

DOI: 10.17650/2222-1468-2021-11-1-24-33



Принципы лучевой терапии рака гортани

С.Б. Алиева¹, Р.И. Азизян¹, А.М. Мудунов², И.А. Задеренко¹, Н.А. Дайхес⁴, В.З. Доброхотова^{1,5},
Е.Н. Новожилова³, С.С. Решульский⁴, Т.Н. Борисова¹, В.В. Виноградов⁴

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России; Россия, 115478 Москва, Каширское шоссе, 24;

²Клинический госпиталь «Лапино»; Россия, 143081 Московская обл., Одинцовский р-н, д. Лапино, 1-е Успенское шоссе, 111;

³ГБУЗ «Московская городская онкологическая больница №62 Департамента здравоохранения г. Москвы»; Россия, 143423 Московская область, Красногорский р-н, п/о Степановское, пос. Истра, 27;

⁴ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр оториноларингологии Федерального медико-биологического агентства»; Россия, 123182 Москва, Волоколамское шоссе, 30, корп. 2;

⁵ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава России; Россия, 119991 Москва, ул. Большая Пироговская, 2, стр. 4

Контакты: Севил Багатуровна Алиева drsevil@mail.ru

Лучевая терапия широко применяется как один из основных методов специфического лечения рака гортани. В настоящее время радиотерапевтическая техника для лечения больных раком головы и шеи представлена в основном линейными ускорителями электронов, способными создать индивидуальные, сложные конфигурации объемов облучения. В статье описаны новые технологии лучевой терапии заболевания на ранних и местно-распространенных стадиях, принципы органосохраняющего лечения при опухолях гортани, показания к пред- и послеоперационному облучению, методы профилактики посттерапевтических осложнений.

Ключевые слова: рак гортани, лучевая терапия, органосохраняющее лечение

Для цитирования: Алиева С.Б., Азизян Р.И., Мудунов А.М. и др. Принципы лучевой терапии рака гортани. Опухоли головы и шеи 2021;11(1):24–33.

Principles of radiotherapy for laryngeal cancer

S.B. Alieva¹, R.I. Azizyan¹, A.M. Mudunov², I.A. Zaderenko¹, N.A. Daykhes⁴, V.Z. Dobrokhotova^{1,5}, E.N. Novozhilova³,
S.S. Reshulskiy⁴, T.N. Borisova¹, V.V. Vinogradov⁴

¹N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia; 24 Kashirskoe Hwy, Moscow 115478, Russia;

²Lapino Clinical Hospital, 111 1st Uspenskoe Hwy, Lapino Village, Odintsovsky Dst., Moscow Region 143081, Russia;

³Moscow Cancer Hospital No. 62, Moscow Healthcare Department; 27, Istra Village, Stepanovskoe, Krasnogorskiy Dst., Moscow Region 143423, Russia;

⁴National Medical Research Center for Otorhinolaryngology, Federal Medico-Biological Agency of Russia; Bld. 2, 30 Volokolamskoe Hwy, 123182, Moscow, Russia;

⁵I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia; Bld. 4, 2 Bolshaya Pirogovskaya St., Moscow 119991, Russia

Contacts: Sevil Bagaturovna Alieva drsevil@mail.ru

Radiation therapy as one of the main specific method of treatment is widely used to treat patients with laryngeal cancer. Currently, the main radiotherapy technique for the treatment of patients with head and neck cancer is linear electron accelerators that can provide individual, complex configurations of radiation volumes. The article presents new modern technologies of radiation therapy in the early and locally-advanced stages of the disease, principles of organ-preservation treatment in laryngeal tumors, indications for pre-and postoperative radiation, methods of prevention of post-therapeutic complications.

Key words: laryngeal cancer, radiation therapy, organ-preservation therapy

For citation: Alieva S.B., Azizyan R.I., Mudunov A.M. et al. Principles of radiotherapy for laryngeal cancer. Opukholi golovy i shei = Head and Neck Tumors 2021;11(1):24–33. (In Russ.).

Введение

Лучевая терапия — один из основных методов специфического лечения больных раком гортани. Высокая ее эффективность при ранних стадиях заболевания обеспечивает полную реабилитацию пациентов и возврат их к активной трудовой деятельности [1–3]. Как самостоятельный метод лучевая терапия впервые была применена в 1922 г., когда на Международном конгрессе оториноларингологов в Париже прозвучал доклад об успешном излечении 6 больных раком гортани. С тех пор началось целенаправленное изучение возможностей лучевой терапии. На ранних стадиях опухолевого процесса она может применяться самостоятельно, при местно-распространенных опухолях — в комбинации с хирургическим лечением и/или лекарственной терапией, улучшая локорегионарный и системный эффект и, соответственно, повышая общую выживаемость больных. Существует множество методов и вариантов дистанционной, внутриволостной и интерстициальной лучевой терапии. Выбор одного из них базируется на учете ряда факторов: формы и расположения опухоли, технических возможностей конкретного учреждения и принятых в нем протоколов. Лучевая терапия сегодня предоставляет большие технические и методические возможности для оказания эффективной помощи больным на всех этапах развития опухолевого процесса. Большинство онкологических учреждений на территории России располагают возможностью проведения конформной лучевой терапии, которая считается идеальным вариантом лечения опухолей головы и шеи.

Конформная лучевая терапия

В настоящее время радиотерапевтическая техника для лечения больных раком головы и шеи представлена в основном линейными ускорителями электронов, способными создавать индивидуальные, сложные конфигурации объемов облучения. Внедрение в клиническую практику современной компьютерной технологии трехмерного планирования облучения, новых способов предлучевой топометрической подготовки и контроля эффективности открывает широкие возможности для улучшения результатов лечения (рис. 1). Конформное облучение с трехмерным планированием позволяет сделать оптимальным соотношение дозы радиации, подводимой к опухоли, и дозы, подводимой к окружающим нормальным тканям. Такое качество топометрической подготовки и выбор условий облучения с концентрацией максимума дозы на уровне опухоли при минимальном повреждении граничащих с ней органов и тканей определяет эффективность современной лучевой терапии [4, 5].

На 1-м этапе с использованием современных топометрических методов уточняют первоначальный объем опухоли в трехмерном изображении. Предлучевая то-



Рис. 1. Современный линейный ускоритель

Fig. 1. Modern linear accelerator



Рис. 2. Укладка и фиксация пациента во время сеанса лучевой терапии

Fig. 2. Placement of a patient during radiotherapy session

пометрическая подготовка начинается с исследования на симуляторе компьютерной томографии в наиболее удобном, легко воспроизводимом положении, идентичном таковому при сеансе лучевой терапии (рис. 2). Оптимальная иммобилизация пациента осуществляется с помощью подголовника и термопластической маски, которая должна плотно прилегать к коже пациента.

В соответствии с рекомендациями, приведенными в докладах № 50 и 62 Международной комиссии по радиационным единицам и измерениям (International Commission on Radiation Units and Measurement), определяют макрообъем опухоли (gross tumor volume, GTV), который состоит из 2 частей: GTV первичной опухоли (GTVp) и GTV лимфатических узлов (GTVn). После этого определяют клинический объем облучаемых тканей (clinical target volume, CTV), который включает зону исходной локализации первичной опухоли, зону предполагаемого регионарного субклинического распространения опухоли на расстоянии 0,5–2,0 см от макрограницы опухоли и метастатически измененных лимфатических узлов в регионарных областях [5, 6].

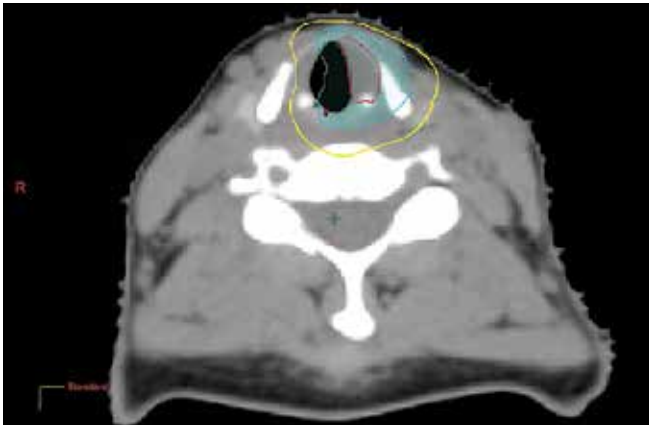


Рис. 3. Контуры объемов облучения. GTVp — первичная опухоль (красный контур); CTV — клинический объем высокого риска (голубой контур); PTV — планируемый объем (желтый контур)

Fig. 3. Contours of radiation volumes. GTVp — gross primary tumor volume (red contour); CTV — clinical target volume (blue contour); PTV — planning target volume (yellow contour)

Одновременно определяют планируемый объем облучаемых тканей (planning target volume, PTV), в который входит GTV и CTV с небольшим запасом тканей, граница которых проходит на расстоянии 0,3–0,5 см от границ радиационного поля с учетом погрешностей, возникающих при повторных укладках больного вследствие нарастания отека мягких тканей, снижения массы тела [7] (рис. 3).

План лучевой терапии оценивается по 2 основным параметрам: равномерности подведения к опухоли дозы облучения и дозой нагрузки на окружающие органы и ткани с учетом их толерантности к облучению. Основное преимущество конформного облучения — создание достаточно высокой дозы радиации в патологически измененных тканях с максимально возможным снижением ее в окружающих нормальных тканях.

Алгоритм лечения больных ранним раком гортани стадий T1, T2

Основная цель терапии рака гортани на ранних стадиях — излечение пациента с наилучшими функциональными результатами и наименьшим риском серьезных осложнений. О ранних стадиях говорят, если вероятность излечения с сохранением гортани высока. Сегодня наиболее эффективными методами лечения рака гортани на ранних стадиях считаются лучевая терапия как самостоятельный вариант и операция. При раке гортани I стадии 5-летняя выживаемость после лучевой терапии как самостоятельного варианта (с учетом больных, которым по поводу рецидива было выполнено «спасительное» хирургическое вмешательство) варьирует от 85 до 95 %, при II стадии — от 65 до 90 % [8]. В последнее десятилетие на смену классическим открытым доступам пришли новые техники, такие как трансоральная лазерная резекция и транс-

оральная лазерная микрохирургия, позволяющие выполнять достаточно большие радикальные оперативные вмешательства с удовлетворительным функциональным и косметическим результатом и не ухудшающие при этом отдаленные результаты лечения. Отбирая пациентов для хирургического вмешательства, врач должен быть уверен в возможности радикального оперативного вмешательства, так как это является одним из основных факторов, определяющих отдаленные результаты лечения [9]. При близко расположенных (<1 мм) отрицательных или при положительных краях резекции больному проводится повторная резекция гортани. Если удалось радикально удалить опухоль, то дополнительное послеоперационное облучение гортани после трансоральной лазерной резекции и трансорального лазерного микрохирургического вмешательства с рубцовыми изменениями в тканях не только не повышает эффективность лечения, но и наоборот, сопряжено с риском увеличения числа осложнений, в первую очередь постлучевых отеков и перихондритов, препятствующих своевременной реабилитации пациентов и распознаванию рецидивов опухоли.

Лучевая терапия часто рассматривается как наиболее предпочтительный метод, так как функциональные результаты, в частности качество голоса, оказываются статистически значимо лучшими, чем результаты хирургического лечения [10–11]. В рандомизированном исследовании было продемонстрировано, что по сравнению с трансоральной лазерной резекцией у пациентов, прошедших лучевую терапию, наблюдалась меньшая осиплость голоса, чем после хирургических вмешательств. Различий в локальном контроле, отдаленных результатах лечения и частоте сохранения гортани выявлено не было [12].

Алгоритм лечения больных местно-распространенным раком гортани

У больных с местно-распространенной стадией заболевания (III–IV) основным методом лечения признан комбинированный, заключающийся в использовании в различной последовательности лучевого и хирургического методов [13]. Традиционно на 1-м этапе выполняют ларингэктомию с шейной лимфодиссекцией (при метастазах в лимфатических узлах шеи). При наличии неблагоприятных прогностических факторов проводят послеоперационную лучевую терапию в сроки от 2 до 6 нед после хирургического вмешательства.

Комбинированное лечение рака гортани в последние годы претерпело определенные изменения. Стремление сохранить гортань со всеми ее функциями после радикального лечения стало причиной разработки варианта условно комбинированного лечения с индукционной химиотерапией на 1-м этапе. У больных с местно-распространенным раком гортани на 1-м

этапе проводят 2–3 курса индукционной лекарственной терапии. Если в процессе лечения выявляется высокая чувствительность опухоли к химиотерапии, которую отражает полный или частичный регресс первичного очага, то облучение осуществляют по радикальной программе. При уменьшении объема опухоли менее чем на 50 % пациента направляют на хирургическое лечение [14]. При небольших опухолях в стадии T3 без признаков поражения шейных лимфатических узлов в качестве органосохраняющего лечения используется одновременная химиолучевая терапия. В большом рандомизированном исследовании (RTOG 91–11) с участием 548 пациентов оценена эффективность 3 вариантов лечения пациентов раком гортани: индукционной, одновременной химиолучевой терапии и лучевой терапии как самостоятельного варианта [15]. Несомненное преимущество в плане сохранения гортани было отмечено в группе одновременной химиолучевой терапии, в которой сохранить орган удалось у 84 % пациентов (в группах индукционной химиолучевой терапии и лучевой терапии как самостоятельного варианта — у 72 и 67 % соответственно). Но 5-летняя выживаемость была одинаковой во всех группах — 55, 54 и 56 %. Эти выводы были подтверждены в ряде нерандомизированных исследований, в которых было показано, что химиолучевое лечение является эффективной стратегией сохранения гортани у определенной когорты больных и не ухудшает отдаленные результаты лечения.

Опухоли складочного отдела гортани: дозы, объемы облучения, фракционирование

Опухоли складочного отдела составляют около 20–30 % всех случаев рака гортани, характеризуются благоприятным прогнозом, ранней диагностикой (вследствие появления таких симптомов, как осиплость голоса, затруднение дыхания, афония), редким регионарным метастазированием (5–12 %), медленным ростом.

Лучевая терапия как самостоятельный вариант при раке складочного отдела гортани применяется только на I и II стадиях (T1–2N0M0), через 5 лет после лечения признаки опухоли отсутствуют у 70–80 % пациентов. При облучении опухоли T1–2 в CTV включают зону первичного поражения и субклинического распространения опухоли, простирающуюся на 0,5 мм от макрограницы опухоли. Профилактическое облучение регионарных шейных лимфатических узлов не проводится [16] (рис. 4).

При лучевой терапии рака гортани применяют методику классического фракционирования дозы: разовая очаговая доза (РОД) Гр/сут 5 раз в неделю в течение 6–7 нед до достижения суммарной очаговой дозы (СОД) 70 Гр (35 фракций).

Только при опухолях Tis–T2a возможно повышение РОД до 2,6 Гр с доведением СОД до 65,25 Гр, что суще-

ственно сокращает общее время лечения и улучшает показатели локального контроля без усиления токсичности при обязательном использовании режима 3D-конформной лучевой терапии или лучевой терапии с модуляцией интенсивности. Выбор такого режима облучения основан на результатах рандомизированного исследования Н. Yamazaki и соавт., опубликованного в 2006 г. У больных раком гортани T1N0M0 проведена лучевая терапия как самостоятельный вариант лечения, РОД составила 2 или 2,25 Гр. Отдаленные результаты лечения были лучше в группе больных, получавших дозу 2,25 Гр, частота 5-летнего локального контроля достигла в этой группе 92 % (в группе клас-

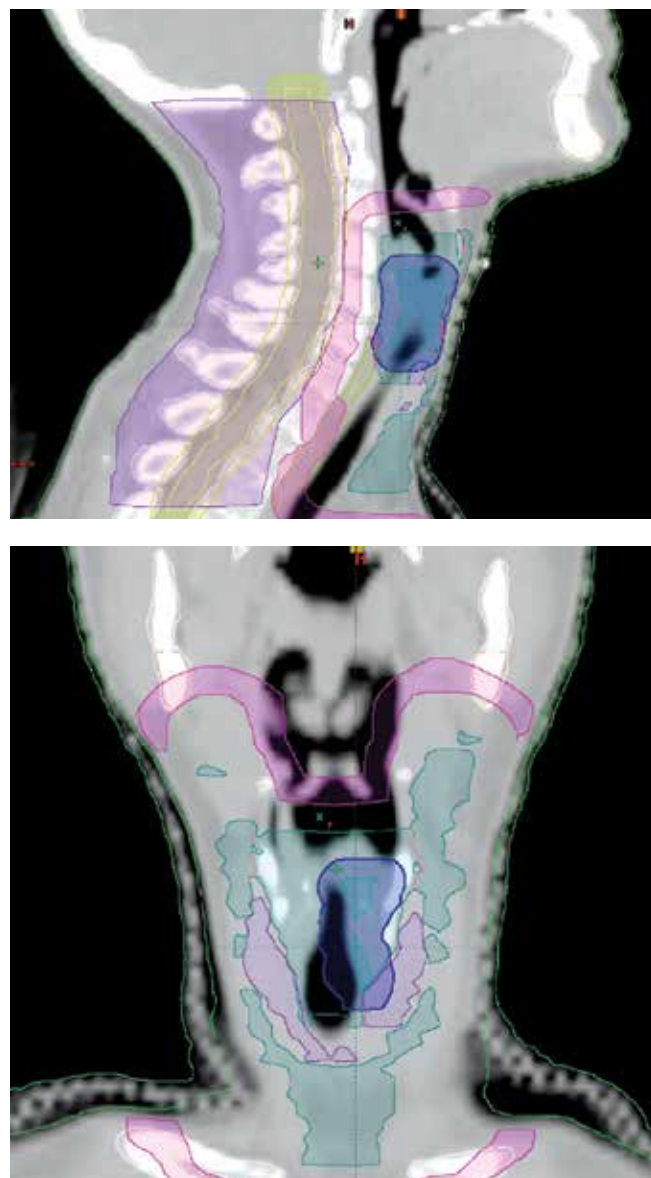


Рис. 4. Объем облучения при ранних стадиях рака складочного отдела гортани

Fig. 4. Radiation volume for early glottic carcinoma

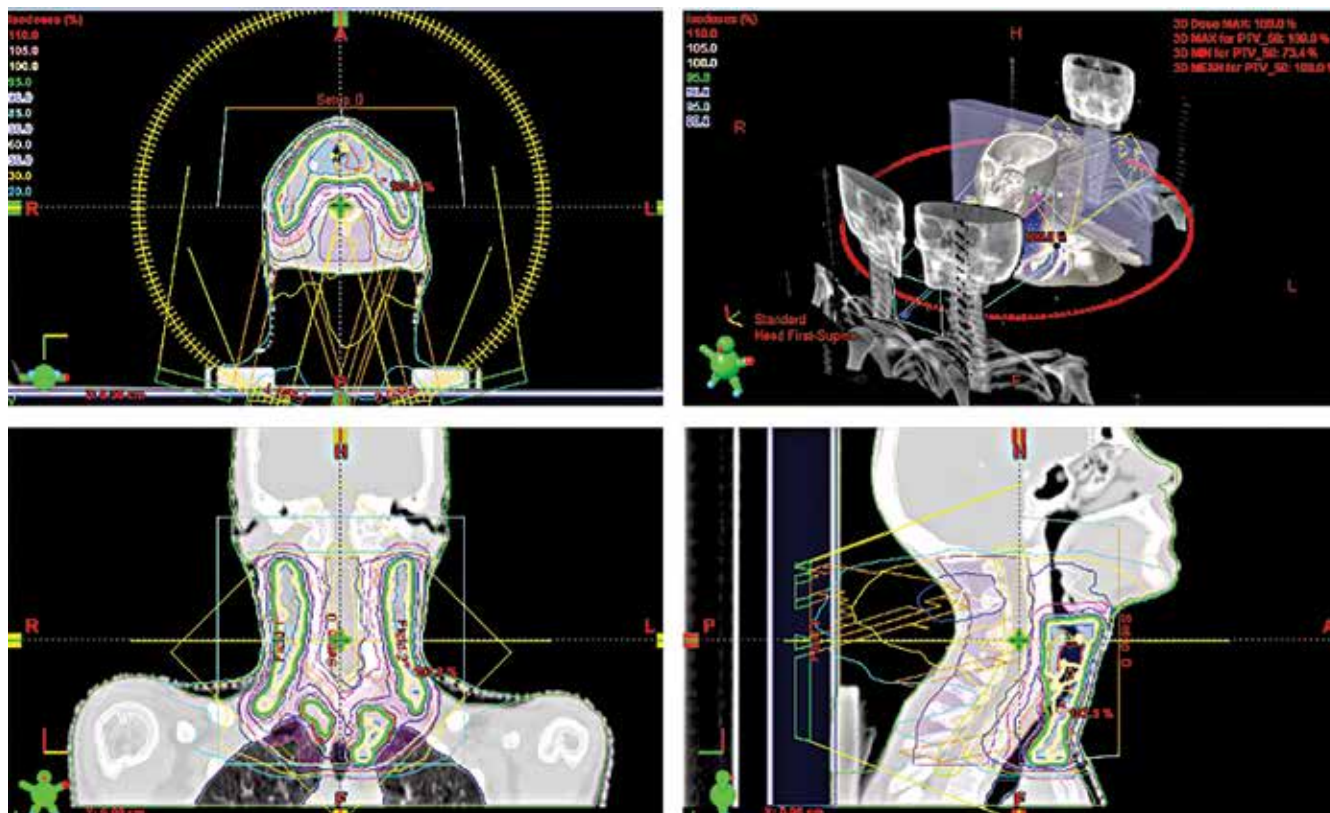


Рис. 5. Изодозное распределение при лучевой терапии местно-распространенного рака гортани с модуляцией интенсивности

Fig. 5. Isodose distribution during intensity modulated radiotherapy for locally advanced laryngeal cancer

сического фракционирования — 77 %). Увеличение РОД не усилило раннюю и позднюю посттерапевтическую токсичность [16].

При лучевой терапии опухолей складочного отдела гортани Т3, Т4 в СТВ включают зону первичного поражения, зону субклинического распространения опухоли и зоны регионарных лимфатических узлов II–IV уровней. У пациентов с местно-распространенными опухолями и наличием регионарных метастазов применение конформного облучения с модуляцией интенсивности позволяет подводить интегрированные дозы к различным объемам облучения без превышения толерантных доз облучения нормальных тканей при близком расположении опухоли к критическим структурам. Лучевая терапия с модуляцией интенсивности позволяет снизить дозу облучения слюнных желез и включить в единый объем облучения нижние шейные лимфатические узлы при переходе опухоли на подвязочное пространство (рис. 5) [17, 18].

Лечение проводится по методике классического фракционирования: по 2 Гр/сут 5 раз в неделю. Первичную опухоль и зоны регионарного метастазирования облучают до достижения СОД 50–56 Гр с последующим уменьшением полей и локальным облучением остаточной опухоли и метастатических узлов до достижения СОД 66–70 Гр [19].

Опухоли надскладочного отдела гортани: дозы, объемы облучения, фракционирование

Злокачественные новообразования гортани наиболее часто встречаются в надскладочном отделе (в 50–75 % случаев). Эти опухоли характеризуются длительным бессимптомным течением, быстрым ростом и высокой степенью метастазирования (40–60 %). Пациентам с ранними стадиями рака гортани надскладочного отдела назначают лучевую терапию как самостоятельный вариант или надскладочную ларингэктомию с адъювантным облучением или без него. При небольших первичных опухолях и больших метастатических узлах на шее чаще всего проводится комбинированное лечение с химиолучевой терапией на 1-м этапе и последующим хирургическим вмешательством по поводу остаточных метастатических лимфатических узлов на шее.

При проведении лучевой терапии опухолей надскладочного отдела гортани в СТВ включают зону первичного поражения, зону субклинического распространения и зоны регионарных лимфатических узлов II, III уровней с обеих сторон при опухолях в стадии Т1–2, II, III и IV уровней — при Т3–4. Лечение начинают с использования боковых фигурных полей с одновременным облучением зон регионарного метастазирования, с поэтапным уменьшением объема облучаемых

тканей после достижения СОД 46–50 Гр и последующим локальным облучением остаточной первичной опухоли и метастатических лимфатических узлов до достижения СОД 66–70 Гр [20, 21].

Опухоли подскладочного отдела гортани: дозы, объемы облучения, фракционирование

Опухоли подскладочного отдела гортани встречаются сравнительно редко — в 8–10 % случаев. Большинство пациентов при первичном обращении имеют уже местно-распространенный процесс. Для опухолей характерен инфильтративный характер роста с подслизистым распространением вниз (к трахее), вверх (к голосовым складкам и надскладочному отделу гортани), вперед (на противоположную сторону шеи). Опухоль в основном располагается в мягких тканях шеи, устойчива к ионизирующему излучению, метастазирует преимущественно в предларингеальные и претрахеальные лимфатические узлы. Возможно распространение на первые кольца трахеи. Предпочтение отдают комбинированному методу лечения — ларингэктомии с последующей лучевой терапией. При проведении лучевой терапии как самостоятельного варианта или в сочетании с химиотерапией в СТВ включают первичную опухоль среднего и нижнего отдела гортани и зоны регионарного метастазирования. СОД достигает 70 Гр. Облучение проводится ежедневно в РОД 2,0–2,5 Гр в течение 6–7 нед до достижения СОД 70 Гр.

Предоперационная лучевая терапия

Предоперационная лучевая терапия сравнительно редко применяется при опухолях гортани. Хирурги обычно предпочитают оперировать на необлученных тканях, когда имеется возможность оценки края операционной раны по замороженным тканевым срезам. Однако в некоторых случаях пациенты с неоперабельными, быстро растущими опухолями или пациенты, перенесшие экстренную трахеостомию, подвергаются предоперационной лучевой терапии. Также предоперационное облучение проводится при небольших первичных опухолях, хорошо поддающихся лучевой терапии, и больших метастатических лимфатических узлах на шее. В этих случаях обычно проводится самостоятельная химиолучевая терапия (облучение первичной опухоли) и предоперационное облучение регионарных зон с последующей операцией на шее. Данная тактика лечения особенно эффективна при наличии больших узлов на уровне нижней трети шеи и при необходимости отказа от использования высоких доз (70 Гр) для облучения зоны плечевого сплетения.

У большинства пациентов доза предоперационного облучения ограничивается необходимостью обработки зон субклинического распространения опухоли: СОД 46–50 Гр (23–25 фракций) достигается за 4–5 нед. При очень запущенных опухолях и необходимости

увеличения СОД до 60 Гр операцию обычно выполняют спустя 6–8 нед после окончания лучевой терапии, особенно при наличии довольно больших остаточных опухолевых узлов [22].

Послеоперационная лучевая терапия

Ларингэктомия — 1-й этап лечения местно-распространенного рака гортани. Общими показаниями к послеоперационной лучевой терапии считают наличие опухолевых клеток по краю операционного разреза, инфильтрацию мягких тканей шеи, экстракапсулярное распространение опухоли, инвазию в щитовидный хрящ, метастазы в лимфатических узлах шеи, переход на подвязочный отдел. В зону интенсивного облучения включают весь объем послеоперационного ложа опухоли и регионарные зоны.

При использовании общепринятых вариантов лучевой терапии в случае отрицательных краев резекции СОД 50 Гр подводится за 25 фракций, при положительных краях резекции, наличии метастатических лимфатических узлов шеи радиационные поля после достижения СОД 50 Гр уменьшают и более интенсивно облучают ложе опухоли и регионарные зоны с высоким риском рецидива опухоли, такие как зоны с экстракапсулярным распространением опухоли и края операционной раны с микрораспространением клеток опухоли. Эти зоны облучают до достижения СОД 66–70 Гр за 33–35 фракций. При переходе опухоли на подскладочный отдел добавляют бустерное облучение электронами области ларингостомы в дозе не более 10 Гр. Лучевую терапию следует начинать после заживления раны, обычно спустя 3–4 нед после операции. Предлучевую разметку полей облучения целесообразно проводить в первые 3–4 нед после операции.

Клинический опыт свидетельствует о том, что завершение комбинированного лечения в течение первых 11 нед обычно приводит к улучшению локорегионарного контроля и повышению выживаемости пациентов в сравнении с результатами лечения длительностью 13 нед [23–25].

Органосохраняющее лечение

Ведущим методом лечения местно-распространенного рака гортани на сегодняшний день остается комбинированный: выполняют ларингэктомию с пред- или послеоперационной лучевой терапией. Этот вариант лечения позволяет увеличить 5-летнюю выживаемость до 50–70 %. Возможности лучевой терапии и операции как самостоятельных вариантов лечения скромнее: 5 лет живут около 40–60 % пациентов. Основным камнем преткновения для большинства онкологов ведущих клиник мира продолжает оставаться выбор тактики лечения больных раком гортани в стадии T3N0–2M0 в связи с одинаковой, казалось бы, эффективностью различных методов. За последнее десятилетие

результаты проспективных рандомизированных исследований изменили стандарт лечения местно-распространенного рака гортани. При поражении надскладочного отдела гортани наиболее эффективной тактикой лечения признана химиолучевая терапия. Подскладочная локализация опухоли подразумевает выполнение ларингэктомии с послеоперационной лучевой терапией или без нее. Однако ларингэктомия влечет значительные функциональные, социальные и психологические последствия. В последние десятилетия комбинированное лечение, считавшееся ранее «золотым стандартом» для местно-распространенного рака гортани, все чаще заменяется органосохраняющими видами консервативного лечения. Но одновременно с этим сдвигом в стратегии лечения появились сообщения о снижении общей выживаемости при местно-распространенном раке гортани.

Ключевой среди исследований консервативного лечения рака гортани считалась работа, опубликованная в 1991 г. Министерством по делам ветеранов (Department of Veterans Affairs). Ее результаты впервые доказали возможность сохранения гортани у 64 % больных местно-распространенным раком гортани (T3–T4), прошедших консервативное лечение (индукционную химиолучевую терапию), при отсутствии ухудшения общей выживаемости в сравнении с группой пациентов, которые прошли стандартное комбинированное лечение [13]. В то же время в этом исследовании были представлены данные о снижении общей выживаемости больных раком гортани с распространенностью T3N0 после консервативного лечения (по сравнению с группой хирургического лечения) в связи с более высокой смертностью от причин, не связанных с основным заболеванием.

Дальнейшее изучение возможностей консервативных методов лечения привело к появлению более эффективного режима — одновременной химиолучевой терапии. Так, в рандомизированном исследовании A.A. Forastiere и соавт., опубликованном в 2003 г., были представлены результаты лечения больных раком гортани T3–T4, прошедших индукционную химиолучевую терапию, одновременную химиолучевую терапию и лучевую терапию в самостоятельном варианте. Несмотря на то что не было выявлено статистически значимых различий в общей выживаемости между группами, более высокие показатели локорегионарного контроля при сохранении гортани наблюдались в группе одновременной химиолучевой терапии [14]. В недавно опубликованном дополнении к этому исследованию были приведены результаты 10-летнего наблюдения и отмечена еще более выраженная тенденция к ухудшению выживаемости после одновременной химиолучевой терапии за счет смертности от сопутствующих заболеваний, возможно, связанной с токсичностью лечения [25].

В 2006 г. Н.Т. Hoffman и соавт., анализируя Национальную базу данных больных раком, обнаружили, что из всех видов онкологических заболеваний в Соединенных Штатах рак гортани оказался единственным, при котором было отмечено снижение выживаемости. При анализе материалов было установлено, что на фоне улучшения показателей выживаемости при ранних стадиях рака гортани продолжительность жизни пациентов с запущенными стадиями продолжает снижаться [26]. В 2012 г. P.T. Dziegielewski и соавт. изучили результаты лечения больных раком гортани в стадии T3 и T4a за 10 лет (1998–2008). Общая и безрецидивная выживаемость были лучше после комбинированного лечения (тотальной ларингэктомии в сочетании с лучевой терапией), чем после органосохраняющего лечения. При раке гортани в стадии T3 после комбинированного лечения 5-летняя выживаемость составила 70 %, после лучевой терапии — 18 %, после химиолучевого лечения — 52 %. При T4a она оказалась равной соответственно 49, 5 и 16 % [27]. В 2014 г. U.C. Megwalu и A.G. Sikora сделали аналогичные выводы об общей выживаемости, используя базу данных SEER. Они анализировали данные 5394 больных раком гортани III и IV стадии, пролеченных с 1992 по 2009 г. После хирургического лечения 2- и 5-летняя опухоль-специфичная выживаемость составила 70 и 64 %, после органосохраняющего лечения — 55 и 51 %. Эти же данные подтвердились при многофакторном анализе с учетом стадии, возраста, пола и семейного положения [28].

Все вышеперечисленное привело к тому, что за последние 15 лет возросла потребность в пересмотре тактики лечения местно-распространенного рака гортани. Со времени публикации Министерства по делам ветеранов накопились данные об ухудшении выживаемости, и это вызвало споры о том, можно ли применять выводы данного исследования ко всем стадиям местно-распространенного рака гортани. Популяционные исследования показали, что стратегия лечения должна быть выбрана с учетом особенностей конкретного пациента и что стадия T является лучшим прогностическим фактором выживаемости, чем стадия в целом. На основании исследований был сделан вывод о том, что ларингэктомия позволит улучшить показатели выживаемости и функциональные результаты лечения большинства пациентов со стадией T4a в сравнении с органосохраняющими методами лечения. Тем не менее продолжают споры о том, для каких опухолей в стадии T3 оптимальна химиолучевая терапия.

В Национальном медицинском исследовательском центре онкологии им. Н.Н. Блохина были проанализированы результаты лечения 158 больных раком гортани в стадии T3N0M0. Были изучены возможности 4 вариантов специфического лечения — хирургического, лучевого, комбинированного и химиолучевого. После химиолучевого лечения с использованием цисплатина,

5-фторурацила, блеомицина в сочетании с облучением в дозе 65–70 Гр 5-летняя выживаемость составила 87 %, после хирургического лечения — 69,7 %, после комбинированного и лучевого — 66,2 и 45,9 % соответственно. Химиолучевое лечение оказалось неэффективным в 22,4 % случаев, хирургическое — в 28,9 %, комбинированное и лучевое — в 31,5 и 41,7 % соответственно. Органосохраняющие оперативные вмешательства без использования других методов лечения выполнены у 30,3 % больных, в комбинации с другими методами — у 58 %. Таким образом, предпочтительным методом лечения больных раком гортани в стадии T3N0M0 оказалось химиолучевое лечение. Тем не менее надо помнить, что такие высокие показатели выживаемости были в группе больных с благоприятным прогнозом. Пациенты с плохим прогнозом нуждались в хирургическом лечении в связи со стенозом гортани либо неэффективностью консервативной терапии [29].

Таким образом, у больных раком гортани III стадии с благоприятным прогнозом в качестве альтернативы тотальной ларингэктомии возможно проведение химиолучевого лечения со «спасительным» хирургическим вмешательством в случае неудачи лечения [30].

Согласно клиническим рекомендациям по лечению опухолей гортани Ассоциации онкологов России и Российского общества специалистов по опухолям головы и шеи (2020) определены следующие стандарты лечения местно-распространенных опухолей гортани в стадии T3N0–1M0:

1. Одновременная химиолучевая терапия (с использованием цисплатина) как самостоятельный вариант.
2. Ларингэктомия с операцией на регионарных путях лимфооттока или без нее в комбинации с лучевой или химиолучевой терапией или без нее.
3. Индукционная полихимиотерапия (5-фторурацил, цисплатин и таксотер) в комбинации с лучевой терапией [31].

У пациентов с высоким риском или с противопоказаниями к назначению цисплатина, такими как почечная и сердечно-сосудистая недостаточность, нарушение слуха, нейропатия, плохое соматическое состояние, пожилой возраст, рефрактерность к терапии препаратами платины, облучение проводится на фоне введения цетуксимаба в дозе 400 мг/м² за 1 нед до начала облучения и далее каждую неделю по 250 мг/м² в течение всего курса лучевой терапии [32].

Таким образом, химиолучевая терапия представляется перспективным методом лечения больных местно-распространенным плоскоклеточным раком гортани. Предпочтительным вариантом является одновременная химиолучевая терапия с использованием цисплатина. Роль индукционной химиотерапии с использованием трехкомпонентной схемы остается спорной, хотя она входила в протоколы органосохраняющего лечения рака гортани, но ни одно из исследований не проде-

монстрировало улучшения выживаемости по сравнению с одновременной химиолучевой терапией. При сочетании лучевой терапии с применением цетуксимаба общая выживаемость выше, чем при лучевой терапии как самостоятельном варианте, поэтому такое сочетание может применяться у пациентов с противопоказаниями к стандартной химиотерапии.

Одно из преимуществ консервативных методов лечения рака гортани — возможность сохранения гортани у большинства пациентов без ухудшения выживаемости с возможностью хирургического лечения в случае возникновения рецидива, несмотря на то что ни один химиолучевой протокол по органосохраняющему лечению не принес лучших результатов по сравнению с хирургическим методом.

Осложнения лучевой терапии

Одним из существенных факторов, ограничивающих возможность совершенствования химиолучевой терапии больных местно-распространенным плоскоклеточным раком гортани, является высокая токсичность, обуславливающая повреждение многих жизненно важных органов и тканевых систем примерно у 25–30 % больных и летальный исход в 2–5 % случаев непосредственно в процессе химиолучевого лечения. Токсические эффекты затрагивают преимущественно слизистую оболочку гортани, желудочно-кишечный тракт, систему кроветворения. Уже в течение 1-й недели лучевой терапии пациенты сталкиваются с изменением голоса, более выраженным при местно-распространенных злокачественных новообразованиях и менее выраженным при ранних стадиях рака гортани. Умеренные боли при глотании развиваются в конце 2-й недели и не требуют лекарственного сопровождения. Одним из серьезных осложнений лучевой терапии рака гортани является ксеростомия. Уже после достижения СОД 35 Гр резко нарушается функциональная активность слюнных желез, меняется качество жизни больного, привычки питания с разрушительными последствиями для некоторых пациентов. Одним из перспективных средств снижения дозы облучения слюнных желез является лучевая терапия с модуляцией интенсивности.

Серьезные нарушения акта глотания (и ранние реакции, и поздние повреждения тканей) обусловлены развитием посттерапевтического фиброза тканей. Для предотвращения аспирации пищи разработаны специальные лечебные программы респираторной реабилитации.

Поздние осложнения различной степени выраженности наблюдаются в среднем примерно у 4 % пациентов [33]: остеомиелит нижней челюсти, тризм III–IV степени, перихондрит хрящей гортани, рубцово-индуративные изменения кожи и подкожной жировой клетчатки. Некроз мягких тканей, приводящий к перихондриту

хрящей гортани, встречается менее чем у 1 % пациентов. Предрасполагают к этому использование высоких РОД и СОД, распространение опухоли на хрящи гортани, сопутствующие воспалительные процессы, трахеостомия.

Заключение

При объективной оценке возможностей современной лучевой терапии злокачественных новообразований гортани, несомненно, следует учитывать частоту и характер посттерапевтических повреждений нормаль-

ных органов и тканей, поскольку эти повреждения доставляют пациентам страдания даже после успешно проведенной лучевой терапии и ухудшают качество их жизни. Оснащенность современными линейными ускорителями с компьютерно-управляемыми программами лечения и укомплектованность высококвалифицированными физиками и дозиметристами, несомненно, будет способствовать расширению возможностей любого отделения лучевой терапии, повышению эффективности лечения и снижению выраженности побочных реакций, что повысит качество жизни больных.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Mendenhall W.M., Werning J.W., Hinerman R.W. et al. Management of T1-T2 glottic carcinomas. *Cancer* 2004;100:1786–92. DOI: 10.1002/cncr.20181.
- Chera B.S., Amdur R.J., Morris C.G. et al. T1N0 to T2N0 squamous cell carcinoma of the glottic larynx treated with definitive radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010;78:461–6. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2009.08.066.
- Пачес А.И. Опухоли головы и шеи. М.: Медицина, 2001. [Paches A.I. Head and neck tumors. Moscow: Meditsina, 2001. (In Russ.).]
- Lederman M. The place of radiotherapy in the treatment of cancer of the larynx. *Ann Radiol (Paris)* 1961;4:433–54. DOI: 10.1136/bmj.1.5240.1639.
- The International Commission on Radiation Units and Measurements. *J ICRU* 2010;10(2):5–6. DOI: 10.1093/jicru/ndq025.
- Yamazaki H., Suzuki G., Nakamura S. et al. Radiotherapy for laryngeal cancer – technical aspects and alternate fractionation. *J Radiat Res* 2017;58(4):495–508. DOI: 10.1093/jrr/rrx023.
- Chera B.S., Amdur R.J., Morris C.G. et al. T1N0 to T2N0 squamous cell carcinoma of the glottic larynx treated with definitive radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010;78(2):461–6. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2009.08.066.
- Tamura Y., Tanaka S., Asato R. et al. Therapeutic outcomes of laryngeal cancer at Kyoto University Hospital for 10 years. *Acta Otolaryngol Suppl* 2007;(557):62–5. DOI: 10.1080/00016480601067990.
- Blanch J.L., Vilaseca I., Caballero M. et al. Outcome of transoral laser microsurgery for T2-T3 tumors growing in the laryngeal anterior commissure. *Head Neck* 2011;33(9):1252–9. DOI: 10.1002/hed.21605.
- Aaltonen L.M., Rautiainen N., Sellman J. et al. Voice quality after treatment of early vocal cord cancer: a randomized trial comparing laser surgery with radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2014;90(2):255–60. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2014.06.032.
- Higgins K.M., Shah M.D., Ogaick M.J., Enepekides D. Treatment of early-stage glottic cancer: meta-analysis comparison of laser excision versus radiotherapy. *J Otolaryngol Head Neck Surg* 2009;38(6):603. DOI: 10.2310/7070.2009.080235.
- 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;16:25–36. DOI: 10.1016/0360-3016(89)90006-0.
- Wolf G.Y., Fisher S.G., Hong W.K. et al. Induction chemotherapy plus radiation compared with surgery plus radiation in patients with advanced laryngeal cancer. *N Engl J Med* 1991;324(24):1685–90. DOI: 10.1016/0196-0709(91)90133-z.
- Forastiere A.A., Goepfert H., Maor M. et al. Concurrent chemotherapy and radiotherapy for organ preservation in advanced laryngeal cancer. *N Engl J Med* 2003;349(22):2091–8.
- Mendenhall W.M., Amdur R.J., Morris C.G. et al. T1-T2N0 squamous cell carcinoma of the glottic larynx treated with radiation therapy. *J Clin Oncol* 2001;19:4029–36. DOI: 10.1200/jco.2001.19.20.4029.
- Yamazaki H., Nishiyama K., Tanaka E. et al. Radiotherapy for early glottic carcinoma (T1N0M0): results of prospective randomized study of radiation fraction size and overall treatment time. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006;64:77–82.
- Megan E.D., Le Q.T., Jain A.K. et al. Intensity-modulated radiotherapy for locally advanced cancers of the larynx and hypopharynx. *Head Neck* 2011;33:103–11. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2005.06.014.
- Practical Radiation Oncology. Ed. by S. Mallick, G.K. Rath, R. Benson. Singapore: Springer, 2020. 300 p. DOI: 10.1007/978-981-15-0073-2.
- Mendenhall W.M., Riggs C.E., Cassisi N.J. Treatment of head and neck cancers. In: DeVita, Hellman, and Rosenberg's Cancer: principles and practice of oncology. Ed. by V.T. DeVita, S. Hellman, S.A. Rosenberg. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2008. Pp. 809–814. DOI: 10.1007/3-540-35665-7_18.
- Gourin C.G., Conger B.T., Sheils W.C. et al. The effect of treatment on survival in patients with advanced laryngeal carcinoma. *Laryngoscope* 2009;119:1312–7. DOI: 10.1002/lary.20477.
- Hinerman R.W., Mendenhall W.M., Amdur R.J. et al. Carcinoma of the supraglottic larynx: treatment results with radiotherapy alone or with planned neck dissection. *Head Neck* 2002;24:456–67. DOI: 10.1002/hed.10069.
- Bernier J., Cooper J.S., Pajak T.F. et al. Defining risk levels in locally advanced head and neck cancers: a comparative analysis of concurrent postoperative radiation plus chemotherapy trials of the EORTC (#22931) and RTOG (#9501). *Head Neck* 2005;27(10):843–50. DOI: 10.1002/hed.20279.
- Cooper J.S., Zhang O., Pajak T.F. et al. Long-term follow-up of the RTOG 9501/intergroup phase III trial: postoperative concurrent radiation therapy and chemotherapy in high-risk squamous cell carcinoma of the head and neck. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012;84(5):1198–205. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2012.05.008.
- 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;16:25–36. DOI: 10.1016/0360-3016(89)90006-0.
- Forastiere A.A., Zhang Q., Weber R.S. et al. Long-term results of RTOG 91-11:

- a comparison of three nonsurgical treatment strategies to preserve the larynx in patients with locally advanced larynx cancer. *J Clin Oncol* 2013;31(7):845–52. DOI: 10.1200/jco.2012.43.6097.
26. Hoffman H.T., Porter K., Karnell L.H. et al. Laryngeal cancer in the United States: changes in demographics, patterns of care, and survival. *Laryngoscope* 2006;116:1–13. DOI: 10.1097/01.mlg.0000236095.97947.26.
27. Dziegielewska P.T., O'Connell D.A., Klein M. et al. Primary total laryngectomy versus organ preservation for T3/T4a laryngeal cancer: a population-based analysis of survival. *J Otolaryngol Head Neck Surg* 2012;41 Suppl 1:S56–64. DOI: 10.2310/7070.2011.110081.
28. Megwalu U.C., Sikora A.G. Survival outcomes in advanced laryngeal cancer. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg* 2014;140:855–60. DOI: 10.1001/jamaoto.2014.1671.
29. Ткачев С.И., Матякин Е.Г., Любаев В.Л. и др. Сравнительная оценка пятилетних результатов хирургического, комбинированного, лучевого и химиолучевого методов лечения рака гортани в стадии Т3N0M0. *Вопросы онкологии* 2006;52(4):404–8. [Tkachev S.I., Matyakin Ye.G., Lubayev V.L. et al. Comparative evaluation of 5-year results of surgical, combined, radiation and chemoradiotherapy in laryngeal cancer (T3N0M0). *Voprosy onkologii = Problems of Oncology* 2006;52(4):404–8. (In Russ.)].
30. Mendenhall W.M., Morris C.G., Amdur R.J. et al. Parameters that predict local control after definitive radiotherapy for squamous cell carcinoma of the head and neck. *Head Neck* 2003;25:535–42. DOI: 10.1002/hed.10253.
31. Клинические рекомендации по лечению опухолей гортани под редакцией Ассоциации онкологов России и Российского общества специалистов по опухолям головы и шеи. Доступно по: https://oncology-association.ru/files/clinical-guidelines-2020/Rak_gortani.pdf. [Association of Oncologists of Russia and the Russian Society of Specialists in Head and Neck Tumors Clinical guidelines for the treatment of laryngeal tumors. Available at: https://oncology-association.ru/files/clinical-guidelines-2020/Rak_gortani.pdf. (In Russ.)].
32. Specenier P., Vermorken J.B. Cetuximab: its unique place in head and neck cancer treatment. *Biologics* 2013;7:77–90. DOI: 10.2147/btt.s43628.
33. Al-Othman M.O., Amdur R.J., Morris C.G. et al. Does feeding tube placement predict for long-term swallowing disability after radiotherapy for head and neck cancer? *Head Neck* 2003;25:741–7. DOI: 10.1002/hed.10279.

Вклад авторов

С.Б. Алиева: написание текста статьи;

Р.И. Азизян, И.А. Задеренко, Н.А. Дайхес, В.З. Доброхотова, Е.Н. Новожилова, Т.Н. Борисова: обзор публикаций по теме статьи;

А.М. Мудунов, В.В. Виноградов: анализ полученных данных;

С.С. Решульский: обзор публикаций по теме статьи, анализ полученных данных.

Authors' contributions

S.B. Alieva: article writing;

R.I. Azizyan, I.A. Zaderenko, N.A. Daykhes, V.Z. Dobrokhotova, E.N. Novozhilova, T.N. Borisova: reviewing of publications on the article's theme;

A.M. Mudunov, V.V. Vinogradov: analysis of the data;

S.S. Reshulskiy: reviewing of publications on the article's theme, analysis of the data.

ORCID авторов / ORCID of authors

С.Б. Алиева / S.B. Alieva: <https://orcid.org/0000-0002-6835-5567>

Р.И. Азизян / R.I. Azizyan: <https://orcid.org/0000-0002-4046-1894>

И.А. Задеренко / I.A. Zaderenko: <https://orcid.org/0000-0003-0183-4827>

Н.А. Дайхес / N.A. Daykhes: <https://orcid.org/0000-0003-2674-4553>

В.З. Доброхотова / V.Z. Dobrokhotova: <https://orcid.org/0000-0001-5889-392X>

Е.Н. Новожилова / E.N. Novozhilova: <https://orcid.org/0000-0002-5081-8973>

Т.Н. Борисова / T.N. Borisova: <https://orcid.org/0000-0002-5570-684X>

А.М. Мудунов / A.M. Mudunov: <https://orcid.org/0000-0002-0918-3857>

В.В. Виноградов / V.V. Vinogradov: <https://orcid.org/0000-0002-7808-5396>

С.С. Решульский / S.S. Reshulskiy: <https://orcid.org/0000-0001-8600-1343>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Работа выполнена без спонсорской поддержки.

Financing. The work was performed without external funding.

Статья поступила: 20.01.2021. **Принята к публикации:** 16.03.2021.

Article submitted: 20.01.2021. **Accepted for publication:** 16.03.2021.