

Российский онкологический  
научный центр  
им. Н.Н. Блохина РАМН,  
Москва

# ОБЩИЕ ПРИНЦИПЫ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ ПЕРВИЧНЫМ РАКОМ ГОЛОВЫ И ШЕИ

М.А. Кропотов

*Особенность, сложность  
и разнообразие опухолевой  
патологии органов головы  
и шеи, значимость этой  
области с функциональной  
и эстетической точек  
зрения диктуют  
необходимость  
комплексного подхода  
к лечению этой категории  
больных.*

Голова и шея являются важнейшими областями человеческого тела. Анатомия и физиология органов, расположенных в этой зоне, представляют собой уникальный комплекс. Выполнение основных функций – зрение, речь, жевание, глотание, обоняние – зависят от совместной слаженной работы этих органов.

Особенности внешних проявлений личности в наибольшей степени основываются на форме и структуре тканей, образующих лицевые структуры и особенно критично оцениваются как самим человеком, так и окружающими. Исходя из этого, целью специального лечения опухолевой патологии органов головы и шеи является не только избавление пациента от заболевания, но и сохранение или восстановление качества жизни. Этот подход реализуется посредством проведения лечения, сохраняющего форму и функцию пораженного органа. Кроме того, необходимо минимизировать отрицательные последствия лечения и, по возможности, предупредить появление второй опухоли, что включает в себя тщательное последующее наблюдение за больным и прекращение приема алкоголя и курения [21]. Это особенно важно для больных, у которых болезнь диагностирована на ранней стадии, так как они имеют больший шанс умереть от второй злокачественной опухоли, чем от первой [33].

Лечение злокачественных новообразований головы и шеи требует мультидисциплинарного подхода, сотрудничества врачей различных специальностей: хирурга-онколога, радиолога, химиотерапевта, рентгенолога, эндоскописта, стоматолога, патоморфолога, цитолога, а также врачей некоторых других специальностей, каждый из которых участвует в установлении диагноза, оценке степени распространения опухоли, выработке тактики лечения и его проведении.

В общей структуре онкологической заболеваемости злокачественные опухоли головы и шеи составляют около 20%. Это означает, что ежегодно в России регистрируются более 80 тыс. больных с данной патологией [10].

В настоящее время принято считать, что большинство злокачественных новообразований являются следствием последовательного накопления генетических повреждений, которые приводят к появлению и росту клона трансформированных клеток. Предполагается, что для развития злокачественного фенотипа требуется несколько не связанных между собой генетических событий. Статистический анализ выявил, что для развития злокачественной опухоли в области головы и шеи должны произойти от 6 до 10 таких генетических событий, и на это требуется период около 20–25 лет. В течение этого времени осуществляется воздействие канцерогенов, прежде всего, табачного дыма и алкоголя, которые являются преимущественной причиной генетических повреждений, необходимых для развития рака головы и шеи [19].

Факторы, влияющие на выбор варианта лечения первичной опухоли органов головы и шеи, связаны с характеристиками опухоли, состоянием пациента, уровнем развития медицинской помощи.

**Наиболее важные факторы опухоли, влияющие на выбор тактики лечения:**

- локализация (для опухолей полости рта имеет значение близость к нижней или верхней челюсти, расположение опухоли в передних или задних отделах);
- распространенность первичной опухоли (стадия опухолевого процесса, наличие и распространенность регионарных метастазов, отдаленное метастазирование);
- предшествующие оперативные вмешательства и лучевая терапия;

- наличие синхронных вторых злокачественных опухолей. В связи с увеличением периода наблюдения за больными после лечения по поводу рака головы и шеи увеличивается возможность развития вторых опухолей. Частота диагностики вторых опухолей при первичной локализации новообразования в области головы и шеи составляет от 4% до 38% в зависимости от локализации. Наибольшая частота отмечена при раке гортаноглотки [22]. Хорошо известна возможность развития вторых злокачественных опухолей полости рта на фоне диспластических изменений слизистой оболочки в виде эритроплакий и лейкоплакий, особенно на фоне сочетанного злоупотребления табаком и алкоголем, после излечения первой опухоли [34];

- гистологическая форма опухоли. Морфолог в этом случае является ключевой фигурой в команде специалистов, занимающихся лечением опухолей головы и шеи.

Своевременная и точная диагностика новообразований является необходимой предпосылкой успешного лечения. Трудности в распознавании патологических процессов в области головы и шеи определяют высокий процент (50–70%) ошибок при первичной клинической диагностике. Большое разнообразие гистологических форм опухолей, а также сходство их клинических проявлений с неопухолевыми заболеваниями вызывает необходимость морфологического подтверждения характера поражения.

Анатомо-топографические особенности органов головы и шеи не всегда позволяют выполнить биопсию и взять достаточное количество материала для патоморфологического исследования. Существует целый ряд опухолей, локализующихся в области головы и шеи, при которых выполнение биопсии сопряжено с целым рядом технических трудностей, и порой является попросту нежелательным. Это относится к опухолям щитовидной и слюнных желез, опухолям челюстей и верхнечелюстной пазухи, опухолям кожи, в частности к меланоме, внеорганным опухолям кожи, метастазам в лимфатические узлы шеи. В этих случаях большую помощь клиницистам оказывает тонкоигольная пункция с последующим цитологическим исследованием.

Метод технически прост, безопасен. Результативность метода во многом определяется правильным учетом его возможностей и квалификацией врача-цитолога. В целом процент правильной цитологической диагностики для опухолей головы и шеи колеблется от 40% до 90%. Для наиболее распространенных форм новообразований – базалиомы, плоскоклеточного рака кожи, слизистой оболочки полости рта, гортани, щитовидной, слюнных желез, опухолей полости носа и носоглотки – он составляет от 87,5% до 92,8%, для мягкотканых опухолей – 76,3%, опухолей костей верхней и нижней челюсти – 56,8%; при метастазах в лимфатические узлы шеи из невыявленного первичного очага в 68,6% случаев определить органную принадлежность опухолевых клеток не представляется возможным [6].

Помимо установления природы опухолевых изменений (определение злокачественности), метод дает возможность оценить распространенность злокачественного процесса, наличие метастазов, констатировать прорастание первичной опухоли в соседние органы и ткани.

В современной клинической практике особое значение приобретают прицельные диагностические пункции под контролем ультразвукового исследования и компьютерной томографии, а также цитологическое исследование материала, взятого в процессе лечения (лучевая терапия, лекарственное лечение, фотодинамическая терапия), для оценки его эффективности.

**Факторы, обусловленные состоянием пациента:**

- возраст;
- общее состояние;
- профессия;
- желание самого больного.

**Уровень развития медицинской помощи** включает в себя опыт и мастерство врачей данной клиники в области хирургического лечения опухолей головы и шеи, лучевой терапии, химиотерапии, реабилитации и пластической хирургии, челюстно-лицевой хирургии, нейрохирургии. Для успешного окончания лечения необходимы также психосоциальная, эмоциональная поддержка, профессиональная реабилитация и помощь в трудоустройстве.

В большинстве случаев при раке головы и шеи выбор варианта лечения первичной опухоли и регионарных метастазов лежит между лучевой терапией, операцией или их комбинацией. Химиотерапия играет в основном вспомогательную роль. Вместе с тем комбинация препаратов платины и 5-фторурацила, показав высокую эффективность сначала при лечении рецидивов рака головы и шеи, а затем – в качестве индукционной терапии, стала основным методом лечения рака головы и шеи. Высокая частота полных и частичных клинических ответов после неoadьювантной химиотерапии позволяет в ряде случаев достичь увеличения безрецидивной и общей выживаемости, а иногда и сохранения пораженного органа [2, 9].

При ограниченном опухолевом поражении, соответствующем символам T1–T2, высокий процент излечения может быть получен при проведении какого-либо одного лечебного воздействия. При раке складочного отдела гортани T1N0M0 проведение хирургического лечения (резекции гортани) и лучевой терапии в режиме гиперфракционирования позволяют добиться безрецидивной выживаемости соответственно в 96,3% и 90,6% [4].

При ограниченных опухолях языка и голосовых складок возможно также проведение лазерной эксцизии, что позволяет сохранить функцию органа и обойтись без лучевой терапии или отсрочить ее проведение до появления рецидива опухоли.

У больных раком складочного отдела гортани и ограниченными формами рецидива рака эндоскопическая лазерная деструкция опухоли эффективна у 81,8% и 60% больных соответственно и может быть рекомендована как

метод выбора при невозможности проведения хирургического или лучевого лечения. При более распространенных опухолевых процессах первичного и рецидивного рака гортани с вовлечением комиссуральной области и/или вестибулярного отдела и/или подскладочного отдела эндоларингеальная лазерная деструкция может быть применена с условно-радикальной или паллиативной целью, так как в 91% случаев диагностирован продолженный рост опухоли [13].

При местнораспространенных опухолевых процессах (T3–T4) более высокие результаты достигаются при комбинированном лечении. При сочетании операции и послеоперационной лучевой терапии показатели безрецидивной выживаемости выше [39, 43]. Но бывают и исключения. Так, по данным J.T. Parsons и соавт. [38], при местнораспространенном раке ротоглотки и полости носа проведение лучевой терапии и комбинированного лечения дает сходные результаты безрецидивной выживаемости, но при большем числе осложнений в случае проведения оперативного вмешательства.

При выявлении двух или даже трех первичных новообразований в зоне, которая может быть подвергнута как хирургическому, так и лучевому лечению (например, ротоглотка или надскладочный отдел гортани), предпочтение следует отдавать лучевому методу, так как лечебному воздействию подвергается достаточно большая область слизистой оболочки и регионарных зон лимфооттока с двух сторон.

Наиболее частая причина для назначения предоперационной лучевой терапии – сомнения в резектабельности первичной опухоли. В случае чувствительности новообразования к лучевому воздействию имеется возможность проведения оперативного вмешательства в пределах здоровых тканей.

Большой объем опухоли и ограниченная смещаемость регионарных метастазов также являются показанием для проведения предоперационной лучевой терапии. Применение термордиотерапии при местнораспространенных регионарных метастазах плоскоклеточного рака головы и шеи по сравнению с лучевой терапией достоверно увеличивает частоту полных регрессий метастатических узлов до 30% и повышает частоту резектабельности опухолевых узлов, что позволяет провести радикальное оперативное вмешательство [11].

Лучевая терапия на первом этапе комбинированного лечения проводится в случае, когда планируется одномоментная реконструктивная операция, например, пластика желудочным стеблем либо свободным тонкокишечным трансплантатом после ларингэктомии с резекцией гортаноглотки [44], либо использование титановых реконструктивных пластин для возмещения дефекта нижней челюсти при сегментарной резекции.

Еще одной причиной назначения предоперационной лучевой терапии является стремление сократить объем оперативного вмешательства за счет уменьшения размеров опухоли в случае достижения противоопухолевого эффекта, что позволяет в ряде случаев избежать отрица-

тельных последствий комбинированных операций в виде косметических и функциональных нарушений. Примерами данной лечебной тактики могут быть местнораспространенные опухоли языка, при которых проведение лучевой терапии в объеме 50–60 Гр приводит к выраженной регрессии опухоли, что позволяет в дальнейшем выполнить резекцию остаточной опухоли. Тот же подход имеет место при распространенном раке слизистой оболочки полости носа с поражением верхней челюсти: предоперационная лучевая терапия позволяет в дальнейшем выполнить резекцию верхней челюсти [35]. В то же время, по данным А.А. Уварова [12] и Р.Р. Kumar и соавт. [30], при распространенных опухолях полости рта с язвенно-инфильтративной формой роста, сопровождающихся болевым синдромом и нарушением процесса приема пищи, на первом этапе лечения показано выполнение оперативного вмешательства с последующей лучевой терапией. Проведение последней в условиях опухолевой интоксикации и дисфагии приводит к ранним лучевым реакциям с обострением болевого синдрома, и в итоге не всегда удается завершить первый этап лечения. Двухлетняя безрецидивная выживаемость у данной группы пациентов составляет 65,3%.

При стенозирующей форме рака гортани T3–4N0M0 наиболее эффективен хирургический метод при условии выполнения расширенной ларингэктомии с послеоперационной лучевой терапией. В этом случае 5-летняя выживаемость составляет 70,6% при распространенности опухоли T3N0M0 и 46,1% при T4N0M0 [1].

Доза предоперационной лучевой терапии обычно составляет 45–50 Гр. При сомнении в резектабельности опухоли возможно увеличение дозы облучения на область наибольшего опухолевого поражения до 65–70 Гр в зависимости от ответа на проводимое лечение. Основная проблема при проведении предоперационной лучевой терапии связана с увеличением числа послеоперационных осложнений, таких как нарушение заживления раны, нагноение, формирование свищей, оростом. Риск послеоперационных осложнений может быть снижен за счет уменьшения зоны облучения после дозы 45 Гр. При выполнении комбинированных операций использование различных вариантов лоскутов с осевым сосудистым рисунком, взятых вне зоны лучевой терапии, также позволяет снизить число послеоперационных осложнений [3, 12, 14].

В случае, когда оперативное вмешательство выполняется на первом этапе комбинированного лечения, предрасполагающими факторами развития локо-регионарного рецидива являются наличие клеток опухоли по линии резекции и экстракапсулярное распространение метастаза в лимфатическом узле [5, 29, 37]. Поскольку возможность радикального повторного вмешательства в случае рецидива низка, а при его выполнении объем операции, возможные побочные эффекты и осложнения значительно выше, то при высоком риске рецидива заболевания показано проведение послеоперационной лучевой терапии. Дополнительным показанием для лучевой терапии

на втором этапе лечения являются близость края опухоли к линии резекции (<5 мм), множественные метастазы в лимфатические узлы шеи, а при раке гортани – распространение опухоли ниже голосовых складок на 1 см и более, переход первичной опухоли на мягкие ткани шеи, перинеуральная инвазия опухоли, распространение опухоли по межтканевым щелям, поражение костной и хрящевой ткани [15].

Хотя подведение дозы лучевой терапии в объеме 45–50 Гр высокоэффективно в эрадикации субклинических проявлений болезни на первом этапе комбинированного лечения, в случае послеоперационного облучения необходимы более высокие дозы лучевой терапии, так как опухолевые клетки находятся в условиях гипоксии и относительно более резистентны к лучевому воздействию [15]. Несмотря на искушение проводить лучевую терапию на зоны наибольшего риска рецидивирования, нельзя не учитывать возможного распространения опухоли по всему операционному полю. Суммарные дозы лучевой терапии колеблются от 60 Гр в случае отсутствия опухолевых клеток по линии резекции до 70 Гр в случае наличия остаточной опухоли после операции [16].

Лучевая терапия показана даже в случае послеоперационных местных инфекционных осложнений с формированием свищей и оростомы. После стихания воспалительной реакции на фоне местного и системного противовоспалительного и антибактериального лечения проводится послеоперационная лучевая терапия с последующим решением вопроса о пластике оростомы различными способами [7].

При принятии решения об оперативном лечении необходимо учитывать несколько факторов. Прежде всего, это гистологическая форма опухоли и стадия опухолевого процесса или, иными словами, «факторы опухоли», которые определяют дальнейшее течение опухолевого процесса. Врач должен прогнозировать течение заболевания и возможный ответ на лечение. Выражение «хирург должен знать, когда не надо оперировать» особенно актуально для хирургической онкологии.

Клиническая стадия опухолевого процесса является ключевым фактором в определении хирургической тактики лечения. Стадия опухолевого процесса определяется не только размерами, но и объемом опухоли. Оба этих показателя очень важны для выработки тактики лечения. В качестве примера можно привести данные по поводу рака голосовой складки, соответствующей символу T2. Данное образование может классифицироваться как T2в и характеризуется глубокой инфильтрацией подлежащих тканей, низкой радиочувствительностью и худшим прогнозом по сравнению с опухолью T2а. Такие же данные были получены при опухолях языка. Глубину инфильтрации можно оценить пальпаторным исследованием, УЗИ, МРТ. Более точная информация может быть получена при гистологическом исследовании удаленного послеоперационного материала. Глубина инвазии влияет на частоту регионарных метастазов и рецидивов. При толщине опухоли до 2 мм метастазы выявляются в 13% слу-

чаев, при толщине от 2 до 9 мм – в 46% случаев, а при толщине более 9 мм – в 65% [12, 42]. Двухлетняя выживаемость составила 85,7% при толщине опухоли до 6 мм, тогда как при толщине более 14 мм этот показатель составил всего 31,4% [42].

При выполнении операции на органах головы и шеи учитывается важность этой области с функциональной и эстетической точек зрения, что диктует стремление к выполнению щадящего вмешательства. Хотя сохранение органа может быть одной из целей оперативного вмешательства, нельзя забывать, что только при выполнении радикальной операции и отсутствии клеток опухоли по линии резекции имеется реальный шанс на излечение больного. Во время выполнения резекции необходимо принимать во внимание не только то, что граница резекции должна проходить на достаточном расстоянии от границ опухоли по окружности, но и то, что резекция должна иметь адекватную глубину, так как при увеличении степени распространенности опухоли (символ T) пропорционально увеличивается опухолевая инфильтрация не только вширь, но и вглубь. Нужно иметь в виду, что остаточные или рецидивные опухоли значительно уменьшают шансы больного на выживание. Несмотря на то, что отсутствие клеток опухоли по границе резекции подтверждается при гистологическом исследовании, тем не менее, местные рецидивы имеют место примерно в 20% таких случаев. В данной ситуации частота рецидивов и выживаемость зависят от местной распространенности опухолевого процесса. Небольшие по размеру, радикально удаленные опухоли имеют меньше вероятности рецидивирования, чем большие, инфильтративно растущие образования, при удалении которых также не было выявлено опухолевых клеток по границе резекции [17, 18].

Идеально выполненной считается резекция, при которой края удаленного макропрепарата по окружности и по глубине свободны от опухолевых клеток, и здоровая ткань присутствует на достаточно большом протяжении. Если хотя бы по одной границе выявлено наличие опухолевых клеток, показана повторная операция, так как, по данным L.A. Ziekse и соавт. [46], при обнаружении опухолевых клеток по линии резекции у 60% больных развивается рецидив, даже несмотря на проведение послеоперационного облучения. Необходимо помнить, что при хирургическом вмешательстве у ранее облученных пациентов интерпретация материала может быть затруднена вследствие постлучевого фиброза, и возможны ложноположительные результаты [23]. При гистологическом исследовании необходимо исследовать не только края слизистой оболочки, но и мышечную ткань, железистую ткань, лимфатические узлы и периферические нервы, костную и хрящевую ткань. Особенно важно убедиться в отсутствии клеток опухоли по границе операционного материала в случае, если планируется реконструктивный этап операции.

Для определения объема операции хирург должен точно оценить распространенность опухоли, что особенно

важно при планировании предоперационной лучевой терапии. В некоторых случаях (распространенные опухоли языка с переходом на заднюю треть, корень языка, ротоглотку) точная оценка задней границы распространения возможна под наркозом или во время самого оперативного вмешательства [28]. Если консервативное предоперационное лечение проводится в другом лечебном учреждении, необходимо точное ведение документации и подробное и унифицированное описание местного статуса.

Необходимо отметить, что в некоторых клинических ситуациях сложно точно оценить истинную распространенность опухоли, выполнить радикальное оперативное вмешательство и пластическое возмещение дефекта без создания адекватного хирургического доступа. Хирургический доступ обеспечивает хороший обзор и дифференциацию патологически измененных и здоровых тканей, а также окружающих жизненно важных структур. Кроме того, доступ позволяет избежать резекции непогрязенных тканей. В черепно-лицевой хирургии применяются следующие виды доступов: 1) **бикоронарный** – при распространенных опухолях полости носа, параназальных синусов и основания черепа; 2) **срединная мандибулотомия** – при опухолях полости рта так называемых «задних» локализаций и ротоглотки; 3) **остеотомия носовой кости** – при распространенных опухолях слизистой оболочки полости носа [25].

Рецидив после операции является следствием того, что, либо оперативное вмешательство было нерадикальным, и в этом случае необходимо повторное изучение операционного материала для исключения возможного наличия клеток опухоли по краю резекции, либо возможен мультицентрический рост опухоли.

Операция остается основным методом лечения у больных с рецидивом опухоли. Хирургическое лечение рецидивных опухолей можно комбинировать с внутритканевой лучевой терапией, химиотерапией. Кроме того, при рецидиве опухоли можно использовать лазеротерапию, фотодинамическую терапию.

В случае выполнения хирургического вмешательства при местнораспространенных опухолевых процессах операция носит расширенно-комбинированный характер и приводит к обширным дефектам, устранение которых производится посредством выполнения реконструктивных операций [8]. Реконструкция является только первым шагом по пути реабилитации больного с онкологической патологией органов головы и шеи и позволяет сохранить или восстановить предоперационный уровень социальной активности и качества жизни. В настоящее время с развитием микрохирургии реконструктивные операции стали более сложными, требующими специального оборудования, навыков, значительно большего операционного времени, усилий, как минимум, двух хирургических бригад – хирургов-онкологов и пластических хирургов.

Основными принципами пластической хирургии являются:

- стремление восстановить форму и функции пораженного органа или области;
- до выполнения оперативного вмешательства необходимо оценить распространенность и глубину предполагаемого дефекта, возможные функциональные нарушения;
- восстановление утраченных тканей по возможности необходимо производить однотипными по структуре тканями;
- восстановление нормального положения органов, которое могло быть утрачено в результате опухолевого поражения, противоопухолевого лечения и рубцовой деформации;
- минимальные повреждения в донорской зоне [20].

Несомненно, одномоментная реконструкция имеет больше преимуществ с функциональной и эстетической точек зрения. Гораздо проще оценить размеры и форму дефекта кости и мягких тканей, нуждающихся в реконструкции, тем более что удаленный препарат служит моделью [31].

Химиотерапия при опухолях органов головы и шеи может носить паллиативный и лечебный характер. **Паллиативная химиотерапия** применяется у больных, которым не показаны другие методы лечения, и имеет целью, прежде всего, уменьшение симптомов заболевания и продление жизни. При запущенных новообразованиях головы и шеи проведение химиотерапии незначительно увеличивает выживаемость (около 12 нед), и 90% больных погибают в течение 2-летнего периода наблюдения. В данных случаях большее значение имеет качество жизни пациентов.

**Лечебная химиотерапия** назначается с целью излечения и, при выраженном противоопухолевом эффекте, может способствовать снижению травматичности местного лечения. Лечебная химиотерапия может быть неoadьювантной (проводится перед локо-регионарным лечением), синхронной (проводится во время локо-регионарного лечения) и адьювантной (проводится после локо-регионарного лечения).

Многочисленными исследованиями доказано, что достоверное увеличение выживаемости достигается при подключении химиотерапии к стандартному локо-регионарному лечению, причем лучшие результаты достигаются при синхронном использовании этих методов по сравнению с неoadьювантным. Адьювантная полихимиотерапия имеет небольшое значение при раке органов головы и шеи, так как не улучшает результаты локо-регионарного лечения. При запущенном опухолевом процессе химиотерапия дает незначительный эффект со стороны первичной опухоли и регионарных метастазов [36].

Целью одновременного назначения полихимиотерапии и лучевой терапии является увеличение частоты полных эффектов как со стороны первичной опухоли, так и регионарных метастазов, увеличение безрецидивной выживаемости, сохранение формы и функции органов головы и шеи, которые в той или иной степени нарушаются при хирургическом лечении (почти у 50% больных).

Назначение паклитаксела ( $30 \text{ мг/м}^2$ ) и цисплатина ( $20 \text{ мг/м}^2$ ) еженедельно одновременно с лучевой терапией разовой дозой 1,8 Гр, суммарной дозой 70,4 Гр позволило при местнораспространенном резектабельном раке гортани и гортаноглотки у 97% больных получить полный клинический эффект и у 70% больных сохранить гортань при 2-летней выживаемости 82% и умеренной токсичности [26]. Необходимо отметить, что прогноз лучше в группе больных, у которых отмечен полный лечебный эффект [27].

Одной из целей неoadъювантной (индукционной) полихимиотерапии является определение группы пациентов, у которых опухоль обладает высокой чувствительностью как к лекарственному, так и к лучевому лечению, что дает возможность провести у данной категории больных консервативное органосохраняющее лечение. Даже проведение одного цикла 5-фторурацилом и цисплатином позволяет выделить группу больных с клиническим эффектом более 50% для проведения химиолучевого лечения: лучевая терапия суммарной дозой 70 Гр, разовая доза 2 Гр, цисплатин  $100 \text{ мг/м}^2$  каждые 3 нед 3 цикла; в результате лечения у 94% больных отмечен полный гистологически подтвержденный эффект. При эффекте менее 50% проводится оперативное вмешательство [45]. Выраженность клинического ответа после окончания индукционной химиотерапии имеет прямое влияние на показатели безрецидивного течения и общей выживаемости. При полной или частичной регрессии первичного очага после 2 курсов индукционной полихимиотерапии общая 5-летняя выживаемость составила 63,4%, в то время как у больных со стабилизацией или прогрессированием процесса – 46,2% ( $p < 0,05$ ) [9].

Использование сочетанной химиолучевой терапии (5-фторурацил  $800 \text{ мг/м}^2$  в 1–5-й дни; гидромочевина 1 г per os каждые 12 ч и гиперфракционированная лучевая терапия 1,5 Гр 2 раза в день в 1–5-й дни) в течение 14 дней 5 циклов при раке головы и шеи II–III стадии позволяют провести органосохраняющее лечение и у 86% больных добиться 3-летней безрецидивной выживаемости [24].

Совместное использование в одной схеме лечения местнораспространенного рака головы и шеи индукционной химиотерапии (карбоплатин AUC 6 и паклитаксел  $20 \text{ мг/м}^2$  – 2 цикла) и сочетанного химиолучевого лечения (лучевая терапия 70 Гр 7 нед, паклитаксел  $30 \text{ мг/м}^2$  1 раз в неделю) позволяет добиться в 82% случаев безрецидивной выживаемости и у 77% больных провести лечение с сохранением формы и функции пораженного органа [40]. По мнению L.F. Licitra и соавт. [32], сочетанное химиолучевое лечение является альтернативой оперативному вмешательству при местнораспространенном резектабельном раке головы и шеи. Оперативное вмешательство проводится при отсутствии эффекта от консервативного лечения, наличии остаточной опухоли либо рецидиве заболевания. При нерезектабельном опухолевом процессе химиолучевое лечение позволяет улучшить локо-регионарный контроль. Снижение частоты отдален-

ных метастазов при распространенном раке головы и шеи (до 14–19%), по мнению отдельных авторов, обусловлено проведением неoadъювантных режимов полихимиотерапии и использованием полных доз препаратов [32].

При неoadъювантной химиотерапии необходимо точно отмечать распространение опухоли, так как в случае выраженного эффекта и уменьшения опухоли оперативное вмешательство необходимо проводить в границах ее первоначального распространения. Это объясняется тем, что опухолевые клетки, оставшиеся после проведения лекарственного лечения, биологически более агрессивны, а значит, имеют больший потенциал к рецидивированию [41].

Значительное влияние на выбор тактики лечения и его последовательность оказывает состояние лимфатических узлов шеи. Алгоритм тактики лечения можно представить в следующем виде. При клинически непораженных лимфатических узлах шеи и лучевом воздействии на первичную опухоль при новообразованиях с вероятностью лимфогенного метастазирования менее 20% (ограниченные опухоли слизистой оболочки дна полости рта, щеки, твердого неба, альвеолярного отростка, ретромолярной области) элективное облучение шеи не проводится. При вероятности регионарного метастазирования более 20% (местнораспространенные новообразования вышеуказанных локализаций, ограниченные опухоли языка, мягкого неба, гортаноглотки, надскладочного отдела гортани, миндалина, опухоли любых размеров с поражением носоглотки, ротоглотки, корня языка) проводится элективное облучение области шеи. В случае хирургического лечения первичного очага при риске скрытых метастазов менее 20% проводится динамическое наблюдение за лимфоколлектором шеи; при более высоком риске метастазирования выполняется фасциально-фулярное иссечение клетчатки шеи. Если при гистологическом исследовании препарата выявлен единичный метастаз – дополнительное лечение не проводится, при выявлении двух и более пораженных узлов проводится послеоперационное облучение регионарных зон.

При наличии регионарных метастазов перед началом лечения в случае проведения лучевой терапии на первичный очаг и регионарные зоны при количестве метастазов не более двух и размерах менее 3 см в наибольшем измерении и полном эффекте от проведенного лучевого лечения дополнительное лечение не проводится. Во всех других случаях показано выполнение радикального вмешательства на лимфопутях шеи. При выборе хирургического вмешательства на первичном очаге и при сомнениях в резектабельности регионарных метастазов проводится предоперационная лучевая терапия с последующим выполнением операции на первичном очаге и регионарных зонах. При выполнении радикальной операции на первичном очаге и фасциально-фулярном иссечении клетчатки шеи, если морфологическое исследование выявляет один пораженный лимфатический узел без экстракапсулярной инвазии, дополнительное лечение не

проводится. При выявлении двух и более пораженных лимфатических узлов, либо экстракапсулярном распространении проводится послеоперационная лучевая терапия [35].

Больным с распространенным опухолевым процессом (первичной опухоли и регионарных метастазов), имеющим тяжелое общее состояние, показано проведение только паллиативного лечения. Даже короткий курс паллиативной лучевой терапии может уменьшить симптомы заболевания.

Больным с запущенной формой опухоли и неблагоприятным прогнозом возможно проведение полихимиотерапии, хотя побочные эффекты лечения могут быть до-

статочно тяжелыми и могут оказать неблагоприятное влияние на качество жизни больного даже в большей степени, чем проявления самого заболевания, тем более, что противоопухолевый эффект часто непродолжителен (около 3–4 мес). Паллиативные хирургические вмешательства, такие как трахеостомия или гастростомия, проводятся при наличии соответствующих показаний (затруднение дыхания и глотания).

Особенность, сложность и разнообразие опухолевой патологии органов головы и шеи, значимость этой области с функциональной и эстетической точек зрения диктуют необходимость комплексного подхода к лечению этой категории больных.

## Литература

1. *Акетов Т.А.* Лечебная тактика при стенозирующей форме распространенного рака гортани: Автореф. Дис. ...канд. мед. наук, 2000.
2. *Алферов В.С.* Органосохраняющие методы лечения рака гортани: дис. ...д-ра мед. наук, 1993.
3. *Ахундов А.А.* Разработка хирургических методов лечения больных раком гортани после неэффективного курса лучевой терапии: Автореф. дис. ...канд. мед. наук, 1994.
4. *Зак Е.М.* Хирургическое и лучевое лечение рака складчатого отдела гортани T1N0M0: Автореф. Дис. ...канд. мед. наук, 1995.
5. *Зимица Н.А.* Клинико-морфологические особенности первичной опухоли и регионарных лимфатических узлов в прогнозе лечения рака органов полости рта: Автореф. дис. ...канд. мед. наук, 1998.
6. *Кондратьева Т.Т.* Цитологические аспекты дифференциальной диагностики новообразований в области головы и шеи: Дис. ... д-ра. мед. наук, 1992.
7. *Кротова М.А.* Срединная мандибулотомия как средство оперативного доступа у больных местнораспространенным раком слизистой оболочки полости рта и ротоглотки // Рос. онкол. журн. – 2002. – №2. – С.34-37.
8. *Матякин Е.Г.* Реконструктивная пластическая хирургия при опухолях головы и шеи. Опухоли головы и шеи. – М., 1997. – С. 429-460.
9. *Мудунов А.М.* Сравнительная оценка эффективности неoadъювантной химиотерапии в комплексном и комбинированном лечении плоскоклеточного рака слизистой оболочки полости рта и ротоглотки: Автореф. дис. ...канд. мед. наук, М., 2002.
10. *Пачес А.И.* Опухоли головы и шеи. – М., 1997. – 460 с.
11. *Романов И.С.* Тактика лечения местно-распространенных регионарных метастазов плоскоклеточного рака головы и шеи: Автореф. дис. ...канд. мед. наук, 2000.
12. *Уваров А.А.* Органосохраняющие методы лечения местнораспространенного рака орофарингеальной области: Дис. ...д-ра мед. наук. – М., 1997.
13. *Унгуадзе Г.В.* Эндоскопическая лазерная деструкция предраковых, опухолевых и рубцово-воспалительных заболеваний гортани, трахеи и бронхов: Автореф. дис. ...д-ра мед. наук., 1993.
14. *Федотенко С.П.* Хирургическое лечение остаточного или рецидивного рака органов полости рта после лучевой терапии // Вопр. онкол. – 1998. – Т. 44. – С. 569-572.
15. *Amdur R.J., Parsons J.T., Mendenhall W.M. et al.* Postoperative irradiation for squamous cell carcinoma of the head and neck: an analysis of treatment results and complications // Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. – 1989. – Vol. 16. – P.25-36.
16. *Amdur R.J., Parsons J.T., Mendenhall W.M. et al.* Split-course versus continuous course irradiation in the postoperative setting for squamous cell carcinoma of the head and neck // Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. – 1989. – Vol. 17. – P. 279-285.
17. *Batsakis J.G.* Surgical margins in squamous cell carcinomas // Ann. otology, rhinology and laryngology. – 1988. – Vol.97. – P.213-214.
18. *Borges A.M., Sbrinkbande S.S., Ganesb B.* Surgical pathology of squamous cell carcinoma of the oral cavity. Its impact on management // Semin. surgical oncology. – 1989. – №5. – P.310-317.
19. *Califano J.A., Sidransky.* Molecular biology of head and neck. Head and neck cancer. A multidisciplinary approach. – New York, 1999. – P. 3-15.
20. *Cordeiro P.G.* General principles of reconstructive surgery for head and neck cancer. Head and neck cancer. A multidisciplinary approach. – New York, 1999. – P.197-217.
21. *Day G.L., Blot W.J., Shore R.E. et al.* Second cancers following oral and pharyngeal cancers: role of tobacco and alcohol // J. Natl. Cancer Inst. – 1994. – Vol.86. – P.131-137.
22. *De Vries N.* Multiple primary tumors in the head and neck. – New York, 1990. – P.12-19.

23. *Debner L.P., Rossai J.* Frozen section examination in surgical pathology // *Minnesota Medicin.* – 1977. – Vol. 60. – P.83-94.
24. *Eng C., Haraf D., Stenson K. et al.* Organ preservation by hyperfractionated concomitant chemoradiotherapy in intermediate stage squamous cell carcinoma of the head and neck // *ASCO.* – 2002. – P. 938.
25. *Evans B.G.* Access surgery. Operative maxillofacial surgery by *Langdom J.D.* – London, 1998. – P.231-257.
26. *Feber O., Valadares A.D., Nicolau U.R. et al.* Paclitaxel and cisplatin concurrent with radiotherapy for larynx preservation in advanced respectable laryngeal and hypopharyngeal squamous cell carcinomas // *ASCO.* – 2002. – P. 962.
27. *Gor A., Heller K., Pollack J. et al.* Concurrent radiation and chemotherapy for locally advanced head and neck cancer // *ASCO.* – 2002. – P. 2579.
28. *Hintz B.L., Kagan R., Wollin M. et al.* Treatment Selection for base of tongue carcinoma // *J. Surg. oncol.* – 1989. – Vol. 41. – P. 165-171.
29. *Huang D.T., Johnson C.R., Schmidt-Ullrich R. et al.* Postoperative radiotherapy in head and neck carcinoma with extracapsular lymph node extension and/or positive resection margins: a comparative study // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* – 1992. – Vol.23. – P. 737-742.
30. *Kumar P.P., Good R.R., Epstein B.E.* Relationship of dose to local control in advanced stage III and IV Head and neck cancer by surgery and postoperative radiotherapy // *Amer. J. Clin. Oncol.* – 1987. – Vol. 10(3). – P. 240-242.
31. *Langdom J.D., Patel M.F.* Operative maxillofacial surgery. – London, 1998. – P.225-231.
32. *Licitra L.F., Locati L., Bareggi C. et al.* Low incidence of distant metastases in patient with advanced oro- and hypopharyngeal cancer undergoing primary chemotherapy (PCT) followed by concomitant chemoradiation // *ASCO.* – 2002. – P.2552.
33. *Lippman S.M., Hong W.K.* Second malignant tumors in head and neck squamous cell carcinoma: The overshadowing threat for patients with early-stage disease // *Int. J. Oncol. Biol. Phys.* – 1989. – Vol. 17. – P.691-694.
34. *Masberg A., Feldman L.J.* Clinical criteria for identifying early oral and oropharyngeal carcinoma: erythroplasia revisited // *Amer. J. Surg.* – 1988. – Vol.156. – P.273-278.
35. *Mendenhall W.M., Sombeck M.D., Parsons J.T. et al.* Squamous cell carcinoma of the nasal vestibule // *Head and Neck.* – 1999. – Vol.21. – P.383-389.
36. *Munro A.J.* Chemotherapy for head and neck cancer. *Head and neck cancer. A multidisciplinary approach.* – New York, 1999. – P.1345-1363.
37. *Olsen K.D., Caruso M., Foote R.L. et al.* Primary head and neck cancer. Histopathologic predictors of recurrence after neck dissection in-patient with lymph node involvement // *Archives of otolaryngology Head and Neck surgery.* – 1994. – Vol.120. – P. 1370-1374.
38. *Parsons J.T., Mendenhall W.M., Milon R.R. et al.* The management of primary cancers of the oropharynx: combined treatment of irradiation alone // *Semin. radiat. oncology.* – 1992. – Vol.2. – P.142-148.
39. *Robertson A.G., McGregor I.A., Soutar D.S. et al.* Postoperative radiotherapy in the management of advanced intraoral tumors // *Clin. Radiol.* – 1986. – Vol.37. – P.173.
40. *Rosental D.I., Pistenmaa D.A., Glatstein E.* A review of neoadjuvant chemotherapy for head and neck cancer: partially shrunken tumors may be both leaner and meaner // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* – 1993. – Vol.28. – P.315-320.
41. *Rosental D.I., Hersbock D., Jones H. et al.* Combined modality therapy for locally advanced oropharyngeal carcinoma: final results of a phase 2 study using induction and concurrent chemoradiation // *ASCO.* – 2002. – P. 917.
42. *Shah J.P., Lydian W.* Treatment of cancer of the head and neck // *Cancer J. clinicians.* – 1995. – Vol.45 (6). – P.352-364.
43. *Wanebo H.J., Koness J., MacFarlane J.K. et al.* Head and neck sarcoma. Report of the head and neck sarcoma registry // *Head and Neck.* – 1992. – Vol.14. – P.1-7.
44. *Wang Z.H., Million R.R., Mendenhall W.M. et al.* Treatment with preoperative irradiation and surgery of squamous cell carcinoma of the head and neck // *Cancer (Philad.),* 1989. – Vol. 64. – P.32-38.
45. *Worden F.P., Urba S.G., Bradford C. et al.* Induction chemotherapy to select for concomitant chemoradiation as organ preservation for patients with advanced squamous carcinoma of the oral cavity/oropharynx // *ASCO.* – 2002. – P.952.
46. *Ziekse L.A., Johnson J.T., Myers E.N. et al.* Squamous cell carcinoma with positive margins // *Archives of otolaryngology head and neck surgery.* – 1986. – Vol. 112. – P.863-866.

Поступила в редакцию 16.02.2003 г.