head and neck // Ann. Oncol. – 1994. – Vol.5. – P.533-537.
8. Colevas A.D., Adak S., Amrein P.C. et al. A phase II trial of palliative docetaxel +5-fluorouracil for squamous-cell cancer of the head and neck // Ann. Oncol. – 2000. – Vol.11. – P.535-539.
9. Colevas A.D., Busse P.M., Norris C.M. et al. Induction chemotherapy with docetaxel, цисплатин, fluorouracil, and leucovorin for squamous cell carcinoma of the head and neck: a phase I/II trial // J. Clin. Oncol. – 1998. – Vol.16. – P.1331-1339.
10. Colevas A.D., Norris C.M., Tishler R.B. et al. Phase II trial of docetaxel cisplatin, fluorouracil, and leucovorin as induction for squamous cell carcinoma of the head and neck // J. Clin. Oncol. – 1999. – Vol.17. – P.3503-3511.
11. Colevas A.D., Tishler R., Fried M. et al. A phase I/II study of outpatient docetaxel, cisplatin, 5-FU, and leucovorin (OP-TPFL) as induction chemotherapy for patients with squamous cell carcinoma of the head and neck // Proc. Amer. Soc. Clin.

Oncol. – 2000. – Vol.19. – P.420a. – Abstr. 1660. Poster presentation at the Thirty-Sixth Annual Meeting of the American Society of Clinical Oncology, New Orleans, Louisiana, May 20-23, 2000.

12. Couteau C., Chouaki N., Leyvraz S. et al. A phase II study of docetaxel in patients with metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck // Brit. J. Cancer. – 1999. – Vol.81. – P.457-462.

13. Dreyfuss AJ., Clark JR., Norris CM. et al. Docetaxel: an active drug for squamous cell carcinoma of the head and neck // J. Clin. Oncol. – 1996. – Vol.14. – P.1672-1678.

14. Ferlay J., Bray F., Pisani P., Parkin DM. GLOBOCAN 2000: Cancer Incidence, Mortality and Prevalence. Worldwide, Version IARC CancerBase No. 5. Lyon, IARC Press, 2001. Limited version available from: URL: <http://www-dep.iarc.fr/globocan.htm>. Last updated on 03/02/2001.

15. Forastiere AA. Paclitaxel for the treatment of HNC // Semin. Oncol. – 1994. – Vol.21 (suppl.8). – P.49-52.

16. Forastiere AA. Head and neck cancer: overview of recent developments and future directions // Semin. Oncol. – 2000. – Vol.27 (suppl. 8). – P.1-4.

17. Jacobs C., Lyman G., Velez-Garcia E. et al. A phase III randomized study comparing cisplatin and fluorouracil as single agents and in combination for advanced squamous cell carcinoma of the head and neck // J. Clin. Oncol. – 1992. – Vol.10. – P.257-263.

18. Janinis J., Papadakou M., Panagos G. et al. Sequential chemoradiotherapy with docetaxel, cisplatin, and 5-fluorouracil in patients with locally advanced head and neck cancer // Amer. J. Clin. Oncol. – 2001. – Vol.24. – P.227-231.

19. Janinis J., Papadakou M., Xidakis E. et al. Combination chemotherapy with docetaxel, cisplatin and 5-fluorouracil (5-FU) in previously treated patients with advanced/recurrent head and neck cancer: a phase II feasibility study // Amer. J. Clin. Oncol. – 2000. – Vol.23. – P.128-131.

20. Janinis J., Papadakou M., Xidakis E. et al. Final survival analysis of patients with locally advanced head and neck cancer (HNC) treated with sequential chemoradiotherapy with docetaxel, cisplatin and 5-fluorouracil (DCF) // Proc. Amer. Soc. Clin. Oncol. – 2001. – Vol.20. – P.201b. – Abstr. 2554.

21. Khatib J., Urb S.G. Chemotherapy in head and neck cancer. Overview of newer agent // Haem. Oncol. Noth. Amer. – 1999. – Vol.13. – P.753-768.

22. Kotwall C., Saako K., Razack M. et al. Metastatic patterns in squamous cell cancer of the head and neck // Amer. J. Surg. – 1987. – Vol.154. – P.439-442.

23. Manzione L., Caponigro F., Massa E. et al. A phase II study of docetaxel (DTX) + cisplatin (CDDP) in locally advanced and metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck // Proc. Amer. Soc. Clin. Oncol. – 1999. – Vol.18. – P.398a. – Abstr.1537.

24. Marcial VA., Pajak T.F. Radiation therapy alone or in combination with surgery on head and neck cancer // Cancer. – 1985. – Vol.55 (suppl. 9). – P.2259-2265.

25. Mel J.R., Rodriguez R., Constenla M. et al. Phase II study of docetaxel and cisplatin as induction chemotherapy in locally advanced squamous cell carcinoma of the head and neck: preliminary results // Proc. Amer. Soc. Clin. Oncol. – 1999. – Vol.18. – P.401a. – Abstr. 1549.

26. Pignon J.P., Bourhis J. et al. Chemotherapy added to locoregional treatment for head and neck squamous-cell carcinoma: three meta-analyses of updated individual data. MACH-NC Collaborative Group // Lancet. – 2000. – Vol.355. – P.949-955.

27. Posner M.R., Colevas A.D., Tishler R.B. The role of induction chemotherapy in the curative treatment of squamous cell cancer of the head and neck // Semin. Oncol. – 2000. – Vol.27 (suppl. 8). – P.13-24.

28. Rooney M., Kish J., Jacobs J. et al. Improved complete response rate and survival in advanced HNC after three-course induction therapy with 120-h 5FU infusion and cisplatin // Cancer. – 1985. – Vol.55. – P.1123-1128.

29. Samlowski W. Phase II study of docetaxel and carboplatin in patients with metastatic or recurrent squamous cell carcinoma of the head and neck // Protocol SWOG-S9902. Available at: <http://cancernet.nci.nih.gov>. Accessed January 9, 2001.

30. Schantz S.P., Harrison L.B., Forastiere AA. Tumors of the nasal cavity and paranasal sinuses, nasopharynx, oral cavity, and oropharynx, in Devita VT Jr / Hellman S, Rosenberg SA (eds): Cancer: Principles and Practice of Oncology. – Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins, 2001. – P. 797-860.

31. Schrijvers D., Van Herpen C., Kerger J. et al. Phase I-II study with docetaxel (D), cisplatin (C) and fluorouracil (5-FU) in patients (PTS) with locally advanced inoperable squamous cell carcinoma of the head and neck // Proc. Amer. Soc. Clin. Oncol. – 1999. – Vol.18. – P.394a. – Abstr.

32. Smith R.E. et al. A phase II trial of Paclitaxel in SCC of HN with correlative laboratory study // Semin. Oncol. – 1995. – Vol.22 (suppl. 6). – P. 41-46.

33. TNM Classification of malignant tumors, UICC International Union against Cancer, 5th edition. – New York: Wiley-Liss. Inc., 1997.

34. Vokes EE., Kies M., Haraf D.J. et al. Induction chemotherapy followed by concomitant chemoradiotherapy for stage IV head and neck cancer: an attempt at locoregional and systemic tumor control // Proc. ASCO. – 2000. – Vol.19. – P.419A. – Abstr. 1653.

35. Wendt T.G., Grabenbauer G.G., Rodel C.M. et al. Simultaneous radiochemotherapy versus radiotherapy alone in advanced head and neck cancer: a randomized multicenter study // J. Clin. Oncol. – 1998. – Vol.16. P.1318-1324.

Поступила в редакцию 22.02.2003 г.