

СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К ТЕРАПИИ РАКА РОТОГЛОТКИ

И.А. Гладилина, М.А. Шабанов, М.И. Нечушкин

*В лечении опухолей
ротоглотки наметились
новые перспективные
направления.
К числу последних следует
отнести
совершенствование
методик ЛТ с
использованием новых схем
фракционирования,
а также последовательных
модификаций объемов
облучения.*

Общие сведения об анатомии ротоглотки. Морфологические особенности рака ротоглотки

Ротоглотка – сложное анатомическое образование, располагающееся в средней части глотки от мягкого неба до входа в гортань. Как известно, в ротоглотку входят следующие анатомические образования: мягкое небо, небно-язычковая дужка, небно-глоточная дужка, небная миндалина, корень языка и задняя стенка глотки. Наиболее часто опухоль локализуется в тонзиллярной области (58%), реже – в корне языка (28%), мягком небе (10%) и задней стенке ротоглотки (4%) [18].

Слизистая оболочка ротоглотки покрыта многослойным плоским неороговевающим эпителием и отличается от слизистой оболочки полости рта наличием в собственном слое очаговых скоплений лимфоидной ткани. Большинство злокачественных новообразований ротоглотки имеют строение инвазивного плоскоклеточного ороговевающего рака, возникновению которого могут предшествовать различные предраковые состояния (лейкоплакия, эритроплакия, красный плоский лишай, подслизистый фиброз) и интраэпителиальный рак (carcinoma in situ). Выделяют высокодифференцированные, умереннодифференцированные и низкодифференцированные формы плоскоклеточного ороговевающего рака.

Лимфоэпителиальный рак или недифференцированный рак носоглоточного типа выделяют в особую группу в связи с его клинико-морфологическим своеобразием. Эта опухоль часто ассоциируется с вирусом Эпштейна–Барр. Лимфоэпителиомы ротоглотки встречаются намного реже (менее 1,5%), чем в носоглотке. Большинство патологоанатомов в настоящее время считают, что лимфоэпителиома представляет собой недифференцированный неороговевающий плоскоклеточный рак с выраженной лимфоидной инфильтрацией.

Опухоли из малых слюнных желез (аденокистозный рак или цилиндромы) в ротоглотке встречаются редко. Эти высокозлокачественные, упорно рецидивирующие опухоли чаще всего возникают в малых и добавочных слюнных железах [8].

Нами изучены морфологические особенности рака ротоглотки у 279 больных. Микроскопическое исследование опухолей ротоглотки показало преобладание плоскоклеточного рака с ороговением, выявленного у 262 (93,9%) больных. Реже встречался недифференцированный рак носоглоточного типа – лимфоэпителиома – у 13 (4,7%) больных. Только у 4 (1,4%) больных выявлен аденокистозный рак. Чаще плоскоклеточный рак имел низкую степень дифференцировки – у 122 (46,6%) больных и умеренную – у 96 (36,6%) больных. Высокодифференцированный рак выявлен только у 44 (16,8%) пациентов.

Статистика рака ротоглотки и предрасполагающие факторы болезни

Рак ротоглотки составляет 0,48% в структуре заболеваемости злокачественными новообразованиями населения России и занимает четвертое место среди опухолей головы и шеи. В 1998 г. в России зарегистрированы 2135 человек со злокачественными новообразованиями ротоглотки, 211 из них – в Москве. За последние 10 лет смертность от рака ротоглотки увеличилась в 1,3 раза [2].

Пик заболевания приходится на возраст от 51 до 60 лет. Рак ротоглотки встречается у мужчин чаще, чем у женщин (соотношение 9:1). Однако, как показал анализ наблюдений, наметилась тенденция к постепенному увеличению частоты этой опухоли у женщин [27]. Высказывается предположение, что возрастание частоты заболеваний у женщин связано с курением и употреблением спиртных напитков в значительно большем количестве, чем это имело место ранее. Это предположение основано на том, что употребление алкоголя и длительное курение являются

предрасполагающими факторами развития рака ротоглотки. Канцерогенные вещества, содержащиеся в табачном дыме, являются ведущей причиной возникновения рака ротоглотки, а алкоголь (спирт), как полагают, действует синергично с канцерогенными компонентами табачного дыма [15].

В качестве этиологических факторов, вызывающих развитие злокачественных эпителиальных опухолей ротоглотки, рассматриваются плохая гигиена полости рта, механическое раздражение и синдром Plummer–Vinson. Было показано, что увеличение частоты возникновения рака ротоглотки на 40–60% связано с использованием для полоскания рта жидкости с высоким содержанием алкоголя [30].

Факторы прогноза

В литературных источниках мы обнаружили следующие факторы прогноза при раке ротоглотки: пол, концентрация гемоглобина в крови, статус больного по Карновскому, распространенность опухолевого процесса [9]. F. Oreggia и соавт. [21] сообщили о результатах 5-летней выживаемости 769 больных раком миндалина и отметили, что женщины имели лучший прогноз, чем мужчины (40% и 9% соответственно). В некоторых исследованиях не отмечено никаких различий в выживаемости для пациентов молодого и старшего (>40 лет) возраста [24]. В то же время С. Johnson и соавт. [14] сообщили о снижении 5-летней общей выживаемости до 14% у больных раком ротоглотки старше 40 лет.

Существенная корреляция была найдена между распространенностью первичной опухоли, степенью поражения регионарных лимфатических узлов шеи и 5-летней общей выживаемостью [20]. Общая 5-летняя выживаемость больных с плоскоклеточным раком тонзиллярной области при T1–2 опухолях составила 91%, при T3 – 80%. При раке корня языка T1–2 и T3 эти показатели составили 85% и 54% соответственно [29].

По мнению S. Mak-Kregar и соавт. [19], локализация опухоли в ротоглотке оказывала влияние на прогноз заболевания. Лучшие показатели общей 5-летней выживаемости получены у больных раком мягкого неба (54%) и тонзиллярной области (42%). При локализации опухоли в корне языка и задней стенке глотки показатели общей выживаемости снижались до 33% [11].

В настоящее время имеется много противоречивых сообщений о влиянии гистологического строения опухоли на прогноз заболевания. По мнению некоторых авторов, не имеется никакой корреляции между гистологическим типом или степенью дифференцировки опухоли и выживаемостью больных [5]. В то же время С. Jaulerry и соавт. [13] считают, что гистологическое строение опухоли влияет на прогноз рака ротоглотки. По мнению этих же авторов, степень регрессии опухоли в процессе лечения является также важным прогностическим признаком.

По нашим данным, наиболее значимыми факторами прогноза являются наличие метастазов в регионарных лимфатических узлах, степень их поражения и локали-

зация на шее, стадия заболевания, локализация опухоли в ротоглотке, степень дифференцировки опухоли, содержание гемоглобина в периферической крови, возраст больных и статус по Карновскому.

Методы лечения рака ротоглотки

Около 80% больных поступают на лечение с распространенным процессом. Пятилетняя выживаемость больных со злокачественными новообразованиями ротоглотки в III–IV стадиях остается на низком уровне и колеблется от 9% до 15% [23].

В настоящее время нет единого подхода к выбору оптимальных методов лечения рака ротоглотки. Выполнение радикальной операции таким больным часто невозможно из-за распространенности опухолевого процесса к моменту первичной диагностики. Существенным препятствием к выполнению операций являются анатомо-топографические особенности этой области и необходимость широкого иссечения мягких тканей, после чего остаются серьезные функциональные нарушения и косметические дефекты.

Основным методом лечения рака ротоглотки является лучевая терапия, используемая в самостоятельном варианте и в комбинации с цитостатиками.

Лучевая терапия

На основе представлений об особенностях реагирования нормальных и опухолевых тканей на различные виды радиационных воздействий разрабатываются и совершенствуются способы повышения эффективности противоопухолевого действия ионизирующих излучений. Большие перспективы в этом направлении связаны с использованием достижений в управлении радиочувствительностью опухоли и нормальных тканей организма. Применение нетрадиционных методов подведения дозы излучения представляется одним из перспективных способов радиомодификации. К настоящему времени предложено множество различных схем фракционирования дозы во времени, которые можно классифицировать следующим образом:

- гиперфракционирование (ГФ);
- ускоренное фракционирование (УФ);
- комбинированное фракционирование (КФ).

Наиболее перспективным из модифицированных схем фракционирования дозы является ГФ-облучение, при котором ежедневно подводится большее число фракций с интервалами между ними 4–6 ч с разовыми дозами меньше обычных. Суточная и суммарная доза при ГФ-облучении обычно на 10–25% больше, чем при стандартной лучевой терапии (СЛТ), а продолжительность курса лечения практически не меняется. Радиобиологическим обоснованием применения ГФ явились различия в повреждающем воздействии ионизирующих излучений на опухоль и поздно-реагирующие нормальные ткани и в их отличиях восстанавливать сублетальные и потенциально летальные повреждения в опухолевой и поздно-реагирующей нормальной ткани.

Первые нерандомизированные клинические исследования по ГФ-облучению были опубликованы в начале 70-х годов. Использовался широкий диапазон суммарных доз на опухоль (от 60 Гр до 81,6 Гр). Дозы за фракцию обычно колебались от 1,1 до 1,2 Гр, подводились 2 раза в день с интервалами 4 ч и более. Отмечены обнадеживающие результаты лечения. Показатели 5-летнего loco-регионарного контроля (ЛРК) составили 40–83%.

В настоящее время имеется большое число рандомизированных исследований по ГФ-облучению. L. Pinto и соавт. [25] сообщили о результатах рандомизированного исследования, проведенного в Бразилии. В исследовании приняли участие 98 больных с плоскоклеточным раком ротоглотки III–IV стадий. Использовали РОД 1,1 Гр 2 раза в день, СОД – 70,4 Гр. Этот режим ГФ сравнивался со СЛТ. Общая выживаемость за 42 мес наблюдения составила 27% при ГФ-облучении и 8 % при СЛТ ($p=0,03$). Таким образом, авторы показали существенное преимущество ГФ-облучения. Частота локального контроля (ЛК) была в 3,5 раза выше в группе больных с ГФ-облучением. Острые лучевые реакции со стороны слизистой оболочки полости рта, ротоглотки и кожи при ГФ-облучении появлялись раньше, чем при СЛТ. Единственное позднее осложнение, о котором сообщалось авторами, был тризм, который имел одинаковую частоту в обеих группах.

Протокол EORTC 22791 считается одним из наиболее важных исследований, выполненных в онкорadiологии [6]. В это исследование вошли 356 пациентов, страдавших раком ротоглотки T2–3N0–1. Авторами проведен сравнительный анализ результатов лечения больных, получивших ЛТ в стандартном режиме (СОД 70 Гр за 35–40 фракций в течение 7–8 нед) и в режиме ГФ (СОД 80,5 Гр, в течение 7 нед, РОД 1,15 Гр 2 раза в день с 4–6-часовыми интервалами между фракциями). Анализ 5-летнего ЛРК, взятый в качестве основного показателя исследования, показал существенное преимущество ГФ. Так, 5-летний ЛРК у больных, получивших ГФ-облучение, составил 59%, а после СЛТ – 40%. Отмечено увеличение частоты поздних постлучевых повреждений III степени у пациентов, получивших ГФ-облучение по сравнению со СЛТ, с 14% до 27% соответственно. Однако различия были статистически недостоверны.

Таким образом, гиперфракционированное облучение способствует подведению дозы к опухоли на 15% больше, чем при стандартной терапии при одновременном улучшении результатов лечения.

В последние годы появились сообщения о новом перспективном режиме фракционирования, существенно сокращающем общее время лечения по сравнению со СЛТ. Цель УФ состоит в стремлении сократить репопуляцию опухолевых клеток в процессе лучевого лечения. Пациенты, наиболее подходящие для ускоренных режимов, – это больные с быстро растущими опухолями или высоким потенциалом рецидивирования.

В настоящее время используются четыре основные модификации УФ: короткие интенсивные непрерывные курсы, расщепленный режим фракционирования, сопут-

ствующее облучение и режим эскалации дозы (постепенное возрастание РОД).

Наиболее известное распространение получил режим УФ, разработанный в Vernon Hospital (Англия) и названный непрерывной ускоренной ЛТ (CHART), при котором РОД в 1,5 Гр подводились 3 раза в день (с 6-часовыми интервалами) на протяжении 12 дней до СОД 54 Гр. В последующем M. Saunders и соавт. [26] сообщили о результатах лечения 92 больных раком головы и шеи, включая 31 больного плоскоклеточным раком ротоглотки. Большинство пациентов имели распространенную форму процесса, соответствующую III и IV стадии. Трехлетняя частота ЛК составила 49% по сравнению с 36% в историческом контроле. У большинства больных отмечались тяжелые острые лучевые реакции. Последние стихали в среднем через 2,5 месяца от начала лечения. Частота поздних постлучевых повреждений после УФ-облучения была не выше, чем после стандартного фракционирования за исключением лучевого миелита, который диагностирован у 4 больных, получивших СОД на спинной мозг от 45 до 48 Гр.

Таким образом, применение интенсивного непрерывного ускоренного режима фракционирования не привело к улучшению показателей ЛРК по сравнению со СЛТ. Одновременно приходится признать увеличение частоты тяжелых острых лучевых реакций при этом виде облучения.

В 1985 г. С. Wang и соавт. [28] сообщили о результатах ускоренного курса ЛТ в расщепленном режиме у 321 больного раком головы и шеи с опухолями T1–2. В это исследование вошли также 74 пациента с плоскоклеточным раком ротоглотки. Результаты данного и последующих исследований представлены в табл. 1.

В РОНЦ им. Н.Н.Блохина разработана и внедрена в клиническую практику оригинальная методика УФ-облучения в расщепленном режиме фракционирования. Методика ЛТ заключалась в дроблении суточной дозы на 3 равные фракции по 1 Гр с межфракционным интервалом 4 ч, что позволило увеличить опухолевую дозу без перехода границы радиотолерантности нормальных тканей и увеличить показатели 5-летней общей выживаемости на 22,2% по сравнению со СЛТ.

Одним из возможных вариантов УФ является временное распределение дозы с одновременным изменением объема мишени. Впервые эта схема была применена в Раковом центре M.D. Anderson у 79 больных местнораспространенным раком ротоглотки. Лучшие результаты были получены в том случае, когда сопутствующее УФ-облучение проводилось в течение последних 2–2,5 недель основного курса лечения. В этой группе больных 2-летний ЛРК составлял 78%. Несмотря на то, что тяжелые острые лучевые реакции отмечались в этой группе больных чаще, чем при СЛТ, увеличения частоты поздних лучевых повреждений не отмечено [22].

В последующем эта схема была применена у 127 больных раком ротоглотки I–IV стадий. Четырехлетний ЛРК достигнут у 72 % больных [4]. Тяжелые острые лучевые

реакции отмечены у 7% больных и стихли через 6 нед после завершения ЛТ. Поздние лучевые повреждения наблюдались только у 5% пациентов (табл. 2.).

Имеются и другие сообщения по использованию сопутствующего УФ. А. Мак и соавт. [17] использовали эту схему лечения у 54 пациентов, страдающих раком корня языка T1–3 стадиями. Сопутствующее УФ заканчивалось на СОД 72 Гр, в среднем за 42 дня лечения. Стимулированию сопутствовало ежедневное облучение широким полем РОД 1,5 Гр. Пятилетний ЛРК составил 76%.

В 1992 г. появились три предварительных сообщения о лечении больных раком ротоглотки динамическими ускоренными режимами, в которых ежедневная доза на опухоль прогрессивно наращивалась в течение лечения [16].

У всех больных при проведении данного режима УФ отмечались тяжелые лучевые реакции, стихавшие к концу 14-й недели после окончания курса лечения. Учитывая небольшой срок наблюдения за больными, информация о характере поздних лучевых повреждений в этих исследованиях не сообщалась.

Следует отметить также, что проведенные исследования показывают, что для поздних лучевых повреждений интервал между фракциями является более важным фактором риска, чем суммарная доза.

По результатам рассмотренных клинических исследований можно сделать несколько важных заключений:

- гиперфракционированное и ускоренное облучение способствуют повышению терапевтических показателей у больных раком ротоглотки;
- ускоренные режимы фракционирования приводят к увеличению частоты и степени выраженности острых лучевых реакций;
- уменьшение риска возникновения тяжелых лучевых повреждений нормальных тканей достигается продолжительностью межфракционного интервала не менее 6 ч;
- гиперфракционированное и ускоренное облучение не увеличивает частоту и степень выраженности поздних лучевых повреждений при строгом соблюдении терапевтических параметров облучения.

Химиолучевая терапия

Недостаточная избирательность действия ионизирующего излучения по отношению к опухолевой ткани по-прежнему затрудняет подведение к опухоли доз, необходимых для полного излечения из-за превышения толерантности нормальных тканей. Именно это диктует целесообразность применения противоопухолевых препаратов в комбинации с ЛТ.

Таблица 1

Результаты лечения больных раком ротоглотки в зависимости от режима ЛТ

Авторы	Стадия	Число больных	СОД (Гр)	РОД (Гр)	Число фракций (межфракционный интервал)	Длительность курса лечения (дни)	Результаты лечения – ЛРК (лет)	Режим УФ	Поздние тяжелые лучевые осложнения
Wang C. et al., 1985	T1–2	321	64,0–67,2	1,6	2 (4 ч)	42	3	УФ– 68%	*
								СЛТ– 46%	
Wang H. et al., 1988	I–IV	140	64,0–67,2	1,6	2 (4 ч)	42	3	Bid-bid– 85%	*
			65	1,6 – 1 этап 1,8 – 2 этап	2 (4 ч) 1			Bid-qd –56%	
Bogaert V.D., 1986 EORTS group	I–IV	149	67,2–72	1,6	3 (3 ч)	42–49	3	УФ– 35%	20%
								СЛТ– 31%	11%
Horiot J.C., EORTS 22851	I–IV	512	70,0–72,0	1,6	3 (4 ч)	49	5	УФ– 59%	14%
								СЛТ– 46%	4%

* Нет разницы в частоте поздних лучевых повреждений между двумя режимами ЛТ.

Таблица 2

Результаты лечения больных раком ротоглотки в зависимости от режима ЛТ

Авторы	Стадия	Число больных	СОД (Гр)	РОД (Гр)	Число фракций (межфракционный интервал)	Длительность курса лечения (дни)	Результаты лечения – ЛРК	Поздние тяжелые лучевые осложнения
Ang. K. et al., 1992	I–IV	127	69,0–72,0	1,8+1,5	1–2 4–6 ч	42	72% (4 года)	5%
Johnson C. et al., 1992	I–IV	50	68,4–73,8	1,8+1,6	1–2 4–6 ч	42	62% (3 года)	*
		50	68,4–72,0	1,8	1	52	33% (3 года)	*

* Не отмечено различий в частоте поздних лучевых осложнений.

Лекарственные препараты воздействуют не только на опухоль и метастатически измененные регионарные лимфатические узлы, но и системно воздействуют на субклинические отдаленные метастазы. Смысл комбинации цитотоксических агентов и облучения сводится к повышению эффективности воздействия на опухолевую ткань по сравнению с химиотерапией (ХТ) или облучением, используемым в самостоятельном варианте.

Наиболее активными химиопрепаратами при лечении рака ротоглотки являются блеомицин, цисплатин, карбоплатин, метотрексат, адриамицин, винбластин и 5-фторурацил. Активность отдельных препаратов не превышает 27–40%, поэтому при лечении рака ротоглотки предпочтение отдается полихимиотерапии [3].

Значительный интерес вызывают исследования, направленные на поиск рационального сочетания режимов лучевой (ЛТ) и химиотерапии (ХТ). Известен опыт неоадьювантного применения цисплатина (100 мг/м²) и 5-фторурацила (1000 мг/м²/ 24–120-часовая инфузия) в сочетании с ЛТ при раке ротоглотки. Результаты исследований, проведенные в РОНЦ, показали увеличение 5-летней безрецидивной выживаемости у больных местнораспространенным раком ротоглотки до 30,8% по сравнению с 21,2% при проведении ЛТ.

Среди новых препаратов для лечения плоскоклеточного рака ротоглотки предложены виндезин и паклитаксел [1]. G. Calaris и соавт. [7] применили интересную пятикомпонентную индукционную ХТ цисплатином, блеомицином, винкристином, виндезином и 5-фторурацилом у 121 больного раком ротоглотки. Авторы сравнили результаты химиолучевого лечения с таковыми у 84 больных, получивших ЛТ в стандартном режиме фракционирования. Полная регрессия (ПР) опухоли у больных с индукционной ХТ отмечена у 80% больных, а с лучевой – у 41%. Общая 5-летняя выживаемость у больных, получивших индукционную ХТ, составила 24%, а при ЛТ – 19%. Общая 5-летняя выживаемость у больных с поражением регионарных лимфатических узлов N3 после индукционной ХТ и ЛТ составила 26% и 9% соответственно. По данным авторов, результаты лечения не зависели от локализации, гистологического строения опухоли и степени ее дифференцировки. Таким образом, использование индукционной ХТ позволило улучшить результаты лечения при местнораспространенном раке ротоглотки по сравнению со СЛТ.

Паклитаксел оказался эффективным препаратом для лечения больных плоскоклеточным раком ротоглотки

[12]. При использовании его в дозе 250 мг/м² в виде 24-часовой инфузии частота объективных эффектов составила 40% [10]. В рандомизированном исследовании А.А. Forastiere и соавт. [10] сравнили эффективность различных доз и режимов введения паклитаксела (250/24 + С-CSF против 135/24) в сочетании с цисплатином (75 мг/м²). Частота объективных эффектов практически не отличалась и составляла 34,5% и 34% соответственно, годовая выживаемость – около 30%. Очевидно, что комбинация двух препаратов не имеет преимуществ перед монотерапией паклитакселом и значительно уступает в эффективности стандартной комбинации цисплатина и 5-фторурацила, применяемой для лечения больных плоскоклеточным раком головы и шеи. Повышение дозы паклитаксела не приводит к улучшению результатов лечения.

Таким образом, данные литературы и исследования, проведенные в РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН, свидетельствуют о том, что сочетание лекарственной терапии и облучения позволяет улучшить результаты лечения больных местнораспространенным раком ротоглотки.

Нами проанализированы факторы, влияющие на выбор метода лечения. Важную роль в выборе метода лечения играют гистологическое строение опухоли и степень ее дифференцировки, степень поражения регионарных лимфатических узлов и их локализация, локализация опухоли в ротоглотке и форма ее роста, возраст больных и их статус по Карновскому.

Заключение

Анализ представленного материала дает основание считать, что в лечении опухолей ротоглотки наметились новые перспективные направления. К числу последних следует отнести совершенствование методик ЛТ с использованием новых схем фракционирования, а также последовательных модификаций объемов облучения. Перспективным направлением можно считать появление новых противоопухолевых препаратов, показавших свою эффективность при опухолях рассматриваемой локализации. Одновременно отмечен успех в разработке комплексных химиолучевых подходов к лечению. Использование всех перечисленных современных подходов к терапии рака ротоглотки дает основание надеяться на успех в лечении этого тяжелого заболевания. Работы в указанных направлениях продолжаются.

Литература

1. Горбунова В. А. Новые цитостатики в лечении злокачественных опухолей. – М., 1988. – С. 84.
2. Двойрин В.В., Аксель Е.М., Тратезников Н.Н. Заболеваемость и смертность от злокачественных новообразований населения России и некоторых других стран СНГ в 1993 г. – М.: ОНЦ РАМН, 1995. – С. 6.
3. Переводчикова Н.И. Противоопухолевая химиотерапия. – М., 1996. – С. 49–51.
4. Ang K.K., Peters U. Concomitant boost radiotherapy in the treatment of the head and neck cancer // Semin. Radiat. Oncol. – 1992. – №2. – P. 31.
5. Awwad H.K., Lotayef M., Shouman T. et al. Accelerated hyperfractionation (AHF) is superior to conventional fractionation (CF) in the postoperative irradiation of, locally advanced head & neck cancer (HNC): influence of proliferation // Radiother. oncol. – 2000. – Vol. 56 (suppl. 1). – Abstr.39.

6. Bernier J., Denekamp J., Rojas A. et al. ARCON. Accelerated radiotherapy with carbogen and nicotinamide in head and neck squamous cell carcinomas. The experience of the Cooperative Group of Radiotherapy of the European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) // *Radiother. oncol.* – 2000. – Vol. 55. – P. 111–119.
7. Calaris G., Reynaud-Bougnoux A., Garand G. et al. Oropharynx carcinoma: irradiation alone versus induction chemotherapy plus irradiation – 5 – year results // *Brit. J. Radiology.* – 1990. – Vol. 63 – P. 340–345.
8. De Luna G.C., Caravaca A., Martin A.M., Anaja A.S. Carcinoma adenoideo quistico orofaringio // *Rev. int. otorinolaringol.* – 1998. – Vol. 25, №1. – P. 35–37.
9. Dobrowsky W., Naude J. Influence of the hemoglobin on radiotherapy of the head and neck, retrospective analysis of three trials // *Radiother. oncol.* – 2000. – Vol. 56, (suppl. 1). – Abstr. 329.
10. Forastiere A.A., Urba S.G. Single agent paclitaxel and paclitaxel plus ifosfamide in the treatment of the head and neck cancer // *Semin.Oncol.* – 1995. – Vol. 22. – P.24–27.
11. Giralt J., Maldonado J., Sanz X. et al. Prognostic factors of simultaneous chemoradiotherapy and surgery in advanced cancer of the oral cavity and oropharynx // *Radiother. oncol.* – 2000. – Vol. 56 (suppl. 1). – Abstr. 586.
12. Hanauske A.R., Schilling T., Heinrich B. et al. Clinical phase II study of paclitaxel followed by cisplatin in patients with recurrent head and neck cancer (Meeting abstract) // *Cancer Res.* – 1996. – Vol. 37. – P. 1157.
13. Jaulerry C., Rodriguez J., Brunin F. et al. Results of radiation therapy in carcinoma of the base of the tongue // *Cancer.* – 1991. – Vol. 67. – P. 1532.
14. Johnson C., Schmidt-Urich R., Wazer D. Concomitant boost technique using accelerated superfractionated radiation therapy for advanced squamous cell carcinoma of the head and neck // *Cancer.* – 1992. – Vol. 27. – P. 49.
15. Kabat G.C., Chang C.J., Wynder E.L. The role of tobacco, alcohol use, and body mass index in oral and pharyngeal cancer // *Int. J. Epidemiol.* – 1994. – Vol. 23, № 6. – P. 1137–1144.
16. Maciejewski B., Zajust A., Pilccki B. et al. Escalated hyperfractionation and stimulation of acute mucosal reaction in radiotherapy for cancer of the oral cavity and oropharynx // *Semin. Radiat. Oncol.* – 1992. – № 2. – P. 54.
17. Mak A.C., Momson W.H., Garden A.S. et al. Base of tongue carcinoma: Treatment results using concomitant boost radiotherapy // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* – 1995. – Vol. 33. – P. 289.
18. Mak-Kregar S., Kraus R.B., Balm A.J. et al. Carcinoma of the soft palate and the posterior oropharyngeal wall // *Clin. Otolaryngol.* – 1994. – Vol. 19. – P. 22–27.
19. Mak-Kregar S., Hilgers F.J.M., Levendag P.C. et al. A nationwide study of the epidemiologist, treatment and survival of oropharyngeal carcinoma in the Netherlands // *Europ. Arch. Oto Rhino-Laryngology.* – 1995. – Vol. 252, №3. – P. 133–138.
20. Myojin M., Nishio M., Kawashima K. et al. Prognosis and organ preservation in oropharyngeal cancer treated with radiotherapy // *Nippon Igaku Hoshasen Zasshi.* – 1999. – Vol. 59, №14. – P. 877–883.
21. Oreggia F., Stefani E.D.E., Deneo-Pelligrini H. et al. Carcinoma of the tonsil: A retrospective analysis of prognostic factors // *Arch. Otolaryngol.* – 1983. – №10. – P.305–309.
22. Ozsabin M., Zoubair A., Franzetti-Pellanda A. et al. A prospective study of modified DAHANCA-type accelerated post-operative RT with concomitant boost in patients with squamous-cell carcinoma of the head and neck // *Radiother. oncol.* – 2000. – Vol. 56 (suppl. 1). – Abstr. 578.
23. Parsons J.T., Mendenbal W.M., Stringer S.P. et al. Twice a day radiotherapy for squamous cell carcinoma of the head and neck: The University of Florida experience // *Head Neck.* – 1993. – Vol. 15. – P. 87–96.
24. Perez C.A. Tonsillar fosse and faucial arch // *Principal and practical of radiation oncology, third edition* / Ed. by C.A.Perez and I.W.Brady. – Philadelphia: Lippincott-Raven, 1997. – P. 1003–1046.
25. Pinto L.H., Canary P.C., Araujo C.M. et al. // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* – 1991. – Vol. 21. – P. 557–562.
26. Saunders M.I., Dische S., Grosch E.J. et al. Experience with CHART // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* – 1991. – Vol. 21. – P. 871.
27. Simpson J.R., Marks J.E. Base of tongue // *Principal and practical of radiation oncology, third edition* / Ed. by C.A.Perez and I.W.Brady. – Philadelphia: Lippincott-Raven, 1997. – P. 1033–1046.
28. Wang C.C., Blitzer P.H., Suit H.D. Twice-a-day radiation therapy for cancer of the head and neck // *Cancer.* – 1985. – Vol. 55. – P. 2100.
29. Wang H.M., Wang C.H., Chen J.S. et al. Cisplatin and 5-fluorouracil as neoadjuvant chemotherapy: Predicting response in head and neck squamous cell cancer // *J. Formosan Med. Association.* – 1995. – Vol. 94, №3. – P. 87–94.
30. Winn D.M., Blot W.J., McLaughlin J.K. et al. Mouthwash use and oral conditions in the risk of oral and pharyngeal cancer // *Cancer Res.* – 1991. – Vol. 51, № 11. – P. 3044–3047.

Поступила в редакцию 16.02.2003 г.