

Коллектив авторов,
под редакцией
В. Н. Галкина
и И. Е. Хатькова



ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ РАКА

РОТОГЛОТКИ,
ГОРТАНОГЛОТКИ
И ГОРТАНИ

Учебное
пособие

freepik.com



Государственное бюджетное учреждение
здравоохранения города Москвы
«Городская клиническая больница имени С.С. Юдина
Департамента здравоохранения города Москвы»



Государственное бюджетное учреждение
здравоохранения города Москвы
«Московский клинический научно-практический центр
имени А.С. Логинова Департамента здравоохранения
города Москвы»



Общероссийская общественная организация
«Российское общество клинической онкологии (RUSSCO)»



Региональная общественная организация
«Московское онкологическое общество»

УЧЕБНОЕ ПОСОБИЕ

Коллектив авторов,
под редакцией В. Н. Галкина и И. Е. Хатькова

ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ РАКА

РОТОГЛОТКИ, ГОРТАНОГЛОТКИ И ГОРТАНИ

Рекомендовано Координационным советом по области
образования «Здравоохранение и медицинские науки»
Министерства образования и науки Российской Федерации
ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И. М. Сеченова
Министерства здравоохранения
Российской Федерации

Москва • 2024

УДК: 616-006-006/04
ББК: 55.6

Коллектив авторов под редакцией В.Н. Галкина и И.Е. Хатькова «Диагностика и лечение рака ротоглотки, гортаноглотки и гортани», учебное пособие, 2024 — 152 с.

В настоящее время отмечается тенденция к изменению факторов риска развития карцином ротоглотки, а также совершенствование подходов к диагностике и лечению опухолей ротоглотки, гортаноглотки и гортани. Внедрение таргетной терапии, иммунотерапии и комбинаций на их основе существенно изменило подходы к лечению местнораспространенного и метастатического (опухолевых?) процессов. Развитие хирургических методов лечения улучшило не только онкологические результаты, но и процессы реабилитации, а также социальной адаптации пациентов.

В данном учебном пособии собрана информация о современных методах диагностики, хирургического, лекарственного и лучевого методов лечения злокачественных новообразований ротоглотки, гортаноглотки и гортани, основанная на данных доказательной медицины и опыта практикующих врачей. Пособие предназначено для ординаторов и слушателей, обучающихся по программам подготовки кадров высшей квалификации (программы ординатуры 31.08.57 «Онкология» согласно ФГОС ВО), а также для врачей, обучающихся по программам ДПО.

Рецензенты:

- Заведующий отделением опухолей головы и шеи НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина Минздрава РФ, доктор мед. наук, профессор, Кропотов Михаил Алексеевич.
- Заведующий отделением химиотерапии МНИОИ им. П.А. Герцена — филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава РФ, доктор мед. наук, доцент РАН, Болотина Лариса Владимировна.

Печатается по решению Учебно-методического совета ГБУЗ «ГКБ им. С.С. Юдина».

DOI: 10.18027/2224-5057-2024-12-152

© Коллектив авторов, под редакцией В.Н. Галкина и И.Е. Хатькова, 2024.

Глава 1. **Факторы риска, эпидемиология и особенности
стадирования распространенных карцином ротоглотки
(C10), гортаноглотки (C13) и гортани (C32)**

И.Д. Троценко, И.И. Андреяшкина

Рак ротоглотки, гортаноглотки и гортани — злокачественные опухоли, развивающиеся из элементов неороговевающего эпителия соответствующей анатомической области. На первый взгляд может показаться, что эпидемиология злокачественных новообразований не оказывает большого влияния на повседневную практику врача-онколога. Однако, системный взгляд на цифры заболеваемости, смертности, одногодичной летальности и другие параметры, характеризующие состояние онкологической помощи, достаточно красноречиво могут указывать на сильные и слабые звенья в диагностике и лечении онкологического заболевания в лечебном учреждении, регионе, стране и даже в мире.

ЗНО ротоглотки, гортаноглотки и гортани входят в группу опухолей головы и шеи (ОГШ). Среди всех впервые выявленных ЗНО на 100 тыс. населения в 2023 году в России доля ОГШ для мужчин составляла 5,8 % и 1,3 % — для женщин. В структуре смертности эти заболевания составляют 1 % среди мужчин и 0,37 % среди женщин, что соответствует цифрам мировой статистики (Freddie Bray 1, 2024). Поэтому можно сказать, что ЗНО ротоглотки, гортаноглотки и гортани не входят в число наиболее распространенных онкологических заболеваний. Рак гортани, например, уровень заболеваемости которым выше по сравнению с ЗНО ротоглотки и гортаноглотки, в 2023 году в общей структуре онкологической заболеваемости занимал 13 место среди мужчин и 37 место среди

женщин (<https://xn--80aahvhdqhcv9b.xn--p1ai/view-multibars>, 2023). Рак гортани также не входит в число наиболее распространенных причин онкологической смертности, а об уровне смертности от ЗНО ротоглотки и гортаноглотки в России нам, к сожалению, вообще ничего не известно, т. к. данные не опубликованы.

Парадокс масштабной эпидемиологической статистики заключается в том, что заболевания с низким уровнем распространенности или смертности часто ускользают из фокуса внимания специалистов. Даже если в структуре самой нозологии происходят значительные изменения с серьезными клиническими последствиями, такими как, например, значительный рост заболеваемости или наоборот, стабильно высокая частота выявления запущенных случаев, несмотря на усилия по активному скринингу — это может достаточно долго оставаться малозаметным. Кроме того, низкая доля заболеваний в общей структуре онкологической патологии отнюдь не подразумевает низкий риск заболеть и умереть от него для каждого отдельного пациента. Поэтому, приступая к изучению клинических особенностей диагностики и лечения ЗНО ротоглотки, гортаноглотки и гортани, нам необходимо убедиться в том, насколько это масштабная проблема, хотя и молчаливо сокрытая за относительно небольшими цифрами сухой эпидемиологической статистики.

Итак, по официальным данным статистики за 2023 год в России мужчины чаще болели раком

Таблица 1.1

ЗНО ротоглотки, гортаноглотки и гортани у мужчин и женщин — стандартизованный показатель заболеваемости и смертности на 100 тыс. населения в России в 2023 г.

ЗНО	Заболеваемость		Смертность	
	Мужчины	Женщины	Мужчины	Женщины
Рак ротоглотки (C10)	2,27	0,47	-	-
Рак гортаноглотки (C12–13)	1,84	0,19	-	-
Рак гортани (C32)	5,59	0,41	2,86	0,18

ротоглотки, гортаноглотки и гортани, чем женщины, а смертность от рака гортани среди мужчин более, чем на порядок выше по сравнению со смертностью среди женщин (Под ред. А. Д. Каприна, В. В. Старинского, А. О. Шахзадовой, Злокачественные новообразования в России в 2023 году (заболеваемость и смертность), 2024).

Следует отметить, что эти значения отличаются от европейской популяции, к примеру, заболеваемость среди женщин в России значительно ниже. За этими цифрами кроется очень важная закономерность — в течение последних 10 лет заболеваемость раком гортани, гортаноглотки и ротоглотки среди женщин значительно возросла: на +28,1%, +46,2% и +113,6%, соответственно (рисунок 1.1). К сожалению, при таком значительном росте заболеваемости данных о смертности от рака гортаноглотки и ротоглотки в России мы не имеем. Тем не менее, можно обоснованно утверждать, что эти ЗНО являются эпидемиологической проблемой, которая заслуживает особого внимания специалистов.

На рисунке 1.1 отчетливо бросаются в глаза отличия динамики заболеваемости, ассоциированные с полом — за более чем десятилетний период наблюдения существенных изменений среди мужчин не произошло — исключение составляет заболеваемость раком гортани, уровень которой снизился на 21% по сравнению с 2012 годом и это соответствует мировым трендам. Одна-

ко, даже беглого взгляда на график достаточно, чтобы говорить о нерешенных проблемах роста заболеваемости ЗНО гортаноглотки, ротоглотки и гортани у женщин. И не просто говорить, а обращать на это внимание на приеме у пациентов, что особенно актуально для регионов, в которых эти ЗНО выявляются чаще, чем в соседних областях (рисунок 1.2). Смертность от рака гортани за последнее десятилетие практически не изменилась у женщин, однако снизилась на 37% у мужчин, что соответствует мировым трендам.

Но заболеваемость и смертность являются весьма ригидными и скорее описательными показателями, не отражающими в полной мере состояние онкологической помощи. Ключом к сохранению длительного эффекта лечения и благоприятного прогноза являются раннее выявление онкологического заболевания и правильный выбор эффективных подходов к лечению распространенных форм. В этом отношении структура онкологической помощи больным с опухолями головы и шеи в России имеет свои важные особенности. Так, не смотря на активные меры по раннему выявлению ЗНО гортаноглотки и ротоглотки, в течение последнего десятилетия частота выявления ранних стадий практически не изменилась, составляя около 17% (таблица 1.2).

Трудно представить более яркой иллюстрации сложностей, возникающих на этапе диа-

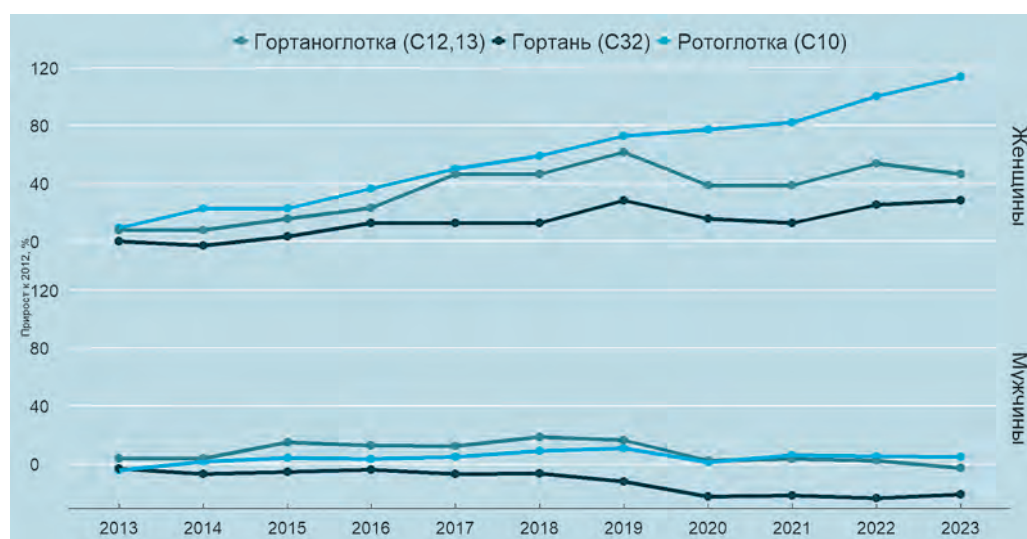


Рисунок 1.1

Динамика заболеваемости ЗНО гортаноглотки, ротоглотки и гортани у мужчин и женщин в России с 2012 года



Регионы, доля которых в структуре заболеваемости ЗНО гортаноглотки, ротоглотки и гортани стабильно выше по сравнению с другими (стандартизованный показатель заболеваемости на 100 тыс. населения, мужчины и женщины, 2012–2023)

Таблица 1.2 Частота выявления ЗНО глотки (C10–13) и ЗНО гортани (C32) в период с 2012 по 2023 годы

		Частота выявления в отчетном году, %*											
ЗНО	Стадия	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021	2022	2023
Глотка (C10-13)	I-II	17,1	15,6	16,4	18,2	16,7	16,5	16	15,3	16,3	16,6	17	17,4
	III-IV	81,1	82,9	82,4	80,5	82,1	82,3	82,7	84	83	82,9	82,3	82
Гортань (C32)	I-II	34,2	35,5	36,5	39,1	38	39,3	40,1	40,4	39,7	41,6	40,3	41,8
	III-IV	63,8	62,7	61,9	59,2	60	59,2	58,5	58,4	59,3	58	58,7	57,2

* Сумма значений % по стадиям меньше 100%, т. к. в таблице не учтены случаи с неустановленной стадией

гностики ЗНО гортаноглотки и ротоглотки – несмотря на огромные успехи, в онкологии все еще остаются заболевания, которые у четырех из пяти пациентов выявляются на поздних стадиях. В отношении рака гортани успехи ранней диагностики чуть более заметны — доля ранних стадий возросла с 34,2% в 2012 году до 41,8% в 2023. Очевидно, что при такой большей распространенности поздних стадий в структуре впервые выявленных ЗНО, важнейшее значение при выборе тактики лечения приобретает мультидисциплинарные подходы, сочетающие хирургические реконструктивно-пластические методы, персонифицированную лекарственную

и лучевую терапию с возможностями реабилитации пациентов. Прогресс в эффективности этих подходов за последнее десятилетие в России нашел отражение в снижении одногодичной летальности для рака глотки и рака гортани на 12,4% и 9,1% соответственно.

Эпидемиологическая картина рака ротоглотки, гортаноглотки и гортани в России демонстрирует несколько важных закономерностей:

- Заболеваемость и смертность среди мужчин значительно выше, чем среди женщин. При этом заболеваемость женщин сильно возросла в течение последнего десятилетия,

причины этого роста еще предстоит установить. Возможно, это связано с ростом распространенности ВПЧ среди женщин в России, однако, к сожалению, мы не располагаем достоверными сведениями об эпидемиологии вируса папилломы человека в стране.

- Наибольший вес в структуре заболеваемости как среди мужчин, так и среди женщин в течение длительного времени сохраняют регионы центральной России, а также Республика Карелия, Астраханская область, Красноярский край, Иркутская область и Сахалин. Это одновременно должно быть сигналом для других регионов к более активному выявлению этих ЗНО.
- ЗНО гортани более, чем в половине случаев диагностируются на поздних стадиях (III–IV), а для рака ротоглотки и гортаноглотки это значение превышает 80 % — закономерный результат порочного сочетания отсутствия характерной клинической картины, низкой чувствительности диагностических методов, малой распространенности и, как следствие, недостаточного клинического опыта специалистов, сталкивающихся с этими заболеваниями.
- Прогресс в использовании комбинированных подходов к лечению распространенного опухолевого процесса увенчался незначительным снижением одногодичной летальности для этих ЗНО в пределах 10 % по сравнению с 2012 годом.

ФАКТОРЫ РИСКА

Основными факторами риска развития плоскоклеточного рака головы и шеи, к которым относят рак ротоглотки, гортаноглотки и гортани, являются традиционные употребление табака и алкоголя, вирус папилломы человека (в особенности для рака ротоглотки), а также инфицирование вирусом Эпштейна-Барр (в основном для азиатских регионов).

1. Употребление табака

Употребление табака, и здесь важно подчеркнуть — в любой форме, остается основным фак-

тором риска развития плоскоклеточного рака головы и шеи, ответственным за появление 75 % новых случаев ежегодно (Tuyns A.-J., 1988). Натуральный табак и его производные содержат большое количество химических канцерогенов, таких как полициклические ароматические нитрозамины, ароматические амины, альдегиды и др., которые, испаряясь с табачным дымом при высокой температуре, нарушают целостность ДНК клеток плоскоклеточного эпителия ротовой полости и дыхательных путей, постепенно приводя к малигнизации. Курение является дозозависимым фактором, так риск развития плоскоклеточного рака у злостных курильщиков сигарет в 5–25 раз выше по сравнению с некурящими (Morita S., 1999) и лицами, использующими курительные трубки или сигары (Wyss A. B., 2013). Пассивное курение в детском возрасте дополнительно повышает риск развития ПКРГШ в дальнейшем в 1,28 раз (Troy J. D., 2013).

2. Употребление алкоголя

Злоупотребление алкоголем среди некурильщиков по данным мировой статистики опосредует появление 4 % новых случаев ПКРГШ в мире ежегодно (Zandberg D. P., 2015). По аналогии с табаком, влияние алкоголя на риск развития ПКРГШ имеет дозозависимый характер (риск повышается в 1,5 раза при употреблении до 50 мл алкоголя в день и в 2,5 раза, если речь идет о больших дозах) (Rumgay H., 2021). Алкоголь является хорошим растворителем и повышает проницаемость клеточных мембран, осуществляя в первую очередь функции проводника для других канцерогенов, хотя ацетальдегид, образующийся из этанола в процессе дегидрогенизации, также обладает мутагенной активностью (Yu C.-C., 2011).

Важно помнить, что канцерогенные эффекты употребления табака и алкоголя взаимно потенцируются и, по сути, их сочетание ответственно за две трети новых случаев ПКРГШ в мире, в большей степени в развивающихся странах. Но важнее другое: для каждого отдельного пациента злоупотребление табаком и алкоголем повышают риск развития ПКРГШ в 40 раз и это уже осязаемые цифры, имеющие большое значение в практике онколога (Rumgay H., 2021).

Как и то, что оба этих фактора являются модифицируемыми рисками — в первые пять лет после отказа от курения риск развития ПКРГШ существенно снижается, далее отказ от курения также позитивно влияет на риск, но уже в меньшей степени (Malak Khalifeh, 2024).

3. Вирус папилломы человека

Распространенность вируса папилломы человека (ВПЧ) в мере гетерогенна, поэтому вероятность обнаружить вирус в клетках ПКРГШ также не одинакова — около 72 % в развитых странах и 13 % в развивающихся (на основании иммуногистохимического определения белка p16) (De Martel C., 2012). Несмотря на богатое разнообра-

зие серотипов, в большинстве случаев риск развития ПКРГШ повышается при персистенции ВПЧ 16-го типа и поэтому профилактическая ВПЧ-вакцинация является одним из важнейших методов снижения заболеваемости ВПЧ-ассоциированным ПКРГШ. (Varier I., 2016), (Lei, 2020). Важно отметить, что персистенция ВПЧ в клетках опухоли имеет еще и важное прогностическое значение для дальнейшего течения заболевания. ВПЧ-позитивный и ВПЧ-негативный ПКРГШ являются фенотипически разными опухолями с различными молекулярными профилями и клиническими характеристиками (Craig, Recommendations for determining HPV status in patients with oropharyngeal cancers under TNM8 guidelines: a two-tier approach, 2019).

Таблица 1.3 Основные особенности ВПЧ + и ВПЧ- плоскоклеточного рака головы и шеи (Mahal, Incidence and demographic burden of HPV-associated oropharyngeal head and neck cancers in the United States, 2019)

Категория	ВПЧ + рак	ВПЧ- рак
Особенности пациентов		
Мужчины	86,9%	76,8% (P < 0.001)
Роль употребления табака	Повышает риск развития ПКРГШ как у курильщиков, так и у неку- рящих	
Роль употребления алкоголя	В большей степени повышает риск развития ВПЧ- ПКРГШ	
Сексуальное поведение	Большое количество половых партнеров повышает риск ВПЧ + рака	
Особенности опухоли		
Заболеваемость на 100 тыс. населения в мире	4,62	1,82
Стадия впервые выявленных случаев	Ранние стадии (T1-T2), часто в сочета- нии с лимфогенными метастазами	Все стадии
Морфологическая картина (Lewis, 2017)	Базальноподобный, некератинизи- рующий типы	Чаще кератинизирующий плоскоклеточный рак
Болезнь-специфическая выживаемость	ВПЧ + рак характеризуется более благоприятным прогнозом (HR 0.40, P < 0.001)	
Особенности биологии опухоли		
Генетические нарушения	Чаще наблюдаются мутации генов, кодирующих белки клеточной репарации, FGF, JAK-STAT и PI3KCA сигнальных каскадов, генов системы иммунитета HLA-A/B	Чаще мутации P53 и генов контроля клеточного цикла (CDKN2A), а также генов регуляции оксидативного стресса
Другие мутации	Нарушение регуляции генов P53 и Rb вследствие воздействия вирусных белков E6, E7	Неизвестно

После проникновения вируса сквозь базальную мембрану клетки, как правило, вследствие микроскопических повреждений эпителия при половом контакте, в базальных кератиноцитах активируются процессы онкогенеза. Факторами риска развития ВПЧ-ассоциированного ПКРГШ являются частая смена половых партнеров, оральный секс (наличие четырех и более половых партнеров повышает риск развития ВПЧ-ассоциированного ПКРГШ в 2,25 раз) и различные иммунодефицитные состояния. Часто встречаются случаи коинфицирования ВИЧ и ВПЧ, особенно у женщин, у которых наличие ВИЧ-инфекции повышает риск коинфицирования ВПЧ в 2–2,5 раза (E Neck J., 2009).

В мире уровень заболеваемости ПКРГШ растет в первую очередь за счет ВПЧ-ассоциированного рака. Традиционно принято считать, что данный тип опухоли чаще встречается у мужчин в возрасте до 65 лет (Zumsteg, 2016), (Mahal, Incidence and demographic burden of HPV-associated oropharyngeal head and neck cancers in the United States, 2019), однако результаты некоторых исследований демонстрируют одинаковую распространенность ВПЧ+ рака среди мужчин и женщин (Mariz BALA, 2020).

Говоря о значении ВПЧ-инфекции как о факторе риска, нельзя оставить в стороне вопрос профилактической ВПЧ-вакцинации. Масштабного опыта вакцинации в мире пока недостаточно, чтобы судить о том, насколько этот подход снизит риски развития заболевания. Однако, необходимо однозначно признать, что роль ВПЧ в развитии плоскоклеточного рака головы и шеи патогенетически доказана (Hanahan, 2011), (Mesri, 2014), а соответственно, устранение этого фактора риска путем вакцинации должно благоприятно сказаться и на уровне заболеваемости в целом. Косвенным доказательством тому может служить эффект снижения риска и онкологической смертности при ВПЧ-ассоциированном раке шейки матки (MilenaFalcaro, 2024).

СТАДИРОВАНИЕ

Оценка степени распространенности эпителиальных злокачественных опухолей гортани проводится на основании классификации TNM

(международная классификация стадий развития раковых опухолей) 8 издания в редакции AJCC (Американский объединенный комитет по раку (American Joint Committee on Cancer)). Клиническая классификация и стадирование рака ротоглотки, гортаноглотки и гортани детально представлена в соответствующих клинических рекомендациях на сайте Рубриката клинических рекомендаций Минздрава РФ (https://cr.minzdrav.gov.ru/clin_recomend). Здесь нам хотелось бы отдельно остановиться на ключевых особенностях 8 редакции TNM классификации рака ротоглотки и на значении экспрессии p16 в опухоли как фактора стадирования.

Изменения, внесенные в редакцию TNM8 по стадированию ВПЧ+ плоскоклеточного рака ротоглотки, привели к деэскалации стадии по сравнению с предыдущей версией классификации. В новой редакции к IV стадии ВПЧ+ рака отнесены только метастатические формы и полностью исключены местно-распространенные. Все эти изменения позволили более прецизионно разделить группы больных по прогнозу общей выживаемости, что имеет особое клиническое значение в эру деинтенсификации лечения (Cramer, 2018), (Geltzeiler, 2018).

Существуют и другие важные прогностические факторы, на которые стоит обратить внимание. Например, среди больных p16+ раком ротоглотки выделяется подгруппа пациентов, в опухоли у которых не определяется ДНК ВПЧ — прогноз заболевания у этих больных значительно хуже (Nauta, 2018), (Craig, Recommendations for determining HPV status in patients with oropharyngeal cancers under TNM8 guidelines: a two-tier approach, 2019). Ряд экспертов даже считают, что статус ВПЧ должен подтверждаться двумя методами: иммуногистохимическим (экспрессия p16) и методом FISH (детекция ДНК ВПЧ). Индивидуальное сочетание факторов риска и особенностей распространенности опухоли также позволяет стратифицировать прогноз заболевания. По данным исследования радиотерапевтической онкологической группы (RTOG) больные ВПЧ+ раком ротоглотки, с анамнезом курения не более 10 пачек сигарет/лет и при наличии одного метастатического ипсилатерального лимфоузла до 6 см относятся к группе низкого рис-

Таблица 1.4

Особенности системы стадирования TNM восьмого пересмотра

TNM	p16–	p16+
T	Без изменений по сравнению с TNM 7 пересмотра	Tis — не включено T0-только при p16+ метастазах в лимфоузлы T4-ранее включала T4a и T4b, в настоящее время объединены в одну категорию
Клиническое стадирование N	N3: конгломераты лимфоузлов размером более 6 см в наибольшем измерении делятся на N3a в случае отсутствия экстра-нодального распространения и N3b при наличии экстранодального распространения	N1: наличие метастатических ипсилатеральных лимфоузлов до 6 см в наибольшем измерении N2: билатеральные или контрлатеральные метастатические лимфоузлы до 6 см в наибольшем измерении N3: метастатические лимфоузлы более 6 см в наибольшем измерении
Морфологическое стадирование N	Без изменений по сравнению с TNM 7 пересмотра	N1: не более 4 метастатических лимфоузлов N2: более 4 метастатических лимфоузлов N3-категория исключена
ВПЧ статус	Определение экспрессии белка p16: опухоли, хотя бы умеренно диффузно (не менее 75% опухолевых клеток) окрашиваемые антителами к p16, классифицируются как вероятно ассоциированные с ВПЧ	

Таблица 1.5

Факторы прогноза для рака ротоглотки низкого, промежуточного и высокого риска

Параметр	Низкий риск	Промежуточный риск	Высокий риск	
Статус ВПЧ	ВПЧ +	ВПЧ +	ВПЧ –	ВПЧ –
Курение	не более 10 пачек/лет	более 10 пачек/лет	не более 10 пачек/лет	более 10 пачек/лет
Лимфогенные метастазы	один ипсилатеральный лимфоузел до 6 см	множественные ипсилатеральные лимфоузлы, один или несколько контрлатеральных лимфоузлов или лимфоузлы более 6 см в диаметре независимо от локализации	-	-
T	-	-	Менее T4	T4
Выживаемость без прогрессирования (5 лет)	72,9%	56,1%		42,2%
Общая выживаемость (5 лет)	88,1%	69,9%		45,1%

ка. К группе промежуточного риска относятся больные ВПЧ+ раком ротоглотки, с анамнезом курения более 10 пачек сигарет/лет, распространенным лимфогенным метастазированием (множественные ипсилатеральные лимфоузлы, один или несколько контрлатеральных лимфоузлов или лимфоузлы более 6 см в диаметре независимо от локализации). Также к группе промежуточного прогноза относятся боль-

ные с ВПЧ-опухолями, с анамнезом курения не более 10 пачек сигарет/лет и размером опухоли менее T4. К группе высокого риска относятся больные с ВПЧ-опухолями, с анамнезом курения более 10 пачек сигарет/лет или размером опухоли T4. Пятилетняя выживаемость без прогрессирования и общая выживаемость в этих подгруппах значительно отличается (таблица 1.5) (Fakhry, 2019).

Для пациентов из группы низкого риска ряд экспертов рекомендуют рассмотреть возможность по деинтенсификации лечения, о чем более подробно изложено в главе «Стратегии деэскалации консервативного лечения при p16-позитивных карциномах ротоглотки».

Подводя итог, важно отметить, что факторы риска развития плоскоклеточного рака головы и шеи являются модифицируемыми (курение, злоупотребление алкоголем, инфекция ВПЧ), и профилактика их воздействия на человека позволяет значительно снизить забо-

леваемость и смертность от этих ЗНО, что хорошо проиллюстрировано отличиями уровня заболеваемости в развитых и развивающихся странах. Кроме того, для рака ротоглотки инфицирование ВПЧ имеет большое значение для правильного клинического стадирования и определения прогноза заболевания, а знание дополнительной информации о распространенности опухоли и других факторах риска позволяет более прецизионно подходить к выбору лечения в зависимости от тяжести прогноза заболевания.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Amin MB, E. G. (2017). *AJCC Cancer Staging Manual*. 8th ed. New York: Springer International Publishing: American Joint Commission on Cancer.
2. Craig, S. G. (2019). Recommendations for determining HPV status in patients with oropharyngeal cancers under TNM8 guidelines: a two-tier approach. *Br.J. Cancer* (120), *cmp.* 827–833.
3. Craig, S. G. (2019). Recommendations for determining HPV status in patients with oropharyngeal cancers under TNM8 guidelines: a two-tier approach. *Br.J. Cancer*, 120, *cmp.* 827–833.
4. Cramer, J. D. (2018). Validation of the eighth edition American Joint Committee on Cancer staging system for human papillomavirus-associated oropharyngeal cancer. *Head. Neck*, 40, *cmp.* 457–466.
5. De Martel C., F. J. (2012). Global burden of cancers attributable to infections in 2008: A review and synthetic analysis. *Lancet Oncol.*, 13, *cmp.* 607–615.
6. E Heck J., B. J.-N. (2009). Sexual behaviours and the risk of head and neck cancers: A pooled analysis in the International Head and Neck Cancer Epidemiology (INHANCE) consortium. *Leuk. Res.*, 39, *cmp.* 166–181.
7. Fakhry, C. e. (2019). Validation of NRG oncology/RTOG-0129 risk groups for HPV-positive and HPV-negative oropharyngeal squamous cell cancer: implications for risk-based therapeutic intensity trials. *Cancer*, 125, *cmp.* 2027–2038.
8. Freddie Bray 1, M. L. (2024). Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin*, 74 (3), *cmp.* 229–263.
9. Geltzeiler, M. e. (2018). Staging HPV-related oropharyngeal cancer: validation of AJCC-8 in a surgical cohort. *Oral. Oncol*, 84, *cmp.* 82–87.
10. Hanahan, D. &. (2011). Hallmarks of cancer: the next generation. *Cell*, 144, *cmp.* 646–674.
11. <https://xn--80aahvhdqhcv9b.xn--p1ai/view-multibars>. (2023). (Московское онкологическое общество) Получено 01.10.2024 г., из онкографика. рф: <https://xn--80aahvhdqhcv9b.xn--p1ai/12> Lei, J. e. (2020). HPV vaccination and the risk of invasive cervical cancer. *N. Engl.J. Med.*, 383, *cmp.* 1340–1348.
12. Lewis, J. S. (2017). Morphologic diversity in human papillomavirus-related oropharyngeal squamous cell carcinoma: catch me if you can! *Mod. Pathol.* (30), *cmp.* S44 — S53.
13. Machczyński, P. M. (2020). A review of the 8th edition of the AJCC staging system for oropharyngeal cancer according to HPV status. *Eur. Arch. Otorhinolaryngol.* (277), *cmp.* 2407–2412.
14. Mahal, B. A. (2019). Incidence and demographic burden of HPV-associated oropharyngeal head and neck cancers in the United States. *Cancer Epidemiol. Biomark. Prev.*, 28, *cmp.* 1660–1667.
15. Mahal, B. A. (2019). Incidence and demographic burden of HPV-associated oropharyngeal head and neck cancers in the United States. *Cancer Epidemiol. Biomark. Prev.*, 28, *cmp.* 1660–1667.
16. Malak Khalifeh, P. G. (2024). Reduction of head and neck cancer risk following smoking cessation: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open*, 14, *cmp.* e074723.

18. Mariz BALA, K. L. (2020). *Global prevalence of human papillomavirus-driven oropharyngeal squamous cell carcinoma following the ASCO guidelines: a systematic review and meta-analysis*. *Crit. Rev. Oncol. Hematol.*, 156, сmp. 103116.
19. Mesri, E. A. (2014). *Human viral oncogenesis: a cancer hallmarks analysis*. *Cell Host Microbe*, 15, сmp. 266–282.
20. Milena Falcaro, e. a. (2024). *Effect of the HPV vaccination programme on incidence of cervical cancer and grade 3 cervical intraepithelial neoplasia by socioeconomic deprivation in England: population based observational study*. *BMJ*, 385, сmp. e077341.
21. Morita S., Y. M. (1999). *Genetic Polymorphisms Of Drug-Metabolizing Enzymes And Susceptibility to Head-And-Neck Squamous-Cell Carcinoma*. *J. Cancer*, 80, сmp. 685–688.
22. Nauta, I. H. (2018). *Evaluation of the eighth TNM classification on p16-positive oropharyngeal squamous cell carcinomas in the Netherlands and the importance of additional HPV DNA testing*. *Ann. Oncol.*, 29, сmp. 1273–1279.
23. O'Sullivan, B. e. (2016). *Development and validation of a staging system for HPV-related oropharyngeal cancer by the International Collaboration on Oropharyngeal cancer Network for Staging (ICON-5): a multicentre cohort study*. *Lancet Oncol.*, 17, сmp. 440–451.
24. Rumgay H., M. N. (2021). *Alcohol and Cancer: Epidemiology and Biological Mechanisms*. *Nutrients*, 13, сmp. 3173.
25. Troy J. D., G. J. (2013). *Childhood passive smoke exposure is associated with adult head and neck cancer*. *Cancer Epidemiol.*, 37, сmp. 417–423.
26. Tuyns A.-J., E. J. (1988). *Cancer of the larynx/hypopharynx, tobacco and alcohol: Iarc international case-control study in Turin and Varese (Italy), Zaragoza and Navarra (Spain), Geneva (Switzerland) and Calvados (France)*. *Int. J. Cancer.*, 41, сmp. 483–491.
27. Varier I., K. B. (2016). *Clinical characteristics and outcomes of oropharyngeal carcinoma related to high-risk non-human papillomavirus16 viral subtypes*. *Head Neck*. (38), сmp. 1330–1337.
28. Wyss A. B., H. A.-S. (2013). *Single-Nucleotide Polymorphisms in Nucleotide Excision Repair Genes, Cigarette Smoking, and the Risk of Head and Neck Cancer*. *Cancer Epidemiol. Biomark. Prev.*, 22, сmp. 1428–1445.
29. Yu C.-C., L. W.-L.-W.-I.-S.-M.-C.-Y.-J. (2011). *Bmi-1 Regulates Snail Expression and Promotes Metastasis Ability in Head and Neck Squamous Cancer-Derived ALDH1 Positive Cells*. *Cells. J. Oncol.*, 2011, сmp. 609259.
30. Zandberg D. P., L. S. (2015). *Oropharyngeal cancer as a driver of racial outcome disparities in squamous cell carcinoma of the head and neck: 10-year experience at the University of Maryland Greenebaum Cancer Center*. *Head Neck.*, 38, сmp. 564–572.
31. Zumsteg, Z. S. (2016). *Incidence of oropharyngeal cancer among elderly patients in the United States*. *JAMA Oncol.*, 2, сmp. 1617–1623.
32. Под ред. А.Д. Каприна и соавт. (2013). *Злокачественные новообразования в России в 2012 году*. –М.: МНИОИ им. П.А. Герцена - филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, - 2018. - илл. - 250 с.
33. Под ред. А.Д. Каприна и соавт. (2014). *Злокачественные новообразования в России в 2013 году (заболеваемость и смертность)*. –М.: МНИОИ им. П.А. Герцена - филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, - 2018. - илл. - 250 с.
34. Под ред. А.Д. Каприна и соавт. (2014). *Злокачественные новообразования в России в 2013 году (заболеваемость и смертность)*. –М.: МНИОИ им. П.А. Герцена - филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, - 2018. - илл. - 250 с.
35. Под ред. А.Д. Каприна и соавт. (2015). *Злокачественные новообразования в России в 2014 году (заболеваемость и смертность)*. –М.: МНИОИ им. П.А. Герцена - филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, - 2018. - илл. - 250 с.
36. Под ред. А.Д. Каприна и соавт. (2016). *Злокачественные новообразования в России в 2015 году (заболеваемость и смертность)*. –М.: МНИОИ им. П.А. Герцена - филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, - 2018. - илл. - 250 с.
37. Под ред. А.Д. Каприна и соавт. (2017). *Злокачественные новообразования в России в 2016 году (заболеваемость и смертность)*. –М.: МНИОИ им. П.А. Герцена - филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, - 2018. - илл. - 250 с.

[illegible]

КОНТРОЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ

1. Какие особенности динамики заболеваемости раком ротоглотки, гортаноглотки и гортани характерны для России
 - a. Заболеваемость среди женщин выше, чем среди мужчин
 - b. Смертность от рака ротоглотки и гортаноглотки растет
 - c. Заболеваемость раком ротоглотки, гортаноглотки и гортани среди женщин значительно возросла**
 - d. Все ответы верны
2. Каковы особенности ранней диагностики рака ротоглотки, гортаноглотки и гортани в России
 - a. Значительно выросла частота выявления ЗНО на ранних стадиях
 - b. Частота выявления рака ротоглотки и гортаноглотки остается очень низкой**
 - c. Частота выявления раннего рака гортани ниже по сравнению с раком ротоглотки и гортаноглотки
3. Выберите верное утверждение:
 - a. После отказа от курения риск развития плоскоклеточного рака головы и шеи снижается равномерно в течение всей жизни
 - b. Употребление алкоголя в большинстве случаев ассоциировано с большим риском развития ВПЧ, чем курение
 - c. Инфицирование вирусом ВИЧ конкурентно снижает риск инфицирования вирусом папилломы человека
 - d. Алкоголь облегчает проникновение канцерогенов в клетки эпителия, действие алкоголя и курения потенцируют друг друга**
4. Вирус папилломы человека:
 - a. Выявляется во всех злокачественных опухолях головы и шеи
 - b. Отличается большим разнообразием серотипов с онкогенными свойствами
 - c. Является фактором более благоприятного прогноза заболевания**
 - d. Является фактором менее благоприятного прогноза заболевания
5. Классификация TNM отличается для ВПЧ-положительного рака
 - a. Гортаноглотки
 - b. Ротоглотки**
 - c. Гортани
 - d. ВПЧ-положительный подтип выделяется при всех ЗНО

Глава 2. Особенности диагностики и контроля эффективности лечения опухолей рото-, гортаноглотки и гортани

Л. П. Яковлева

В данной главе мы попытаемся отразить основные моменты диагностики рака рото-, гортаноглотки и гортани, которые, имея с одной стороны общие тенденции, с другой имеют и некоторые особенности, обусловленные, в первую очередь, клиническим течением заболевания, анатомией и биологией опухоли.

Для любой опухолевой патологии ранняя диагностика носит важнейшее значение и во многом определяет онкологический результат терапии, помогая не только излечить пациента от опухоли, но и максимально сохранить функциональность, эстетику и социальную адаптацию пациента.

Несмотря на то, что многие опухоли орорингеальной области являются хорошо доступными даже для простого физикального осмотра, проблемы с ранней диагностикой остаются актуальными. Не спасает ситуацию и развитие технического прогресса, которое в значительной мере расширило диагностические возможности клиницистов за последние 2–3 десятилетия.

Показатели диагностики злокачественных новообразований на IV стадии остаются высокими для многих опухолей, в том числе для рака глотки и составляют 52,4 % (среднероссийский показатель на 2022 г.), которые возросли до 54,7 % в 2023 г. [1,2]. Высокие показатели запущенности отмечены при диагностике многих новообразований визуальных локализаций, лидирующую (в отрицательном смысле) позицию среди которых занимает рак слизистой оболочки полости рта: на поздних стадиях (III–IV) выявлены 65,1 % опухолей данной локализации (в 2022 г. этот показатель составил 66,0 %). Удельный вес активно выявленных новообразований с локализацией в глотке и гортани является одним из самых низких среди всех злокачественных новообразований, чуть превышая показатели активной выявляемости при раке поджелудочной железы (7 %), и составляет 10,9 % и 12,2 % соответственно.

Такие данные нельзя назвать утешительными — они требуют активного внимания как спе-

циалистов онкологической службы, так и врачей других специальностей, призывая всех к более глубокому изучению онкологической патологии и повышению уровня общей онкологической настороженности.

КЛИНИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ РАКА ОРОФАРИНГЕАЛЬНОЙ ОБЛАСТИ

Как и диагностика любого заболевания, диагностика злокачественных опухолей начинается с опроса пациента, сбора анамнеза и физикального осмотра. Клиническая картина рака орорингеальной области может быть крайне разнообразна и не всегда специфична: пациент может предъявить жалобы на некоторый дискомфорт в глотке, который проявляется либо при акте глотания, либо в покое. Возможны жалобы на боль в различных отделах глотки (в зависимости от локализации), при этом выраженность болевого синдрома может быть вариабельной и не носить постоянного характера. При локализации опухоли в области небных, язычных миндалин, гортаноглотке боль может отдавать в ухо или соответствующую половину головы. При распространенных опухолевых процессах возможно присоединение воспалительного компонента, появление зловонного запаха изо рта, возможные кровянистые выделения. Массивные опухоли в области рото- и гортаноглотки способны вызвать дисфагию (нарушение акта глотания), пациент будет предъявлять жалобы на затруднение проглатывания твердой и плотной пищи, боль, поперхивание. Массивные опухоли в области рото- и гортаноглотки способны вызвать затрудненное дыхание. Если пациент помимо этого испытывает трудности при открывании рта (тризм), это говорит об инфильтрации более глубоких отделов глотки с вовлечением в опухолевый процесс мышц основания черепа, жевательных мышц. При распространении опухоли в носоглотку возможны жалобы на заложенность уха или снижение слуха. При выраженных ин-

филтративных процессах в области основания языка пациент может предъявить жалобы на затрудненное движение языка, изменение речи. Жалобы на изменение голоса (осиплость) характерны для опухолей складочного отдела гортани, которые даже при небольшом размере могут вызывать нарушение смыкания голосовых складок и, соответственно, вызывать изменение тембра и тональности голоса. Изменение голоса возникают и при распространенных процессах, когда опухоль инфильтрирует внутреннюю пластину щитовидного хряща, вызывая парез или паралич возвратного нерва, блокирует двигательную активность мышц гортани. Нужно отметить, что при локализации опухоли в подскладочном отделе гортани опухоли длительное время могут протекать бессимптомно и их клиническая манифестация зачастую сразу начинается с затруднения дыхания. Надскладочный отдел гортани разнообразен по клинической симптоматике и может проявляется нарушением звучности голоса, затрудненным и болезненным глотанием, стенотическим дыханием.

Необходимо отметить и тот факт, что в ряде клинических случаев первичная опухоль может не проявлять себя клинически, либо вызывать незначительные дискомфортные симптомы, которые не всегдастораживают пациента. В таких ситуациях заболевание зачастую дает о себе знать с появления увеличенного лимфатического узла на шее, который нередко расценивают как реактивное воспаление, с усердием, но без эффекта лечат антибактериальной терапией. В ряде случаев метастатический процесс в регионарных лимфатических узлах путают с доброкачественными новообразованиями, такими как срединные или боковые кисты шеи (особенно при кистозном варианте метастазов), либо с доброкачественными опухолями слюнных желез.

Зачастую, особенно это характерно для опухолей ротоглотки и гортаноглотки, так как раки этих локализаций отличается крайне высокий индекс метастазирования, заболевание может манифестировать как метастаз без выявленного первичного очага (преимущественно в верхней или средней трети шеи), и даже тщательный клиничко-инструментальный поиск не позволяет выявить первичный очаг на слизистых оболочках орофарингеальной области.

Необходимо отметить, что плоскоклеточный рак органов головы и шеи занимает 6–8 место в структуре онкологической заболеваемости и составляет 2,3–6 % от всех случаев рака и 3–4 место в структуре смертности от злокачественных новообразований. Это говорит об агрессивном течении опухоли, которое обуславливает неблагоприятный прогноз: около 50 % не переживают первый год после выявления болезни. К моменту постановки диагноза большинство пациентов имеют запущенный опухолевый процесс [3,4].

МЕТАСТАЗЫ БЕЗ ВЫЯВЛЕННОГО ПЕРВИЧНОГО ОЧАГА

Существует несколько гипотез возникновения метастазов без выявленного первичного очага. Одни авторы говорят о данном заболевании, как о раке, продуцирующем стволовые клетки без предракового поражения или первичного опухолевого очага на слизистой оболочке. Другие склоняются к тому, что это особенности рака, который на ранней стадии вызывает массивное метастазирование, не успевая сам реализоваться клинически. Третья теория предполагает наличие хромосомной нестабильности, ведущей к агрессивности течения и химиорезистентности [5].

В группу риска по развитию метастазов рака без выявленного первичного очага являются заядлые курильщики (более 20 сигарет в день).

Основными факторами, определяющими прогноз заболевания, являются гистологический тип опухоли и локализация процесса. Наиболее часто заболевание диагностируется у пациентов 60–70 лет [6].

Необходимо отметить, что идентификация первичного источника при метастазах из НПО осуществляется при жизни только у 25 % больных. В 15–20 % случаев первичный очаг не находят даже на аутопсии. Зачастую эти опухоли характеризуются быстрым прогрессированием процесса на самых ранних этапах развития [7,8,9,10,11].

Если для всех нозологических форм опухолей имеется достаточно четкая терминологическая определенность и наличие классификаций, в том числе по TNM, то для опухолей без выяв-

ленного первичного очага таких классификаций нет, так как они представляют из себя достаточно разнородную нозологическую форму как по локализации, распространенности, так и по морфологическому строению [15].

Достаточно удобной и клинически логичной является классификация И. Г. Комарова и Д. В. Комова, принятая в 2006 году, которая выделяет следующие форма метастазов без выявленного первичного очага:

- пациенты, у которых наблюдается изолированное поражение лимфатических узлов (шейных, подмышечных, паховых, медиастинальных, забрюшинных);
- пациенты, у которых наблюдается изолированное поражение органов и тканей (головной мозг, печень, лёгкие, кости и др.);
- пациенты, у которых наблюдается поражение нескольких коллекторов лимфатических узлов с наличием или без наличия поражения паренхиматозных органов.

Помимо этого, выделяют следующие клинические подгруппы:

- малодифференцированная карцинома со срединной локализацией у пациентов мужского пола;

- аденокарцинома с изолированными односторонними подмышечными лимфатическими узлами у пациентов женского пола с подозрением на рак молочной железы;
- плоскоклеточный рак с метастазами в шейные лимфатические узлы с подозрением на рак головы и шеи;
- плоскоклеточный рак с метастазами в паховые лимфатические узлы, вызывающими подозрение на первичную опухоль прямой кишки, вульвы, влагалища, матки, шейки матки, полового члена или мошонки;
- серозный папиллярный перитонеальный карциноматоз у женщин, свидетельствующий о наличии яичниковой или перитонеальной локализации первичного очага;
- бластные костные метастазы у мужчин с высокой концентрацией простатспецифического антигена (ПСА), указывающей на рак предстательной железы [12].

На основании этого деления для нас, в первую очередь, интересны пациенты третьей группы, у которых диагностированы метастазы плоскоклеточного рака в шейных лимфатических узлах, что с большей вероятностью дает право полагать локализацию первичной



Рисунок 2.1

Диагностический алгоритм при метастазах без ВПО

опухоли в области головы и шеи. Необходимо отметить, что при локализации лимфоузлов в надключичной области, особенно находящихся медиализованно к средней линии, рядом или над ключицей, за ножками грудного-ключично-сосцевидной мышцы, необходимо исключать нахождение первичного очага в грудной клетке и/или брюшной полости, в области малого таза. Но при такой локализации чаще всего диагностируются метастазы аденокарцином, но возможна и плоскоклеточная природа опухоли.

На рисунке 2.1 представлена таблица, отражающая основные диагностические пути при обследовании пациентов с метастазами без ВПО [13,14].

Как видно из представленной схемы, на первом этапе должна быть проведена первичная оценка пациента с выяснением природы заболевания: в первую очередь необходимо выяснить опухолевое или неопухолевое поражение имеется в данном случае. В связи с этим морфологическое исследование опухолевого узла (первичная биопсия или цитологическое исследование) должно выполняться максимально рано, если это возможно, что позволяет определить злокачественность процесса, предположить органопринадлежность. Виды и правила забора материала для получения быстрого и качественного ответа обсуждаются в данной главе ниже. Иногда даже максимально быстро выполненное цитологическое исследование

позволяет понять предположительную локализацию первичной опухоли, что значительно облегчает поиск первичного очага и сокращает количество диагностических манипуляций. Далее проводится уточненная диагностика распространенности опухолевого процесса, при необходимости выполняются дополнительные биопсии, при наличии показаний выполняется иммуногистохимическое исследование.

На рисунке 2.2 приведена корреляция основных опухолевых маркеров с органами-мишенями. Необходимо помнить о том, что лабораторные показатели, указывающие на повышенный уровень тех или иных маркеров, могут оказать помощь в систематизации и ускорении онкопоиска. Специфических маркеров для плоскоклеточного рака органов головы и шеи не существует.

Инструментальная диагностика обширна, во многом определяется предполагаемым (по данным морфологической верификации) первичным очагом, может включать в себя следующие пункты:

1. УЗИ периферических лимфоузлов (шейных, подмышечных, паховых)
2. УЗИ щитовидной железы, брюшной полости, органов малого таза, почек
3. Рентгенография органов грудной клетки
4. КТ органов грудной клетки, брюшной полости, КТ шеи, лицевого скелета,
5. МРТ головного мозга, органов брюшной полости и малого таза.
6. ПЭТ-КТ

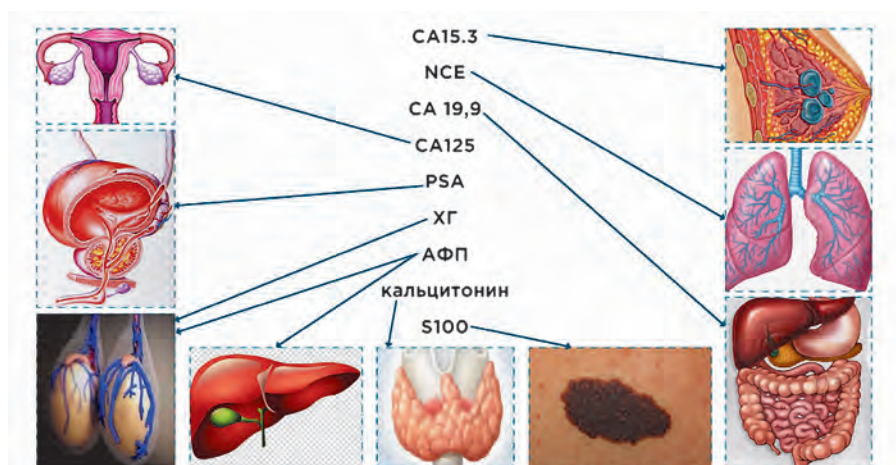


Рисунок 2.2

Интерпретация результатов при маркерной диагностике

7. Фиброскопия верхних дыхательных путей, бронхоскопия
8. ФГДС, колоноскопия.

Безусловно, приведенный выше список, не является инструкцией для обязательного во всех случаях последовательного выполнения, это скорее перечень имеющихся в арсенале диагностических опций, применение которых должно основываться на клинической целесообразности.

УЗИ периферических лимфатических узлов — это первое исследование, которое с большой точностью позволяет оценить распространенность поражения регионарного лимфоколлектора, локализовать его. Необходимо отметить, что квалифицированное УЗИ шеи является наиболее ценным и эффективным методом диагностики и контроля за состоянием шейного лимфоколлектора. Помимо этого, УЗИ позволяет не только увидеть пораженные лимфатические узлы, определить их структуру, информация о которой с большей вероятностью позволяет отличить реактивную гиперплазию нормального лимфатического узла от вторичного опухолевого поражения, заподозрить вторичное поражение (наличие метастазов) или лимфопролиферативное заболевание. Необходимо отметить, что именно под контролем ультразвукового исследования можно выполнить прицельную тонкоигльную пункцию и по данным цитологического исследования в кратчайшие сроки сформулировать первоначальную гипотезу. Так, изолированное поражение лимфатических узлов шеи, особенно в верхней и средней трети, с характерными для метастатического поражения ультразвуковыми изменениями, при пункции верифицированное как метастаз плоскоклеточного рака, позволяет врачу заподозрить наличие первичного очага на слизистых оболочках полости рта, глотки, гортани, и, если при предшествующем инструментальному обследованию осмотре пациента данное поражение не было выявлено, то логичным следующим действием будет выполнение фиброскопии верхних дыхательных и пищеварительных путей, позволяющее детально оценить состояние слизистых оболочек глотки и гортаноглотки, полости носа. Возможно, уже на этом этапе и будет поставлен диагноз: клинические изменения слизистой оболочки, характерные

для опухоли, одновременно с осмотром подвигнут врача-эндоскописта к выполнению биопсии из данного участка.

Если на данном этапе был выявлен первичный очаг, то дальнейшие исследования призваны уточнить распространенность опухолевого процесса и исключить отдаленное метастазирование. В таком случае не нужно выполнять последовательно рентгенографию и КТ органов грудной клетки: достаточно назначить пациенту КТ лицевого скелета, шеи и органов грудной клетки с контрастированием, это позволит в рамках одного исследования оценить состояние всех тканей от наружного основания черепа до диафрагмы, с оценкой костных, сосудистых и мягкотканых структур. Зачастую специалисты амбулаторной онкологической службы, занимаясь обследованием пациента на уровне первичной диагностики, назначают МРТ исследование вместо КТ вышеуказанных зон с контрастированием. С точки зрения онколога-эксперта, которому придется далее принимать решение о тактике лечения, в данном случае это нецелесообразно. КТ с контрастированием имеет ряд значимых преимуществ перед МРТ в качестве первичной диагностики:

- Применение КТ с контрастированием позволяет детально оценить в рамках одного исследования состояние костных структур, сосудов, их взаимоотношение с опухолевыми массами (крайне важный аспект, необходимый для оценки при планировании хирургического лечения).
- КТ позволяет оценить состояние легочной ткани и тканей средостения. Таким образом, назначая МРТ головы и шеи, врач сразу должен дополнить его исследованием, которое позволит оценить состояние легких, и у онкологического пациента это должно быть КТ органов грудной клетки, но никак не рентгеновское исследование, так как разрешающая способность этих методов однозначно не на стороне рентгенографии и это неприемлемо в уточненной диагностике у онкологического пациента.

Таким образом, магнитно-резонансная томография должна быть назначена либо как уточняющее исследование по запросу клинициста, либо в том случае, когда выполнение КТ с контрастом

невозможно (выраженное снижение показателей фильтрационной функции почек, аллергические реакции на препараты йода, рентгенконтрастные препараты). Дополнительную информацию о состоянии мягких тканей, которую даст магнитно-резонансная томография, может запросить лучевой терапевт для более точного планирования полей и доз лучевой терапии. В целом КТ с внутривенным контрастированием дает максимально полную информацию о распространённости опухолевого процесса [21].

Если по данным проведенного выше обследования выявлена первичная опухоль в глотке (доказана морфологически по данным биопсии), если верифицированы (цитологическим исследованием) увеличенные лимфатические узлы на шее или исключено их поражение, не выявлено поражения органов грудной клетки и средостения, то дальнейшее обследование может носить обзорный и общеклинический характер для подготовки пациента к планируемому далее лечению. В таблице 2.1 представлены дополнительные инструментальные исследования и цель их выполнения.

Если в конечном итоге удалось определить первичный очаг, то лечение проводится по принятым в настоящее время клиническим реко-

мендациям. Если очаг не найден, план лечения обсуждается многодисциплинарной командой онкологов индивидуально с учетом всех клинических данных, характеристик опухоли и соматического статуса пациента.

РОЛЬ ПЭТ-КТ В ДИАГНОСТИКЕ ОРОФАРИНГЕАЛЬНОГО РАКА

Диагностические возможности значительно расширились при появлении в арсенале клиницистов ПЭТ-КТ. Исследование может применяться как для диагностического поиска при обследовании первичных пациентов, так и при оценке эффекта от проведенного консервативного лечения, диагностике остаточной опухоли, поиске рецидива, проведении дифференциальной диагностики между воспалительными явлениями, постлучевыми реакциями и опухолевым ростом. ^{18}F -фтордезоксиглюкоза (^{18}F -ФДГ) — наиболее распространенный в мире препарат для выполнения этого исследования.

Необходимо отметить, что отдельное применение ПЭТ для любого диагностического поиска менее эффективно, чем совмещенные ПЭТ и КТ. Преимущество ПЭТ-КТ перед ПЭТ обусловлено

Таблица 2.1

Дополнительные обследования, цели и обоснование их выполнения

Исследование	Цель
УЗИ щитовидной железы, органов малого таза, почек	Исключение отдаленного метастазирования, оценка состояния внутренних органов, исключение вторых опухолей.
Рентгенография органов грудной клетки	Применимо при невозможности выполнить КТ органов грудной клетки. Оценка состояния легочной ткани
МРТ головного мозга, органов брюшной полости и малого таза	Дополнительное исследование при подозрении на опухолевое поражение (высокий уровень ПСА, хромогранина, СА12, СА19-9 и т. д., при наличии метастазов аденокарциномы без признаков органопринадлежности, при меланоме, при поражении метастатическими узлами нижней трети шеи, «вирховские» метастазы)
ФГДС	При наличии подозрения на возможное поражение, поиск вторых опухолей, оценка состояния органа для исключения язвенной болезни желудка и ДПК перед планируемым лечением: хирургическое лечение, ЛТ, ХТ)
Колоноскопия	При подозрении на опухолевое поражение, исключение вторых опухолей. По возрастным и клиническим показаниям
ПЭТ КТ	Оценка распространенности опухолевого процесса, поиск отдаленных метастазов, оценка эффективности лечения, подтверждение прогрессирования.

лучшей и более точной анатомической визуализацией гиперметаболических очагов [16].

Исследователи говорят о том, что ПЭТ-КТ демонстрирует высокую чувствительность и специфичность в отношении выявления остаточной опухоли при орофарингеальном раке после проведенного химиолучевого лечения при оценке эффекта в сроки не ранее, чем через 12–16 недель после проведенного лучевого или химиолучевого лечения. Общие показатели чувствительности и специфичности составляют 92,0% и 85% соответственно [17]. Сроки выполнения ПЭТ-КТ не ранее, чем через 12 недель после проведенного химиолучевого лечения рекомендуются во всех источниках и рекомендациях [18].

Приводятся данные о том, что при верифицированном локальном рецидиве рака ротоглотки с помощью дополнительно выполненного ПЭТ-КТ всего тела в 25% наблюдений выявляются бессимптомные отдаленные метастазы [19].

Недавно введенные критерии Хопкинса, применяемые при оценке ответа на терапию при плоскоклеточном раке органов головы и шеи, показывают высокую эффективность и прогностическую значимость: чувствительность, специфичность, положительная прогностическая ценность и отрицательная прогностическая ценность общей оценки терапии составили 66,7%. 87,3%. 33,0% и 96,5% соответственно [20]. Необходимо отметить, что пациенты с отрицательным результатом ПЭТ-КТ по оценке результата лечения могут находиться под дальнейшим динамическим наблюдением специалиста-онколога без выполнения биопсии. В том случае, если получен положительный результат по ПЭТ-КТ, необходимо подтвердить наличие опухоли с помощью биопсии. Такая тактика детерминирована высокой частотой ложно-положительных ответов, обусловленных постлучевыми и воспалительными изменениями в тканях [26].

При всех данных об эффективности и важности этого диагностического метода, который для многих специалистов превратился в «панacea» от всех проблем, необходимо помнить о том, что ПЭТ-КТ при всем при этом является альтернативным и вспомогательным диагностическим методом [21]. Для того, чтобы более конкретно определить его место в диагно-

стике опухолевой патологии органов головы и шеи, необходимо обратиться к рекомендациям Национальной объединенной онкологической сети США (National Comprehensive Cancer Network) [22]: ПЭТ-КТ назначают при раке полости рта, ротоглотки, гортаноглотки, гортани, придаточных пазух носа III–IV стадии, при раке носоглотки (и/или по показаниям КТ органов грудной клетки с контрастным усилением), при поражении лимфатических узлов шеи IV и нижнего V уровней при любой первичной опухоли (или КТ органов грудной клетки, брюшной полости и малого таза в случае отсутствия ПЭТ-КТ), при меланоме слизистой оболочки любой локализации (или КТ органов грудной клетки, брюшной полости и малого таза с контрастным усилением в случае отсутствия ПЭТ-КТ) в сочетании с МРТ головного мозга, при наличии метастатических опухолевых масс в тканях шеи без выявленного первичного очага (если при проведении тонкоигольной биопсии выявлен плоскоклеточный рак, аденокарцинома, анапластическая/недифференцированная эпителиальная опухоль, исследование проводится до эндоскопии и эксцизионной биопсии). ПЭТ-КТ с ^{18}F -ФДГ головы и шеи выполняют при раке губы (T3–4aN0 или любая T при N1–3), в некоторых случаях ею заменяют КТ шеи с контрастным усилением, а также ее используют при планировании лучевой терапии. В соответствии с данными рекомендациями исследование применяется для наблюдения после завершения лучевой/химиолучевой терапии, при необходимости проводят в случае наличия остаточной опухоли или признаков прогрессирования — не ранее, чем через 12 недель [22].

Вспомогательный характер ПЭТ-КТ определяется тем, что при высокой чувствительности (95%), метод имеет достаточно ограниченную специфичность: 68%. Данные исследования в отношении первичной диагностики опухоли должны четко координироваться с данными клинического осмотра, эндоскопической, ультразвуковой, КТ/МРТ диагностики. Необходимо обязательное сопоставление данных ПЭТ-КТ и биопсии. Для планирования хирургического лечения исследование менее ценно, нежели КТ с контрастированием или МРТ.

Относительно диагностики поражения регионарного лимфоколлектора ПЭТ-КТ имеет более высокую диагностическую ценность, нежели КТ или МРТ: чувствительность 84 % по отношению к 60–63 % соответственно. ПЭТ в данных ситуациях может выявить вторичное поражение в лимфоузлах, несмотря на их сохраненные размеры и структуру [23,24]. Но, в то же время, возможны и ложно-отрицательные результаты за счет размеров очага (предел разрешающей способности для ПЭТ-КТ — 7 мм) или за счет низкого клеточного накопления. Прогностическая ценность отрицательного ответа при ПЭТ-КТ высока, но также не может быть конечной точкой принятия решения, например, об операции на шее (шейная лимфодиссекция) — в данной ситуации клиницисты должны принимать комплексное решение на основании клинических, прогностических факторов опухоли.

Высока ценность метода для исключения синхронных опухолей и уточнения стадии процесса при первичной диагностике. По литературным данным, у 5–10 % пациентов с опухолями головы и шеи выявляются вторые опухоли (в большинстве случаев это опухоли оротфарингеальной области, пищевода, легких), которые приводят к изменению плана лечения. В то же время, уточненная первичная диагностика опу-

холевого процесса, дополненная ПЭТ-КТ, меняя стадию, у 14–31 % пациентов приводит к изменению тактики лечения [25]. Большую ценность ПЭТ-КТ получила и для планирования лучевой терапии, позволяя более четко определять границы поражения и поля облучения, минимизируя воздействие на здоровые ткани.

В заключении нужно сказать, ПЭТ-КТ является одним из диагностических методов, использование которого должно определяться четкими показаниями и клиническими запросами. Интерпретация результатов исследования должна проводиться в соответствии с клиническими особенностями опухолевого процесса, данными других диагностических опций и морфологическими данными.

АЛГОРИТМ ОБСЛЕДОВАНИЯ ПРИ РАКЕ РОТО-, ГОРТАНОГЛОТКИ И ГОРТАНИ

- Клинический осмотр, сбор анамнеза, пальпаторное исследование полости рта и ротоглотки¹
- При обнаружении видимых изменений, характерных для опухоли — выполнение биопсии²

¹ Пальпаторное обследование ротовой полости и глотки при подозрении на опухолевую патологию является обязательным компонентом обследования, который во многом может прояснить клиническую ситуацию и позволить заподозрить опухолевое поражение, достаточно точно определить его границы. Безусловно, это касается доступных для пальпации отделов полости рта и глотки.

² Морфологическая верификация опухолевого процесса — ключевое звено диагностического поиска. Для оценки поражения регионарного лимфатического узла в подавляющем большинстве случаев достаточно выполнения цитологического исследования, особенно, когда обнаружен первичной очаг, получена его морфологическая верификация по данным биопсии и данные обоих исследований имеют логическую корреляцию. Морфологическая структура первичной опухоли должна проводиться по данным биопсийного материала, что позволит провести уточненную диагностику, иммуногистохимическое исследование (при необходимости): при диагностике плоскоклеточного рака определение HPV-статуса и PD-L1 экспрессии на уровне первичной диагностики предпочтительно, так как данная информация необходима при планировании как первичного лечения, так и для перспективного планирования терапии (с учетом возможной прогрессии опухоли после радикального лечения). Изменение корреляции этих показателей в первичной и рецидивной опухоли возможно (PD-L1 экспрессия) и может повлиять как на планирование первичного лечения, так и на терапию в отношении остаточной/рецидивной или метастатической опухоли. При отсутствии первичного очага для постановки морфологического диагноза необходима биопсия ткани из пораженного метастатического узла (инцизионная или эксцизионная с учетом клинической ситуации).

- УЗИ л/узлов шеи, периферически л/узлов, органов брюшной полости¹
- ТАБ под ультразвуковой навигацией с цитологическим исследованием пунктата
- КТ лицевого скелета, шеи и органов грудной клетки с контрастным усилением. При необходимости дополняется выполнением МРТ²
- Панэндоскопия: фиброэндоскопическое исследование верхних дыхательных и пищеварительных путей, ФГДС
- При выявлении распространенного опухолевого процесса Т3–Т4N0/N+ или любая TN3 для уточненной диагностики и адекватного планирования химиолучевой терапии рекомендовано ПЭТ-КТ³.

БИОПСИЯ: ВИДЫ, СПОСОБЫ ПОЛУЧЕНИЯ, ПОКАЗАНИЯ

В первую очередь, необходимо отметить, что биопсия может быть эксцизионной или инцизионной: полный, тотальный забор узла в первом случае или частичный забор материала во втором.

Эксцизионная биопсия регионарного лимфатического узла не всегда возможна и не всегда целесообразна. При массивном поражении регионарных лимфатических узлов на шее и при наличии верифицированного первичного очага будет достаточно цитологического исследования пункционного материала (при логичной корреляции результата). Другая ситуация при наличии метастазов без выявленного первичного очага: здесь необходимо выполнение биопсии, и эксцизионная биопсия как раз не всегда является приоритетом: в данном случае возможно выполнение core-биопсии (трепан-биопсии) — разновидности инцизионной биопсии. Полный хирургический забор лимфатического узла не всегда возможен из-за размеров, локализации или взаимоотношения опухолевого узла с органами и структурами шеи.

Core-биопсия (трепан-биопсия) — это процедура, при которой используется специальная игла для получения небольшого, но цельного образца опухолевой ткани для гистологического исследования. Метод демонстрирует высокую информативность: показатели точности, специфичности и чувствительности находятся в диапазоне 90–97%. Методология исследования отработана: методу более 40 лет. Трепан-

¹ Ультразвуковое исследование лимфатических узлов шеи и периферических лимфатических узлов, брюшной полости и органов малого таза — доступный и высокоэффективный метод, позволяющий быстро, безопасно и эффективно оценить состояние лимфоколлектора, в том числе, забрюшинных, парааортальных лимфоузлов, и выполнить под УЗ-навигационным контролем тонкоигольную аспирационную биопсию (пункцию) лимфатического узла и получить первичную информацию о локализации и характере опухолевого процесса. Исследование также даст информацию о состоянии внутренних органов, что с точки зрения онкопоиска будет полезно для понимания распространенности опухолевого процесса, о наличии (подозрении) первичной или второй опухоли, о наличии сопутствующей патологии.

² КТ лицевого скелета, шеи, органов грудной клетки, при необходимости брюшной полости (на основании данных анамнеза, клинических данных и УЗИ) позволит провести уточненную диагностику первичного и локорегионарного процесса в области головы и шеи, получить информацию о наличии/отсутствии отдаленного метастазирования. С помощью данного исследования проводится уточненная диагностика cTNM. Необходимо отметить, что выполнение КТ с контрастным усилением органов головы и шеи необходимо практически при всех стадиях распространенности по первичному очагу: у 25 % пациентов с локализацией опухоли в задних отделах полости рта и глотке возможно выявление пара- и ретрофарингеальных метастазов, диагностика которых недоступна для ультразвукового исследования. МРТ является дополнительным, уточняющим методом исследования: например, при подозрении на наличие инвазии опухоли в трахею, пищевод, инфильтрации мышц основания черепа, тканей дна полости рта, ротоглотки, гортаноглотки МРТ позволит прояснить данные параметры. При наличии данных за поражение нижней челюсти (по данным КТ) МРТ позволит прояснить наличие и протяженность поражения по каналу нижнечелюстного нерва, что необходимо для планирования объема резекции.

³ При отсутствии возможности выполнения ПЭТ-КТ всю информацию о распространенности опухолевого процесса можно получить с помощью клинического осмотра, УЗИ, КТ, МРТ, сканирования костей скелета, панэндоскопии.

биопсия позволяет получить достаточно материала для оценки морфологической структуры опухоли, провести дифференциальную диагностику между опухолевым, инфекционным поражением и другими заболеваниями.

Криобиопсия в принципе является разновидностью core-биопсии, при которой используется замораживание тканей во время забора материала, что снижает риск кровотечения. Используется преимущественно при эндоскопическом способе забора материала из зон и тканей с повышенным риском кровотечения; возможны артефакты и изменение структуры белков вследствие заморозки, что может повлиять на качество морфологического ответа. Нецелесообразно для получения материала из лимфатического узла на шее или из первичного очага на слизистых оболочках глотки и полости рта.

Необходимо понимать, что при поражении шеи опухолевыми массами не всегда возможно и выполнение трепан-биопсии. Небольшой размер лимфатического узла, близость к сосудистым структурам делают эту процедуру крайне небезопасной и, соответственно, нецелесообразной. Иногда, при необходимости получения диагностического материала из такого глубоко расположенного небольшого узла, лучше выполнить эксцизионную / инцизионную биопсию открытым хирургическим способом в условиях либо местной, либо общей анестезии (в зависимости от клинической ситуации).

Говоря о диагностике первичной опухоли, нужно отметить, что выполнение щипковой биопсии (либо при физикальном осмотре, либо при выполнении эндоскопического исследования — в зависимости от локализации опухоли) в подавляющем большинстве случаев достаточно для постановки диагноза. Верификация опухолей орофарингеальной области путем соскоба поверхностных тканей нецелесообразна: метод может быть неинформативным в большинстве случаев, не позволяя выявить поверхностное поражение *in situ* и инвазивный рак, может дать ложно-отрицательные результаты при попадании лишь клеток поверхностного воспаленного эпителия. Это является достаточно большой проблемой для диагностики опухолей гортани: забор биопсийного материала производится миниатюрными щипцами при эндоскопическом

исследовании, не всегда позволяющими выполнить глубокую биопсию. В связи с этим, нередко ситуации, когда при визуальной клинической картине опухолевого поражения органа повторные биопсии не показывают опухолевого роста. Подобная ситуация ни в коем случае не должна успокаивать клинициста и позволять ему прекратить диагностический поиск, отвергнув предположение о наличии злокачественной опухоли. В данной ситуации как раз необходимо добиваться получения информативного материала другими способами, в том числе возможным интраоперационным забором материала для срочного гистологического исследования или выполнением эндоларингеального вмешательства (трансоральная лазерная микрохирургия гортани) с целью выполнения биопсии.

Другая ситуация, определяющая необходимость выполнения эксцизионной биопсии, например, подозреваемого первичного очага, может быть в том случае, когда имеется резектабельный метастаз рака в лимфатическом узле на шее, клинически крайне подозрительный на метастаз из небной миндалины. Здесь возможно выполнение трансорального полного удаления миндалины для тотального гистологического исследования. В данных ситуациях хирургическое вмешательство должно носить лечебно-диагностический характер: выполнение шейной лимфодиссекции (не биопсии! лимфатического узла) и одновременное удаление миндалины. Такой подход при обнаружении очага опухолевого роста в миндалине позволит установить точный диагноз и правильно определить тактику дальнейшего лечения / наблюдения. Например, при выполнении такого хирургического вмешательства был диагностирован рак небной миндалины T1N1M0, HPV+ без дополнительных прогностически неблагоприятных признаков: отсутствие перивазальной, перилимфатической, периневральной инвазии, отсутствие экстранодального распространения опухоли в единственном метастатически измененном лимфатическом узле при соблюдении R0-резекции. Эта ситуация не потребует адъювантного лечения и позволит оставить пациента под динамическим контролем, а при других клиничко-морфологических показателях — ар-

гугментированно определить тактику и интенсивность адъювантной терапии.

Необходимо напомнить, что выполнение биопсии необходимо и при динамическом наблюдении за пациентом, когда, например, по данным КТ, МРТ, ПЭТ-КТ получены данные о подозрении на прогрессирование болезни: для правильной интерпретации возможно ложно-положительного результата рентгенологических исследований необходимо морфологическое подтверждение прогрессирования болезни.

МОРФОЛОГИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ БИОПСИЙНОГО МАТЕРИАЛА

Рутинное проведение иммуногистохимического анализа при первичном гистологическом исследовании биопсийного материала, увы, не является общеприменимым стандартом. Это обусловлено дороговизной исследования и, зачастую, отсутствием запроса в его проведении от врачей первичного онкологического звена. Информация об уровне PD-L1 экспрессии является важной не только для формирования плана лечения при прогрессировании опухоли: существуют данные о том, что исходный уровень экспрессии коррелирует с прогностическими данными о высокой агрессивности опухолевого процесса, и эта информация может быть изначально полезна для формирования плана лечения как первичного пациента, так и для проспективного понимания терапии при прогрессировании болезни при всех локализациях орофарингеального рака [27].

НЕКОТОРЫЕ АСПЕКТЫ УТОЧНЕННОЙ ДИАГНОСТИКИ РАКА ГОРТАНИ

Рак гортани является той локализацией, выбор тактики лечения которой построен на крайне точной изначальной оценке распространенности опухоли и локализации ее в том или ином отделе гортани. В связи с тем, что основной целью при лечении рака гортани является возможность сохранения органа и методики трансоральной лазерной микрохирургии гортани являются приоритетными для лечения ранних стадий заболевания, уточненная первичная диагностика крайне важна [22].

В первую очередь, особую ценность для данной нозологической единицы представляет экспертное выполнение фиброларингоскопии, которое дает возможность детальной оценки и визуализации опухоли, определения ее распространенности и функциональной сохранности. На рисунке 2.3 представлена видеофиксация опухолей складочного отдела гортани: хорошая визуализация и оценка распространенности крайне важны для выбора тактики лечения. На современном этапе фиброларингоскопия должна проводиться с обязательной видеофиксацией исследования, что позволит клиницистам получать не только описательное заключение со стороны врача-эндоскописта, что является сугубо субъективной квинтэссенцией его личного восприятия и опыта, но и получать объективную информацию о визуальной картине пораженного органа, не прибегая к повторным исследованиям и не подвергая пациента ненужному повторяющемуся стрессу. Кроме того, это позволит использовать данный видео-

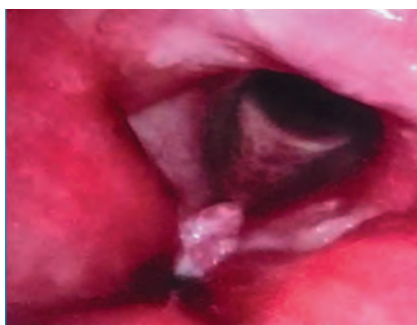


Рисунок 2.3

Фиброларингоскопия при раке гортани

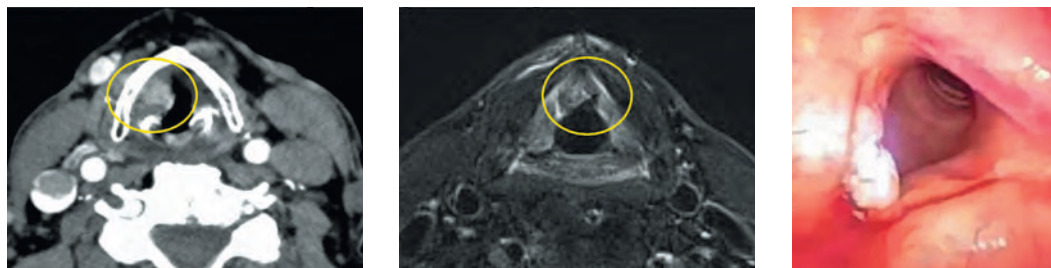
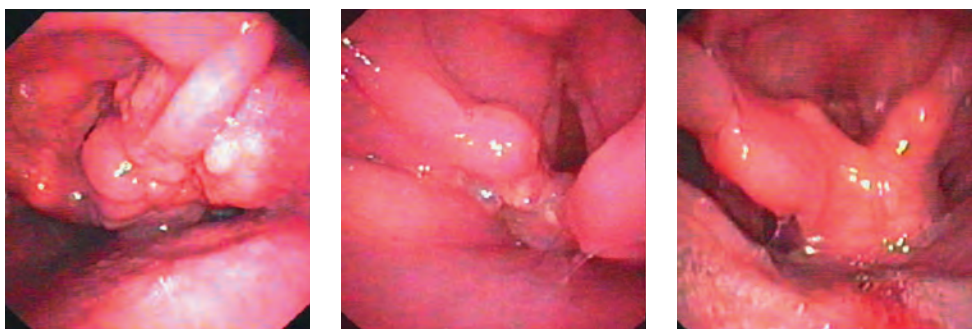


Рисунок 2.4 Данные КТ и МРТ (аксиальные срезы) и ларингоскопия при поражении гортани



До лечения

После 2 курсов

6 месяцев после
завершения ХЛТ

Рисунок 2.5 Ларингоскопическое исследование при контроле эффективности ХЛТ

материал для последующего контроля в процессе терапии и при динамическом наблюдении за пациентом.

Для выбора тактики лечения при раннем раке гортани (сT1–T2) помимо визуальной эндоскопической картины специалисту по лечению опухолей головы и шеи необходимо более глубокое представление о состоянии подлежащих тканей, о наличии/отсутствии инфильтративного роста. Это позволяет более обоснованно выбрать тактику хирургического лечения (открытая резекция или эндоларингеальное вмешательство) или остановить свой выбор на лучевой терапии.

Для данной уточненной диагностики на современном этапе могут быть использованы рентгенологические методы визуализации: КТ и МРТ гортани. Существуют данные о высокой информативности данных методик в диагностике распространенности опухолей гортани, при этом МРТ демонстрирует более высокие

показатели чувствительности и специфичности по сравнению с КТ: 88% и 96% к 57% и 93% соответственно [28,29]. На рисунке 2.4 представлены данные КТ и МРТ в сравнении с данными эндоскопического исследования, демонстрирующие поражение складочного отдела гортани.

На основании вышеприведенного клинического примера видно, насколько более четко МРТ демонстрирует распространенность процесса и вовлечение передней комиссуры с инвазией даже противоположной голосовой складки. Безусловно, данные рентгенологических исследований требуют комплексной оценки и должны сопоставляться с данными клинической распространенности.

Применительно к диагностике рака гортаноглотки необходимо отметить, что данная локализация опухолевого процесса характеризуется крайне агрессивным течением. Показатели эффективности хирургического и консервативно-

го органосохраняющего лечения в течение 5 лет однозначно отдают предпочтение химиолучевой терапии: общая выживаемость при хирургическом лечении и ХЛТ составляет 24,4% и 75% соответственно [30]. Своевременный контроль эффекта от проведенной индукционной химиотерапии позволяет оценить реакцию опухоли и при отсутствии эффекта на химиотерапию изменить план лечения в сторону хирургического вмешательства. На рисунке 2.5 продемонстрированы поэтапные исследования пациента на фоне проведения химиотерапии по поводу рака гортаноглотки.

В заключении необходимо отметить, что первичная диагностика и динамическое наблюдение пациентов с опухолями рото-, гортаноглотки и гортани является крайне сложной и многофакторной задачей, которая, являясь приоритетной для врачей амбулаторного онкологического звена, требует от них высокого уровня квалифи-

кации, опыта, детального клинического понимания и анализа патологии. Подобных знаний трудно требовать от врачей всех онкологических специальностей: опухоли головы и шеи — разнообразная и многофакторная группа заболеваний. В связи с этим возникает необходимость создания узконаправленной специализации онкологов амбулаторной службы, которым предстоит работать с данной патологией.

От врачей общей практики и специалистов смежных специальностей (стоматологи, оториноларингологи) требуется высокий уровень онкологической настороженности и знание факторов, предрасполагающих к развитию онкологической патологии органов головы и шеи. Это позволит улучшить ситуацию с ранней, своевременной диагностикой данной патологии и сократит время от появления заболевания до попадания пациента на специальное лечение.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Каприн А. Д., Старинский В. В., Шахзадова А. Л. Состояние онкологической помощи населению России в 2022 г., Москва, 2023 г.
2. Каприн А. Д., Старинский В. В., Шахзадова А. Л. Состояние онкологической помощи населению России в 2023 г., Москва, 2024 г.
3. Liu Y. FDG PET/CT for metastatic squamous cell carcinoma of unknown primary of the head and neck. *Oral Oncol* [Internet]. 2019;92 (November 2018):46–51. DOI: 10.1016/j.oraloncology. 2019.03.014
4. Dyrvig AK, Yderstræde KB, Gerke O, Jensen PB, Hess S, Høilund-Carlsen PF, et al. Cancer of unknown primary: Registered procedures compared with national integrated cancer pathway for illuminating external validity. *Med (United States)*. 962017; DOI: 10.1097/MD. 0000000000006693
5. Losa F, Iglesias L, Pané M, Sanz J, Nieto B, Fusté V, et al. 2018 consensus statement by the Spanish Society of Pathology and the Spanish Society of Medical Oncology on the diagnosis and treatment of cancer of unknown primary. *Clinical and Translational Oncology*. 2018. DOI: 10.1007/s12094-018-1899-z
6. Hemminki K, Pavlidis N, Tsalidis KK, Sundquist K, Ji J. Age-Dependent Metastatic Spread and Survival: Cancer of Unknown Primary as a Model. *Sci Rep*. 2016; DOI: 10.1038/srep23725
7. Abeloff MD, Armitage JO, Lichter AS et al. *Unknown primary in clinical oncology*. Churchill Livingstone. NY 1995; p1833–1845; KP54819
8. Leonard RJ, Nystrom JS. Diagnostic evaluation of patients with carcinoma of unknown primary site. *Semin Oncol* 1993; 20:244–250
9. Nystrom JS, Weiner JM, Heffelfinger-Juttner J. Metastatic and histologic presentation in unknown primary cancer. *Semin Oncol* 1997;4:53–58
10. Hillen HF. Unknown primary tumours review. *Postgrad Med J* 2000; 76: 690–3
11. Pentheroudakis G, Briasoulis E, Pavlidis N. Cancer of unknown primary site: missing primary or missing biology. *Oncologist* 2007; 12:418–425

12. Wagland R, Bracher M, Drosdowsky A, Richardson A, Symons J, Mileskin L, et al. Differences in experiences of care between patients diagnosed with metastatic cancer of known and unknown primaries: Mixed-method findings from the 2013 cancer patient experience survey in England. *BMJ Open*. 2017;7 (9):1–10. 94 DOI: 10.1136/bmjopen-2017-017881
13. Министерство Здравоохранения Российской Федерации. Метастазы злокачественных опухолей без выявленного первичного очага. Клинические рекомендации. 2018 г.
14. Wagland R, Bracher M, Drosdowsky A, Richardson A, Symons J, Mileskin L, et al. Differences in experiences of care between patients diagnosed with metastatic cancer of known and unknown primaries: Mixed-method findings from the 2013 cancer patient experience survey in England. *BMJ Open*. 2017;7 (9):1–10. DOI: 10.1136/bmjopen-2017-017881
15. Клинические рекомендации «Опухоли без выявленной первичной локализации». Министерства здравоохранения Российской Федерации, 2023 г.
16. Nanni C., Rubello D., Fanti S. et al. Role of 18F-FDG — PET | CN imaging in thyroid cancer/*Biomed Pharmacother* 2006;60 (8):409–13
17. Bird, T., Barrington, S., Thavaraj, S. et al. 18F-FDG PET/CT to assess response and guide risk-stratified follow-up after chemoradiotherapy for oropharyngeal squamous cell carcinoma. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 43, 1239–1247 (2016). <https://doi.org/10.1007/s00259-015-3290-4>
18. Yang Liu., Wen Long, Guannan Wang et al/Hopkins criteria for residual disease assessment after definitive radiotherapy in nasopharyngeal carcinoma. *Cancer Med*. 2020Feb; 9 (4):1328–1334. Doi: 10.1002/cam4.2790. Epub 2019 Dec 25
19. Su W, Miles BA, Posner M, Som P, Kostakoglu L, Gupta V, Bakst RL. Surveillance Imaging in HPV-related Oropharyngeal Cancer. *Anticancer Res*. 2018 Mar;38 (3):1525–1529. doi: 10.21873/anticancer.12380. PMID: 29491081
20. Ayse Tuba Kendi, David Brandon et al., Head and Neck PET/CT therapy response interpretation criteria (Hopkins criteria) — external validation study. *Am J Nucl Med Mol Imaging*. 2017 Sep 1; 7 (4):1740180. eCollection 2017
21. Рыжова О. Д., Долгушин М. Б., Михайлова А. И. с соавторами. Позитронно эмиссионная томография с 18F-фтор-дезоксиглюкозой, совмещенная с компьютерной томографией, при плоскоклеточном раке головы и шеи (обзор литературы). Опухоли головы и шеи. Том. 9.. Vol/9/ /2019. Стр. 49–60
22. National Comprehensive Cancer Network clinical practice guidelines in oncology (NCCN guidelines). Version 2.2023 for Head and Neck Cancers. Available at: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/head-and-neck.pdf
23. Kyzas P. A., Evangelou E., Denaxa-Kyza D., Ioannidis J. P. 18F-fluorodeoxyglucose posi-tron emission tomography to evaluate cervical node metastases in patients with head and neck squamous cell carcinoma: a meta-analysis. *J Natl Cancer Inst* 2008;100 (10):712–20. DOI: 10.1093/jnci/djn125
24. Sun R., Tang X., Yang Y., Zhang C. (18) FDG-PET/CT for the detection of regional nodal metastasis in patients with head and neck cancer: a meta-analysis. *Oral Oncol* 2015;51 (4):314–20. DOI: 10.1016/j.oraloncology. 2015.01.004
25. Schinagel D. A., Span P. N., Oyen W. J., Kaanders J. H. Can FDG PET predict radiation treatment outcome in head and neck cancer? Results of a prospective study. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2011;38 (8):1449–58. DOI: 10.1007/s00259-011-1789
26. Mak D., Corry J., Lau E. et al. Role of FDG-PET/CT in staging and follow-up of head and neck squamous cell carcinoma. *Q J Nucl Med Mol Imaging* 2011;55 (5):487–99
27. Sakshi Mishra, Suresh. R, Eswari. V. Expression of PD-L1 in Head and Neck Squamous Cell Carcinoma. *J. of Chemical Health Risks*. Vol. 14 (3). 2024
28. Jian-Hui Wu, Jing Zhao, Zeng-Hong Li, Wei-Qiang Yang, Qi-Hong Liu, Zhi-Yun Yang, Bing Liao, Xiao-Ling Li, Bin Wang, Hao Qin, Jie Luo, Ke-Xing Lv, Wei-Ping Wen, Wen-Bin Lei. Comparison of CT and MRI in Diagnosis of Laryngeal Carcinoma with Vocal Commissure Involvement. 2016 Aug 2;6:30353. doi: 10.1038/srep30353
29. De-Sheng Shang 1, Ling-Xiang Ruan, Shui-Hong Zhou, Yang-Yang Bao, Ke-Jia Cheng, Qin-Ying Wang. Differentiating laryngeal carcinomas from precursor lesions by diffusion-weighted magnetic resonance imaging at 3.0 T: a preliminary study. 2013 Jul 9;8 (7):e68622
30. Kim YJ, Lee R. Surgery vs. radiotherapy for locally advanced hypopharyngeal cancer in the contemporary era: A population-based study. *Cancer Med*. 2018 Dec;7 (12):5889–5900. doi: 10.1002/cam4.1811. Epub 2018 Nov 26. PMID: 30479063; PMCID: PMC6308065.

КОНТРОЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ

1. Какие симптомы более характерны для опухолей орофарингеальной области? (возможно несколько ответов)
 - a. **Нарушение глотания (дисфагия)**
 - b. Затрудненное дыхание через нос
 - c. **Боли в глотке с иррадиацией в ухо**
 - d. **Появление узлового образования в верхней трети шеи**
2. Какой метод диагностики предпочтителен и наиболее информативен для уточненной диагностики распространенности опухолевого процесса?
 - a. Ультразвуковое исследование
 - b. Фиброларингоскопия
 - c. Сканирование костей скелета
 - d. **КТ лицевого скелета, шеи и органов грудной клетки с внутривенным контрастированием**
3. Какой опухолевый маркер характерен для плоскоклеточного рака органов головы и шеи?
 - a. S100
 - b. NCE
 - c. Кальцитонин
 - d. **Специфического опухолевого маркера нет**
4. В каких ситуациях существуют абсолютные показания к выполнению ПЭТ-КТ?
 - a. Рак небной миндалины T1N0M0
 - b. Наличие остаточной опухоли после проведенного радикального химиолучевого лечения по данным КТ/МРТ, подтвержденное морфологическим исследованием
 - c. **Рак орофарингеальной области T3-T4N0/N+; любая TN3**
 - d. Наличие данных о воспалительных явлениях в легких по данным КТ
5. Применяется ли криобиопсия для получения материала из лимфатического узла на шее?
 - a. Да
 - b. **Нет**

Глава 3. Осложненное течение плоскоклеточного рака ротоглотки, гортаноглотки и гортани. Лечебная тактика и перспективы

С.А. Кравцов, А.И. Загорулько

Широко известно, что одной из особенностей течения плоскоклеточного рака слизистых оболочек органов головы и шеи является местно-деструктирующий процесс, проявляющийся в разрушении всех прилежащих тканей, включая хрящевую и костную, а также сосуды, нервы, фасции, мышцы, кожу и пр. Некроз функционально активных тканей, как правило, сопровождается воспалением в смежных органах и тканях, что клинически проявляется отеком и выраженным болевым синдромом. В результате разрушения тканей развивается кровотечение, в ряде случаев приводящее к фатальному исходу. При опухолевом поражении ротоглотки, гортаноглотки и гортани клиническая манифестация осложненного течения плоскоклеточного рака проявляется ярко и с тяжелыми последствиями в силу особенностей локализации — в зоне перекрестка дыхательных и пищеварительных путей (рисунок 3.1, а).

Даже при незначительной по величине первичной опухоли (T2) и отсутствии метастазов

(регионарных или отдаленных), ЗНО проявляются в виде общей, характерной для неопухолевой патологии, симптоматики — боли в горле, легкого затруднения при проглатывании пищи, примеси крови в слюне и др.; которая уже является следствием осложнений формирования и экспансивного роста опухоли, инфильтрации прилежащих тканей, формирования патологического сосудистого бассейна, некроза и распада пораженных органов и воспаления в прилежащих тканях (рисунок 3.2).

В данной главе мы не преследуем цель детализировать все субклинические проявления и характерные симптомы развития опухолевого процесса на различных этапах. Для этого понадобилось бы написать большое руководство. Отметим лишь то, что сами по себе осложнения опухолевого процесса (дисфагия, кровотечение, интоксикация, болевой синдром и другие) являются этапами развития онкологического заболевания, которые реализуются в любой последовательности, вне рамок закономерностей.

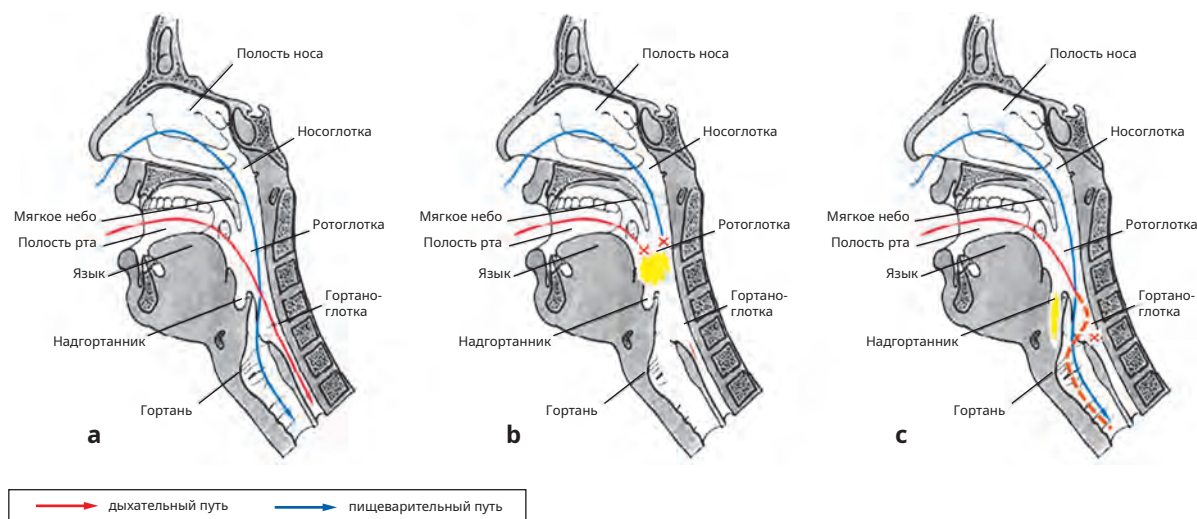


Рисунок 3.1

Схематическое изображение органов проксимального отдела аэродигестивного тракта и вариантов роста ЗНО в просвете глотки с учетом механизма развития вариантов дисфагии: а — норма; б — первый вариант (экзофитный) с обтурацией; в — второй вариант (эндофитный) с аспирацией. (На основе иллюстрации из открытых web-источников).

Все патологические состояния могут проявиться одновременно, в разной степени выраженности. Клинические проявления зависят от:

1. локализации опухоли даже в пределах одного органа (по задней стенке гортаноглотки или в грушевидном синусе, надскладочном или подскладочном отделах гортани и пр.);
2. размеров опухолевого образования;
3. формы роста опухоли (эндофитной, экзофитной или смешанной);
4. глубины инфильтрации прилежащих тканей;
5. степени параканкрозного воспаления;
6. глубины некроза опухолевой ткани;
7. степени выраженности патологической сосудистой сети (формирование межсосудистых коллатералей и патологических сосудов, не существующих в нормальных тканях).

Перечисленные факторы являются основой для понимания механизма проявления «осложнений течения опухолевого процесса» в органах проксимальных отделов аэро-дигестивного тракта (рисунок 3.2).

Рассмотрим три основных проблемы, требующих оказания экстренной помощи пациентам с плоскоклеточным раком ротоглотки, гортаноглотки и гортани — кровотечение, стеноз верхних дыхательных путей, дисфагия с выра-

женными трофическими расстройствами (рисунок 3.3).

Во всех перечисленных случаях необходимо иметь возможность оказания полного спектра медицинских мероприятий, начиная от неинвазивных методов (медикаментозной или алиментарной коррекции) до интенсивной терапии и экстренного хирургического вмешательства. При этом перечисленные этапы могут быть применимы у одного пациента в различной последовательности: начать с интенсивной медикаментозной подготовки с коррекцией нутритивного статуса и продолжить выполнением операции — трахеостомии и/или гастростомии.

Среди множества причин, влияющих на реализацию плана лечения, отметим основные:

- резистентность опухоли (прогрессирование на фоне лечения);
- осложнения, возникающие в результате лечения (лучевого, лекарственного, хирургического);
- осложнения опухолевого процесса (некроз тканей, аррозия магистральных сосудов, гнойный процесс, интоксикация, тромбоэмболия легочной артерии, острые нарушения мозгового кровообращения);
- ослабленный соматический статус больного (алиментарные нарушения, сопутствующая патология).



Рисунок 3.2

Схематическое изображение возможных вариантов развития осложнений при плоскоклеточном раке слизистой оболочки ротоглотки, гортаноглотки и гортани

КРОВОТЕЧЕНИЕ	СТЕНОЗ ДЫХАТЕЛЬНЫХ ПУТЕЙ	ДИСФАГИЯ
• Консервативная терапия • перевязка наружной сонной артерии • селективная внутри-артериальная эмболизация	• Интенсивная терапия • трахеостомия • радикальное хирургическое вмешательство	• Коррекция трофического статуса • установка назогастрального зонда • гастростомия открытая • малоинвазивная гастростомия • энтеростомия

Рисунок 3.3 Схематическое изображение тактики возможных действий врача в зависимости от варианта осложненного течения опухолевого процесса (ОТОП)

По мнению многих авторов, недостаточность питания выявляют у большого числа пациентов (40–80%) с опухолями головы и шеи [1]. Алиментарные нарушения являются основной причиной развивающихся осложнений или фактором, усугубляющим их. Кроме того, при выраженных нарушениях нутритивного статуса противопоказаны любые методы противоопухолевого воздействия. Основными причинами развития нутритивной недостаточности являются:

- боль при приеме пищи (мукозиты, распад опухоли с воспалением прилежащих тканей, разрушение костей лицевого скелета);
- тризм;
- отсутствие аппетита, тошнота, рвота;
- пострезекционные дефекты органов орофарингеальной зоны.

К факторам риска возникновения и развития осложненного течения опухолевого процесса (ОТОП) относятся: физическое истощение и тяжелое психологическое состояние больного, пожилой возраст, сопутствующие заболевания, травмы слизистых полости рта и глотки, наличие кариозных зубов, выраженный болевой синдром, курение и прием алкоголя. Для профилактики развития ОТОП необходимо привлечение профильных специалистов: нутрициолога, специалиста по лечению болевого синдрома, стоматолога, лор-врача, невропатолога, психиатра, психолога, кардиолога и др.

Осложненное течение опухолевого процесса развивается не только до момента обращения пациента за медицинской помощью, но и на этапах ее оказания — при проведении лекарственного лечения, лучевой терапии, хирургического вмешательства или в периоды между ними. Ведение таких пациентов подразумевает комплексный подход, заключающийся не только в преодолении развившегося осложнения опухолевого процесса, но и в продолжающемся лечении так называемых нежелательных явлений и/или ятрогенных осложнений самого противоопухолевого воздействия. В связи с этим важно включать в алгоритм действий дополнительные компоненты базовой терапии сопровождения (регенерация, обезболивание, детоксикация) в сочетании с психологической поддержкой пациента на всех этапах лечения. Важное значение для достижения позитивного эффекта наших профилактических и лечебных мероприятий имеет комплаентность пациента, его мотивированность и осознанное участие в лечебном процессе. В дополнение к перечисленным мероприятиям и действиям, составляющим основу сопроводительной терапии, отметим необходимость проведения интенсивной коррекции водно-электролитного и кислотно-основного баланса, гематологической токсичности, назначения противоязвенной, противорвотной, и антибактериальной терапии и др.

Адекватное питание и поддержание водно-го баланса являются жизненно важными в рамках успешного лечения больных с опухолями головы и шеи. Коррекция нутритивной недостаточности, возникшей вследствие прогрессирования опухолевого процесса или проведения лучевой (ЛТ) и химиолучевой (ХЛТ) терапии является важнейшей задачей каждого специалиста, принимающего участие в диагностике ЗНО головы и шеи, а также в лечении и реабилитации этой сложной категории больных.

Особую роль играет сбалансированность приема пищи, что отражает поддержание стабильной массы тела. Необходимо отметить, что нутритивная поддержка (НП) проводится с лечебной целью, поскольку период проведения ЛТ характеризуется повышенной потребностью организма в энергетическом и пластическом обеспечении. У пациентов без выраженной дисфагии, получающих ЛТ и ХЛТ, методом выбора является пероральное энтеральное питание. Нутритивная терапия должна начинаться сразу при выявлении нутритивной недостаточности или при отсутствии достаточного питания через рот в течение 7 дней [2]. Рекомендуется рассмотреть возможность проведения профилактической НП пациентам, которым планируется проведение противоопухолевого лечения с высоким риском нарушения питания (например, при проведении ХЛТ больным местнораспространенным раком глотки) [3]. Энтеральное лечебное питание начинают при неадекватности диетического питания через рот (т. е. потреблении менее 60 % от общих энергетических потребностей в течение 10 дней). Потеря более 10 % от исходной массы тела также является показанием для назначения энтерального питания. Оптимальным вариантом НП является сиппинг с использованием высокобелковых смесей (с учетом сопутствующей патологии, в том числе почек). При невозможности адекватного перорального питания следует обеспечить его путем установки назогастрального зонда (при ориентировочных планируемых сроках его стояния до 3–4 недель), либо путем гастростомии [4]. Также в случае необходимости может быть подключено парентеральное питание. Расчет основных потребностей пациента ориентирован на общее количество по-

требляемой энергии и количественное соотношение различных нутриентов. Необходимое количество калорий чаще всего рассчитывается с учетом его энергетических затрат с ориентиром на предупреждение нарастания дефицита энергии [5,6,7]. Основной целью НП является восполнение потерь как минимум из следующего расчета: белок/аминокислоты — не менее 1,2 г/кг/сут и до 2 г/кг/сут; энергия — 25–30 ккал/кг/сут [8]. Пациентам, получающим ЛТ и ХЛТ, оптимально применение смесей, обогащенных омега-3 жирными кислотами и пищевыми волокнами, а также совмещение НП с физическими нагрузками.

С момента проявлений и до полного исчезновения лучевого мукозита показано применение ранозаживляющих местных средств (гели, раствор мочевины и др.). При регулярном орошении полости рта изотоническим раствором удаляются остатки пищи и накопившиеся выделения. Для аппликаций в полости рта или для закапывания в нос рекомендуются масла (оливковое, персиковое, облепихи или шиповника). При наличии болевого синдрома применяют местные и системные обезболивающие средства [9]. Обезболивание должно назначаться в соответствии со шкалой ВОЗ. Чаще всего требуется назначение опиатов, причем следует обратить внимание на трансдермальные формы их применения [10].

С момента выявления признаков лучевого дерматита и до полного стихания реакций показано применение ранозаживляющих местных средств (гели, метилурациловая мазь, рибофлавин), а также солнцезащитных средств. Кожу необходимо оберегать от трения и раздражения. Для борьбы с ксерозом используют крем с мочевиной, масляный раствор витамина А. При биолучевом дерматите целесообразно применение крема с витамином К [11].

В постлучевом периоде нормальные ткани, подвергшиеся облучению, очень ранимы, поэтому к ним нужно относиться бережно. В ранние сроки не рекомендуется выполнение инвазивных диагностических процедур и биопсии без крайней необходимости. Показан подбор диеты, при необходимости в сочетании с противорефлюксными препаратами [12, 13]. Травмы, алкоголь, курение, раздражающая пища лег-

ко вызывают изъязвление слизистой оболочки, что нередко сопровождается обнажением кости нижней челюсти с последующим развитием остеомиелита. Частой причиной лучевого остеомиелита является удаление зубов в зоне предшествующего облучения, в связи с чем, следует по возможности ограничиваться консервативными методами и только в случае необходимости проводить удаление зубов на фоне антибиотикопрофилактики [14].

Согласно указаниям специалистов рекомендуется регулярный мониторинг (шкалы MUST, NRS 2002) и коррекция нутритивного статуса с применением специализированного питания у пациентов (рисунок 3.4), которым проводится ЛТ или ХЛТ с целью повышения выживаемости, улучшения качества жизни и переносимости проводимого лечения [15–17]. Данные рекомендации применимы и к категории больных, у которых проявилось ОТОП.

Примем во внимание, что понятие «дисфагия» должно ассоциироваться не только с механизмом стеноза пищеварительных путей в результате агрессивного экзофитного (направленного в просвет глотки) роста опухоли, перекрывающего просвет, но также инфильтративного эндофитного роста плоскоклеточного рака с поражением нервно-мышечного аппарата глотки и гортани, вызывающим дискоординацию акта глотания с декомпенсацией замыкательной функции надгортанника без его непосредственного разрушения или с ним (рисунок 1b, 1c).

Первый вариант развития дисфагии (рисунок 1b) — с обтурацией просвета глотки опухолевыми массами в результате экзофитного роста ЗНО — чаще встречается при локализации опухоли в гортаноглотке, реже в ротоглотке. При поражении гортани чаще встречается второй вариант развития дисфагии. Второй вариант развития дисфагии (рисунок 1c) — с наличием аспирации пищи и содержимого полости рта — клинически протекает намного тяжелее и характеризуется развитием тяжелой пневмонии с выраженной дыхательной недостаточностью. Подобная ситуация чаще всего приводит к фатальному исходу у ослабленных кахексичных больных. В каждом из перечисленных вариантов необходима трахеостомия. Пренебрежение

этим правилом при втором варианте дисфагии (при сохранении проходимости верхних дыхательных путей) неминуемо приводит к развитию тяжелой аспирационной деструктивной пневмонии с абсцедированием (рисунок 1с). Защита трахеобронхиального дерева от попадания пищи и содержимого полости рта путем трахеостомии и установки трубки с манжетой низкого давления является единственным эффективным способом борьбы с аспирационной пневмонией у таких пациентов. Помимо интенсивной сопроводительной терапии в данной группе пациентов крайне необходимы ежедневные (по возможности неоднократные в день) санационные бронхоскопии с антибактериальным и противовоспалительным лаважем трахеобронхиального дерева. В отдельных случаях при деструктивном варианте течения пневмонии устанавливается дренаж в плевральную полость или легочную паренхиму.

Целью всех наших мероприятий является не только спасение жизни пациентов, но и создание условий для проведения специального противоопухолевого лечения в последующем. В связи с этим представляется очевидной обоснованная необходимость проведения коррекции нутритивного статуса не только в качестве подготовки к специальному лечению, но и в процессе лучевой и лекарственной терапии, а также после завершения лечения и на этапах реабилитации пациентов. Своевременная и адекватная НП истощенных больных с рецидивными и растущими опухолью позволяет расширить показания к применению различных методов противоопухолевого лечения, снизить угрозу развития осложнений, а также сократить сроки пребывания пациента в стационаре, уменьшив расходы на его реабилитацию. Улучшение показателей завершенности радикального лечения будет способствовать повышению выживаемости этой тяжелой группы больных [1].

Следует знать и помнить о том, что у пациентов с местно-распространенным опухолевым процессом в области ротоглотки, гортаноглотки и гортани могут сочетаться сразу несколько вариантов ОТОП. Для наглядности проиллюстрируем данное положение клиническим наблюдением. Примечательно то, что на этапах лечения пациента с местно-распространенным плоско-

Скрининговая часть (А-Е)		
А	Снизилось за последние 3 месяца количество пищи, которое вы съедаете, из-за потери аппетита, проблем с пищеварением, из-за сложностей при пережевывании и глотании?	-Серьезное уменьшение количества съедаемой пищи -0 баллов -умеренное уменьшение- 1 балл -нет уменьшения количества съедаемой пищи -2 балла
Б	Потеря массы тела за последние 3 месяца	Потеря массы тела более, чем на 3 кг-0 баллов Не знаю-1 балл Потеря массы тела от 1 до 3 кг- 2 балла Нет потеря массы тела-3 балла
В	Подвижность	Прикован к кровати/стулу- 0 баллов Способен вставать с кровати/стула, но не выходит из дома-1 балл Выходит из дома- 2 балла
Г	Острое заболевание (психологический стресс) за последние 3 месяца	Да-0 баллов Нет- 2 балла
Д	Психоневрологические проблемы	Серьезное нарушение памяти или депрессия- 0 баллов Умеренное нарушение памяти-1 балл Нет нейropsychологических проблем-2 балла
Е	Индекс массы тела	Меньше 19 кг/м ³ -0 баллов 19-20 кг/м ³ — 1 балл 21-22 кг/м ³ – 2 балла 23 кг/м ³ и выше-3 балла
Сумма баллов за скрининговую часть: ____/14 Интерпретация: Если сумма баллов за скрининговую часть составила 12-14 баллов- нормальный пищевой статус. Если сумма баллов по скрининговой части составила менее 12 баллов- продолжить опрос далее		
Ж	Живет независимо (не в доме престарелых или в больнице)	Нет—0 баллов Да—1 балл
З	Принимает более трех лекарств в день	Да— 0 баллов Нет—1 балл
И	Пролежни и язвы кожи	Да—0 баллов Нет—1 балл
К	Сколько раз в день пациент полноценно питается	1 раз—0 баллов 2 раза —1 балл 3 раза—2 балла
Л	Маркеры потребления белковой пищи: Одна порция молочных продуктов (1 порция= 1 стакан молока, 60г творога, 30 г сыра, ¼ стакана йогурта) в день (да/нет) Две или более порции бобовых и яиц в неделю (1 порция= 200г бобовых, 1 яйцо) (да/нет) Мясо, рыба или птица каждый день (да/нет)	если 0-1 ответ «да»- 0 баллов если 2 ответа «да»- 0,5 баллов если 3 ответа «да»- 1 балл
М	Съедает две или более порций фруктов или овощей в день (1 порция =200 г овощей, 1 любой фрукт среднего размера)	Нет-0 баллов Да- 1 балл
Н	Сколько жидкости выпивает в день	Меньше 3 стаканов- 0 баллов, 3-5 стаканов-0,5 балла Больше 5 стаканов- 1 балл
О	Способ питания	Не способен есть без помощи- 0 баллов Ест самостоятельно с небольшими трудностями- 1 балл Ест самостоятельно-2 балла
П	Самооценка состояния пациента	Оценивает себя как плохо питающегося- 0 баллов Оценивает свое состояние питания неопределенно- 1 балл Оценивает себя, как не имеющего проблем с питанием- 2 балла
Р	Состояние здоровья в сравнении с другими людьми своего возраста	Не такое хорошее – 0 баллов Не знает-0,5 балла Такое же хорошее- 1 балл

Пример шкалы регулярного мониторинга статуса пациентов: шкала MUST

Рисунок 3.4

клеточным раком ротоглотки применены все современные возможности оказания специального противоопухолевого воздействия, включая химиоиммунотерапию, химиолучевую терапию,

трансартериальную эмболизацию и видеоэндо-скопическую гастростомию.

Пациент Ш-в, 61 год. Основной диагноз: С10.8 Рак ротоглотки справа с распространен-

нием на мягкие ткани правой щеки cT4aN0M0, IV стадии. 3 курса химиоиммунотерапии (PF + пембролизумаб) с 14.11.2022 по 30.12.2022. ХЛТ СОД 50 Гр с 07.03.2023 по 24.04.2023. Остаточная опухоль. 3 курса химиоиммунотерапии (PF + пембролизумаб) с 28.09.2023 по 09.11.2023. Частичный ответ. Состояние в процессе иммунотерапии (пембролизумаб) с 20.03.2024. Стабилизация процесса от 07.2024.

Осложнение основного заболевания: Кровотечение из опухоли от 17.08.2023. Дисфагия II степени, тризм 3–4 степени. Кахексия. Трахеостомия, гастростомия от 25.08.2023. Трансартериальная эмболизация ветвей левой наружной сонной артерии (лицевая и язычная артерии) 3-мя микроспиралями и ствола правой наружной сонной артерии 2-мя микроспиралями от 29.08.2023. Деканюляция от 12.2023. Клиническая группа II.

Сопутствующие заболевания: K29.5 Хронический гастрит вне обострения. I83.9 Хроническая венозная недостаточность без осложнений 1 степени.

Анамнез заболевания: в сентябре 2022 года установлен плоскоклеточный рак ротоглотки справа с распространением на мягкие ткани правой щеки cT4aN0M0, IV стадии. Гистологи-

ческое исследование № O26546_22: умеренно дифференцированная плоскоклеточная карцинома (ICD-O 8070/3) ротоглотки с тенденцией к ороговению. Периневральной, эндолимфатической и эндovasкулярной инвазии в пределах исследованного материала не выявлено (L0, V0, Pn0). Иммуногистохимическое исследование № K29022_22-2 от 27.10.2022: HPV(p16)-статус: позитивный. PD-L1-статус: позитивный, CPS = 92 (клон 22C3 DAKO). 28.10.2022 года проведен онкологический консилиум (протокол № 053-002-2-2022-0015059): рекомендовано проведение 3 курсов химиоиммунотерапии по схеме PF + пембролизумаб: (пембролизумаб 200 + фторурацил 750–800 + цисплатин 75–80).

20.10.2022 выполнена имплантация подкожной венозной порт-системы. С 14.11.2022 по 30.12.2022 проведено 3 курса химиоиммунотерапии по схеме: пембролизумаб 200 мг + цисплатин 100 мг/м² + фторурацил 4000 мг/м² (96-часовая инфузия) в 1–4-й дни, цикл 21 день. Лечение перенес удовлетворительно. При контрольном обследовании после 3 курса отмечена положительная динамика в виде уменьшения размеров опухоли в рамках стабилизации процесса по критериям RECIST1.1.

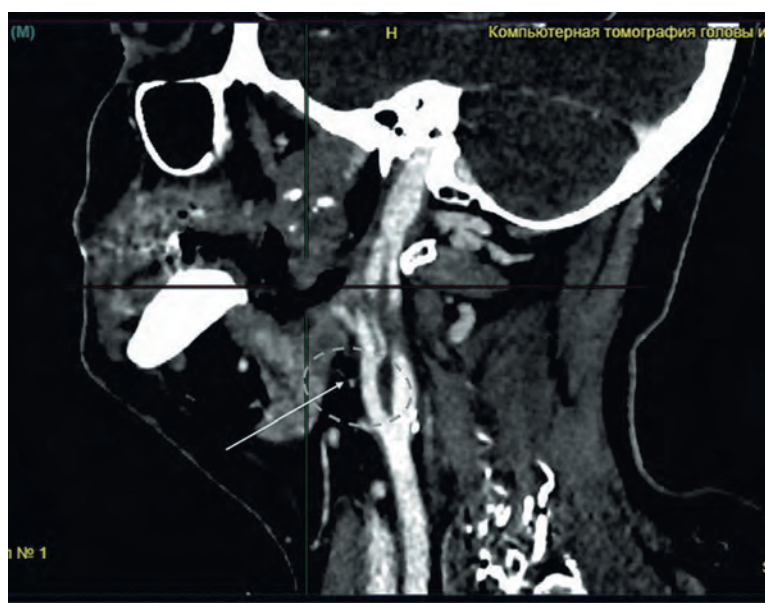


Рисунок 3.5

КТ-грамма органов головы и шеи пациента Ш-ва 61 г.
Стрелкой указана первичная опухоль ротоглотки с глубоким изъязвлением
в области ветвей НСА

С 07.03.2023 по 24.04.2023 пациенту проведен курс ХЛТ (ДЛТ СОД 70 Гр на фоне радиомодификации карбоплатином № 6). При контрольном КТ мягких тканей ротоглотки справа (рисунок 3.5), уменьшение размеров лимфатического узла IV группы справа.

На этом этапе необходимо отметить КТ-признаки появляющейся угрозы кровотечения из опухоли, что и было подтверждено практикой. В августе 2023 года у пациента появились жалобы на ограничение подвижности нижней челюсти и нарастание дисфагии в виде ограничения приема пищи в жидком виде, периодическое кровотечение изо рта в объеме до 50–100 мл, продолжающуюся потерю массы тела.

25.08.2023 года при наличии признаков продолжающегося кровотечения в отделении хирургии опухолей головы и шеи выполнено комбинированное хирургическое вмешательство в объеме: трахеостомия, видеоэндоскопическая гастростомия, трансартериальная эмболизация ветвей левой наружной сонной артерии (лицевой и язычной) тремя микроспиральями и ствола правой наружной сонной артерии — двумя микроспиральями. Достигнут гемостаз. Обеспечено энтеральное питание в полном объеме. С целью профилактики аспирации установлена трахеостомическая трубка с манжетой пониженного давления.

При контрольном обследовании в сентябре 2023 года выявлено прогрессирование заболевания в виде продолженного роста опухоли. 15.09.2023 проведен онкологический консилиум (протокол № 053–002-2-2023-0018080): рекомендовано проведение лекарственной терапии по схеме PF + пембролизумаб: (пембролизумаб 200 + фторурацил 750–800 + цисплатин 75–80). С 28.09.2023 по 09.11.2023 проведены 4, 5, 6 курсы по вышеуказанной схеме, без осложнений. При контрольном обследовании после 6 курса по данным МСКТ органов головы и шеи с контрастным усилением от 29.11.2023 обнаружен частичный распад и уменьшение в размерах опухолевого образования ротоглотки.

13.12.2023 проведен онкологический консилиум (протокол № 053–002-2-2023-0024332), рекомендовано выполнения ПЭТ-КТ в январе 2024 года. По данным ПЭТ-КТ от 30.01.2024 от-

мечено уменьшение размеров опухоли ротоглотки справа, нарастание выраженности фиброзно-очаговых изменений в паренхиме обоих легких с повышением уровня метаболической активности — следует дифференцировать между неспецифическими изменениями (вероятно, как проявление tbc) и вторичным генезом (менее вероятно); единичные неувеличенные верхние паратрахеальные лимфатические узлы справа с минимально повышенной метаболической активностью — без существенной динамики; повышение метаболической активности единичных неувеличенных бронхопульмональных и бифуркационных лимфоузлов — следует дифференцировать между неспецифическими изменениями и вторичным генезом. Участок гиперфиксации РФП в структуре подъязычно-язычной мышцы слева без структурных изменений по КТ (без динамики) — следует дифференцировать между неспецифическими изменениями и вторичным генезом.

13.03.2024 проведен онкологический консилиум (протокол № 053–002-2-2024-0004913): показана иммунотерапия: пембролизумаб 200 мг, 1/21. С 20.03.2024 по 01.05.2024 проведены 1–3 курсы иммунотерапии (пембролизумаб 200 мг, 1/21). В перерыве — кожная токсичность 1 степени (прием антигистаминных препаратов — с положительным эффектом). Иммунотерапия продолжена с 22.05.2024 по 03.07.2024, проведены 4–6 курсы (пембролизумаб 200 мг, 1/21). Пациент лечение перенес удовлетворительно. При КТ органов головы и шеи с контрастным усилением от 24.07.2024 — КТ-картина инфильтративного уплотнения мягких тканей правой боковой стенки ротоглотки, на фоне выраженных посттерапевтических изменений достоверно исключить остаточную опухоль не предоставляется возможным, отмечена положительная динамика. При КТ органов грудной клетки, брюшной полости, малого таза с контрастированием от 30.07.2024-без динамики в сравнении с КТ от 30.01.2024.

С 31.07.2024 по 11.09.2024 проведены 7–9 курсы иммунотерапии (пембролизумаб 200 мг, 1/21). Перенес удовлетворительно. В настоящее время продолжается иммунотерапия, очередной курс начат 02.10.2024.

Данное клиническое наблюдение демонстрирует расширение возможностей современной онкологии с применением новых схем лекарственного лечения (химиоиммунотерапии) и высокотехнологичных малоинвазивных хирургических методов — трансартериальной суперселективной эмболизации и видеоэндоскопической гастростомии в комбинации с экстренной трахеостомией. Состояние пациента было стабилизировано, компенсированы все жизненно-важные функции организма. В результате проведения лекарственного лечения иммунотерапевтическим агентом достигнута регрессия опухолевого процесса. Пациент деканюлирован, дыхание через естественные дыхательные пути свободное. Частично преодолена дисфагия, начато пробное кормление через рот. Лечение продолжается. Своевременное оказание адекватной экстренной медицинской помощи при ОТОП позволяет не только преодолеть жизнеугрожающее состояние, но и создать условия для проведения эффективного противоопухолевого лечения и улучшить качество жизни, на первый взгляд, некурабельным больным. В настоящее время набор клинического материала продолжается. Данные, полученные в результате нашего исследования, еще предстоит опубликовать.

Возвращаясь к изложению основной темы данной главы, отметим наиболее опасную угрозу для жизни пациентов — кровотечение из опухоли. В связи с этим уделим этому осложнению наибольшее внимание. Рассмотрим способы борьбы, меры профилактики и современные стратегические подходы в рамках определения индивидуального плана ведения пациента.

Кровотечение, развивающееся при любых обстоятельствах — из источников любой локализации, внутреннее или наружное, артериальное или венозное — всегда опасно для жизни пациента и требует принятия экстренных мер. Объем мероприятий по остановке кровотечения должен быть адекватным в отношении к возникшей угрозе и перспективе развития событий, а также надежным в обеспечении эффективной профилактики рецидива. Частота развития кровотечений при местнораспространенных ЗНО головы и шеи достигает 10–14% [18,19,20].

По мнению некоторых авторов, факт проведения лучевой или лекарственной терапии способствует развитию кровотечений из опухолей органов головы и шеи [21,22,23,24,25]. Suárez и соавторы отметили увеличение риска развития кровотечения после химиотерапии и радиотерапии в 7,6 раз [26].

Особенностью органов головы и шеи является высокая специфичность и насыщенность отдельных анатомических структур, определяющих их топографическую значимость даже в пределах одного органа. Так, манипуляция на одном из сосудов в зоне кровотечения может привести к нарушению функции всего органа или прилежащих к нему тканей и привести к дополнительным осложнениям, включая тромбоэмболические, геморрагические, некротические и др. В результате может развиваться острое нарушение мозгового кровообращения, повторное фатальное кровотечение, гнойно-септическое состояние и прочее. Клиническая ситуация значительно усугубляется при рецидивных ЗНО, когда ткани на голове и шее уже скомпрометированы в результате перечисленных воздействий:

1. Лучевая и лекарственная терапия, в известной степени, способствуют нарушению трофики тканей на шее и ослабляют общее состояние больного
2. Перенесенные онкологические операции меняют топографию на шее и способствуют рубцеванию тканей вокруг сосудов
3. Прогрессирование заболевания с формированием метастатического конгломерата на шее препятствует хирургическому доступу к магистральным сосудам шеи.

Кроме того, распадающаяся на фрагменты и диффузно кровоточащая опухолевая ткань не может быть коагулирована, а кровотечение может быть остановлено лишь временно — путем прижатия с использованием местных гемостатических средств.

Терапевтическое воздействие при кровотечении должно начинаться с установления целей лечения, а выбор лечения основываться на ожидаемой продолжительности и качестве жизни. Следует тщательно обдумать отмену лекарств и антикоагулянтов. Мероприятия по остановке или замедлению кровотечения могут включать

системные препараты или переливание компонентов крови.

Основным методом устранения кровотечения в таких случаях является перевязка ветвей и/или наружной сонной артерии, в том числе с двух сторон, при этом не отмечается выраженных неврологических и функциональных изменений органов головы и шеи [27]. В случаях, когда лигирование наружной сонной артерии и ее ветвей неэффективно, может быть выполнена перевязка общей сонной артерии, что приводит к тяжелым и необратимым изменениям в головном мозге. Изменения мозгового кровоснабжения при односторонней перевязке сонных/позвоночных артерий зависят от строения Велизиева круга, строения стенки и просвета сосудов, коллатералей, их способности поддерживать достаточное давление в сосудах на стороне поражения [28]. Особенностями опухолей головы и шеи является вовлечение в процесс крупных сосудов, что объясняет плохой прогноз с общим уровнем выживаемости 35 %–50 % [29]. Устранение кровотечения открытым путем затрудняется гемодинамической нестабильностью, плохой визуализацией и трудностью топографии источника кровотечения. Wang и соавторы в своем исследовании показали, что частота рецидивного кровотечения достигает 48,5 %, а внутрибольничная смертность — 13 %. Они также отметили повышенный

индекс массы тела как защитный фактор повторного кровотечения, в то время как химиотерапию, и новый онкологический процесс — факторами риска рецидивного кровотечения у пациентов с опухолями головы и шеи [30]. К одной из причин рецидивирования кровотечения относится восстановление гемоциркуляции в органе и, соответственно, опухоли, через коллатерали от смежных сосудов и анастомозов контралатеральной сонной артерии [31, 32]. Так в статье Marc A. Lazzaro и соавторов приводится таблица значимых анастомозов ветвей наружных сонных артерий (таблица 3.1) [33].

Эти данные необходимо учитывать при планировании хирургического вмешательства. При этом не имеет значение способ остановки кровотечения — открытый или эндоваскулярный. Важно не только остановить развившееся кровотечение, но и профилактировать рецидив, который может развиваться из контралатерального источника.

Варианты неинвазивного местного лечения составляют мануальный гемостаз и давящие повязки. Инвазивные местные методы лечения включают чрескожную эмболизацию, эндоскопические процедуры и хирургическое лигирование сосудов. Коротких Н. Г. и соавторы показали преимущества эндоваскулярных методов как первоочередного метода при кровотечениях опухолей головы и шеи [34]. С развитием рент-

Таблица 3.1

Значимые анастомозы ветвей наружных сонных артерий

Артерия	Известные анастомозы
Верхняя щитовидная	Контралатеральные верхняя щитовидная и нижняя щитовидная артерии
Язычная	Контралатеральная язычная артерия, верхняя щитовидная артерия
Лицевая	Язычная артерия, глазная артерия, редко с восходящей глоточной артерией
Восходящая глоточная	ВСА, позвоночная артерия, менингогипофизарный ствол, средняя менингеальная артерия, нижняя барабанная артерия
Задняя ушная	Менингеальные анастомозы с мма и восходящей глоточной
Затылочная	Транссоссально к задней черепной ямке, мышечные ветви к ВА
Внутренняя верхнечелюстная	ВСА (через видиеву артерию (артерия крыловидного канала) и нижнелатеральный ствол), глазная артерия
Средняя менингеальная	Рецидивирующий офтальмологический к глазу и ВСА, нижнелатеральный ствол
Поверхностная височная	Глазная артерия через надглазничную ветвь

генэндоваскулярных методов лечения появилась возможность выполнения эндоваскулярной эмболизации с целью гемостаза и некоторых видов воздействия на опухоль (химиотерапия, радиотерапия). В настоящее время применение данных методик в онкологии часто направлено на паллиативное воздействие при неоперабельных процессах. Однако с каждым годом использование рентгенэндоваскулярных методов лечения в онкологии усиливает свою позицию, и включается в стандарты лечения опухолей различной локализации. Превентивное использование эндоваскулярной эмболизации в хирургии также становится более востребованным, снижая долю кровопотери во время операции и оказывая приемлемый гемостатический эффект [35,36,37].

Преимуществами эндоваскулярной эмболизации являются:

1. малая травматичность;
2. отсутствие необходимости в проведении общей анестезии;
3. высокая диагностическая значимость в определении путей кровоснабжения ЗНО и источника кровотечения;
4. селективность и прецизионная точность методики;
5. безальтернативность при отсутствии возможности открытого доступа к сосудам шеи.

Недостатки:

1. методика не доступна в широкой хирургической практике;
2. нецелевая эмболизация;
3. необходимо обеспечение высококачественным медицинским оборудованием и расходными материалами.

Таким образом, применение эндоваскулярных методов достижения гемостаза у пациентов с ОТОП при ЗНО органов головы и шеи является наиболее предпочтительным в сравнении с открытым хирургическим способом.

Для иллюстрации изложенных данных приведем собственный клинический опыт.

В онкологическом центре № 1 ГБУЗ ГКБ им. С.С. Юдина ДЗМ на базе отделения хирургии опухолей головы и шеи было выполнено 61 оперативное эндоваскулярное вмешательство у 57 пациентов по жизненным показаниям с при-

знаками кровотечения из опухоли на аппарате PhilipsAzurion 7 M20 (таблица 3.2). Материал представлен в виде «хронологического среза» в период с января 2023 года по май 2024 года, что позволяет получить представление о степени вероятности поступления в стационар этой сложной категории больных. Средний возраст составил 60,5 (диапазон от 49 до 84 лет). Средний индекс массы тела равен 23,2 кг/м² (минимальный — 15,3, максимальный — 37,3). Частота сердечных сокращений была от 62 до 122 в минуту (средняя — 82,5). Мужчин было 44 (77,2%), женщин 13 (22,8%). Распределение пациентов в зависимости от локализации опухоли представлено в таблице 3.2.

У 29 пациентов использовали только спирали (50,8%), у 5 — сферы (8,8%), у 23 — спирали и сферы (40,4%). В 14 случаях эмболизация выполнялась с одной стороны (24,6%) и в 43 — с двух сторон (75,4%).

Четверо из этих пациентов получили повторный курс эмболизации сосудов в различные сроки в связи с рецидивом кровотечения. Доступ в 5 (8,8%) случаях был осуществлен через лучевую артерию, в 52 (91,2%) — бедренную артерию. Для выявления источника кровотечения выполняли прямую ангиографию общей, внутренней и наружных сонных артерий, как на стороне поражения опухолью, так и на контрлате-

Таблица 3.2 Характеристика больных, перенесших эндоваскулярную эмболизацию, в зависимости от локализации опухоли

Локализация ЗНО	Кол-во больных	%
Полость рта	14	24,6
Ротоглотка	21	36,8
Гортаноглотка	3	5,3
Гортань	9	15,8
Полость носа и придаточные пазухи	5	
Околоушная железа	1	
Меланома кожи лица	1	17,5
Саркома верхней челюсти	1	
Метастаз на шее без ВПО	2	
Итого	57	100

Таблица 3.3 *Характеристика выполненных хирургических вмешательств в зависимости от использованного эмболизирующего материала*

Вид эмболизирующего материала	Кол-во наблюдений
Спирали	29
Микросферы	5
Спирали + микросферы	23
Итого	57

Таблица 3.4 *Характеристика клинических наблюдений в зависимости от локализации катетера при эмболизации источника кровотечения*

Локализация катетера при эмболизации	Кол-во наблюдений	%
Ветви наружной сонной артерии	52	91,2
Ствол наружной сонной артерии	4	7,0
Позвоночная артерия	1	1,8
Итого	57	100

ральной стороне для выявления анастомозов опухоли. При локализации метастазов опухоли в лимфатических узлах на боковой поверхности шеи дополнительно исследовали ветви от подключичных артерий, включая позвоночные артерии. Основным эмболизирующим материалом служили эмболизационные спирали, но в отдельных случаях, когда не удавалось достичь гемостатического эффекта, применяли комплекс мер, состоящий из доставки микросфер и микроспиралей — так называемая «сэндвич»-эмболизация (таблица 3.3).

Трансартериальную эмболизацию осуществляли посредством введения катетера через ветви наружной сонной артерии в 52 (91,2%) случаях, только наружной сонной артерии у 4 (7%) пациентов, в том числе у одного из этих пациентов (1,8%) была выполнена эмболизация ветвей, кровоснабжающих опухоль, через позвоночную артерию (таблица 3.4).

Этот факт в полной мере демонстрирует широчайшие возможности эндоваскулярной технологии: хирург достигает источника кровотечения непосредственно через сосудистое русло, избе-

гая обширных и травматичных вмешательств. Хирургический доступ к позвоночной артерии — это уже отдельное сложное хирургическое вмешательство, сопряженное с высоким риском развития серьезных осложнений.

Обсуждая полученные нами результаты, следует отметить, что у всех оперированных нами пациентов ангиографически достигнут гемостаз. Повторное кровотечение возникло у пятирех (8,8%) пациентов. У троих больных данная клиническая ситуация возникла через два месяца после эндоваскулярного лечения, что потребовало эмболизировать развитые коллатерали с контрлатеральной стороны. У одного пациента с крупной опухолью (105 × 89 × 74 мм) кровотечение рецидивировало еще на госпитальном этапе (через 4 дня после первичного гемостаза). Данному больному выполнена повторная эндоваскулярная эмболизация и дополнительная перевязка наружной сонной артерии с обеих сторон (рисунок 3.6).

Мультифокальный характер васкуляризации ЗНО на шее и активная реконструкция шунтирующей системы кровоснабжения опухоли определяют выбор лечебной тактики. В данном случае, несмотря на эффективно выполненную мультифокальную монолатеральную эмболизацию, пациент не был выписан из стационара. Повторная эмболизация с противоположной стороны не привела к желаемому результату, обширная изъязвленная поверхность опухоли продолжала промокать геморрагическим отделяемым. Дальнейшее проведение внутриаартериальных вмешательств значительно превышало риск нецелевой эмболизации с развитием острого нарушения мозгового кровообращения. Было принято решение о выполнении двусторонней открытой перевязки наружных сонных артерий. В данном клиническом случае двухэтапная внутриаартериальная эмболизация спиральями явилась важным этапом временной остановки массивного кровотечения. Четыре дня светлого промежутка были использованы нами для компенсации нарушенных функций и стабилизации общего состояния пациента, находящегося в истощенном состоянии, в глубокой интоксикации с явлениями постгеморрагического шока. Кровотечение было остановлено. Пациент маршрутизирован для проведения симптоматической терапии.

Рентген-фото, выполненные на этапах мультифокальной эмболизации источников кровотечения. Ангиограмма эмболизации крупной опухоли шеи размерами 105 × 89 × 74 мм, введение контрастного вещества на уровне общей сонной артерии

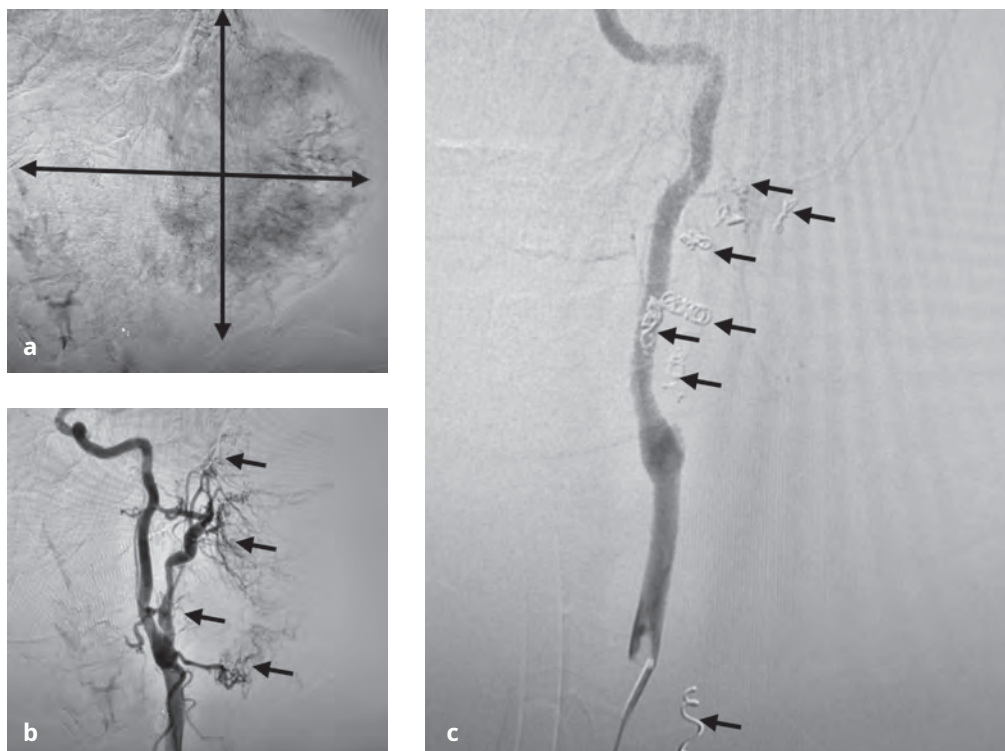


Рисунок 3.6

*а — «опухолевое пятно»;
b — визуализируются сосуды, кровоснабжающие очаг от наружной и общей сонной артерии (стрелками указаны основные источники васкуляризации опухоли);
с — финальный этап эмболизации (стрелками указаны спирали в просвете эмболизированных сосудов).*

Таблица 3.5

Характеристика постэмболизационных осложнений в зависимости от вида эмболизирующего материала

Вид эмболизирующего материала	Общее кол-во наблюдений			
	Без осложнений	С осложнениями, из них:		
		ОНМК	Повт. кровотечение	Всего
Спирали	28	0	1	29/100%
Микросферы	2	2	1	5/100%
Спирали + микросферы	19	1	3	23/100%
Всего	49/86,0%	3/5,3%	5/8,7	57/100%

На основе анализа 57 наблюдений следует отметить сравнительно невысокую частоту грозных осложнений в виде острого нарушения мозгового кровообращения (таблица 3.5).

Трое пациентов имели осложнение в виде острого нарушения мозгового кровообращения: один пациент — в результате миграции микросфер через глазничную артерию, второй — че-

рез анастомозы между опухолевыми сосудами на шее и базилярной артерией, третий — ретроградно через внутреннюю сонную артерию (таблица 3.6). Все случаи острого нарушения мозгового кровообращения произошли в течение первых суток после операции.

Повторное развитие кровотечения наблюдали у 5 больных, что составило 8,8% — мень-

Таблица 3.6

Характеристика причин развития постэмболизационных осложнений

Осложнение	Кол-во наблюдений			Период (дни)	
Повторное крово- течение из опухоли	Всего	5		Коллатерали	3
				Недостаточный гемостаз	2
ОНМК	Всего	3	Из них по причинам:	Миграция через глазничную артерию	1
				Миграция через анастомозы с базилярной артерией	1
				Миграция через ВСА	1

ше, чем средние статистические показатели по данным источников литературы [31]. Отметим, что в течение двух месяцев после эмболизации развивались новые коллатерали, достаточные для усиленного кровоснабжения опухоли и повторного развития кровотечения (таблица 3.6).

Возможно, в недалеком будущем хирурги смогут не только перекрывать просвет кровоточащего сосуда и селективно проводить перфузию противоопухолевых средств, но и восстанавливать целостность стенки с помощью нанороботов или иных технологий. Современные достижения сосудистой хирургии, а также знания о большом количестве анастомозов между наружной и внутренней сонными артериями, между артериями, отходящими от подключичных сосудов в условиях нормальной анатомии, дают нам возможность заранее прогнозировать появление возможных патологических сосудов и их развитие в ЗНО и прилежащих к ним тканях. Необходимо в обязательном порядке выполнять поиск афферентных сосудов как с ипсилатеральной, так и контрлатеральной стороны. Наш опыт показывает, что эмболизация только на стороне поражения неминуемо приведет к развитию коллатеральной сети и повторному кровотечению. Наиболее эффективной и безопасной техникой оказалась методика эмболизации артерии и устья наружной сонной артерии микроспиралями (рисунок 3.6, с), так как она позволяет создать наибольшую окклюзию просвета по протяженности с минимальным риском нецелевого перемещения материала ($p < 0,05$). Комбинированная техника спирали + сферы является эффективной для достижения ишемии самой опу-

холи, что проявляется «постэмболизационным синдромом» через 5–10 минут после введения микросфер. Причем выраженность ишемии напрямую коррелирует с диаметром микросфер, что подтверждается другими исследователями [38]. Обязательным условием для применения микросфер при опухолях головы и шеи является наличие информативных ангиограмм выполненных в двух проекциях, а наилучшим решением — применение методики плоско-детекторной томографии. Абсолютно небезопасно вводить микросферы, не выполнив суперселективную ангиографию целевого сосуда. Примечательно то, что, чем больше размер злокачественной опухоли или метастаза, тем более развит бассейн опухолевых сосудов [39, 40], каждый из которых может быть потенциальным источником кровотечения. При этом очень важно учитывать при эмболизации, что местно-распространенное ЗНО часто имеет несколько источников кровоснабжения из разных артериальных бассейнов.

Таким образом, эндоваскулярные методы дают возможность детализации источника кровотечения и осуществления надежного гемостаза при минимальных осложнениях. Однако следует учитывать:

1. анатомические особенности каждого пациента (вероятность извитости сонных артерий);
2. степень атеросклеротического поражения магистральных сосудов;
3. высокую вероятность наличия большого числа патологических вновь образованных сосудистых анастомозов;
4. предпочтения в выборе эмболизирующего материала.

Итак, мы рассмотрели ключевые элементы борьбы с осложнениями, развивающимися в результате прогрессирования опухолевого процесса, а также на этапах проведения противоопухолевого лечения и наблюдения пациентов с плоскоклеточным раком ротоглотки, гортаноглотки и гортани. Представленный материал свидетельствует о том, что на современном этапе развития клинической онкологии важнейшей задачей оказания медицинской помощи данной категории больных является преодоление жизнеугрожающих осложнений и компенсации функций организма для дальнейшего проведения противоопухолевого лечения при соблюдении принципов сохранения качества жизни.

СОКРАЩЕНИЯ

ОТОП — осложненное течение опухолевого процесса
ЗНО — злокачественное новообразование
ОСА — общая сонная артерия
НСА — наружная сонная артерия
ВСА — внутренняя сонная артерия
КТ — компьютерная томография
НП — нутритивная поддержка
ЛТ — лучевая терапия
ХЛТ — химиолучевая терапия

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. С.А. Кравцов, Н.В. Кириллов, Т.В. Коршунова. Алгоритм проведения нутритивной поддержки у больных со злокачественными новообразованиями орофарингеальной зоны. Опухоли головы и шеи/HEAD AND NECK TUMORS 2'2016. Диагностика и лечение опухолей головы и шеи Том 6 Vol. 6. С. 26–34.
2. Клинические рекомендации «Рак ротоглотки», М, 2022 г., с. 45.
3. Arends J. et al. Cancer cachexia in adult patients: ESMO Clinical Practice Guidelines. 2021.
4. Клинические рекомендации «Рак ротоглотки», М, 2022 г., с. 45.
5. Duguet A., Bachmann P., Lallemand Y. Summary report of the standards, options and recommendations for malnutrition and nutritional assessment in patients with cancer. Br J Cancer 2003;89 (1):92–7.
6. Снеговой А.В., Лейдерман И.Н., Салтанов А.И., Стрельчук В.Ю. Основные принципы и технологии клинического питания в онкологии: Методическое руководство для врачей. М., 2006.
7. Bozzetti F., Bozzetti V. Efficacy of enteral and parenteral nutrition in cancer patients. Nestle NutrWorkshopSerClinPerf ormProgramme2005; 10:127–39.
8. Arends J. et al. Cancer cachexia in adult patients: ESMO Clinical Practice Guidelines. 2021.
9. Roopashri G. Radiotherapy and chemotherapy induced oral mucositis — prevention and current therapeutic modalities. IJDA 2010; 2:174–9.
10. Сопроводительная терапия в онкологии. Практическое руководство. Под ред. С.Ю. Мооркрафта, Д.Л. Ю. Лу, Д. Каннингэма. Пер. с англ. Под ред. А.Д. Каприна. М.: ГЭОТАР, 2016. 432 с.
11. Клинические рекомендации «Рак ротоглотки», М, 2022 г., с. 46.
12. Rosenthal D.I., Trotti A. Strategies for managing radiation-induced mucositis in head and neck cancer. SeminRadiatOncol2009; 19:29–34.
13. Pauloski B. R. Rehabilitation of dysphagia following head and neck cancer. PhysMedRehabilClin N Am2008; 9:889–928.
14. Клинические рекомендации «Рак ротоглотки», М, 2022 г., с. 46–47.
15. Клинические рекомендации «Рак ротоглотки», М, 2022 г., с. 47.
16. Arends J. et al. Cancer cachexia in adult patients: ESMO Clinical Practice Guidelines. 2021;
17. Muscaritoli M. et. al. ESPEN practical guideline: Clinical Nutrition in cancer. Clinical Nutrition 40 (2021) 2898–2913.
18. Bachar G., Esmat N., Stern S., Litvin S., Knizhnik M., Perlow E., Atar E., Shpitzer T., Belenky A. Transarterial Embolization for Acute Head and Neck Bleeding: Eight-Year Experience with Emphasis on Rebleeding Risk in Cancer Patients. Laryngoscope. 2013; 123:1220–1226.

19. Lu H-J, Chen K-W, Chen M-H, Chu P-Y, Tai S-K, Wang L-W, Chang PM-H, Yang M-H: Predisposing factors, management, and prognostic evaluation of acute carotid blowout syndrome. *Journal of Vascular Surgery*. 2013;58 (5):1226–1235. DOI: 10.1016/j.jvs.2013.04.056.
20. Vilas Boas P. P., de Castro-Afonso L. H., Monsignore L. M., Nakiri G. S., de Mello-Filho F. V., Abud D. G. Endovascular Management of Patients with Head and Neck Cancers Presenting with Acute Hemorrhage: A Single-Center Retrospective Study. *CardioVascularandInterventionalRadiology*. 2017;40 (4):510–519. DOI: 10.1007/s00270-016-1550-8.
21. Venkatesulu Bh. P., Mahadevan L. Sh., Aliru M. L., Yang X., Bodd M. H., Singh P. K., Yusuf S. W., Abe J.-I., Krishnan S. Radiation-Induced Endothelial Vascular Injury: A Review of Possible Mechanisms. *JACC: Basic totranslationalscience*. 2018;3 (4):563–572. DOI: 10.1016/j.jacbts.2018.01.014.
22. Cameron A. C., Touyz R. M., Lang N. N. Vascular Complications of Cancer Chemotherapy. *Canadian journalofCardiology*. 2016;32 (7):852–862. DOI: 10.1016/j.cjca.2015.12.023
23. Yamazaki H., Ogita M., Kodani N., Nakamura S., Inoue H., Himei K., Kotsuma T., Yoshida K., Yoshioka Y., Yamashita K., Udono H. Frequency, outcome and prognostic factors of carotid blowout syndrome after hypofractionated re-irradiation of head and neck cancer using CyberKnife: a multi-institutional study. 2013;107 (3):305–9. DOI: 10.1016/j.radonc.2013.05.005
24. Cannavale A., Corona M., Nardis P., Rubeis G., Cannavale G., Santoni M., Gyurgyokai S. Z., Catalano C., Bezzi M. Computed Tomography Angiography findings can predict massive bleeding in head and neck tumours. *European journalofRadiology*. 2020; 125:108910. DOI: 10.1016/j.ejrad.2020.108910
25. Chang F.-Ch., Lin J.-F., Luo Ch.-B., Wang Sh.-J., Wu H.-M., Guo W.-Y., Teng M. M, Chang Ch.-Y. Patients with head and neck cancers and associated postirradiated carotid blowout syndrome: endovascular therapeutic methods and outcomes. *Journal of Vascular Surgery*. 2008;47 (5):936–45. DOI: 10.1016/j.jvs.2007.12.030
26. Suárez C, Fernández-Alvarez V, Hamoir M, Mendenhall WM, Stojan P, Quer M, Silver CE, Rodrigo JP, Rinaldo A, Ferlito A. Carotid blowout syndrome: modern trends in management. *Cancer Management and Research*. 2018; 10:5617–5628. DOI: 10.2147/CMAR.S180164
27. Кузьмицкий М. В. Роль перевязки наружной сонной артерии в лечении злокачественных новообразований полости рта и ротоглотки. Автореферат. 2013;27 [Kuzmitsky M. V. The role of external carotid artery ligation in the treatment of malignant neoplasms of the oral cavity and oropharynx. The abstract. 2013;27 (In Russ.)]
28. Штейнле А. В., Алябьев Ф. В., Дудузинский К. Ю., Ефмеев Л. А., Бодоев Б. В. История хирургии повреждений кровеносных сосудов шеи. *Сибирский медицинский журнал*. 2008; 2:87–97 [Steinle A. V., Alyabyev F. V., Duduzinsky K. Yu., Evteev L. A., Badaev B. V. History of surgery of injuries of blood vessels of the neck. *Siberian Scientific Medical Journal*. 2008; 2:87–97 (In Russ.)]
29. Krol E., Brandt C. T., Blakeslee-Carter J., Ahanchi S. S., Dexter D. J., Karakla D., Panneton J. M. Vascular interventions in head and neck cancer patients as a marker of poor survival. *Journal ofVascularSurgery*. 2019;69 (1):181–189. DOI: 10.1016/j.jvs.2018.04.058.
30. Wang C.-K., Ho C.-F., Niu K.-Y., Wu Ch.-Ch., Chang Y.-Ch., Hsiao Ch.-H., Yen Ch.-Ch. Risk factors for rebleeding and long-term outcomes in patients with head and neck cancer bleeding: a multicenter study. *BMC Cancer*. 2022; 22:841. DOI: 10.1186/s12885-022-09945-y.
31. Коротких Н. Г., Сокурено В. П., Масленникова А. В. Современные тенденции в терапии местнораспространенного рака ротоглотки и полости рта. Под ред. А. М. Гранова. СПб: ООО «Издательство Фолиант». 2011:45–72.
32. Riles T. S., Bernstein A., Fisher F. S., Persky M. S., Madrid M. Reconstruction of the ligated external carotid artery for embolization of cervicofacial arteriovenous malformation. *Journal of Vascular Surgery*. 1993;17 (3):491–98.
33. Lazzaro M. A., Badruddin A., Zaidat O. O., Darkhabani Z., Pandya D. J., Lynch J. R. Endovascular Embolization of Head and Neck Tumors. *FrontiersinNeurology*. 2011; 2:64. DOI: 10.3389/fneur. 2011.00064
34. Коротких Н. Г., Ольшанский М. С., Степанов И. В., Щербинин А. С., Лесникова И. Н. Мультидисциплинарные аспекты остановки аррозивных кровотечений из распадающихся опухолей головы и шеи. *Онкохирургия*. 2013; 5 (2):18–22.
35. Болотова Р. С., Хохриков Г. И., Маторин О. В., Поляков А. П., Перберг А. Г. Эмболизация при кровотечениях из опухолей головы и шеи. *Онкология. Журнал им. П. А. Герцена*. 2021;10 (6):71–76. <https://doi.org/10.17116/onkolog20211006171>.

36. Долгушин Б. И. Интервенционные радиологические технологии в онкологии. Медицинская визуализация: Материалы III Всероссийского национального конгресса лучевых диагностов и терапевтов «Радиология-2009». 2009; 10:4.
37. Дударев В. С., Акинфеев В. В., Жолнерович Е. М. Эмболизация в интервенционной радиологии. Новости лучевой диагностики. 1998; 2:28–29.
38. Долгушин Б. И., Виршке Э. Р., Буйденко Ю. В., Погребняков И. В., Перегудов Н. А., Францев Д. Ю. Результаты применения насыщаемых микросфер отечественного производства при локорегионарном эндоваскулярном лечении неоперабельных больных со злокачественными опухолями печени. Онкологический журнал: лучевая диагностика, лучевая терапия. 2022;5 (4):96–106. DOI: 10.37174/2587–7593-2022-5-4-96-106.
39. Forster J. C., Harriss-Phillips W. M, Douglass M. J., Bezak E. A review of the development of tumor vasculature and its effects on the tumor microenvironment. Hypoxia. 2017; 5:21–32. DOI: 10.2147/HP. S133231.
40. Ribatti D., Pezzella F. Overview on the Different Patterns of Tumor Vascularization. Cells. 2021; 10:639. DOI :10.3390/cells10030639.

Глава 4. Хирургическое лечение опухолей ротоглотки. Реконструкция и реабилитация

Л. П. Яковлева

Хирургическое лечение рака ротоглотки — достаточно разнообразная и широкая проблема, обусловленная распространенностью, локализацией, этиологическими факторами, сопряженными с опухолевым процессом в этой области.

Несмотря на то, что лечение данной категории пациентов считается мультимодальной проблемой, для определения возможностей и тактики лечения на первом этапе пациент должен быть осмотрен хирургом-онкологом, который специализируется на лечении пациентов с опухолями головы и шеи. Целью данного осмотра является определение общей стратегии лечения в данном конкретном случае, которое должно базироваться на детальной оценке распространенности, локализации и носительством вируса папилломы человека, оценке соответствия данных биопсии и клинических данных, оценке рентгенологических данных (детальный анализ данных КТ и /или МРТ, ПЭТ-КТ при наличии), оценке общесоматического статуса пациента и проведенного ранее лечения. В итоге нужно понимать, что хирург-онколог является основным звеном, определяющим не только первоначальную тактику лечения при первичном обращении пациента, но и тем специалистом, на тактике которого будет базироваться оценка эффективности ранее проведенного консервативного лечения, тактика по отношению к остаточной или рецидивной опухоли. Выбор и возможности хирургического лечения рака ротоглотки помимо всего прочего базируется и на непосредственном опыте хирурга (хирургия ротоглотки является той специализацией, которая требует высокотехнологичной оснащенности клиники, опыта и квалификации оперирующего хирурга, так как относится к одному из самых сложных разделов хирургии органов головы и шеи).

Хирургическое лечение зачастую является основным методом борьбы с данным заболеванием, особенно на ранних стадиях опухолевого процесса.

ХИРУРГИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ. ОСНОВНЫЕ ВИДЫ ОПЕРАЦИЙ

Органосохранные операции. Частичная резекция ротоглотки +/- шейная лимфодиссекция

В настоящее время в связи с развитием хирургических технологий, а именно с появлением лазеров и роботизированной хирургии, наблюдается тенденция к уменьшению травматичности операций (при наличии клинической возможности), что значительно минимизирует объем хирургической травмы и повышает качество жизни пациентов, сохраняя функции глотания, речи, минимально влияя на эстетический аспект.

Решение о хирургическом вмешательстве всегда принимается индивидуально, с учетом локализации, размера опухоли и стадии заболевания, общего состояния пациента и других факторов.

Хирургическое лечение первичного (нелеченного ранее) рака ротоглотки идеологически направлено на минимизацию применения других лечебных опций. При наличии небольшого поражения слизистой оболочки ротоглотки (небная миндалина, одностороннее минимальное поражение корня языка, поражение других отделов боковой стенки ротоглотки, соответствующее символу T1-T2, при отсутствии клинически определяемого поражения регионарного лимфоколлектора (cN0) или при минимальном (cN1) поражении, при наличии ассоциации данной патологии с вирусом папилломы человека (то есть HPV-положительный рак ротоглотки) возможно рассмотреть вопрос о выполнении CO₂-лазерной резекции ротоглотки (TLM) или роботассистированной резекции ротоглотки (TORS) с одномоментным выполнением профилактической или лечебной шейной лимфодиссекцией с ипсилатеральной стороны. В той ситуации, когда по данным патоморфологического исследования операционного материала выявлено более 1 метастатического узла

или локализация метастазов обнаружена в IV и V группах лимфатических узлов шеи, если в первичной опухоли выявлена перивазальная, периневральная или периваскулярная инвазия вкупе с другими неблагоприятными факторами прогноза, пациенту необходимо проведение адъювантной лучевой терапии. В тех ситуациях, когда по данным патоморфологического исследования получен «положительный» край резекции (R+) или наличие экстранодального распространения опухоли в лимфатических узлах (ENE+), необходимо рассмотреть вопрос о повторной операции (при R+) или о проведении адъювантного химиолучевого лечения [6,7,8].

Нужно отметить, что не только HPV-позитивный рак ротоглотки может быть оперирован на первом этапе лечения. Опухолевые процессы, не ассоциированные с вирусом папилломы человека, при возможности выполнения органосохранной операции на ротоглотке с дополнительным выполнением профилактической или лечебной шейной лимфодиссекции (в зависимости от клинической ситуации) и последующим проведением лучевой или химиолучевой терапии в адъювантном режиме повышают эффективность противоопухолевого лечения, сохраняя при этом жизненно важные функции и внешний вид пациента.

TORS (трансоральная роботизированная хирургия) — активно развивающееся направление, позволяющее удалять опухоли через рот с минимальным поражением здоровых тканей, идеально подходит для данных видов хирургических вмешательств. Множественные исследования подтверждают эффективность TORS при раке миндалин, корня языка, мягкого неба [1,2].

Говоря о роботассистированной хирургии, нужно отметить, что данная методика помимо малотравматичного доступа в глубокие отделы ротоглотки позволяет хирургу детально визуализировать ткани под большим увеличением и, соответственно, удалять опухолевую ткань с четким контролем состояния опухолевой и окружающей тканей, «двумя руками», которые обеспечивают широкий спектр точных движений. Примеры представлены на рисунках 4.1, 4.2, 4.3.

**Рисунок 4.1**

*Установка манипуляторов
робота через рот*

**Рисунок 4.2** *Использование роторасширителя
с языкодержателем
для установки манипуляторов*

На основании имеющихся клинических рекомендаций при выполнении резекции первичной опухоли в адекватном объеме с R0 и pN0 («чистый» край резекции и морфологически подтвержденное отсутствие метастазов в удаленной клетчатке шеи) данный пациент не будет нуждаться в проведении адъювантного лечения в виде лучевой терапии и попадает в группу динамического контроля.

Такая же тактика возможна при выявлении 1 метастатического узла pN1 без экстранодального распространения опухолевых клеток (ENE–). Данный подход с одной стороны позволяет достигать сравнимого с лучевой терапи-

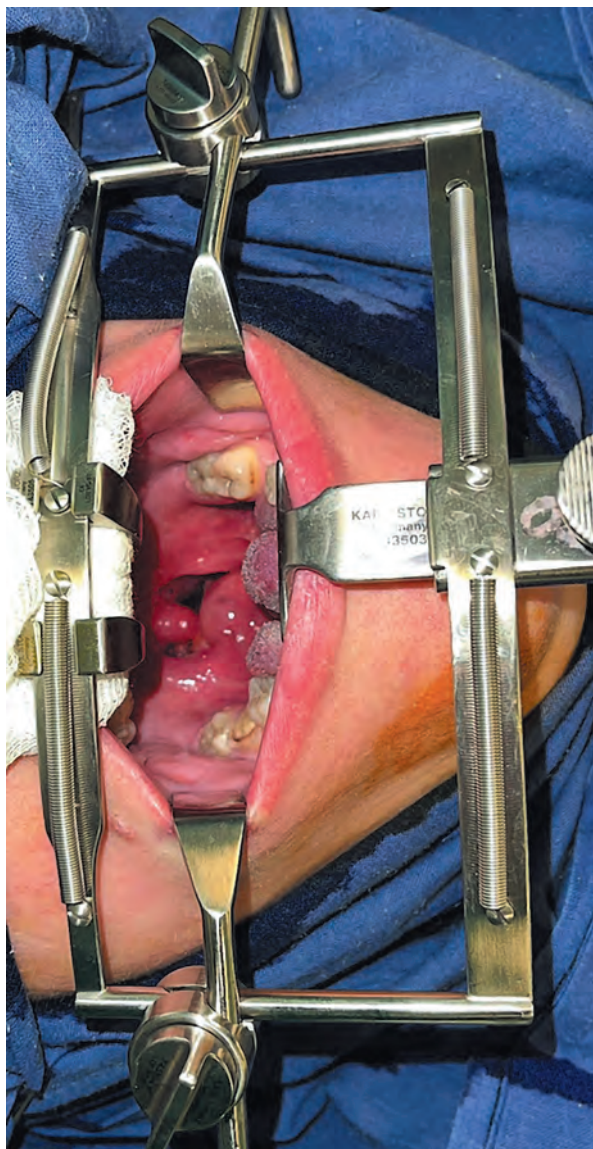


Рисунок 4.3 Установка роторасширителя

ей онкологического эффекта, с другой — полностью оставляет лучевую терапию в резерве для возможного применения при дальнейшем лечении пациента в случае прогрессии или рецидива болезни. С такой точки зрения данный подход применим, но помимо распространенности опухолевого процесса необходимо оценивать и общее состояние пациента: коморбидность, настрой пациента, понимание плана и специфики лечения.

Выбирая хирургическую тактику, как приоритетную для лечения локализованной формы рака ротоглотки, помимо распространен-

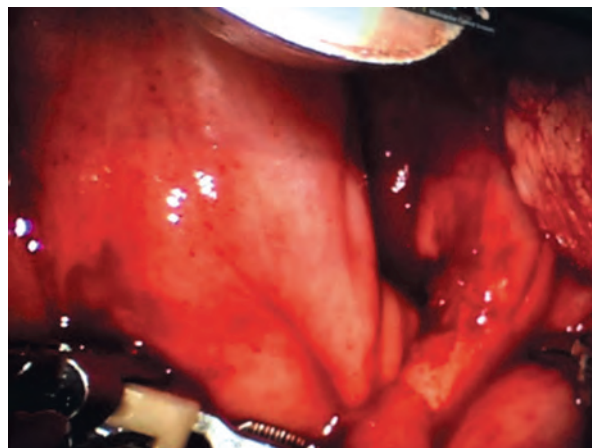


Рисунок 4.4 TORS: Рак ротоглотки, состояние после ХЛТ. Рецидив с локализацией на задней поверхности мягкого неба и боковой стенке рото- и носоглотки

ности необходимо учитывать и локализацию процесса. Если опухоль поражает корень языка с двух сторон, находится на задней стенке ротоглотки или локализована в области мягкого неба, поражая его основную часть (исключая язычок), то, вероятно, в данной ситуации предпочтение необходимо отдать консервативному лечению даже при небольшом опухолевом процессе. Это обусловлено тем, что хирургическое вмешательство при локализации первичной опухоли в вышеперечисленных зонах повлечет за собой значимые функциональные нарушения у пациента (дисфагия, нарушение кровоснабжения и/или иннервации языка), чего можно избежать при проведении консервативной терапии. В то же время, использование роботассистированных методик позволяет в ряде случаев оперировать и эти функционально важные и труднодоступные зоны, сохраняя анатомическую целостность небной занавески, кровоснабжение и иннервацию языка, позволяет обеспечить доступ в нижние отделы носоглотки и к задней поверхности мягкого неба. Безусловно, принятие решения о подобном хирургическом вмешательстве должно основываться, в первую очередь, на клинической целесообразности и личном опыте хирурга. На рисунках 4.4 и 4.5 представлен вид операционного поля при роботассистированной резекции рецидивного рака ротоглотки

с локализацией на задней стенке мягкого неба с распространением в носоглотку и вид операционного поля после удаления опухолевого процесса.

Говоря о малоинвазивных органосохранных хирургических методиках при раке ротоглотки, необходимо отметить, что они могут быть использованы не только у первичных пациентов. Ограниченные рецидивы заболевания, остаточные опухоли или вторые опухоли при первично-множественных процессах в оротфарингеальной области, когда ранее уже было проведено химиолучевое лечение по поводу первой опухоли, также могут быть рассмотрены для данного вида операций. Возможность их выполнения детерминирована размерами опухолевого поражения, локализацией, анатомическими особенностями пациента и общим состоянием последнего.

В качестве иллюстрации к вышесказанному можно привести пример. Пациентка А., у которой на протяжении нескольких лет последовательно была пролечена опухоль языка (операция + лучевая терапия). Затем вторая опухоль щеки — выполнено хирургическое лечение. Через несколько лет у пациентки реализовалась опухоль ротоглотки с локализацией в корне языка. В такой ситуации проведение лучевой

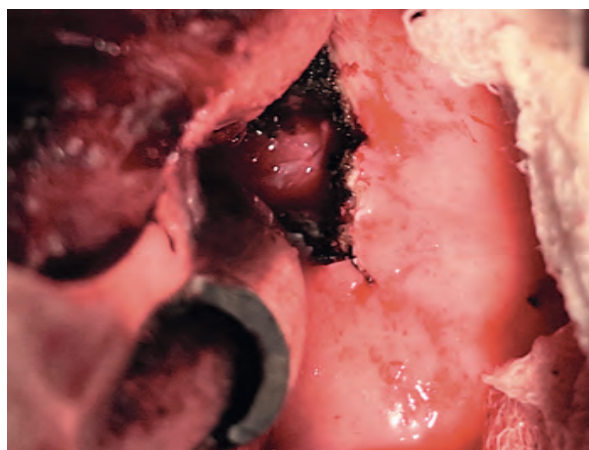


Рисунок 4.5

TORS: Рак ротоглотки, состояние после ХЛТ. Рецидив с локализацией на задней поверхности мягкого неба и боковой стенке рото- и носоглотки. Ложе удаленной опухоли

терапии невозможно. В связи с тем, что пациентка получила ранее радикальную дозу лучевой терапии, а выполнение операции открытым доступом носило бы крайне травматичный характер с предсказуемо сложным послеоперационным периодом, что обусловлено перенесенным ранее лечением в виде лучевой терапии и повторных операций в области го-



Рисунок 4.6

ПМЗО: рак языка T3N1M0, состояние после комбинированного лечения, без прогрессирования. Рак слизистой оболочки щеки T3N0M0, состояние после хирургического лечения, без прогрессирования. Рак ротоглотки T1N2bM0. Общий вид пациентки. Эндоскопическая картина. Опухоль ротоглотки локализована в корне языка у основания надгортанника

ловы и шеи, TORS является оптимальным методом выбора, позволяющим с минимальной травматичностью удалить опухоль ротоглотки. На рисунках 4.6–4.8 представлены данные пациентки А.

На рисунке 4.8 показаны этапы эпителизации послеоперационной раны, которые полностью заканчиваются в кратчайшие сроки после операции. Необходимость в зондовом питании, которая возникла у пациентки после резекции опухоли корня языка и частичной резекции надгортанника, полностью отпала в течение 2-недельного срока после операции. Выполнение роботизированной операции в данном случае

позволило полностью сохранить функцию дыхания, речи, глотания.

Как и все виды лечения, TORS требует определенного подбора пациентов, в котором немаловажную роль играют не только характеристики опухолевого процесса, но и анатомические особенности пациента. Необходима оценка 8 основных параметров: зубы, тризм, поперечные размеры (нижнечелюстные), размер языка, наклон головы (мобильность шейного отдела позвоночника), лечение (предшествующее облучение) и анатомо-топографические характеристики опухоли [3]. Противопоказанием к выполнению TORS является патологическое ожирение, черепно-лицевые аномалии,

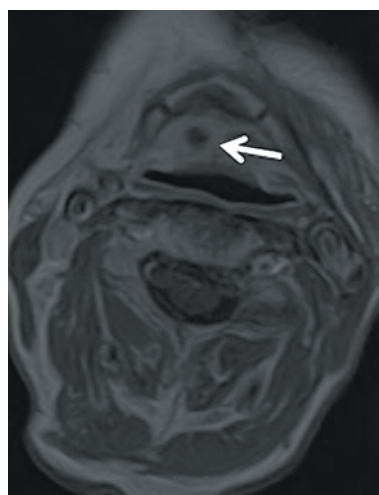
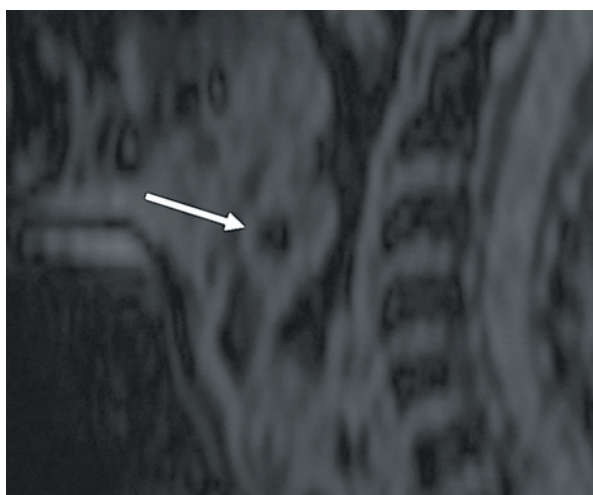


Рисунок 4.7

Магнитно-резонансная томография органов головы и шеи. Опухоль определяется в глубоких отделах ротоглотки — в корне языка



Рисунок 4.8

Вид операционной раны по истечении недели после TORS и через 2 месяца после операции

микроглотия, микростомия и другие факторы, которые могут препятствовать роботизированному доступу.

Если говорить о противопоказаниях, которые связаны непосредственно с распространенностью и локализацией опухолевого процесса, то необходимо отметить следующие основные пункты, которые ограничивают возможность выполнения TORS:

- медиализация ВСА (анатомическая вариация);
- распространение опухоли в зашиловидное пространство;
- вовлечение внутренней сонной артерии и внутренней яремной вены.
- массивное распространение в верхние отделы носоглотки, на верхнюю, заднюю и боковые стенки носоглотки с инвазией и инфильтрацией евстахиевой трубы.
- массивное поражение мягкого неба.
- массивное поражение корня языка с инвазией в мышцы дна полости рта [27].

Миниинвазивные хирургические вмешательства на ротоглотке возможны не только с помощью роботической техники. В данной зоне возможно и применение лазерной трансоральной микрохирургии (TLM). Обе техники (TORS и TLM) демонстрируют сравнимые онкологические и функциональные результаты. Исследователи говорят о том, что уровень локального контроля над опухолевым процессом, количество осложнений (интраоперационная кровопотеря, послеоперационные кровотечения, частота формирования трахеостом) сравнимы при обеих хирургических методиках. В ряде случаев при TLM отмечается более длительное время необходимости питания через назогастральный зонд [4]. Другие исследователи говорят о том, что роботизированная хирургия — наиболее эффективная методика для обеспечения R0-резекций по первичному очагу [5].

При сравнении обеих методик необходимо отметить, что роботассистированная хирургия дает возможность выполнения операции в трехмерном изображении с высоким разрешением с непревзойденной точностью роботических манипуляторов. Помимо этого, увеличенное изображение и эндоскопический доступ к труднодоступным зонам ротоглотки позво-

Таблица 4.1

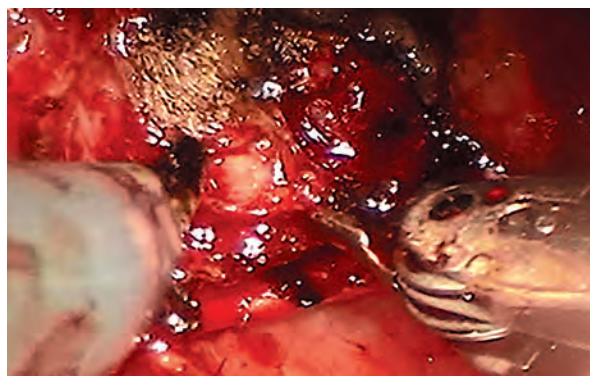
Сравнение TORSu TLM по основным параметрам

Характеристики	TORS	TLM
Точность	+++	++
Визуализация	+++	+
Инвазивность	+	++
Функциональные результаты	++	+
Стоимость	–	+
Доступность	–	++
Осложнения	+	++

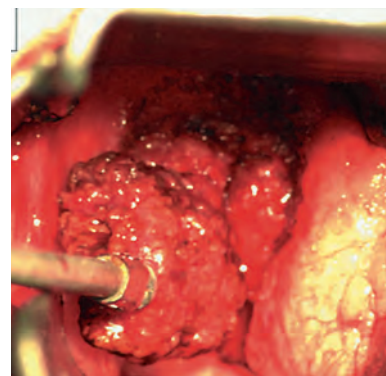
ляют удалять опухоль под хорошим визуальным контролем, методика обеспечивает более быстрое восстановление функций глотания, жевания, речи. Основным недостатком TORS является высокая стоимость оборудования и необходимость специализированной подготовки хирургов, что делает данный вид хирургии доступным лишь для крупных специализированных центров.

При трансоральной лазерной микрохирургии (TLM) лазерный луч позволяет хирургу точно удалять опухолевую ткань, минимизируя повреждение окружающих здоровых тканей. Методология обеспечивает минимальную кровопотерю, так как лазерный луч помимо резекционной функции обеспечивает одномоментную коагуляцию сосудов во время операции, как и TORS обеспечивает кратчайшие сроки восстановления после операции, но, в отличие от роботассистированной хирургии, лазерная хирургия более доступна и не требует столь дорогостоящего оборудования. К недостаткам методики можно отнести то, что она обеспечивает меньшую доступность глубоких отделов ротоглотки, неправильное использование может привести к ожогам окружающих тканей. В таблице 1 схематично представлены сравнительные характеристики обеих методик.

Степень повреждения подлежащих тканей при выполнении TORS и TLM сравнимы и обеспечивают быстрое заживление тканей после резекции (рис. 4.9), но при роботической хирургии, помимо резекционного аспекта, возможно манипулирование с перемещенными



TORS



TLM

Рисунок 4.9

Вид операционного поля при выполнении TORSu TLM

в полость ротоглотки трансплантатами, подшивание их краям резекции, ушивание раны, что значительно расширяет диапазон возможностей хирургии с использованием роботических технологий.

Очевидно, что оба метода достаточно сравнимы и могут быть применены в хирургическом лечении опухолей ротоглотки.

В качестве клинического примера можно продемонстрировать результаты лечения пациентки с диагнозом: рак ротоглотки T1N3bM0, HPV-. Пациентке выполнена трансоральная лазерная резекция ротоглотки и шейная лимфодиссекция. На рисунках 4.10–4.13 представлены данные описанного клинического примера.

При выполнении трансоральной лазерной резекции у данной пациентки был получен удовлетворительный функциональный и косметический результат. По данным патоморфологического исследования был диагностирован умеренно дифференцированный плоскоклеточный ороговевающий рак слизистой оболочки боковой стенки ротоглотки $1,8 \times 1,6 \times 0,8$ см, с глубиной инвазии 5,5 мм. В 4 лимфатических узлах выявлены метастазы рака с экстранодальным распространением. По данным иммуногистохимического исследования экспрессии белка p16 не выявлено. В послеоперационном периоде пациентке было проведено адъювантное лечение: дистанционная лучевая терапия на ложе удаленной



Рисунок 4.10

Вид пациентки и вид опухоли на боковой стенке ротоглотки при трансоральном осмотре

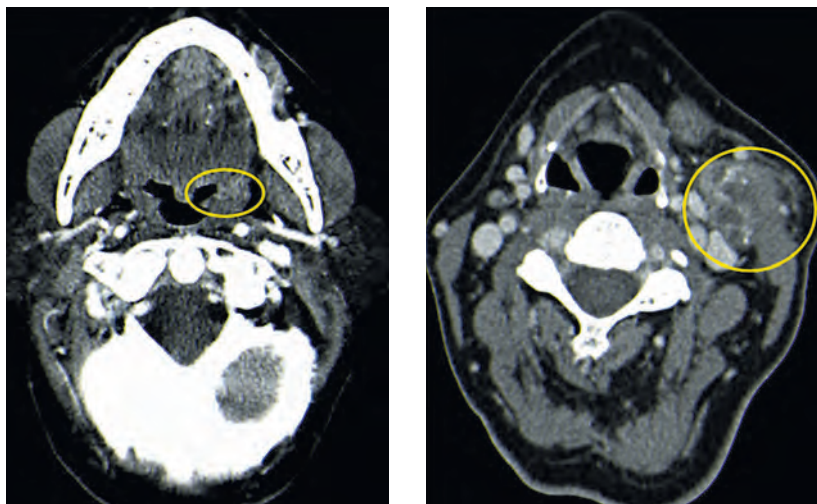


Рисунок 4.11

Данные КТ лицевого скелета и шеи. Выделена опухоль в ротоглотке и метастатические узлы на шее

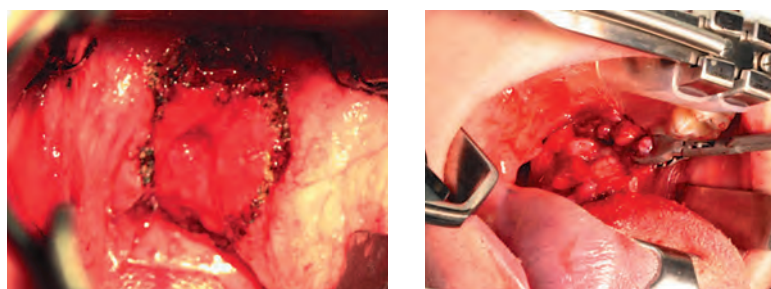


Рисунок 4.12

Вид операционного поля при выполнении TLM, намечены границы резекции, производится удаление опухоли

опухоли и зоны регионарного метастазирования в радикальной дозе: РОД 2 Гр, СЛД 66 Гр на фоне одновременного введения цисплатина в 1-й, 22-й и 43-й дни в дозе 100 мг/м² (конкурентная химиолучевая терапия в адъювантном режиме).

В качестве примера для сравнения возможностей TORS и трансоральной лазерной хирургии хотелось бы привести второй клинический случай: у пациента диагностирован рак корня языка T1N2aM0 HPV+. На рисунках 4.14 и 4.15 представлены общий вид пациента и данные эндоскопического и КТ-исследований.

По данным патоморфологического исследования операционного материала диагностирован умеренно дифференцированный плоскоклеточный рак корня языка 2,5 × 2,0 × 1,0 см с глубиной инвазии 4 мм. В 1 лимфатическом

узле размером 3,8 см выявлен метастаз плоскоклеточного рака с экстранодальным распространением, p16+. В послеоперационном периоде пациенту было проведено конкурентное химиолучевое лечение: дистанционная лучевая терапия на ложе удаленной опухоли и зоны регионарного метастазирования в радикальной дозе: РОД 2 Гр, СЛД 66 Гр на фоне введения цисплатина в 1-й, 22-й и 43-й дни в дозе 100 мг/м. Достигнут полный эффект. На рисунке 4.16 приведены вид корня языка и общий вид пациента через 10 месяцев после окончания лечения.

Оба метода позволяют достичь удовлетворительных функциональных, косметических и онкологических результатов, которые сопоставимы при HPV+раке ротоглотки с таковыми при проведении химиолучевого лечения



Рисунок 4.13

Результат выполненной операции в раннем послеоперационном периоде (10 день — определяется гранулирующая рана) и 3 месяца после операции — полностью сформированная слизистая оболочка и послеоперационный рубец



Общий вид пациента. На шее виден конгломерат увеличенных лимфатических узлов

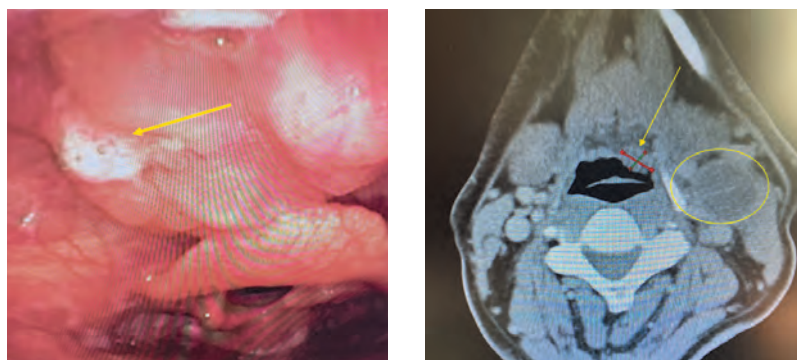


Рисунок 4.15

Визуализация опухоли по данным эндоскопического исследования и компьютерной томографии



Рисунок 4.16 Вид корня языка и общий вид пациента через 10 месяцев после окончания лечения

и демонстрируют 95% и 91% общей выживаемости в течение 5 лет при TORS и TLM соответственно. При HPV-раке ротоглотки применение трансоральной хирургии на первом этапе может привести даже к лучшим показателям, демонстрируя 84% безрецидивной выживаемости по сравнению с 66% при применении только химиолучевого лечения [30]. Необходимым аспектом является правильный выбор того или иного метода в различных ситуациях. В приведенных примерах опухоль на боковой стенке глотки находилась в передних отделах ротоглотки и была доступна для визуального хирургического контроля, потому могла быть оперирована с помощью CO₂-лазера. Опухоль корня языка во втором наблюдении локализовалась глубже в задних отделах ротоглотки, что не позволяло выполнить радикальную резекцию с помощью лазерных технологий и требовало применения роботической техники.

ОСЛОЖНЕНИЯ TORS

Общие осложнения

Роботизированная хирургия ротоглотки, как и любая другая хирургическая процедура, может иметь ряд осложнений. Важно отметить, что роботизированная хирургия ротоглотки все еще развивается, и не все осложнения могут быть достаточно известны или полностью изучены.

1. **Кровотечение.** Риск кровотечения присутствует при любой операции. В случае роботассистированной хирургии, точность движений робота может снизить риск массивного кровотечения, но не исключает его полностью. В связи с этим имеет огромное значение опыт и подготовленность хирурга, который, приступая к выполнению роботассистированных операций, должен владеть высоким уровнем готовности к выполне-

нию любых открытых вмешательств в области головы и шеи.

2. **Инфекции.** Любая хирургическая рана подвержена риску инфицирования, в том числе при роботассистированной хирургии.
3. **Боль.** Послеоперационная боль — нормальное явление, требующее адекватной медикаментозной коррекции. Степень болевых ощущений может быть вариабельной и зависит от локализации опухоли, объема резекции, индивидуальных особенностей пациента.
4. **Отек.** Отек тканей после операции — естественная реакция организма, но степень его выраженности может быть различной. В ряде случаев, отек может быть достаточно выраженным и вызывать значимый дискомфорт, особенно при глотании и дыхании, что приводит к необходимости установки назогастрального зонда или формирования временной трахеостомы.

Специфические осложнения роботассистированной хирургии ротоглотки

1. **Травмы нервов.** Ротоглотка содержит множество нервов, отвечающих за вкус, глотание, речь. Их повреждение может привести к нарушению этих функций.
2. **Трудности с глотанием** (дисфагия). Это частое осложнение после операций в орофарингеальной области, которое может сохраняться в течение различного времени.
3. **Свищи** — аномальные каналы, которые могут образовываться между глоткой и кожей шеи. Крайне редкая ситуация, но развитие подобных осложнений не исключается, особенно при выполнении расширенных резекций ротоглотки.
4. **Технические осложнения.** Хотя редко, но возможны технические проблемы с роботом во время операции, требующие перехода к открытой хирургии.

Необходимо отметить, что более обширные и сложные операции несут за собой повышенный риск осложнений и именно роль и опыт оперирующего хирурга играют решающую роль в профилактике и минимизации рисков. Безусловно, пациенты с выраженными сопутствующими заболеваниями, такими как сахарный диабет,

сердечно-сосудистые заболевания и т. д., могут иметь более высокий риск осложнений.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

TORS и TLM — это эффективные минимально инвазивные подходы к лечению рака ротоглотки, обеспечивающие пациентам ряд преимуществ. Выбор оптимального метода зависит от индивидуальных особенностей пациента, локализации, стадии опухоли, а также доступной технологии и опыта хирурга. Важно, чтобы пациенты получали исчерпывающую информацию о всех вариантах лечения и принимали взвешенное решение совместно с лечащим врачом.

ВИДЫ ЛИМФОДИССЕКЦИЙ И РАСШИРЕННЫЕ / КОМБИНИРОВАННЫЕ РЕЗЕКЦИИ РОТОГЛОТКИ С РЕКОНСТРУКТИВНО ПЛАСТИЧЕСКИМ КОМПОНЕНТОМ

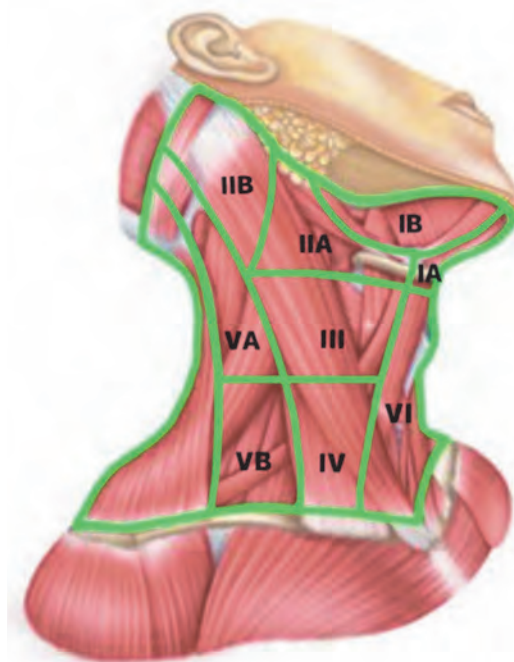
Шейная лимфодиссекция

Если в первом подразделе данной главы мы говорили об органосохранных операциях при первичном раке ротоглотки или о локализованных рецидивных опухолях, то в данном подразделе будут рассмотрены основные аспекты хирургического лечения при распространенных опухолевых процессах, в том числе при рецидивных опухолевых процессах.

В первую очередь рассмотрим ситуации, когда после проведенного консервативного лечения по поводу рака ротоглотки при оценке эффекта от лечения, который проводится не ранее чем через 2–3 месяца после окончания лучевой или химиолучевой терапии (этому посвящены другие главы данного учебного пособия) был выявлен полный ответ на противоопухолевое лечение со стороны первичной опухоли в ротоглотке, но сохраняются остаточные увеличенные лимфатические узлы на шее. Данная ситуация нередка: первичная опухоль зачастую более чувствительна к консервативному лечению, нежели метастазы на шее. Необходимо отметить, что для принятия решения о необходимости выполнения завершающей в плане комплексного

Схематичное изображение
групп лимфатических
узлов шеи

Рисунок 4.17



или комбинированного лечения лимфодиссекции необходимо однозначно определить наличие живых опухолевых клеток в остаточных увеличенных лимфатических узлах. Для этого данной категории пациентов помимо УЗИ и рентгенологических методов исследования (КТ с внутривенным контрастированием или МРТ шеи) необходимо выполнить ПЭТ-КТ и тонкоигольную аспирационную биопсию из лимфатического узла. Активное накопление в лимфатических узлах по ПЭТ-КТ и наличие живых опухолевых клеток по данным цитологического исследования являются показанием для выполнения шейной лимфодиссекции.

Говоря о шейной лимфодиссекции, необходимо отметить, что существует несколько классификаций групп лимфатических узлов шеи. Наиболее распространенной классификацией является классификация Американской объединенной комиссии по раку (American Joint Committee on Cancer (AJCC) 8 издания от 2018 года) [28]. Она делит лимфатические узлы на 7 групп (уровней) с каждой стороны шеи:

Классификация групп лимфатических узлов шеи (рис. 4.17)

- I. Подбородочные и подчелюстные лимфатические узлы
 - Ia. Подбородочные (между передними брюшками двубрюшных мышц)

Ib. Подчелюстные (в подчелюстном треугольнике)

II. Верхние яремные лимфатические узлы

IIa. Передние по отношению к грудино-ключично-сосцевидной мышце

IIb. Под и позади грудино-ключично-сосцевидной мышцы

III. Средние яремные лимфатические узлы:

Расположены от нижнего края подъязычной кости до перстневидного хряща вдоль грудино-ключично-сосцевидной мышцы.

IV. Нижние яремные лимфатические узлы

IVa. Расположены латерально от грудино-ключично-сосцевидной мышцы

IVb. Расположены между грудино-ключично-сосцевидной мышцей и шейными позвонками

V. Задние шейные лимфатические узлы

Расположены в заднем треугольнике шеи вдоль добавочного нерва между латеральной ножкой грудино-ключично-сосцевидной мышцы и передним краем трапецевидной мышцы. Нижней границей этой зоны является верхний край ключицы.

Va. Лимфатические узлы, снизу ограниченные лопаточно-подъязычной мышцей, сверху — углом, который образуют ключевая и трапецевидная мышцы, спереди — латеральным краем ки-

вательной мышцы, сзади — трапецевидной мышцей. В этой зоне проходит добавочный нерв, иннервирующий трапецевидную мышцу

Vb. Надключичные лимфатические узлы: снизу ограниченные ключицей, спереди — латеральным краем кивательной мышцы, сзади — трапецевидной мышцей, сверху — лопаточно-подъязычной мышцей. Передние шейные лимфатические узлы.

VI. Передние лимфатические узлы

Непарный уровень. Лимфатические узлы переднего центрального отдела шеи, начиная сверху от подъязычной кости и до яремной вырезки, латерально зону ограничивают общие сонные артерии. Преларингеальные лимфатические узлы (Дельфиана), претрахеальные и паратрахеальные с обеих сторон, расположенные вдоль возвратного гортанного нерва

VII. Лимфатические узлы верхнего средостения

Знание этой классификации крайне важно и необходимо для четкого определения положения лимфатических узлов, определения стадии опухолевого процесса, необходимо для планирования как консервативной терапии (поля и дозы лучевой терапии), так и для планирования объема хирургического вмешательства на шее (вида лимфодиссекции). Помимо этого, определение локации пораженных лимфатических узлов важно и для определения прогноза заболевания: так, поражение V, VI, VII групп является неблагоприятным клиническим признаком, определяющим худший прогноз.

Шейная лимфодиссекция является базовой операцией в хирургии органов головы и шеи, обеспечивающая контроль над локорегионарным коллектором. В зависимости от клинической ситуации, распространенности метастатического процесса в лимфатических узлах, размеров метастатического узла и его топографо-анатомических взаимоотношений с окружающими нервными, сосудистыми, мышечными структурами, выполняются различные виды лимфодиссекций, для которых также существует единая международная классификация, принятая в 1991 году Американской

академией оториноларингологии и хирургии головы и шеи.

Классификация шейных лимфодиссекций [29]

1. Радикальная шейная диссекция (radical-neckdissection), I–V уровни.
2. Модифицированная радикальная шейная диссекция (modifiedradicalneckdissection), I–V уровни.
3. Селективная шейная диссекция (selective neck dissection):
 - супраомохиоидальная (supraomohyoid-type), I–III уровни;
 - латеральная (lateraltype), II–IV уровни;
 - заднелатеральная (posterolateral type), II–V уровни;
 - передняя (anterior compartment type), VI уровень.
4. Расширенная радикальная шейная диссекция (extended radical neck dissection), I–V уровни.

В данной классификации 1 тип операции — радикальная шейная лимфодиссекция — соответствует операции Крайла, при которой производится удаление клетчатки шеи всех уровней шеи с резекцией грудино-ключично-сосцевидной мышцы, добавочного нерва и внутренней яремной вены. Безусловно, показанием к выполнению данной операции и резекции всех вышеперечисленных структур является вовлечение их в опухолевый процесс. Операция травматична, вызывает выраженную деформацию шеи и функциональные нарушения со стороны мышц верхнего плечевого пояса (в первую очередь трапецевидной мышцы), но при определенных клинических ситуациях необходима.

Модифицированная радикальная шейная лимфодиссекция подразумевает удаление клетчатки с лимфатическими узлами из всех 5 уровней с сохранением одного или более следующих анатомических образований: добавочный нерв, кивательная мышца, внутренняя яремная вена. При сохранении всех этих структур лимфодиссекция называется функциональной.

Группа селективных шейных лимфодиссекций включает в себя супраомохиоидальную, ла-

теральную, заднелатеральную, переднюю шейные лимфодиссекции. Такое разделение логично и обусловлено различным объёмом удалённых уровней лимфатических узлов.

Расширенная радикальная шейная лимфодиссекция — это операция, при которой в объём удаляемых тканей входят образования, обычно не резецируемые при радикальной шейной лимфодиссекции: подъязычный нерв, превертебральные мышцы, наружная сонная артерия, ретрофарингеальные лимфатические узлы [9,10,11,12,13,14].

Объём и задачи лимфодиссекции определяют и модификацию шейного разреза, видов которого на современном этапе разработано много и каждый из них подбирается для выполнения конкретной хирургической задачи, позволяя не только обеспечить адекватный доступ к интересующим хирурга структурам шеи, но и призван, по возможности, сохранить функциональность и эстетический вид шеи пациента.

Обычно на выбор разреза влияют следующие факторы:

- 1) достаточные обзор операционного поля и доступ к анатомическим структурам шеи;
- 2) жизнеспособность лоскутов кожи, возможная их некротизация;
- 3) защита сосудистых пучков шеи, особенно сонных артерий;
- 4) рубцы на коже от предшествующих оперативных вмешательств и планируемое их иссечение;

- 5) локализация первичной опухоли и варианты операционного доступа к ним.
- 6) планируемая реконструктивно-восстановительная операция, как первичная, так и вторичная (например, возможное использование дельтопекторального лоскута делает целесообразным выполнение нижнего горизонтального разреза);
- 7) предшествующая лучевая терапия [15].

На рисунке 4.18 схематично представлены варианты разрезов на шее при выполнении шейной лимфодиссекции.

Один из наиболее косметичных разрезов на шее является единый поперечный разрез, который особенно приемлем при выполнении селективных профилактических шейных лимфодиссекций, но может применяться и при выполнении лечебных лимфодиссекций и в принципе позволяет выполнить любой объём лимфодиссекции.

На рисунках 4.19 и 4.20 показаны косметический результат после выполнения модифицированной радикальной шейной лимфодиссекции через поперечный разрез и разрез, дополненный вертикальным разрезом по латеральному краю кивательной мышцы.

Для оценки распространенности и оценки анатомических взаимоотношений опухолевых масс на шее помимо ультразвукового исследования необходимо использовать рентгеновские методы диагностики, в первую очередь КТ и МРТ. Эти исследования дают максимально полную топографо-анатомическую характеристику опу-

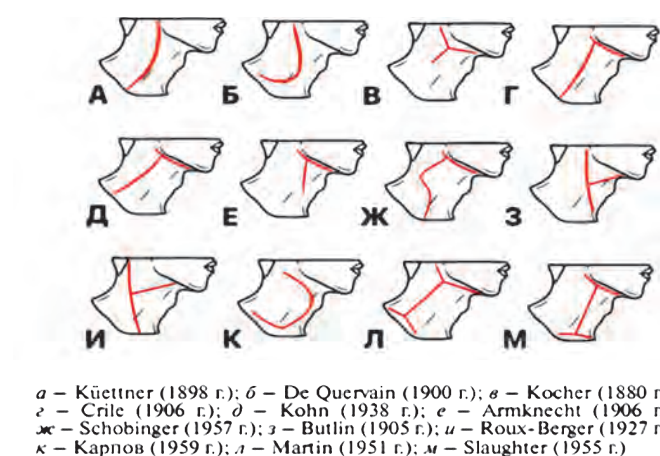


Рисунок 4.18

Варианты разрезов на шее при выполнении шейной лимфодиссекции

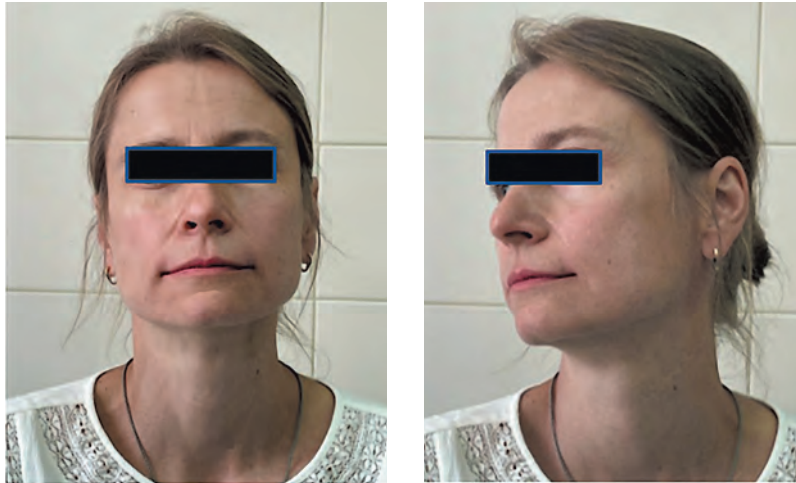


Рисунок 4.19

Косметический результат после выполнения модифицированной радикальной шейной лимфодиссекции



Рисунок 4.20

Поперечный разрез дополнен вертикальным разрезом по заднему краю кивательной мышцы

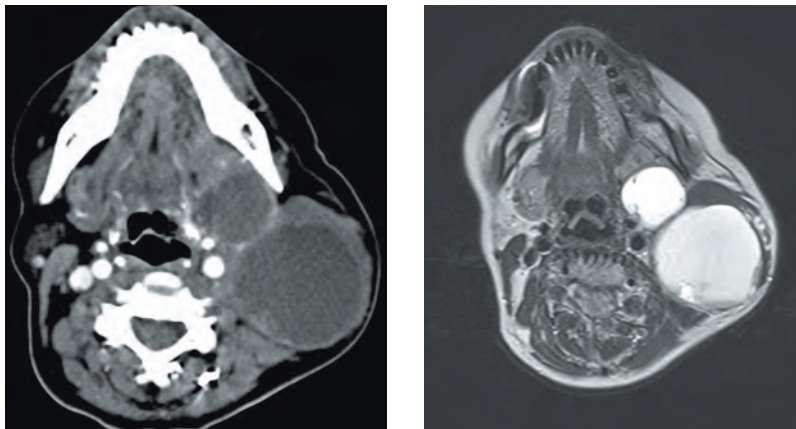


Рисунок 4.21

КТ и МРТ пациента с массивным поражением регионарного лимфоколлектора при раке ротоглотки

холи, позволяя хирургу спланировать хирургическое вмешательство. На рисунке 4.21 показаны примеры КТ и МРТ исследований пациента с массивным поражением регионарного лимфоколлатора при раке ротоглотки.

РАСШИРЕННЫЕ / КОМБИНИРОВАННЫЕ РЕЗЕКЦИИ РОТОГЛОТКИ С РЕКОНСТРУКТИВНО ПЛАСТИЧЕСКИМ КОМПОНЕНТОМ

Рак ротоглотки, несмотря на развитие органосохраняющих методик, часто требует обширных хирургических вмешательств. Расширенные комбинированные операции, включающие в себя резекцию первичной опухоли с лимфодиссекцией шеи и реконструкцией дефектов, выполняются у пациентов при остаточной опухоли после проведенного ранее химиолучевого лечения, либо при рецидиве заболевания. На рисунке 4.22 продемонстрирован рецидив рака ротоглотки с локализацией на боковой стенке.

Распространенность опухоли ротоглотки зачастую имеет массивный характер и может поражать соседние анатомические структуры: язык, челюсть, гортаноглотку, гортань. Исходя из этого, планируется объем операции, реконструкции и определяется резектабельность опу-



Рисунок 4.22 Рецидив рака ротоглотки с локализацией на боковой стенке ротоглотки. Определяется язвенно-инфильтративная опухоль с распространением на слизистую оболочку ретромолярной области, мягкое небо, корень языка

холевого процесса. В итоге, планирование данных хирургических вмешательств базируется на оценке резектабельности опухоли и операбельности пациента. Эти два понятия близки, но отражают разные аспекты хирургического планирования.

Под резектабельностью понимаются топографо-анатомические характеристики опухоли, которые позволяют оценить техническую возможность удаления опухоли.

Операбельность — параметр, оценивающий не только характеристики опухолевого процесса, но и рассматривающий пациента в целом, с учетом его соматического статуса, возраста, психологического статуса, готовности на хирургическое лечение в таком объеме, способности и настроения пациента на реабилитацию.

Для принятия решения о выполнении расширенных комбинированных операций на ротоглотке и их планирования хирургу необходимы:

- точная оценка распространенности опухолевого процесса;
 - определение вида и способа реконструкции дефекта;
 - оценка соматического статуса пациента;
 - оценка настроенности пациента на выполнение данной операции и на реабилитацию.
- К параметрам нерезектабельности принято относить:
- массивное поражение крылонебной ямки, выраженный тризм из-за поражения опухолью крыловидных мышц, макроскопическое распространение опухоли на основание черепа;
 - прямое распространение опухоли в верхние отделы носоглотки с инфильтрацией евстахиевой трубы, латеральной стенки ротоглотки;
 - возможная инвазия (охват) стенок общей сонной или внутренней сонной артерии (оценивается по данным КТ или МРТ), которая диагностируется при окружении сосуда опухолью на 270 и более градусов.
 - распространение опухоли из метастатических узлов на кожу с изъязвлением и инфильтрацией последней;
 - распространение опухоли в средостение, на предпозвоночную фасцию, шейные позвонки [18].

При планировании данных операций в первую очередь важен обычный физикальный осмотр пациента хирургом, при котором последний может оценить многие ключевые параметры: распространенность опухоли (пальпация полости рта, ротоглотки, шеи), соматический статус, конституциональные особенности пациента, которые важны для выбора способа реконструкции дефекта, эмоциональный настрой пациента.

Уточненная диагностика распространенности опухолевого процесса проводится с использованием инструментальных диагностических методик:

- Ультразвуковое исследование шеи позволяет оценить состояние тканей шеи, количество и распространенность метастатических узлов
- КТ с контрастным усилением или МРТ органов головы и шеи позволяет детально оценить топографо-анатомические характеристики опухолевого процесса: локализацию и распространенность в ротоглотке, переход на соседние анатомические структуры, взаимоотношение опухолевого процесса с костными структурами лицевого скелета, в первую очередь с нижней и верхней челюстью; с сосудистыми структурами (общая, наружная и внутренняя сонная артерии, внутренняя яремная вена), с мышечными структурами: грудино-ключично-сосцевидная, лестничные, крыловидные мышцы
- Эндоскопическое исследование верхних дыхательных и пищеварительных путей имеет большую роль в оценке распространенности опухолевого процесса и в комплексе с другими методами исследования дает уточненное понимание состояния ротоглотки
- Оценка сосудистого русла: ультразвуковое дуплексное сканирование сосудов шеи, оценка состояния сосудов голеней — является важной для планирования хирургического вмешательства и, в частности, его реконструктивного этапа.

Если говорить о том, какой метод — КТ или МРТ — наиболее эффективен или приоритетен, нужно отметить, что оба метода обладают высокой точностью в оценке распространенности опухолевого процесса, поэтому

первоочередность выполнения того или иного исследования во многом зависит от предпочтений хирурга: какое исследование наиболее информативно и привычно для него; какое исследование доступно в клинике. Переносимость препаратов йода ограничивает возможность выполнения КТ с внутривенным контрастированием, так же, как выраженное снижение фильтрационной способности почек не позволяет ввести пациенту препараты для контрастирования сосудов — в данных ситуациях диагностические запросы преимущественно возлагаются на МРТ. Оценка состояния костной ткани более доступна по данным КТ, для оценки состояния мягких тканей более выгодным исследованием считается МРТ. На практике оба исследования несут массу важной информации и для точного определения характеристик опухолевого процесса зачастую необходимо выполнять оба исследования, которые в значительной мере дополняют друг друга.

Объем хирургического вмешательства при распространенной опухоли ротоглотки вариабелен в зависимости от объема пораженных анатомических структур. Основными моментами хирургического вмешательства являются необходимость удаления опухоли единым блоком, в связи с чем важно планировать объем резекции в соответствии с тщательной интерпретацией рентгенологических методов исследования и оценкой распространенности опухоли. При удалении первичной опухоли в случае предлежания опухоли к двигательному или чувствительному нерву возможно наличие периневральной инвазии, и в этом случае необходимо выделение и резекция нерва с получением чистого края резекции (оценка по данным срочного патоморфологического исследования). Для обеспечения тотального удаления опухоли и получения R0-резекции адекватное хирургическое вмешательство может повлечь за собой необходимость выполнения резекции челюсти (краевой при незначительном поражении надкостницы или предлежании опухоли или сегментарной при наличии массивной опухолевой инфильтрации последней).

Нужно отметить, что, если такие характеристики опухоли, как дифференцировка, распространенность, наличие периневральной,

перивазальной инвазии и наличие экстраорального распространения опухоли в лимфатических узлах, являются теми параметрами, которые не зависят от врача, то обеспечение R0-резекции — это тот прогностический фактор, который полностью зависит от ответственности хирурга.

В связи с этим необходимо помнить, что удаление опухоли необходимо выполнять с обеспечением широкого, свободного от опухоли отступа до 2 см. Достаточным является отступ от опухолевой ткани в 5 мм. Меньшая граница свободных от опухоли тканей считается близким краем резекции. В тех случаях, когда невозможно точно определить границу опухоли при выполнении операции (наличие нечеткой инфильтрации тканей) необходимо прибегать к возможностям срочного патологоанатомического исследования.

Говоря о хирургии орофарингеальной области, нельзя не остановиться на проблеме доступа в область ротоглотки. Выполнение радикальной резекции обширных труднодоступных отделов ротоглотки невозможно без хорошей визуализации и тактильного контроля тканей. Анатомическим препятствием для выполнения подобных резекций служит нижняя челюсть. Для выполнения расширенных комбинированных резекций ротоглотки необходимо обеспечение адекватного доступа к оперируемой зоне. Доступ к глубоким отделам ротоглотки может обеспечить техника боковой фаринготомии, которая применяется для удаления новообразований нижнебоковых и задних стенок глотки и ротоглотки. Первым этапом производится отсечение над- и подъязычных мышц от подъязычной кости и шилоподъязычной связки. Подъязычная кость затем либо смещается книзу, либо резецируется в зависимости от степени ее вовлечения в опухолевый процесс, а собственные мышцы языка отделяются от подъязычной кости и подъязычно-надгортанной связки. Фаринготомия производится с помощью пальпаторного контроля через рот во избежание повреждения опухоли. При закрытии раны, если подъязычная кость сохранена, она фиксируется к оставшимся мышцам языка или нижней челюсти. В случае удаления подъязычной кости подподъязычные мыш-

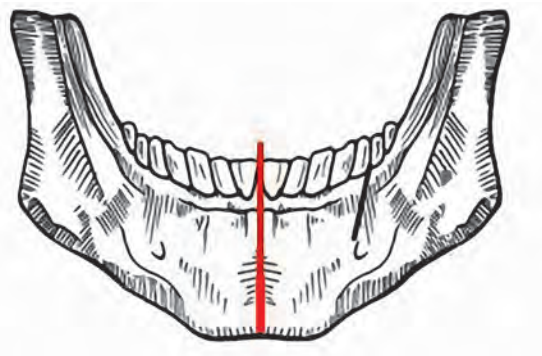
**Рисунок 4.23**

Схема выполнения срединной мандибулотомии

цы подшиваются для восстановления положения гортани. Такая техника закрытия раны предотвращает риск развития свищей и стом. К недостаткам доступа относят высокую травматичность и риск повреждения сосудистых и нервных структур шеи.

Наиболее широко используемым в хирургической практике доступом к ротоглотке является выполнение срединной мандибулотомии, которая схематично представлена на рисунке 4.23. Вид операционной раны после фиксации нижней челюсти минипластинами после мандибулотомии представлен на рисунке 4.24.

Распил нижней челюсти производится по средней линии (рис. 4.23) с последующим продолжением разреза вдоль внутренней поверхности тела нижней челюсти до ротоглотки с разведением опилов нижней челюсти в стороны. Данный доступ позволяет полностью визуализировать область пораженных тканей ротоглотки и выполнить резекционный этап под визуальным и пальпаторным контролем. После выполнения резекции и реконструкции дефекта ткани дна полости рта ушиваются, опилы нижней челюсти сопоставляются в исходное положение и фиксируются титановыми минипластинами (рис. 4.24), что способствует быстрой функциональной и эстетической реабилитации пациента.

Обширные резекции ротоглотки, выполняемые при опухолевом поражении данной зоны, всегда сопровождаются образованием дефекта слизистой оболочки и мягких тканей, которые требуют одномоментного реконструктивно-пластического восстановления дефекта.



Рисунок 4.24 Вид операционной раны после фиксации нижней челюсти минипластинами после мандибулотомии

Необходимо отметить, что реконструкция дефекта, образующегося после выполнения расширенно-комбинированной резекции, должна проводиться одновременно в рамках одной операции после удаления опухоли ротоглотки и выполнения шейной лимфодиссекции. Невыполнение реконструктивно-пластического этапа в рамках одной операции влечет за собой образование оростом, фарингостом, которые полностью исключают возможности функциональной и социальной реабилитации пациента.

Для выбора способа реконструкции необходимо учитывать несколько факторов:

- размеры и конфигурация пострезекционного дефекта;
- состояние тканей в ложе удаленной опухоли (предшествующее ранее воздействие лучевой терапией);
- состояние донорской зоны и характеристики планируемого трансплантата (мощность осевого кровоснабжения, объемные характеристики перемещаемого лоскута, мобильность и длина ножки лоскута, состав лоскута (кожно-фасциальный, кожно-мышечный, комбинированный кожно-костно-мышечный трансплантат), перенесенные ранее опера-

ции (рубцы и травматические дефекты в донорской зоне);

- общее состояние пациента, соматический статус;
- оснащение и технические возможности клиники [19].

Для реконструкции дефектов в ротоглотке применяется одномоментная пластика с применением локальных лоскутов с магистральным типом кровообращения, дистанционных лоскутов с магистральным типом кровообращения, свободных реvascularизированных лоскутов.

Среди регионарных лоскутов на осевом кровоснабжении в реконструкции дефектов орофарингеальной области наиболее часто используется лоскут с включением большой грудной мышцы. Длинная ножка и мощное кровоснабжение лоскута позволяют перемещать и адекватно адаптировать его в области дефекта. Немаловажным аспектом является то, что область выкраивания большой грудной мышцы не попадает в зону облучения при проведении химиолучевого лечения рака ротоглотки, таким образом в область дефекта после обширных резекций ранее облученных тканей ротоглотки перемещается надежный и массивный необлученный трансплантат, что повышает возможности репарации и заживления тканей в реконструируемой области. Объем перемещаемых тканей при использовании лоскута с включением большой грудной мышцы, как правило, достаточен для закрытия больших дефектов с получением приемлемого эстетического и функционального результатов. В ряде случаев лоскут позволяет удовлетворительно закрывать дефекты даже при наличии сегментарной резекции нижней челюсти без восстановления ее непрерывности, особенно при резекции задне-боковых отделов тела нижней челюсти, угла и ветви. Помимо лоскута с включением большой грудной мышцы в качестве реконструктивного материала могут быть использованы и другие лоскуты, такие как подподбородочный, мышечно-слизистый лоскут на лицевой артерии (FAMM-лоскут), и другие.

С развитием микрохирургических технологий реконструкция органов головы и шеи получила новый виток и стремление хирургов

обеспечить наиболее приемлемые эстетические и функциональные результаты реализуется при применении свободных реваскуляризированных трансплантатов (лучевой лоскут, передне-латеральный бедренный лоскут, висцеральные лоскуты, малоберцовый трансплантат с включением кости, кожи и мышечного компонента) для закрытия комбинированных дефектов и реконструкции нижней челюсти.

Лучевой свободный лоскут с предплечья является «рабочей лошадкой» для закрытия дефектов в ротоглотке, благодаря своей универсальности, надежности и простоте забора. Возможен одномоментный забор лоскута во время операции, повреждение донорской зоны приемлемое, а сенсорная реиннервация с использованием латерального кожного нерва предплечья хорошо разработана и может значительно улучшить функциональный результат.

Свободный ALT-лоскут, основанный на латеральной огибающей бедренной артерии, является более подходящим вариантом для больших дефектов, где требуется большой объем мягких тканей или обширное закрытие сонной артерии. Забор лоскута сложнее, чем забор лучевого лоскута из-за малого калибра перфорантных сосудов, но повреждение донорской зоны минимально.

В случаях, когда помимо мягких тканей производится сегментарная резекция нижней челюсти (при опухолях ротоглотки речь идет о задних отделах тела нижней челюсти или ветви), для реконструкции дефекта могут быть использованы комбинированные костно-кожно-мышечные лоскуты (малоберцовый, подвздошный трансплантат), которые позволяют восстановить сложный и разнообразный по тканевому составу дефект. В ряде случаев для реконструкции задних отделов челюсти и ветви возможно применение реконструкции с использованием титановых пластин, которые при укрытии их лоскутом с включением большой грудной мышцы хорошо выполняют свою функцию, позволяя восстановить функциональный и эстетический статус пациентов, где применение микрохирургической реконструкции невозможно в связи с наличием противопоказаний со стороны общесоматического статуса или других ограничивающих возможности микрохирургической реконструкции



Рисунок 4.25 Вид пациентки по истечении 14 лет после операции с резекцией боковой стенки глотки и сегментарной резекции нижней челюсти в области угла и ветви с сохранением сустава. Пластика титановой пластиной и лоскутом с включением большой грудной мышцы

обстоятельств. На рисунке 4.25 показан внешний вид пациентки спустя 14 лет после оперативного вмешательства с применением титановой реконструктивной пластины.

Как и любая хирургическая операция, реконструктивно-пластическое восстановление дефектов сопряжена с определенными рисками и осложнениями. Помимо общих осложнений, характерных для всех видов хирургии, отмечается частичный или тотальный некроз лоскута. Это обусловлено венозными или артериальными тромбозами, которые развиваются в послеоперационном периоде и приводят к частичной или тотальной гибели трансплантата. Данное осложнение возникает в 5–20% случаев по данным мировой литературы и может быть обусловлено различными причинами. Тотальный некроз лоскута требует выполнения повторного хирургического вмешательства с целью удаления трансплантата во избежание гнойных осложнений, санацию раны, при возможности — выполнение повторной реконструкции дефекта. Признаки раннего тромбоза сосудов лоскута требуют срочной ревизии раны, ревизии анастомозов, при возможности — наложение повторных анастомозов для восстановления кровоснабжения лоскута [20,21,22,23].

Использование титановых пластин также может сопровождаться рядом осложнений, такими как атрофия мягких тканей вокруг пластины, воспаление (остеомиелит) опилов челюсти, приводящее к нестабильности конструкции и воспалительным реакциям, прорезывание пластины (показано на рисунке 4.26). Для профилактики этих осложнений необходима тщательная фиксация пластины с сохранением физиологического положения опилов (сохранение прикуса) и тщательное укрытие металлоконструкций хорошо кровоснабжаемой тканью (например, использование лоскута с включением большой грудной мышцы). Такие осложнения требуют повторных хирургических вмешательств и удаления титановой пластины.

Послеоперационный период после выполнения расширенных комбинированных резекций ротоглотки требует большого внимания к пациенту со стороны хирургов, реаниматологов, нутрициологов, терапевтов. Эти пациенты также нуждаются и в пристальной заботе среднего и младшего медицинского персонала. Помимо большой хирургической травмы, послеоперационный период сопряжен с носительством назогастрального зонда для обеспечения глотания и нормального заживления тканей в ротоглотке. Пациентам устанавливается временная трахеостома, которая предотвращает нарушение дыхания в раннем послеоперационном периоде, которое может возникнуть из-за выраженного отека тканей глотки и полости рта после обширных резекций. Дополнительный объем тка-

ней может создавать перемещенный в полость глотки трансплантат, который вместе с отеками явлениями не позволит пациенту дышать через естественные дыхательные пути в первые дни после операции. Таким образом, формирование трахеостомы и интраоперационная установка назогастрального зонда являются необходимыми мерами для адекватной реабилитации пациента в раннем послеоперационном периоде. По мере заживления раны, восстановления нутритивного и общесоматического статуса и при отсутствии осложнений со стороны послеоперационной раны пациенты начинают учиться самостоятельно глотать, а при восстановлении функции глотания возможным становится и удаление временной трахеостомы. Удаление трахеостомы раньше, чем пациент полностью восстановит самостоятельное глотание без поперхивания, нецелесообразно, потому что трахеостомическая трубка в данный период выполняет и защитную функцию, предотвращая попадание пищи в дыхательные пути при поперхивании, и, соответственно, является мерой профилактики аспирационных пневмоний.

КАЧЕСТВО ЖИЗНИ И ВОЗМОЖНОСТИ РЕАБИЛИТАЦИИ ПАЦИЕНТОВ С ОПУХОЛЯМИ РОТОГЛОТКИ

Хирургическое вмешательство на ротоглотке является сложным лечением, которое может иметь серьезные последствия для качества жизни пациентов. Реабилитация пациентов играет ключевую роль в восстановлении функциональных и эстетических показателей после операции, способствует возвращению к нормальной жизни.

Современная реабилитация после операций такого рода включает в себя работу мультидисциплинарной команды, объединяющей усилия логопедов, психологов, нутрициологов, врачей-физиотерапевтов, массажистов, стоматологов. Необходимо отметить, что первичным этапом реабилитации можно считать уже сам момент операции с выполнением адекватного реконструктивно-пластического этапа, который делает возможным дальнейшее восстановление и реабилитацию пациентов.



Рисунок 4.26

Прорезывание титановой пластины на кожу

Логопедическая реабилитация

Логопедическая реабилитация — основной компонент в послеоперационной помощи пациентам. Специалисты-логопеды помогают пациентам в кратчайшие сроки восстановить речь, обучая пациентов правильным дыхательным упражнениям, артикуляции, речевым навыкам, при необходимости включая компенсаторные стратегии.

Помимо речевой реабилитации на логопедов возложена серьезная работа по устранению дисфагии, которая неизбежно возникает после выполнения расширенных комбинированных резекций ротоглотки, при которых зачастую резецируется большой массив мышц, обеспечивающих синхронное взаимодействие мышц языка и глотки при акте глотания. В данной ситуации логопеды разрабатывают индивидуальные программы по коррекции нарушений глотания, используя различные методики, специальные техники глотания или модификацию консистенции пищи.

Физиотерапевтическая реабилитация

Немаловажную роль в восстановлении дисфагии и нарушении речи может играть и работа физиотерапевта. Использование различных техник массажа, физиотерапевтических процедур, например, электростимуляции. Применение противовоспалительных средств, способствует устранению отеков, болей и способствуют восстановлению мышечной активности.

Психологическая реабилитация

Работа медицинских психологов может оказать важное значение в реализации реабилитационных программ. Специалисты-психологи помогают пациентам справиться со стрессом, связанным с болезнью, перенесенной операцией и ограничениями в образе жизни, вызванные этими ситуациями. Помимо этого, психологи обучают пациентов определенным навыкам адаптации, предоставляя полную информацию о реабилитационном процессе, рекомендации по управлению послеоперационным состоянием и прогнозами.

Диетологи и нутрициологи

Крайне важным реабилитационным аспектом для пациентов с опухолями ротоглотки является разработка индивидуального рациона и плана питания с учетом особенностей операции, степени дисфагии и физиологических потребностей организма. Обучая правильным приемам пищи, диетологи и нутрициологи демонстрируют техники, помогающие облегчить процесс послеоперационной реабилитации и сделать его максимально комфортным в имеющихся реалиях и эффективным.

Стоматологическая реабилитация

Одним из важнейших аспектов реабилитации пациентов является стоматологическая помощь, которая может заключаться и в восстановлении зубного ряда, имплантации или других видов стоматологической реабилитации, которая необходима для восстановления функции жевания, глотания и речи. Помимо этого, на стоматологов возлагается помощь в обучении правильным приемам гигиенического ухода за полостью рта, что помогает предотвратить развитие инфекций и воспалительных процессов в полости рта и глотке. На рисунке 4.27–4.30 показаны элементы дентальной реабилитации для выравнивания прикуса, протезирования, а также восстановленный зубной ряд по завершении дентальной реабилитации после хирургического лечения рака орофарингеальной области с микрохирургической реконструкцией нижней челюсти малоберцовым трансплантатом.

В современной реабилитологии активно используются и современные технологии, которые призваны улучшить результаты реабилитации и повысить эффективность реабилитационных мероприятий. Так, виртуальная реальность используется для тренировок глотания, для имитации социальных ситуаций, улучшения когнитивных функций [24].

Электростимуляция применяется для стимуляции мышц языка, глотки, челюсти, способствуя улучшению их функционирования [25]. 3D-моделирование позволяет создавать индивидуальные модели ротовой полости, что помогает как в планировании хирургических



Рисунок 4.27 Дентальная реабилитация. Выравнивание прикуса

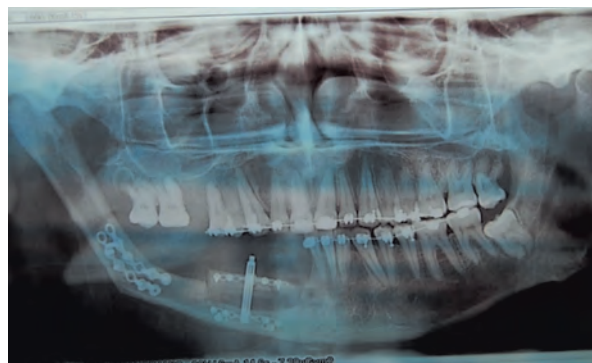


Рисунок 4.28 Установка имплантов для дальнейшего протезирования. Ортопантомограмма



Рисунок 4.29 и 4.30 Восстановленный зубной ряд по завершении дентальной реабилитации после хирургического лечения рака орофарингеальной области с микрохирургической реконструкцией нижней челюсти малоберцовым трансплантатом

вмешательств с точным расчетом плана реконструктивно-пластических операций, так и в планировании реабилитационных процедур и изготовлении специальных приспособлений [26].

Несмотря на значимый прогресс в данной области и усилия множества специалистов в сфере реабилитации, сохраняются определенные трудности в восстановлении качества жизни пациентов. В первую очередь, длительность реабилитации требует значительных, длитель-

ных по времени усилий как со стороны врача, так и со стороны пациента. Реабилитационные программы должны учитывать индивидуальные потребности и особенности пациента. Немаловажную роль играет и мотивированность самого пациента для достижения наилучшего результата в своем восстановлении. В связи с этим огромную роль для пациента играет социальное окружение, поддержка и забота близких людей.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Sano D, Tateya I, Hori R, Ueda T, Mori T, Maruo T, Tsukahara K, Oridate N; Committee for Transoral Robotic Surgery, Japan Society for Head and Neck Surgery. Transoral robotic surgery (TORS) in Japan: procedures, advantages and current status. *Jpn J Clin Oncol.* 2024 Mar 9;54 (3):248–253. doi: 10.1093/jjco/hyad168. PMID: 38061912.
2. Sano D, Tateya I, Hori R, Ueda T, Mori T, Maruo T, Tsukahara K, Oridate N; Committee for Transoral Robotic Surgery, Japan Society for Head and Neck Surgery. Transoral robotic surgery (TORS) in Japan: procedures, advantages and current status. *Jpn J Clin Oncol.* 2024 Mar 9;54 (3):248–253. doi: 10.1093/jjco/hyad168. PMID: 38061912

3. Rich JT, Milov S, Lewis JS Jr, Thorstad WL, Adkins DR, Haughey BH. Transoral laser microsurgery (TLM) +/- adjuvant therapy for advanced stage oropharyngeal cancer: outcomes and prognostic factors. *Laryngoscope*. 2009 Sep;119 (9):1709–19. doi: 10.1002/lary.20552. PMID: 19572271; PMCID: PMC3877921
4. Sievert M, Goncalves M, Zbidat A, Traxdorf M, Mueller SK, Iro H, Gostian AO. Outcomes of transoral laser microsurgery and transoral robotic surgery in oropharyngeal squamous cell carcinoma. *AurisNasus Larynx*. 2021 Apr;48 (2):295–301. doi: 10.1016/j.anl.2020.08.019. Epub 2020 Sep 1. PMID: 32883577
5. Sano D, Shimizu A, Tateya I, Fujiwara K, Mori T, Miyamoto S, Nishikawa D, Terada T, Yasumatsu R, Ueda T, Matsumoto F, Kishimoto Y, Maruo T, Fujimoto Y, Tsukahara K, Yoshimoto S, Nibu KI, Oridate N. Treatment outcomes of transoral robotic and non-robotic surgeries to treat oropharyngeal, hypopharyngeal, and supraglottic squamous cell carcinoma: A multi-center retrospective observational study in Japan. *AurisNasus Larynx*. 2021 Jun;48 (3):502–510. doi: 10.1016/j.anl.2021.01.024. Epub 2021 Feb 22. PMID: 33632582
6. Bernier J., Domette C., Ozsahin M. et al. Postoperative irradiation with or without concomitant chemotherapy for locally advanced head and neck cancer. *N Engl J Med* 2004;350:1945–52
7. Cooper J. S., Pajak T. F., Forastiere A. A. et al. Postoperative concurrent radiotherapy and chemotherapy for high-risk squamous-cell carcinoma of the head and neck. *N Engl J Med* 2004;350:1937–44
8. 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;27:843–50
9. Ferlito A., Rinaldo A. Osvaldo Suarez: often-forgotten father of functional neck dissection. // *Laryngoscope*. — 2004 Jul.; 114 (7). — P.1177–1178
10. Gavilan J., Gavilan C., Herranz J. Functional neck dissection: three decades of controversy. // *Ann Oto Rhino Laryngol*. — 1992 Apr.; 101 (4) — P. 339–341
11. Kus J., Osmolski A., Frenkiel Z., et al. Classification of the neck dissections. // *Otolaryngol Pol*. — 2000; 54 — Suppl 31 — P. 129–132
12. Shah J. Patterns of cervical lymph node metastasis from squamous carcinomas of the upper aerodigestive tract. // *Am J Surg*. — 1990 Oct.; 160 (4) — P. 405–409
13. Shah J. *Head and neck surgery and oncology*. // Mosby, 2003, p. 731
14. Spiro R. H., Strong E. W., Shah J. P. Classification of neck dissection: variations on a new theme. // *Am J Surg*. — 1994 Nov.; 168 (5) — P. 415–418
15. И. С. Романов, Л. П. Яковлева, Д. Б. Удинцов, В. И. Соколутов, К. Д. Илькаев. Эволюция хирургических доступов при шейных лимфодиссекциях. *Анналы хирургии*, 2012 г, том 5, стр. 11–17
16. Becker G. D. The extended single transverse neck incision for composite resections // *Surg. Gynecol. Obstet*. 1979. Vol. 148. P. 90–92
17. Shaw H. J. A modification of the MacFee incision for neck dissection // *J. Laryngol. Otol*. 1988. Vol. 102. P. 1124–112
18. Рекомендации NCCN® Insights: рак головы и шеи, версия 1.2022 *J Natl Compr Canc Netw*. 2022 Mar; 20 (3):224–234. doi: 10.6004/jnccn.2022.0016.
19. . Shah J. P., Haribhakti V., Loree T. R. et al. Complications of the pectoralis major myocutaneous flap in head and neck reconstruction. *Am J Surg* 1990; 160 (4):352–5
20. Buncke G. Functional results after microvascular operations // *West. J. Med*. 1989. Vol. 150. P. 74–75
21. Chepeha D., Annich G., Pynnonen M. et al. Pectoralis major myocutaneous flap vs revascularized free tissue transfer // *Arch. Otolaryngol. Head Neck Surg*. 2004. Vol. 130. P. 181–186
22. Eckardt A., Meyer A., Laas U., Hausamen J. E. Reconstruction of defects in the head and neck with free flaps: 20 years experience // *British J. Oral. Maxillofac Surg*. 2007. Vol. 45. P. 11–15
23. Harashina T. Analysis of 200 free flaps // *Br. J. Plast. Surg*. 1988. Vol. 41. P. 33–36. 8. Khouri R. Avoiding free flap failure // *Clin. Plast. Surg*. 1992. Vol. 19. P. 773–781
24. Schindler A. et al. Virtual Reality-Based Therapy for Improving Swallowing Function: A Systemic Review and Meta-Analysis. *Dysphagia*, 2019, 34 (2), 165–176
25. Ludlow C. L. et al. Neuromuscular Stimulation for Rehabilitation of Swallowing and Speech. *Physical Medicine and Rehabilitation Clinic of North America*. 2007, 18 (4); 811–848

26. Tartiglia G. M. et al.. *Applications of Virtual Reality and Mixed Reality Technologies in Surgical Cranio-Maxillofacial Practice. J. of Craniofacial Surgery.* 2018, 29 (7), 277–281
27. Kucur, C., Durmus, K., Teknos, T. N. et al. *How often parapharyngeal space is encountered in TORS oropharynx cancer resection. Eur Arch Otorhinolaryngol* 272, 2521–2526 (2015). <https://doi.org/10.1007/s00405-014-3251-8>
28. Olawaiye AB, Mutch DG. *Lymphnode staging update in the American Joint Committee on Cancer 8th Edition cancer staging manual. Gynecol Oncol.* 2018 Jul;150 (1):7–8. doi: 10.1016/j.ygyno.2018.02.021. Epub 2018 Mar 12. PMID: 29540290.
29. Robbins KT, Clayman G, Levine PA, Medina J, Sessions R, Shaha A, Som P, Wolf GT; American Head and Neck Society; American Academy of Otolaryngology--Head and Neck Surgery. *Neck dissection classification update: revisions proposed by the American Head and Neck Society and the American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery. Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 2002 Jul;128 (7):751–8. doi: 10.1001/archotol.128.7.751. PMID: 12117328.
30. Mahmud O. et al. *Transoral robotic surgery for oropharyngeal squamous cell carcinoma in the era of human papillomavirus Head and Neck surg.* 2018, 40 (4), p. 710–721.

КОНТРОЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ

1. Для каких отделов ротоглотки наиболее часто возможно применение TORS-хирургии?
 - a. Основная часть мягкого неба
 - b. Небная миндалина
 - c. Двустороннее поражение корня языка
 - d. Задняя стенка
2. К частому осложнению после операции в области орофарингеальной области относится:
 - a. дисфагия
 - b. девиация языка
 - c. свищ
 - d. нарушение слюноотделения
3. Модифицированная шейная лимфодиссекция определяется сохранением следующих структур (выберите неправильный ответ):
 - a. добавочный нерв
 - b. кивательная мышца
 - c. внутренняя яремная вена
 - d. клетчатка III уровня
4. Основным хирургический доступ для выполнения расширенных резекций ротоглотки?
 - a. Трансоральный доступ
 - b. Срединная мандибулотомия
 - c. Боковая мандибулотомия
 - d. Фаринготомия
5. Какие ограничивающие факторы для выполнения TORS существуют? (Выберите несколько ответов)
 - a. Анатомические (связанные с пациентом)
 - b. Распространенность первичной опухоли
 - c. Хронические атрофические заболевания желудка
 - d. Предпочтения пациента

Глава 5. Хирургическое лечение и реабилитация больных с местно-распространенным плоскоклеточным раком гортаноглотки

С.А. Кравцов, Л.Г. Кожанов

ВВЕДЕНИЕ

Данное пособие рассчитано на учащихся разного возраста и ступеней обучения, поэтому оно будет полезно как студентам старших курсов, так и практикующим врачам. Однако, как показывает практика, даже хирурги с практическим стажем не всегда осознают важные анатомические различия между отдельными частями глотки, являющимися, с точки зрения клинической онкологии, разными органами, такими как носоглотка, ротоглотка и гортаноглотка. Наш преподавательский опыт также свидетельствует об отсутствии понимания топографической взаимосвязи и различия между гортаноглоткой и гортанью у специалистов различного профиля. В связи с этим мы сочли полезным представить клинические аспекты нормальной и топографической анатомии гортаноглотки и гортани.

Для того, чтобы представить себе гортаноглотку и ее топографические взаимоотношения с гортанью, нужно обладать незаурядным

трехмерным воображением. Или несколько раз изучить ее строение на секционном материале вместе с учителем. И все же мы попробуем объяснить нормальную и топографическую анатомию гортаноглотки. Представьте себе две параллельные полые трубки, примерно одинакового диаметра и соприкасающиеся между собой (рисунок 5.1).

На представленном рисунке в упрощенном схематическом виде спереди и справа гортань и глотка изображены в виде двух трубок (обозначены стрелками). Они соединяются верхними отделами в общее анатомическое пространство — ротоглотку (обозначена серым цветом). Именно в пределах ротоглотки и происходит пересечение дыхательного (синяя линия) и пищевого (коричневая линия) путей. Затем воздух попадает в гортань и далее в трахеобронхиальное дерево, а пища — в гортаноглотку и затем — пищевод. В норме этот сложный физиологический процесс происходит гладко на рефлекторном уровне. Мы не замечаем, как срабатывает механизм формирова-

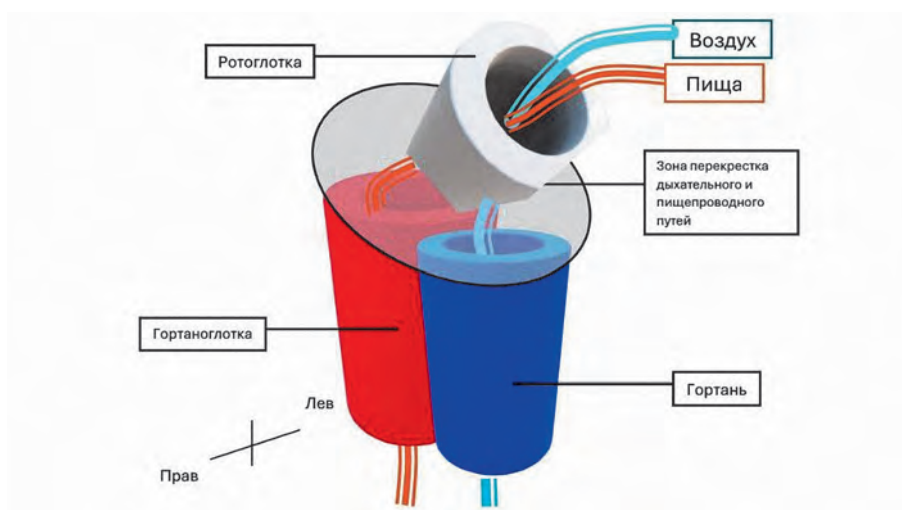


Рисунок 5.1 Схематическое изображение проксимального отдела аэрогидрогидративного тракта. Изображен пассаж пищи и воздуха в пределах ротоглотки, гортаноглотки и гортани. Вид спереди и справа

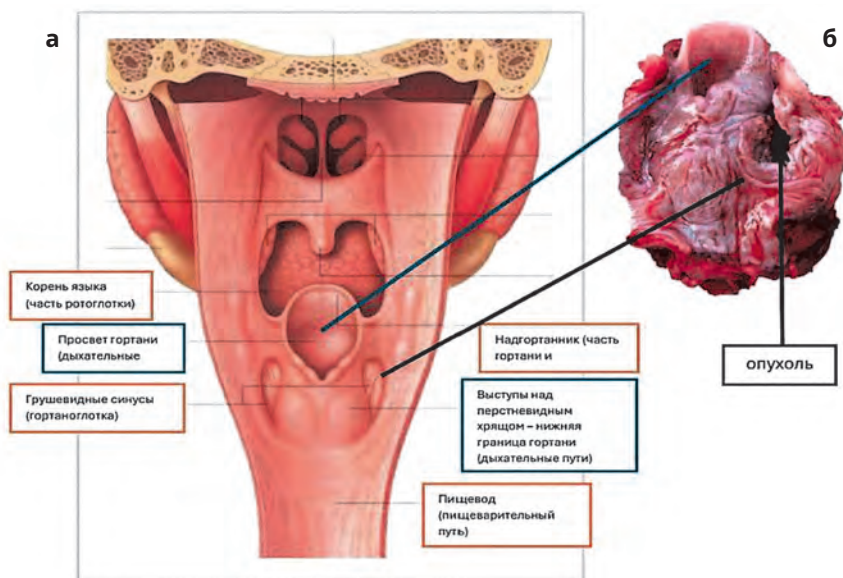


Рисунок 5.2

Схематическое изображение глотки (а) и фото удаленного препарата в объеме ларингфарингэктомии (б).
Задняя стенка глотки на схеме и фото рассечена.

Стрелками указаны важные анатомические структуры и опухоль (плоскоклеточный рак правого грушевидного синуса) в виде язвы, прорастающая в гортань. Местно-распространенный плоскоклеточный рак гортаноглотки, удален в пределах здоровых тканей

ния и продвижения пищевого комка с паузами на прохождение воздуха. При этом некоторые люди способны принимать пищу вверх ногами или в условиях отсутствия гравитации — вот насколько надежен механизм питания и дыхания. При наличии и развитии ЗНО в этой зоне происходит нарушение функции органов и их взаимодействия (см. главу 4), проявляясь соответствующей симптоматикой.

Напомним анатомическую характеристику границ гортаноглотки, излагаемую на страницах многих учебников и руководств: передняя стенка — глоточно-пищеводное сочленение (область за перстневидным хрящом); боковая стенка, грушевидный синус: от глоточно-надгортанной складки до верхнего края пищевода, латерально грушевидный синус ограничен щитовидным хрящом, медиально гипоглоточной поверхностью черпало-надгортанной складки, черпаловидным и щитовидными хрящами; задняя стенка: от верхнего края подъязычной кости до нижнего края перстневидного хряща и от верхушки одного грушевидного синуса до верхушки другого.

Взаимная связь анатомии и клиники позволяет хирургам оперировать уверенно в этой сложной во всех отношениях зоне. В рамках углубленного усвоения материала представим сравнительное схематическое изображение гортаноглотки и реальное фото удаленного макропрепарата (рисунок 5.2).

Мы соединили два изображения в одно и провели анатомические параллели между макроскопическими ориентирами. Очевидно, что злокачественная опухоль подобного вида, локализации и распространенности причиняет множество неприятностей, включая болевой синдром (прорастание в хрящи гортани), кровотечение и дисфагию. На рисунке представлен плоскоклеточный рак правого грушевидного синуса pT4a. При распространении ЗНО не кпереди, а кзади, в сторону позвоночника (на фото задняя стенка глотки рассечена после удаления), мы указываем pT4b и признаем случай неоперабельным [1].

Таким образом, знание и понимание топографической анатомии дает возможность оценивать клиническую ситуацию правильным образом.

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

Возможно, высокая степень запущенности опухоли в определенном смысле обусловлена ее редким клиническим проявлением, и, как следствие, поздним обращением к врачу и/или ошибочной оценкой диагностических данных специалистами первичного звена. Это может быть также результатом применения неприемлемой тактики ведения больных (ЛОР-специалистами, терапевтами, врачами общей практики и др.). Есть сложности в диагностике ЗНО гортаноглот-

ки на этапах маршрутизации пациентов. Все эти проблемы сохраняют актуальность и требуют подробного обсуждения.

Одним из основных показателей, определяющих прогноз онкологического заболевания, является степень распространенности опухолевого процесса на момент выявления. Проанализируем показатели диагностики опухолей в IV стадии в России среди всех локализаций ЗНО: максимальные значения запущенности зафиксированы в четырех локализациях (таблица 5.1), включая глотку. При этом, ЗНО глот-

Таблица 5.1

Сравнительная характеристика показателей запущенности ЗНО на этапах первичной диагностики

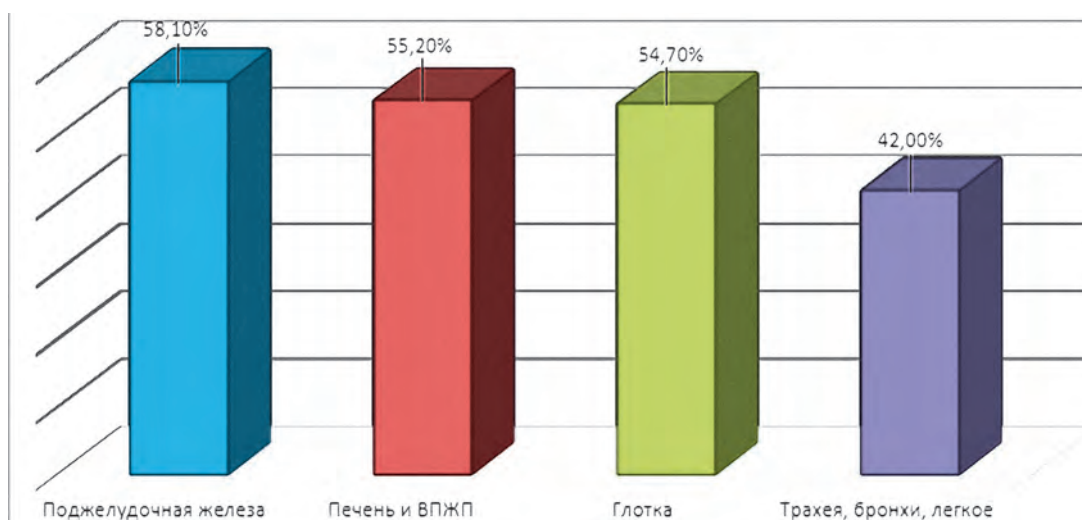
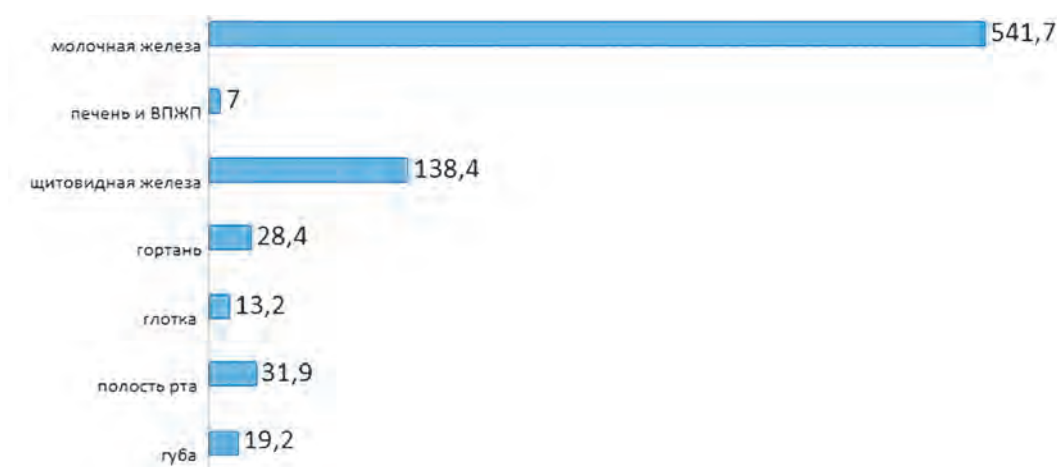


Таблица 5.2

Характеристика распространенности ЗНО головы и шеи в России в сравнении с максимальными и минимальными показателями за 2023 г.



ки имеют «ведущие» позиции, занимая третье место в этом печальном антирейтинге [2]. Следовательно, прогноз течения ЗНО глотки является крайне негативным.

Степень распространенности ЗНО среди населения России определяется показателем численности контингента больных на 100 тыс. населения в зависимости от локализации опухоли в ежегодном статистическом отчете. Данная информация важна для определения масштаба проблемы и степени ее актуальности (таблица 5.2).

Очевидно, что группа пациентов со ЗНО глотки является одной из малочисленных по сравнению с другими, например, молочной железой, контингент которой за 2023 год превосходит по численности и встречается в 40 раз чаще (таблица 5.2). Реже всех встречаются ЗНО печени и внутрипеченочных желчных протоков — всего в два раза в сравнении с глоткой. Если принять во внимание то, что нас интересует один из трех отделов глотки — а именно гортаноглотка, следует снизить показатель распространенности еще, как минимум на 1/4 (в рамках

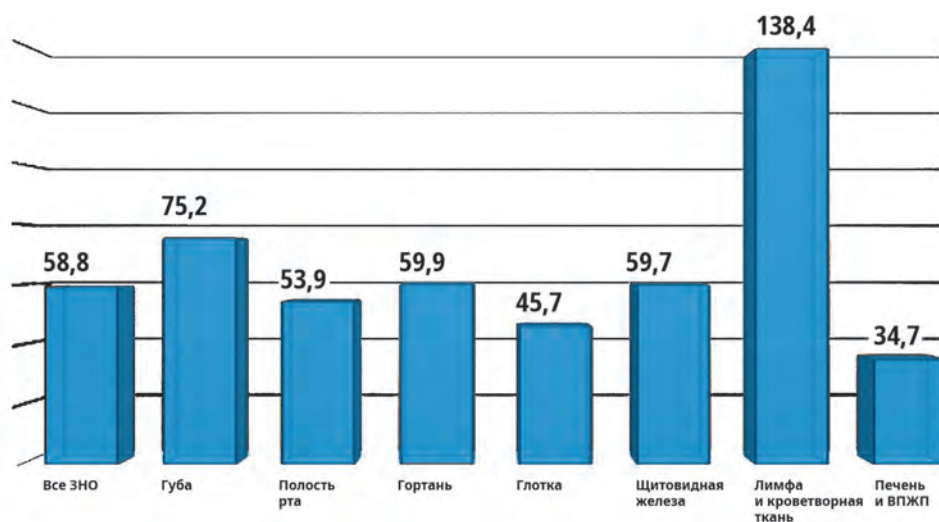
Таблица 5.3

Характеристика показателей смертности при ЗНО органов головы и шеи в сравнении с группой основных локализаций в России за 2023 год



Таблица 5.4

Характеристика контингента излеченных больных ЗНО головы и шеи в сравнении с минимальными и максимальными показателями по России в 2023 г.



принятых отчетных форм локализация «глотка» не подразделяется на отдельные анатомические структуры, важные с точки зрения клинической медицины и онкологии) [3].

Таким образом, относительно редко встречаемая в России локализация ЗНО характеризуется крайне неудовлетворительным прогнозом развития и поздней выявляемостью. Все вышеперечисленное свидетельствует об агрессивном характере опухоли. Этот факт подтверждается высоким уровнем летальности больных в течение года с момента установления диагноза ЗНО (таблица 5.3), а также малой долей излеченных больных (таблица 5.4), которые состоят на учете 5 лет и более с момента установления диагноза ЗНО в сравнении с другими локализациями и средним статистическим показателем по России за 2023 г. [4].

Обратимся к европейским источникам. По последним данным ESMO, опубликованным на официальном сайте организации в 2020 году в виде клинического практического руководства по диагностике и лечению плоскоклеточного рака орофарингеальной зоны и гортани, плоскоклеточный рак органов головы и шеи является седьмым по распространенности раком в мире с ежегодной заболеваемостью около 700 000 и уровнем смертности, оцениваемым в 350 000 в 2018 году [5].

В Европе в период с 2000 по 2007 год ежегодные общие показатели заболеваемости составляли 4,6 на 100 000 случаев при плоскоклеточном раке гортани, 3,5 на 100 000 случаев при плоскоклеточном раке полости рта, 3,3 на 100 000 случаев при раке ротоглотки и 1,3 на 100 000 случаев при гипофарингеальном раке гортани, что соответствует примерно 90 000 новых случаев в год. Пятилетняя относительная выживаемость составила 61 %, 49 %, 41 % и 25 % для гортани, полости рта, ротоглотки и гипофарингеального рака соответственно [6]. Поскольку до сих пор в доступных официальных источниках дополнительная информация отсутствует, примем за основу эти цифры и сочтем их актуальными по сей день.

ОСОБЕННОСТИ КЛИНИЧЕСКОГО ТЕЧЕНИЯ ПЛОСКОКЛЕТОЧНОГО РАКА ГОРТАНИ

Клиническая картина во многом определяется исходной локализацией первичной опухоли в гортаноглотке. Чаще всего опухоли развиваются в грушевидном синусе (C12), затем в заперстневидной области (C13.0) и на задней стенке глотки (C13.2). Наиболее характерным общим для всех анатомических отделов симптомокомплексом является:

- а) локальная болезненность при глотании, иногда с иррадиацией в ухо на стороне поражения;
- б) различные функциональные расстройства (поперхивание пищей, ощущение перекатывания слюны через валик, задержка пищи и т. д.);
- в) охриплость с последующим развитием стеноза гортани.

Последовательность появления отдельных симптомов в клиническом течении заболевания имеет некоторые отличия.

Опухоли **медиальной стенки** грушевидного синуса по мере роста проявляются следующими симптомами:

- а) строго локализованной болью в глотке при глотании;
- б) периодической охриплостью, становящейся затем постоянной;
- в) возникновением постоянной локализованной боли в глотке;
- г) поперхиванием жидкой пищей;
- д) иррадиацией болей в ухо на стороне поражения;
- е) стенозом гортани;
- ж) задержкой твердой пищи;
- з) потерей веса.

Опухоль **передней стенки** грушевидного синуса проявляется следующими симптомами:

- а) строго локализованной болью в глотке при глотании;
- б) ощущением инородного тела в глотке;
- в) ощущением перекатывания слюны через валик;
- г) иррадиацией болей в ухо на стороне поражения;
- д) поперхиванием жидкой пищей;

- е) охриплостью;
- ж) задержкой и поперхиванием твердой пищи;
- з) потерей веса.

Опухоли **наружной стенки** грушевидного синуса по очередности появления представлены:

- а) постоянной локализованной болью при глотании;
- б) иррадиацией болей в ухо на стороне поражения;
- в) ощущением перекачивания слюны через валик;
- г) задержкой твердой пищи;
- д) поперхиванием жидкой пищей;
- е) охриплостью;
- ж) потерей веса.

Длительность анамнеза больных с опухолью грушевидного синуса колеблется от 1 месяца до 3 лет. При осмотре выявляется чаще всего плоский инфильтрат с изъязвлением или опухоль в виде бугра с распадом, реже — имеющая папилломатозный вид с некротическим налетом, просвет грушевидного синуса сужен или полностью закрыт.

В зависимости от формы роста и локализации опухоли в синусе выявляются: ограничение подвижности или полная неподвижность соответствующей половины гортани; утолщение глоточно-надгортанной складки; увеличение в объеме надгортанника, черпаловидного хряща; выпячивание язычной валлекулы; инфильтрация и изъязвление задней небной дужки, миндалина при распространении процесса в преднадгортанниковое пространство, ротоглотку.

Опухоль **заперстневидной области** характеризуется следующими симптомами:

- а) локализованной болью в глотке при глотании;
- б) поперхиванием твердой пищей;
- в) охриплостью;
- г) задержкой твердой пищи;
- д) обильной саливацией;
- е) ощущением перекачивания слюны через валик;
- ж) стенозом гортани;
- з) потерей веса.

Длительность анамнеза у этой группы больных составляет от 1,5 месяцев до 3 лет.

Опухоль **черпалонадгортанной складки** проявляется:

- утолщением складки;
- выпрямлением контура ее свободного края;
- ригидностью заднего контура;
- сужением просвета грушевидного синуса;
- изъязвлением складки.

Для опухолей с локализацией на **задней стенке гортаноглотки** наиболее характерными симптомами в порядке их развития являются:

- а) локализованная боль в глотке при глотании;
- б) ощущение перекачивания слюны через валик;
- в) поперхивание твердой и жидкой пищей;
- г) потеря веса;
- д) охриплость (редко).

Длительность анамнеза этой группы больных самая продолжительная, в среднем 3 года, но известны наблюдения больных с анамнезом более 10 лет.

Опухоли заперстневидной области и задней стенки гортаноглотки имеют преимущественно экзофитный рост и выявляются в виде единичных или множественных бугристых разрастаний. На наличие опухолевого процесса в этих областях может указывать появление отека слизистой оболочки черпаловидных хрящей, иногда — скопление слюны в грушевидном синусе. Последний симптом выявляется обычно при распространенном процессе дистальных отделов гортаноглотки и шейного отдела пищевода. Рак гортаноглотки метастазирует в регионарные лимфатические узлы у 40–75% больных, причем локализация метастазов разнообразна и включает все отделы боковой поверхности шеи, в т. ч. и подчелюстную область.

Диагноз устанавливается на основании:

- анамнестических данных, а именно наличия новообразования, не поддающегося консервативному лечению в течение 2–3 нед.;
- физикального обследования, включающего тщательный клинический осмотр, пальпацию образования и прилежащих тканей и регионарных лимфатических узлов (ЛУ);
- биопсии опухоли гортаноглотки с последующим гистологическим исследованием.

ем и цитологическое исследование лимфоузлов;

- инструментальных обследований, включая ультразвуковое исследование (УЗИ) шеи и гортаноглотки, фиброларингоскопию, компьютерную томографию (КТ)/магнитно-резонансную томографию (МРТ);
- позитронно-эмиссионную компьютерную томографию (ПЭТ-КТ) по показаниям.

ЛЕЧЕНИЕ

Драматизм локализации опухолей на голове и шее заключается в том, что даже незначительная по распространенности опухоль может стать причиной выраженных эстетических и функциональных проблем, физических и психологических страданий пациентов. Желание минимизировать наносимый пациентам ущерб в известной степени способствует стремительному развитию робототехники и нанотехнологий, лучевой и лекарственной терапии, физических методов лечения. Однако, принимая решение о проведении органосохранного лечения, специалист обязан соблюдать принципы абластики и радикальности. Напомним, что продолженный рост опухоли, возникающий на фоне безуспешных попыток локального воздействия, как правило, протекает более агрессивно, преодолевая нарушенные анатомические барьеры — с вовлечением магистральных сосудов, нервов, мозга и других функционально и эстетически значимых органов, нередко способствуя пополнению группы неоперабельных больных.

В настоящее время органосохранное вмешательство на гортаноглотке выполняется, как правило, при неэффективности консервативных методов лечения или осложненном течении опухолевого процесса при отсутствии возможности сохранить гортань и/или гортаноглотку [7]. В таких случаях всегда нужно рассматривать возможность восстановления гортаноглотки в одномоментном или отсроченном варианте. Для этого необходимо учитывать ряд важных моментов, которые обсуждается далее, в разделе, посвященном реконструкции гортаноглотки.

Заключая, отметим, что при выполнении любого хирургического вмешательства на гортаноглотке и других органах головы и шеи следует учитывать возможность обеспечить чистые края резекции в объеме R0 с резекцией всех пораженных и восстановлением утраченных анатомо-функциональных структур.

Для определения возможностей лечения пациента со ЗНО органов головы и шеи оперирующий хирург-онколог должен учитывать следующие обстоятельства:

1. определение адекватности биопсийного материала;
2. анализ стадии и визуализация ЗНО для определения распространенности заболевания;
3. исключение наличия синхронной первичной опухоли;
4. оценка текущего функционального состояния и потенциальных хирургических вариантов, в том числе применимых в случае неудачного первоначального нехирургического лечения.

Затем перспективный план лечения принимается на онкоконсилиуме с участием многопрофильной команды специалистов в результате обсуждения возможных вариантов лечения пациентов с целью максимизации выживаемости с сохранением качества жизни. После того, как многопрофильная команда определила предлагаемую схему лечения, ответственный врач и члены команды должны подробно обсудить рекомендации с пациентом, чтобы включить в них риски, преимущества и потенциальные результаты. Пациенту должна быть предоставлена возможность участвовать в принятии окончательного решения [8].

Следующим важным принципом является интраоперационная оценка краев резекции органов на основании макроскопического и срочного гистологического исследований. Даже в случае негативного края, но при наличии сомнительных впечатлений хирурга, это необходимо указать в протоколе операции для последующего анализа планового морфологического исследования удаленного препарата и определения дальнейшей стратегии лечения.

По рекомендациям ведущих зарубежных и отечественных хирургов, адекватным кра-

ем резекции органов головы и шеи считается расстояние до четко макроскопически визуализируемого края опухоли 1,0–1,5 см нормальной непораженной слизистой оболочки. Однако при раке глотки считается адекватным поле размером от 1 до 2 мм [9]. Данные принципы актуальны при любом методе резекции гортаноглотки — открытым, трансоральным эндоскопическим или роботизированным.

Определяя преимущества консервативных методов перед хирургическим, отметим их равнозначность на ранних стадиях рака гортаноглотки, так как выживаемость и сроки сохранения локорегионарного контроля после лучевой терапии сопоставимы с таковыми после органосохраняющей операции [10].

Мнения экспертов разделились. Одни считают целесообразным при раке гортаноглотки стадии T1–2N0M0 проводить радикальную лучевую терапию в самостоятельном варианте либо одновременную химиолучевую терапию (при T2N0M0) с целью повышения показателей выживаемости [11, 12]. Другие настаивают на выполнении органосохраняющего хирургического лечения с целью улучшения выживаемости и снижения токсичности лечения [13].

Согласно клиническим рекомендациям по лечению рака гортаноглотки МЗ РФ от 2024 года [14], отечественные специалисты согласны с обе-

ими точками зрения на проблему. Если принимается хирургический план, то «...целесообразно при выборе хирургического метода лечения выполнение трансорального оперативного вмешательства (удаление новообразования гортани методом лазерной резекции) с одной или двусторонней шейной лимфодиссекцией по показаниям (профилактическая лимфодиссекция); частичной ларингофарингоэктомией (открытая или эндоскопическая) + ипсилатеральной или двусторонней шейной лимфодиссекцией». Клиническая практика свидетельствует, что хирургическое вмешательство крайне редко поддерживается самим пациентом, приоритет — за консервативными методами.

Однако при местно-распространенных опухолях лучевая терапия не обеспечивает удовлетворительный локорегионарный контроль и уровень выживаемости, в отличие от радикальной операции и последующей адъювантной лучевой терапии. Общая 5-летняя выживаемость после лучевой терапии составляет от 12,7 до 13,9 %, а после радикальной операции и последующей лучевой терапии варьирует от 25 до 60 % [15]. Кроме того, «операция спасения», проведенная после высокодозной лучевой терапии, не приносит удовлетворительных результатов и ведет к высокой частоте развития осложнений, включая фатальные [16, 17].

Шкала Карновского (активность %)		ECOG-ВОЗ
Состояние нормальное, жалоб нет	100	0 Нормальная активность
Способен к нормальной деятельности, незначительные симптомы или признаки заболевания.	90	1 Есть симптомы заболевания, но ближе к нормальному состоянию.
Нормальная активность с усилием.	80	
Обслуживает себя самостоятельно, не способен к нормальной деятельности или активной работе.	70	2 Больше 50% дневного времени проводит не в постели, но иногда нуждается в отдыхе лежа.
Нуждается порой в помощи, но способен сам удовлетворять большую часть своих потребностей.	60	
Нуждается в значительной помощи и медицинском обслуживании.	50	3 Нуждается в пребывании в постели более 50% дневного времени.
Инвалид. Нуждается в специальной помощи, в том числе - медицинской.	40	
Тяжелая инвалидность, показана госпитализация, хотя смерть не предостит.	30	4 Не способен обслуживать себя. Прикован к постели.
Тяжелый больной. Госпитализация необходима. Необходимо активное лечение.	20	
Умирающий.	10	

Рисунок 5.3

Характеристика когорты ослабленных коморбидных пациентов со ЗНО проксимального отдела пищеварительного тракта и верхних дыхательных путей в зависимости от их функционального статуса

Выбор метода и объема хирургического лечения осуществляют с учетом детализации масштаба поражения гортаноглотки и вовлеченных отделов смежных органов, в первую очередь гортани. После удаления опухоли требуется пластика послеоперационного дефекта путем реконструкции функционально значимых структур — пищевода и гортани и голосообразующих складок. Во многом способ реконструкции проксимальных отделов пищеварительного тракта и верхних дыхательных путей зависит от того, сохранилась ли гортань или ее часть. Сохранение части гортани при резекции гортаноглотки возможно, но ценой нанесения функционально-значимого ущерба — с нарушением разделительной функции, уменьшения емкостных и аэродинамических характеристик гортани с существенной утратой фонаторных показателей. Результатом таких операций может оказаться сохраненная, но не функционирующая и провоцирующая тяжелые аспирационные пневмонии часть гортани вместе с фрагментом оставленной глотки, как субстрата для развития рецидива заболевания. Именно поэтому следует ответственно подходить к определению объема резекции гортаноглотки и метода ее восстановления, особенно в старшей возрастной группе и среди пожилых коморбидных пациентов (рисунок 5.3). На полях данной таблицы, в сравнении двух шкал оценки функционального статуса и вероятности переносимости противоопухолевого лечения, маркером отмечена основная часть пациентов (2/3) с плоскоклеточным раком гортаноглотки, нуждающихся в лечении.

В ряде случаев после сохранения части гортани приходится (вынужденно) вторым этапом выполнять завершающую ларингэктомию.

Перспектива формирования трахеостомы, орофарингостомы и эзофагостомы во многом вынуждает пациентов отказываться от радикальной операции в пользу паллиативной помощи. Однако, несмотря на функциональные и эстетические потери, изнуряющее слюнотечение, калечащие операции обоснованы при наличии противопоказаний к реконструктивному вмешательству. В силу ряда причин хирургическое лечение не может быть предпринято, даже когда хирургия является безальтернативным

методом лечения. Международное сообщество авторитетных экспертов по лечению опухолей головы и шеи рекомендует следующий перечень противопоказаний к хирургическому лечению пациентов со ЗНО [18]:

1. Поражение крыловидных мышц + тризм III ст. или вовлечение крылонебной ямки + неврологическая симптоматика
2. Значительное распространение опухоли на основание черепа — разрушение клиновидной кости, распространение на овальное отверстие
3. Распространение на свод носоглотки, Евстахиеву трубу, латеральную стенку носоглотки
4. Прорастание ОА или ВСА (инвазия оболочки)
5. Распространение опухоли на шею на поверхность кожных покровов
6. Поражение структур средостения, предпозвоночной фасции, шейных позвонков
7. Наличие подкожных метастазов.

В таких случаях проводится симптоматическое или паллиативное лечение.

Хирургическая техника прежде всего зависит от степени близости опухоли гортаноглотки к гортани: в большинстве случаев это фактически частичная резекция гортани или ларингэктомию.

При опухолях гортаноглотки при T1N0 стадии возможно выполнение органосохранного хирургического лечения в объеме эндоларингеальной микрохирургической CO₂-лазерной резекции гортаноглотки [14].

Открытая резекция гортаноглотки выполняется при T1, T2 опухолях с выполнением фаринготомии, либо резекции задних отделов пластинки щитовидного хряща в продольном направлении. При этом удаляется фрагмент грушевидного синуса с опухолью с различными вариантами реконструктивно-пластических операций.

При локализации опухоли на задней стенке гортаноглотки выполняется фаринготомия с сохранением гортани, удалением новообразования задней стенки гортаноглотки и пластикой дефекта кожно-мышечным лоскутом с реконструкцией гортани, либо ларингфарингэктомию.

При резекции гортаноглотки с боковой стенкой грушевидного синуса дефект можно закрыть местными тканями в том случае, если опухолью поражено < 50 % объема синуса. Реконструктивные методы могут предполагать применение мышечно-кожного лоскута из подкожной поверхностной мышцы шеи, свободного лоскута лучевой поверхности предплечья или переднебокового бедренного лоскута [19,20]. В случае неблагоприятных клинических условий или неблагоприятного прогноза следует выбрать быструю и технически простую методику реконструкции лоскутом большой грудной мышцы [21].

При местно-распространенных опухолях гортаноглотки T3, T4 и обширных рецидивах выполняются комбинированные резекции ротогортаноглотки с ларингэктомией. Обязательно выполнение шейной лимфаденэктомии в радикальном объеме. В данной ситуации резекционный этап операции заканчивается формированием орофарингостомы, эзофагостомы и трахеостомы (рисунок 5.4).

Одномоментное восстановление целостности глотки не всегда представляется возможным. Иногда, в случаях сохранения более 50 %

слизистой оболочки гортаноглотки в жизне-способном состоянии, представляется возможным восстановить просвет органа путем мобилизации шейного отдела пищевода, корня языка и/или сохраненного грушевидного синуса с противоположной стороны и применения их в качестве местного пластического материала. Однако подобный подход всегда предполагает развитие некротических осложнений с формированием стом и глоточных свищей, особенно в случае проведения предоперационного лечения, включая хирургическое и лучевое, нарушающих трофику и регенерацию тканей. В любом случае, на время заживления линии швов на глотке устанавливается носопищеводный зонд для энтерального питания, которое начинается на следующий день после операции. При благоприятном течении послеоперационного периода, на 10–14 сутки после операции удаляют зонд и начинают питание естественным путем.

Хирургическое лечение местно-распространенных опухолей гортаноглотки поздних стадий T4a или обширных рецидивных новообразованиях требует других способов реконструкции, зависящих от распространения опухоли в близлежащие структуры (шейный отдел пищевода, мягкие ткани шеи, ротоглотку). В частности, если опухоль распространяется в верхнее средостение или если имеется синхронная опухоль грудного отдела пищевода, выполняют ларингфарингэктомию в сочетании с экстирпацией пищевода. В этом случае пластика желудочным стеблем считается стандартом ввиду хорошего кровоснабжения, относительной легкости позиционирования и наличия единственного фарингогастроанастомоза [22,23,24,25].

Операции подобного объема являются одними из наиболее травматичных в хирургии опухолей головы и шеи и выполняются нечасто. Как правило, плоскоклеточный рак гортаноглотки ограничивается шейным уровнем поражения и не распространяется ниже верхней грудной апертуры. Если опухоль располагается выше грудины, реконструкция дефекта должна быть направлена на сохранение функций глотания и речи. При глотании сокращение гипофарингеальных стенок перемещает пищевой комок в пищевод, в то время как речевая

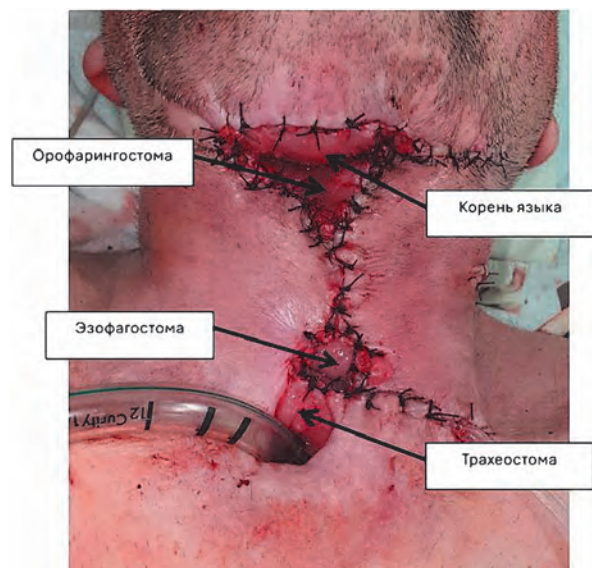


Рисунок 5.4 Интраоперационное фото раны на шее больного Х. 52 лет. Диагноз: Плоскоклеточный рак гортаноглотки cT3N1M0. ХЛТ 2022 г. продолженный рост опухоли. Хирургическое лечение 2023 г. Орофарингостома, эзофагостома, трахеостома

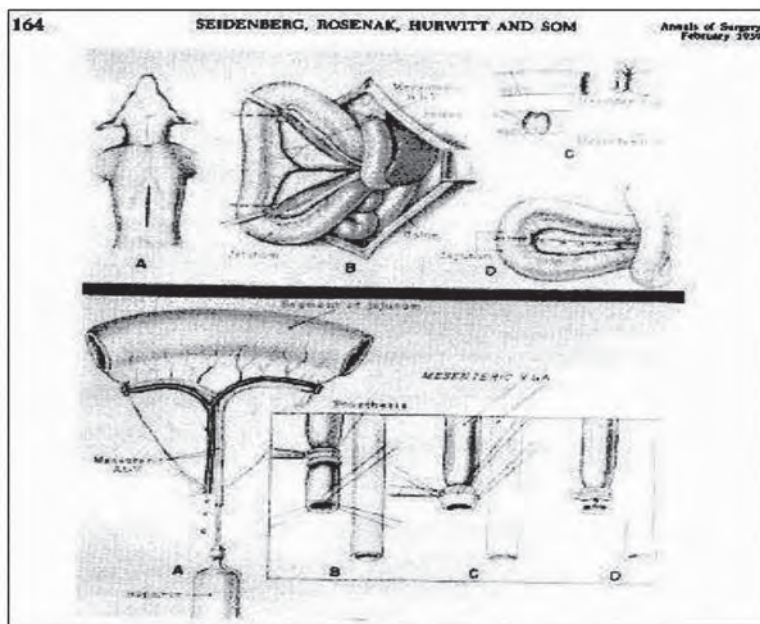


Рисунок 5.5

Копия оригинальной авторской схемы выполнения первой фарингопластики сегментом тонкой кишки в эксперименте на собаке Seidenberg, Rosenaketall, 1959

функция ассоциирована с растяжением и вибрацией фарингеальных складок. Таким образом, реконструкция предполагает формирование не только полого органа, но и структуры, способной обеспечить восстановление утраченных функций [26]. Необходимость этого сформулировала идею использовать лоскут кишечника (рисунок 5.5), который, благодаря его перистальтическим свойствам, восстанавливает объем движений гортаноглотки более полно, чем другие лоскуты, что улучшает качество жизни пациента [27,28,29].

Реконструкция гортаноглотки с использованием тощей кишки требует участия двух хирургических бригад. Azzizadeh B. C. с соавторами отмечает существенный недостаток этой методики — высокий риск некроза, формирования свищей и других осложнений со стороны кишечника [30]. Проблемы при использовании методики возникают из-за несоответствия между диаметрами просвета лоскута и дефекта гортаноглотки, который образовался при удалении опухоли, распространяющейся на ротоили носоглотку. Одно из решений предполагает создание анастомоза по типу «конец в конец» с крааниальным участком слизистой оболочки. Этот анастомоз можно сформировать легко и до-

вольно быстро, но с риском перегиба, стеноза или создания слепой петли [31]. Альтернативой может стать создание тонкокишечного резервуара. Это более трудоемкий, долгий процесс, характеризующийся высоким риском возникновения слюнных свищей, хотя при этом функция глотания восстанавливается более эффективно [32]. Кравцов С.А. предложил более надежный и эффективный способ формирования оро-энтероанастомоза [33].

Данный способ отличается от существующих тем, что аутотрансплантат является сложносоставным, содержащим сегмент тощей кишки и прилежащего фрагмента брыжейки, которые кровоснабжаются единым источником — четвертыми аркадными тощекишечными артерией и веной. Реваскуляризация тощекишечно-брыжеечного лоскута осуществляется путем анастомозирования донорских сосудов с реципиентными сосудами шеи — ветвями бассейна НСА или самим стволом, а также внутренней яремной вены (ВЯВ) или ее ветвями. Преимущество данного пластического материала перед существующими, в первую очередь, заключается в том, что сегмент тощей кишки идеально совпадает по диаметру с просветом гортаноглотки и шейного отдела пищевода, а физио-

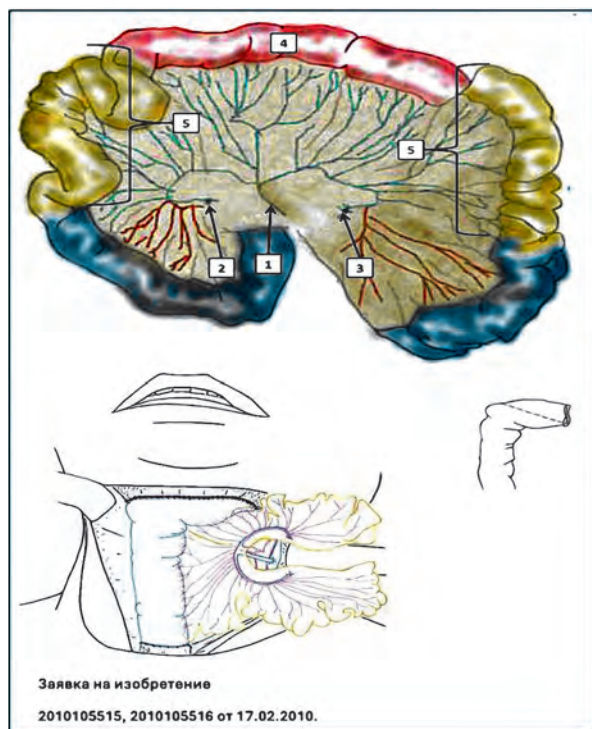


Рисунок 5.6 Схематическое изображение оригинального способа формирования тощекишечно-брыжеечного лоскута и модифицированного ороэнтероанастомоза. Кравцов С.А., 2013

логический изгиб кишечной стенки позволяет использовать его для формирования ороэнтероанастомоза по типу «конец-конец» с сохранением внутрипросветного объема по аналогии с ротоглоткой (рисунок 5.6). Более того, брыжеечный фрагмент аутоотрансплантата достаточен для того, чтобы надежно изолировать органые анастомозы между неогортаноглоткой (сегментом тощей кишки), ротоглоткой и шейным отделом пищевода на случай их несостоятельности и профилактики аррозионного кровотечения, даже в условиях дефицита пластического материала на шее. Уточним, что тонкокишечное содержимое не оказывает активного химического воздействия на слизистую ротоглотки и полость рта в отличие от желудочно-сальникового аутоотрансплантата [34,35].

Кишечный фрагмент в позиции гортаноглотки успешно применяется в качестве резонатора при голосообразовании (рисунок 5.7). Четкий и громкий голос можно развить не только с помощью протеза, но и без него — за счет вибрации складок слизистой оболочки при вы-

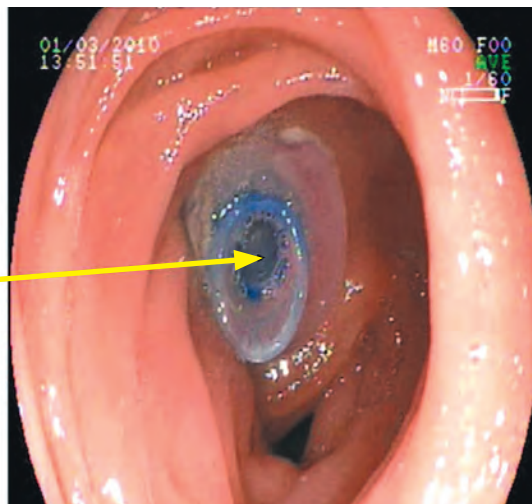


Рисунок 5.7 Эндофото, снятое в момент видеоэндоскопического исследования неоглотки пациентки Т. 42 лет с плоскоклеточным раком гортаноглотки, перенесшей одномоментную ларингфарингэктомию и фарингопластику толстокишечно-сальниковым лоскутом. В последующем, через 6 месяцев, выполнено трахеопищеводное шунтирование. Достигнут хороший фониатрический результат. Стрелкой указан голосовой протез в просвете толстокишечного аутоотрансплантата, установленного в позиции гортаноглотки. Наблюдение от 2010 года

талкивании заглатываемого воздуха и артикуляции губами.

Приведем краткий пример из практики, иллюстрирующий широкие возможности реабилитации пациентов после ларингфарингэктомии и двусторонней шейной лимфаденэктомии по поводу местно-распространенного плоскоклеточного рака гортаноглотки путем микрохирургической аутоотрансплантации тонкокишечного лоскута (рисунок 5.8).

Сложность ситуации заключалась в отсутствии адекватного источника реваскуляризации лоскута на шее и наличии спаечного процесса в брюшной полости. Нами был выбран вариант фарингопластики желудочно-сальниковым лоскутом в виде продольной трубки с реваскуляризацией путем анастомозирования с внутренними грудными сосудами [36] (рисунок 5.9).

Желудочно-сальниковый лоскут выкраивается из большой кривизны желудка и прилежащей пряди большого сальника. Сложносостав-

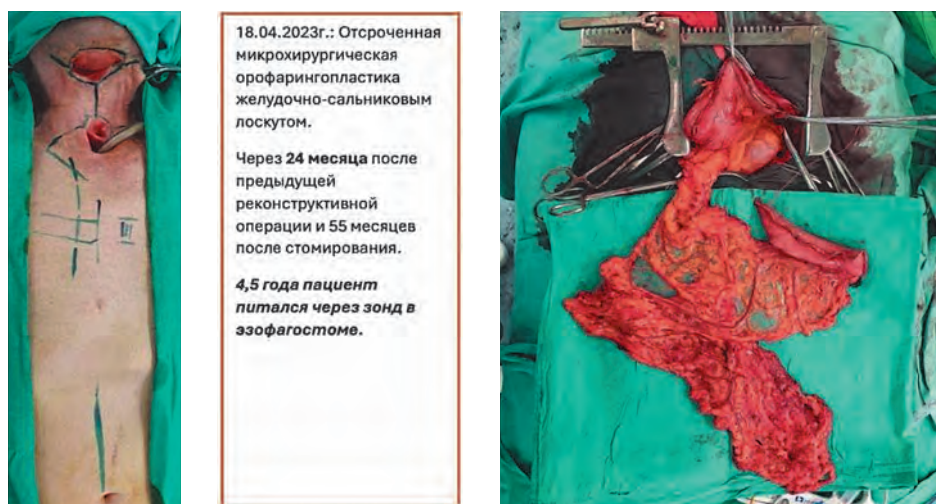
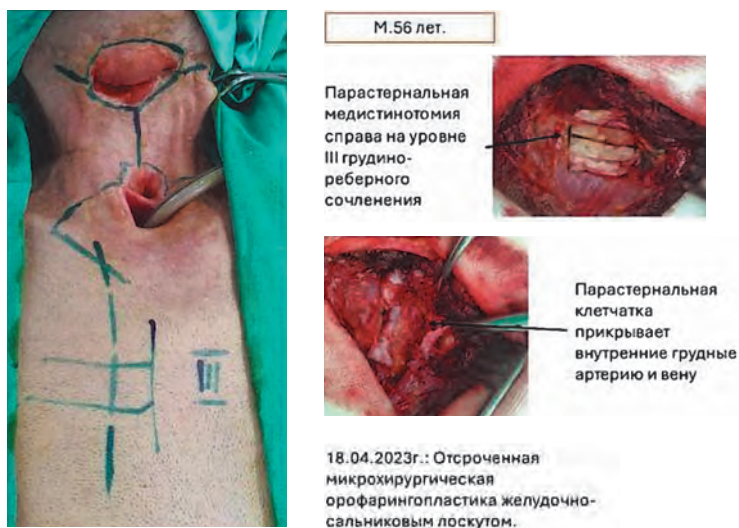


Рисунок 5.8

Клинический пример хирургической реабилитации пациента М. 56 лет. Аутотрансплантация желудочно-кишечного лоскута. А — предоперационная разметка хирургического доступа, включая парастермальную медиастинотомию справа. Б — внешний вид операционной раны брюшной полости: сформированный желудочно-сальниковый лоскут перед пересечением питающей ножки — правых желудочно-сальниковых артерии и вены

Пациент М. 56 лет. Этап выделения реципиентных сосудов — внутренних грудных артерии и вены справа

Рисунок 5.9

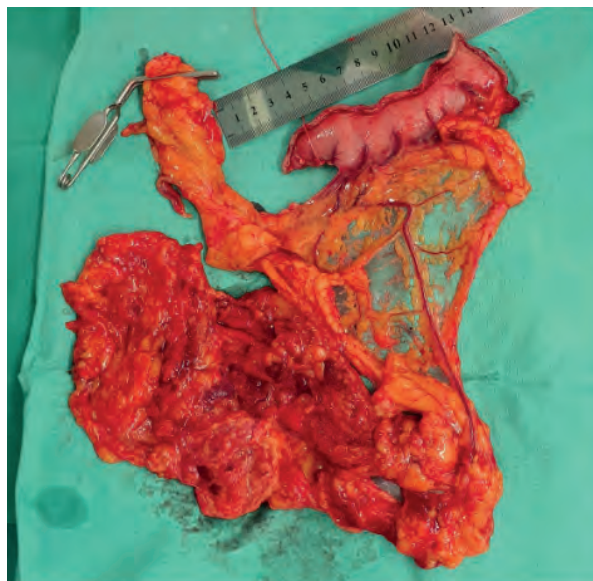


ной аутотрансплантат кровоснабжается единым источником — правыми желудочно-сальниковыми артерией и веной (рисунок 5.10).

Предпринятый нами план хирургической реабилитации оказался эффективным. Цель достигнута — пациент питается через рот в полном объеме. Пациент овладел «пищеводным голосом» с понятной артикуляцией в виде шепотной речи. Трахеонеопищеводное шунтирование не выполняется в подобных ситуациях по причине возможной аспирации желудочного от-

деляемого аутотрансплантата. Как показывает практика наблюдений за подобными пациентами в течение более 20 лет, трансформация слизистой желудочного фрагмента (как и кишечного) с течением времени не наступает. Это факт подтвержден нами на морфологическом уровне [33,36,37].

Резюмируя вышеизложенное, следует отметить, что фарингопластика при циркулярном протяженном дефекте гортаноглотки может быть эффективна только при аутотрансплантации вис-

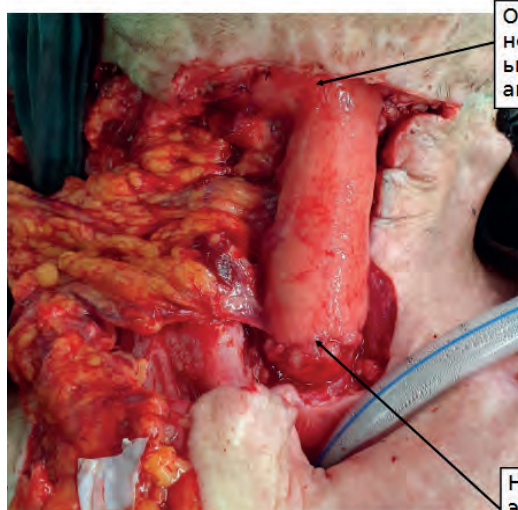


М.56 лет.

18.04.2023г.: Отсроченная микрохирургическая орофарингопластика желудочно-сальниковым лоскутом.

Рисунок 5.10

Пациент М. 56 лет.
Внешний вид желудочно-сальникового аутоотрансплантата перед ревазуляризацией внутренними грудными сосудами



Оро-неофарингеальный анастомоз

М.56 лет.

18.04.2023г.: Отсроченная микрохирургическая орофарингопластика желудочно-сальниковым лоскутом.

Неофарингоэзофагеальный анастомоз

Пациент М. 56 лет.
Внешний вид раны на шее после ревазуляризации желудочно-сальникового лоскута и формирования анастомозов между желудочным фрагментом, сформированным в виде трубки (неофарингс), и полостью рта с одной стороны и пищеводом — с другой. Пряжью большого сальника тщательно изолируются органы анастомозы и формируется контур передней поверхности шеи

Рисунок 5.11

церального лоскута, т. к. он наиболее аутентичен глотке по своим морфофункциональным характеристикам в отличие от текториальных лоскутов, содержащих в составе покровные ткани — кожу и мышцы (лучевой лоскут, пекторальный, торакодорсальный, бедренный, лопаточный и др.).

Завершая данную главу, подчеркнем, что выполнение лимфодиссекций на шее при плоскоклеточном раке гортаноглотки — вопрос решенный и неоспоримый, как при многих других

локализациях. Методика определения сторожевого лимфатического узла применима, но не получила широкого распространения при данной локализации по причине малой диагностической и стратегической значимости. При наличии операбельных метастазов на шее они подлежат удалению в объеме радикальной шейной диссекции со стороны поражения или с обеих сторон при наличии прогностически неблагоприятных факторов [38]. При отсутствии клинических признаков поражения лимфоузлов



Рисунок 5.12 Пациент М. 56 лет. Внешний вид дефекта на шее перед реконструкцией глотки и после. Видна жизнеспособная ткань сальникового фрагментааутоотрансплантата. Аутодермопластика не выполнялась. В течение 2 месяцев достигнута полная эпителизация раны на шее без образования дополнительных рубцов



Рисунок 5.13 Внешний вид пациента М. 56 лет через 12 мес. после реконструкции гортаноглотки желудочно-сальниковым лоскутом

шеи всем пациентам рекомендуется профилактическая одно/двусторонняя шейная лимфодиссекция (II–IV уровни) с целью снижения риска локорегионарного рецидива и повышения показателей выживаемости.

Известно, что рак гортаноглотки характеризуется высоким риском регионарного метастазирования даже при T1–2 (50 % случаев) [38]. Удаление лимфоузлов II–V уровней целе-

сообразно при наличии одного из следующих факторов:

- пальпируемый метастаз в IV или V уровне;
- регионарный метастаз > 6 см в диаметре;
- крупные множественные метастазы (более 3 см);
- выраженное экстракапсулярное распространение опухоли с поражением значимых анатомических структур (грудино-ключично-

- сосцевидная мышца, внутренняя яремная вена, общая сонная артерия);
 - регионарный рецидив.
- Удаление лимфоузлов VI уровня целесообразно при распространенности опухоли Т3–4а или подозрении на наличие метастазов в VI уровне [38].

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. NCCN. Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) Head And Neck Cancers. Version 4.2024 — May 1, 2024, с. 99.
2. Состояние онкологической помощи населению России в 2023 году. под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, А.О. Шахзадовой, Москва, 2024 г., с. 9.
3. Состояние онкологической помощи населению России в 2023 году. под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, А.О. Шахзадовой, Москва, 2024 г., с. 16.
4. Состояние онкологической помощи населению России в 2023 году. под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, А.О. Шахзадовой, Москва, 2024 г., с. 17.
5. Machiels J. P., René Leemans C., Golusinski W., Grau C., Licitra L., Gregoire V.; EHNS Executive Board. Electronic address: secretariat@ehns.org; ESMO Guidelines Committee. Electronic address: clinicalguidelines@esmo.org; ESTRO Executive Board. Electronic address: info@estro.org. Squamous cell carcinoma of the oral cavity, larynx, oropharynx and hypopharynx: EHNS-ESMO-ESTRO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2020 Nov;31 (11):1462–1475. doi: 10.1016/j.annonc.2020.07.011.
6. Gatta G., Capocaccia R., Botta L., et al. Burden and centralized treatment in Europe of rare tumours: results of recurrent-a population-based study. Lancet Oncol. 2017;18 (8):1022–1039.
7. Клинические рекомендации МЗ РФ. Рак гортаноглотки, 2024 г. с. 21–22.
8. NCCN Guidelines Version 4.2024, Head and Neck Cancers, Principles of surgery, p. 97.
9. NCCN Guidelines Version 4.2024, Head and Neck Cancers, Principles of surgery, p. 100.
10. Jones A. S. The management of early hypopharyngeal cancer: primary radiotherapy and salvage surgery. Clin Otolaryngology Allied Sci 1992;17 (6):545–9.
11. Meulemans J., Delaere P., Vander Poorten V. Primary Treatment of T1-T2 Hypopharyngeal Cancer: Changing Paradigms. Adv Otorhinolaryngology. 2019; 83:54–65.
12. Tsou, Y.-A., Lin, M.-H., Hua, C.-H., et al. Survival outcome by early chemoradiation therapy salvage or early surgical salvage for the treatment of hypopharyngeal cancer. Otolaryngology-Head and Neck Surgery. 2007; 137 (5): 711–716.
13. Thomas L. D., Basavaiah M., Mehanna N., Jones H., Paleri V. Open Conservation partial Laryngectomy for laryngeal cancer: a Systematic review of English language literature. Cancer Treat Rev. 2012; 38:203–1.
14. Клинические рекомендации МЗ РФ. Рак гортаноглотки, 2024 г. с. 21.
15. Chu P. Y., Chang S. Y. Reconstruction of the hypopharynx after surgical treatment of squamous cell carcinoma. J Chin Med Assoc. 2009;72 (7):351–5. DOI: 10.1016/S1726-4901(09)70386-7.
16. Bradley P. J. Cancer of the hypopharynx Oper Tech Otolaryngology. 2005;16 (1):55–66. DOI: 10.1016/j. otot. 2005.04.005.
17. Harrison L. B., Sessions R. B., Hong W. K. Head and neck cancer: a multidisciplinary approach. 3rd EDN. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2008. 992 p.
18. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) Head And Neck Cancers. Version 4.2024 — May 1, 2024, с. 98.
19. Ho M. W., Houghton L., Gillmartin E. et al. Outcomes following pharyngolaryngectomy reconstruction with the anterolateral thigh (ALT) free flap. Br J Oral Maxillofac Surg. 2012;50 (1):19–24. DOI: 10.1016/j. bjoms.2010.10.004.
20. Yu P., Hanasono M. M., Skoracki R. J. et al. Pharyngoesophageal reconstruction with the anterolateral thigh flap after total laryngopharyngectomy. Cancer. 2010;116 (7):1718–24. DOI: 10.1002/cncr.24947.
21. Montemari G., Rocco A., Galla S., Damiani V., Bellocchi G. Hypopharynx reconstruction with pectoralis major myofascial flap: our experience in 45 cases. Acta Otorhinolaryngol Ital. 2012 Apr;32 (2):93–7.

22. Ferahkose Z., Bedirli A., Kerem M. et al. Comparison of free jejunal graft with gastric pull-up reconstruction after resection of hypopharyngeal and cervical esophageal carcinoma. *Dis Esophagus*. 2008;21 (4):340–5. DOI: 10.1111/j.1442-2050.2007.00781.x.
23. Schusterman M.A., Shestak K., de Vries E.J. et al. Reconstruction of the cervical esophagus: free jejunal transfer versus gastric pull-up. *Plast Reconstr Surg*. 1990;85 (1):16–21.
24. Puttawibul P., Pornpatanarak C., Sangthong B. et al. Results of gastric pullup reconstruction for pharyngolaryngo-esophagectomy in advanced head and neck cancer and cervical oesophageal squamous cell carcinoma. *Asian J Surg*. 2004;27 (3):180–5. DOI: 10.1016/S1015-9584(09)60029-4.
25. Рожнов В. А., Спиринов П. И., Полькин В. В. и др. Клинический опыт комбинированного органосохраняющего лечения рака гортаноглотки с распространением на шейный отдел пищевода. *Опухоли головы и шеи*. 2023; 13 (3): 82–88. DOI 10.17650/2222-1468-2023-13-3-82-88.
26. Benazzo M., Bertino G., Occhini A. et al. Functional outcomes in patients reconstructed with flaps following surgery for hypopharyngeal cancer. *Acta Otorhinolaryngol Ital*. 2006;26 (3):127–32.
27. Seidenberg B., Rosenak S. S., Hurwitt E. S., Somn M. L. Immediate Reconstruction of the Cervical Esophagus by an Revascularized Isolated Jejunal Segment. *Annals of Surgery*. 1959; 149:162.
28. Bertino G., Benazzo M., Occhini A. et al. Reconstruction of the hypopharynx after free jejunum flap failure is a second free jejunum transfer feasible? *Oral Oncol*. 2008;44 (1):61–4. DOI: 10.1016/j.oraloncology.2006.12.010.
29. Benazzo M., Occhini A., Rossi V. et al. Jejunum free flap in hypopharynx reconstruction: case series. *BMC. Cancer* 2002; 2:13.
30. Azzadeh B., Yafai S., Rawnsley J. D. et al. Radial forearm free flap pharyngo-esophageal reconstruction. *Laryngoscope* 2001;111 (5):807–10. DOI: 10.1097/00005537-200105000-00010.
31. Benazzo M., Bertino G., Gatti P. et al. Atypical reconstructions with free jejunum flap after circumferential pharyngolaryngectomy. *Microsurgery*. 2007;27 (1):17–20. DOI: 10.1002/micr.20300.
32. Раджабова З. А.-Г., Котов М. А., Митрофанов А. С. и др. Хирургическое лечение рака гортаноглотки: обзор литературы. *Опухоли головы и шеи* 2019;9 (2):35–42.
33. Кравцов Сергей Анатольевич. Выбор метода реконструкции органов проксимального отдела пищеварительного тракта у больных со злокачественными опухолями головы и шеи: диссертация... доктора медицинских наук: 14.01.12/Кравцов Сергей Анатольевич; [Место защиты: ФГУ «Московский научно-исследовательский онкологический институт»]. — Москва, 2013. — 203 с.: ил.
34. Ратушный М. В., Поляков А. П., Каприн А. Д., Решетов И. В., Кудашкина Д. С. Результаты реконструкции гортаноглотки и пищевода у онкологических больных фрагментами желудочно-кишечного тракта. *Пластическая хирургия и эстетическая медицина*. 2022; (2):33–42.
35. Kravtsov S., Reshetov I., Chissov V. New Technology of Jejuno-Mesenterial Free Flap. *Journal of US-China Medical Science*. 2011; 8 (9): 511–518.
36. Кравцов С. А., Решетов И. В., Чиссов В. И., Гришин Н. А. Устранение обширных сочетанных дефектов мягких тканей шеи и верхних отделов пищеварительного тракта тонкокишечно-брыжеечным лоскутом у онкологических больных. *Анналы пластической, реконструктивной и эстетической хирургии*, 2011 г. № 1. С. 40–49.
37. Ратушный М. В., Поляков А. П., Ребрикова И. В., Решетов И. В., Кравцов С. А., Мордовский А. В., Андреева Ю. Ю. Применение висцеральных аутотрансплантатов для реконструкции тканей полости рта и устранения ксеростомии у онкологических пациентов: серия клинических примеров и морфологическое исследование. *Пластическая хирургия и эстетическая медицина*. 2023. № 2. С. 5–16.
38. Клинические рекомендации МЗ РФ. Рак гортаноглотки, 2024 г. с. 25–26.

Глава 6. Хирургическое лечение и реабилитация больных с местно-распространенным плоскоклеточным раком гортани

С. А. Кравцов, Л. Г. Кожанов, А. Л. Кожанов

ВВЕДЕНИЕ

Плоскоклеточный рак гортани — злокачественная опухоль, развивающаяся из элементов неороговевающего эпителия гортани [1], (рисунок 6.1). Согласно Международной классификации болезней, следует рассматривать несколько вариантов кодирования заболевания при формулировке клинического диагноза.

Кодирование по МКБ-10: Злокачественное новообразование гортани — С32

- С32.0 Злокачественное новообразование собственно голосового аппарата
- С32.1 Злокачественное новообразование над собственно голосовым аппаратом
- С32.2 Злокачественное новообразование под собственно голосовым аппаратом
- С32.3 Злокачественное новообразование хрящей гортани
- С32.8 Злокачественное новообразование, выходящее за пределы одной и более вышеуказанных локализаций
- С32.9 Злокачественное образование гортани не уточненное.

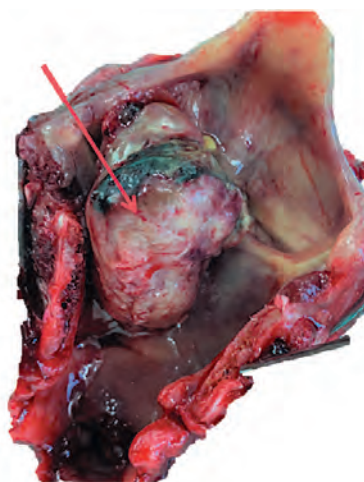


Рисунок 6.1 Макропрепарат удаленной гортани на разрезе по средней линии (ларингэктомия). Стрелкой указана экзофитная опухоль, распространяющаяся в надскладочный и подскладочный отделы гортани слева. Местно-распространенный плоскоклеточный рак гортани с поражением всех этажей (отделов), pT4N0M0

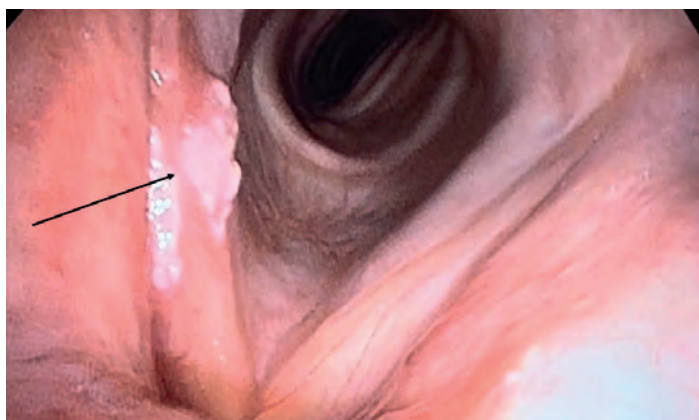


Рисунок 6.2 Эндофото при осмотре гортани. Стрелкой указано экзофитное новообразование правой голосовой складки. При гистологическом исследовании биоптата — плоскоклеточный рак, cT1N0M0

Гортань, по мнению многих специалистов, является «маяком» среди локализаций социальной значимости. Утрата голосообразующей функции сравнима с потерей идентификации личности, социального статуса и нанесением невосполнимого психоэмоционального ущерба для любого человека, перенесшего ларингэктомию или неудачную резекцию. Поэтому проведение функционально-щадящего и органосохранного лечения пациентов с ЗНО гортани является одной из приоритетных направлений развития клинической онкологии. Залогом успеха является своевременная диагностика новообразований на более ранних стадиях развития опухолевого процесса. На представленных нами рисунках продемонстрирована разница между местно-распространенным плоскоклеточным раком гортани (рисунок 6.1) и раком на ранней стадии развития (рисунок 6.2). Очевидны возможности хирургии — полное удаление органа в первом случае и малоинвазивное вмешательство с сохранением гортани без трахеостомии — во втором.

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

Согласно сведениям национального канцер-регистра (рисунок 6.3), рак гортани занимает 13 место в структуре заболеваемости ЗНО

мужского населения России и составляет 2,0 % от всех локализаций. Среди женского населения России рак гортани вообще не упоминается в группе «лидирующих» локализаций (рисунок 6.4).

Известно, что ежегодно во всем мире регистрируется более 177 тысяч новых случаев плоскоклеточного рака гортани, на долю которого приходится 2 % всех злокачественных опухолей. Число новых случаев плоскоклеточного рака гортани в России составляет от 6,2 до 6,5 тысяч, из них III и IV стадии заболевания выявляются почти у 60 %, и только 40 % — в I и II ст. Среди больных раком этой локализации 96 % составляют мужчины. В большинстве случаев ЗНО гортани представлены плоскоклеточным раком (98 %), значительно ниже — аденокарцинома (1,5 %). Летальность на первом году с момента установления диагноза составляет 21,8 %. Пик заболеваемости зафиксирован у мужчин в возрастной группе 65–74 лет, а у женщин — 70–79 лет. За последние 10 лет установлено снижение заболеваемости раком гортани у мужчин на 2,8 % и прирост заболеваемости на 18,2 % у женщин [4,5,6].

Лечение зависит от локализации и распространенности опухоли и может включать трансоральные операции, лучевую и химиолучевую терапии и различные виды хирургических методов, таких как полное либо частичное удаление



Рисунок 6.3

Структура заболеваемости мужского населения России в 2023 году. Злокачественные новообразования в России в 2023 году (заболеваемость и смертность) / под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, А.О. Шахзадовой, Москва 2024, с. 9.

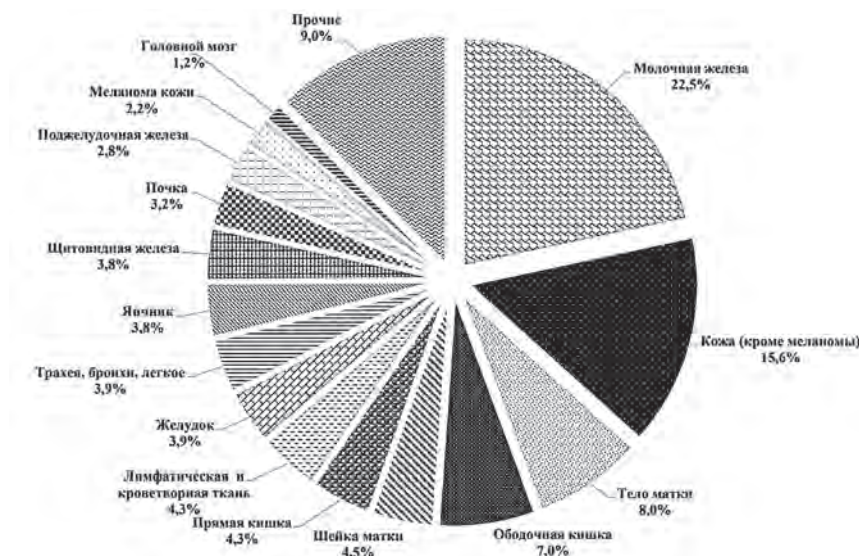


Рисунок 6.4 Структура заболеваемости мужского населения России в 2023 году. Злокачественные новообразования в России в 2023 году (заболеваемость и смертность)/ под ред. А. Д. Каприна, В. В. Старинского, А. О. Шахзадовой, Москва 2024, с. 10.

гортани. Органосохранные операции в основном являются вариантом лечения рака гортани T1–T2. Несмотря на огромные достижения в области органосохранной хирургии, полное удаление гортани по-прежнему является методом выбора при прогрессирующем плоскоклеточном раке и особенно при гипоглоттингеальной локализации опухоли, неподдающихся органосохранному лечению [7,8,9,10,11,12].

Ларингэктомия имеет тяжелые последствия для пациента. Эта операция связана с отделением дыхательных путей от полости рта, носа, пищевода и приводит к потере голоса, нарушению механизма кондиционирования воздуха и активного обоняния. Утрата голосового органа — это потеря нормальной вербальной коммуникации, что обуславливает необходимость восстановления голоса [6,12,13].

ХИРУРГИЧЕСКАЯ АНАТОМИЯ

Гортань расположена в передних отделах шеи на уровне тел 3–6 шейных позвонков. Она продолжается от верхнего края надгортанника до нижнего края перстневидного хряща. Снизу она соединяется с трахеей, а сверху — с ротоглоткой. Надскладочный отдел гортани представляет собой область от надгортанника

до верхушки желудочка гортани между двумя складками слизистой, истинными и ложными голосовыми складками. Голосовое пространство начинается от верхушек желудочков и продолжается на 1 см книзу. Область между истинными голосовыми складками называется голосовой щелью. Каждая голосовая связка, имеющая форму клина, состоит из чешуйчатого эпителия, поверхностной собственной пластинки, голосовой связки и голосовой мышцы. Подскладочное пространство начинается на 1 см ниже желудочков гортани и продолжается до нижней границы перстневидного хряща. Защитная и фонаторная функции гортани обеспечиваются действием многочисленных мышц, прикрепляющихся к хрящам гортани [14].

а) Хрящи гортани. Хрящевой скелет гортани состоит из девяти хрящей, соединенных связками и мембранами. Непарные хрящи представлены щитовидным, перстневидным хрящами и надгортанником, парные — черпаловидными, рожковидными и клиновидными. Наиболее крупным из всех хрящей является щитовидный, он состоит из двух пластинок, соединение которых по средней линии образует гортанный выступ. Верхняя граница щитовидного хряща соединена с подъязычной костью щитоподъязычной мембраной. Нижний край соединяется с перстневидным хрящом перстнещитовид-

ной связкой и перстнещитовидным суставом. Перстневидный хрящ представляет собой замкнутое кольцо, расположенное под щитовидным хрящом, образуемое сзади широкой пластинкой, а спереди дугой перстневидного хряща. Черпаловидные хрящи представляют собой трехгранные пирамиды, расположенные на задней пластинке перстневидного хряща. У каждого черпаловидного хряща имеется изогнутая кзади верхушка, которой он соединяется с клиновидными и рожковидными хрящами, и направленный вперед голосовой отросток, который является задней границей голосовых складок, а также направленный назад и латерально мышечный отросток, место прикрепления задней и латеральной перстнечерпаловидных мышц.

б) Мышцы гортани. Мышцы гортани подразделяются на внешние и внутренние. К внешним относятся надподъязычные и подподъязычные мышцы. Группа надподъязычных мышц включает: челюстно-подъязычную, шилоподъязычную, подбородочно-подъязычную и двубрюшную мышцы. Они поднимают гортань и подъязычную кость во время глотания и при фонации. К подподъязычным мышцам относится лопаточно-подъязычная, грудино-подъязычная, грудинощитовидная и щитоподъязычная мышцы. Они опускают гортань и подъязычную кость.

в) Кровоснабжение гортани. Верхнюю часть гортани и перстнещитовидную мышцу питает своей верхней гортанной ветвью верхняя щитовидная артерия. Нижние отделы гортани кровоснабжает нижняя щитовидная артерия с ее нижней гортанной ветвью. Вены гортани сопровождают одноименные сосуды и впадают в систему внутренней яремной или плечеголовной вен.

г) Иннервация гортани. Чувствительная иннервация верхних отделов гортани обеспечивается внутренней ветвью верхнего гортанного нерва, ветвью блуждающего нерва. Чувствительная иннервация ниже уровня голосовых складок обеспечивается возвратными гортанными нервами, ветвями блуждающего нерва. Также возвратные гортанные нервы обеспечивают двигательную иннервацию всех внутренних мышц гортани, за исключением перстне-

щитовидной, которую иннервирует верхний гортанный нерв.

Гортань состоит из трех отделов:

- 1) верхний отдел (вестибулярный, надсвязочный) — надгортанник (язычная и гортанная поверхности), вестибулярные складки, полости желудочков, черпало-надгортанные связки (гортанная часть), область черпаловидных хрящей, межчерпаловидное пространство;
- 2) средний отдел (голосовой, связочный) — правая и левая голосовая связка, передняя и задняя комиссура;
- 3) нижний (подскладковый).

ОСНОВЫ ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКИ ПЛОСКОКЛЕТОЧНОГО РАКА ГОРТАНИ

Дифференциальную диагностику проводят:

- 1) с папилломой гортани;

Возникает на голосовых связках, реже на надгортаннике. Бледно-серого цвета, мелкобугристая. Отсутствие инфильтрирующего роста, воспаления и изъязвления в окружности, сохранение подвижности голосовой связки более свойственны папилломе гортани, но диагноз в любом случае требует гистологического подтверждения. Пациенты, страдающие хроническим рецидивирующим папилломатозом гортани, подлежат систематическому наблюдению, так как папиллома — облигатный предрак.

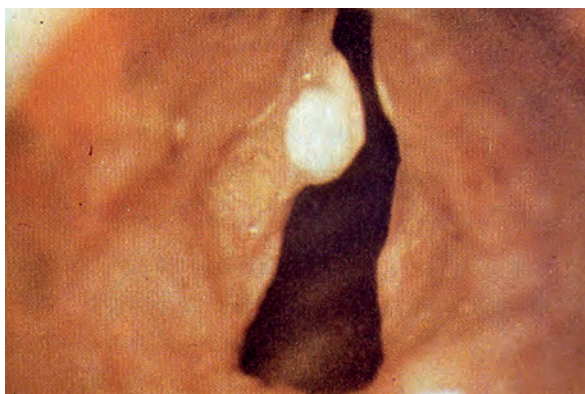


Рисунок 6.5 Эндофото. Папиллома гортани

- 2) с лейкоплакией;
Продолговатое белое пятно с неровной поверхностью на голосовых складках, чаще располагается сзади черпаловидных хрящей. Клинические проявления: нарушение фонации, кашель.
- 3) с фибромами гортани;
Локализуются в передней 1/3 голосовых связок, иногда на широком основании, исходящие из вестибулярной связки или гортанного желудочка.
- 4) с туберкулезом гортани;
Туберкулёзное поражение чаще локализуется в задних отделах гортани. Для туберкулёза характерным признаком является появление незначительной инфильтрации на некотором участке гортани, при этом на фоне имеет место бледно розовая слизистая оболочка. С распространением процесса инфильтрация часто становится двусторонней. В отличие от раковой, туберкулёзная язва располагается более поверхностно, имеет гладкое дно и извилистые края. Иногда дно и края язвы покрываются грануляциями, что придаёт ей определённую схожесть с папилломой. Туберкулёзный инфильтрат даёт картину неподвижности черпаловидного хряща и связки значительно позднее, чем раковый. В анамнезе контакт с туберкулезными больными, заболевание туберкулезом легких; общий анализ крови, рентгенография легких, реакция манту или диаскинтест, анализ мокроты на БК, гистологическое исследование биоптата, биопсия на фоне лечения стрептомицином.
- 5) со склеромой;
Дифференциальная диагностика между склеромой и раком базируется на том, что изолированное поражение гортани склеромой (без присутствия того же патологического процесса в глотке и носу) встречается крайне редко. При склероме, как правило, имеет место симметричное поражение гортани. Также важно то, что склерома обычно поражает молодых пациентов — у пожилых она является исключением. При раке гортани имеют место обратные соотношения. Склеромные инфильтраты не изъязвляются, тогда как при раке распад опухоли и изъязв-

ление начинаются достаточно рано. Чаще всего склеромные инфильтраты локализируются в подсвязочном отделе, тогда как рак имеет такую локализацию редко.

- 6) с перихондритом;
Онкологическое поражение гортани может сопровождаться перихондритом с высокой температурой и некрозом хрящей. Чаще всего перихондрит возникает на IV стадии распространения опухоли. Также сложно дифференцировать перихондрит гортани после лучевой терапии от рецидива опухоли и выявить рецидив опухоли на фоне перихондрита. Решающую роль в дифференциальной диагностике имеет биопсия, которую необходимо проводить при назначении массивных доз антибиотиков. Само исследование выполняется путем послойной микроскопии [14].

ОСОБЕННОСТИ КЛИНИЧЕСКОГО ТЕЧЕНИЯ ПЛОСКОКЛЕТОЧНОГО РАКА ГОРТАНИ

Клиническая картина рака гортани зависит от локализации опухоли.

Рак надскладочного отдела в начале своего развития протекает бессимптомно. При увеличении размеров опухоли больные отмечают ощущение инородного тела, поперхивания, боль в горле, дискомфорт при глотании, кровохарканье, деформацию шеи и др.

Основным признаком поражения складочного отдела гортани является стойкая охриплость, выраженная в той или иной степени и со временем переходящая в афонию.

При поражении подскладочного отдела гортани больные отмечают затруднение дыхания, приступы удушья даже при незначительных размерах опухоли. При распространении опухоли на другие отделы органа появляется охриплость, переходящая в афонию [6,14].

Наиболее часто ЗНО поражает вестибулярный отдел гортани. При раке этого отдела гортани чаще, чем при поражении голосового отдела, наблюдают эндофитный рост опухоли, проявляющийся более злокачественным её развитием. Так, при раке вестибулярного отдела гортани эн-

дофитную форму роста опухоли выявляют у 36,6% больных, смешанную — в 39,8%, протекающую менее агрессивно, экзофитную форму роста — в 23,6%. При поражении голосовых складок эти формы роста опухоли обнаруживают у 13,5%, 8,4% и 78,1% больных соответственно [6,14].

Развитие ЗНО вестибулярного отдела является у 60–65% больных. Рак этой локализации протекает особенно агрессивно, раковая опухоль быстро распространяется на окружающие ткани и органы: преднадгортанниковое пространство бывает поражено у 37–42% больных, грушевидный синус — у 29–33%, валлекулы — у 18–23% [6,14].

Частота поражения ЗНО голосового отдела гортани составляет 30–35%. Охриплость, возникающая при опухоли голосовых связок даже небольших размеров, заставляет больного обратиться к врачу вскоре после появления этого симптома. В более позднем периоде к охриплости присоединяется затруднённое дыхание, вызванное стенозом просвета гортани экзофитной частью опухоли и появлением неподвижности одной из ее половин. Опухоль поражает преимущественно передние или средние отделы голосовых складок. Клиническое течение рака этого отдела наиболее благоприятное [6,14].

Рак подскладочного отдела гортани диагностируют у 3–5% больных. Опухоли этой локализации растут, как правило, эндофитно, сужают просвет гортани, вызывая затруднение дыхания на вдохе. Распространяясь в направлении голосовой складки и инфильтрируя её, эти опухоли приводят к развитию охриплости. Другое направление роста опухолей — верхние кольца трахеи. В 23,4% можно обнаружить распространение опухоли на несколько отделов гортани, что проявляется соответствующей симптоматикой.

Частота регионарного метастазирования рака гортани в значительной степени зависит от локализации опухоли. Так, при поражении вестибулярного отдела она бывает наиболее высокой (35–45%). Особенно часто метастазы обнаруживают в области слияния общей лицевой и внутренней яремной вен. Позднее метастазы поражают лимфатические узлы средней и нижней цепи глубокой яремной вены, бокового треугольника шеи.

Рак складочного отдела гортани метастазирует редко (0,4–5,0%). Метастазы обычно локализованы в лимфатических узлах глубокой яремной цепи.

Частота регионарного метастазирования при раке подскладочного отдела гортани составляет 15–20%. Метастазы поражают предгортанные и предтрахеальные лимфатические узлы, а также узлы глубокой яремной цепи и передневерхнего средостения. Отдалённые метастазы наблюдают сравнительно редко (1,3–8,4%), они обычно бывают локализованы в лёгких, позвоночнике и других органах [6,14].

ДИАГНОСТИКА

Физикальное исследование

Большое значение в диагностике рака гортани имеет тщательно собранный анамнез, осмотр, пальпация, лабораторные, инструментальные и морфологические методы исследования. По характеру первых симптомов заболевания и их изменениям можно судить об исходной локализации опухоли, что важно для прогнозирования опухолевой прогрессии и радиочувствительности новообразования.

При осмотре обращают внимание на состояние кожи, форму и контуры шеи, объём активных движений гортани, её конфигурацию. При пальпации уточняют объём, конфигурацию, смещаемость гортани, крепитацию, состояние лимфатических узлов шеи. Одновременно следует прислушиваться к дыханию и голосу больного, чтобы не пропустить признаки стеноза гортани и дисфонии.

Пальпация регионарных зон метастазирования на шее должна быть проведена каждому больному. Необходимым её условием считают исследование всех возможных зон метастазирования (верхних, средних и нижних узлов глубокой яремной цепи, преларингеальных, претрахеальных, надключичных) [6,14].

Лабораторные исследования

Проводят общеклиническое обследование.

Инструментальные исследования

При непрямой ларингоскопии определяют локализацию и границы опухоли, форму роста, окраску слизистой оболочки, её целостность, величину просвета голосовой щели, степень подвижности голосовых складок, наличие хондроперихондрита.

Микроларингоскопия позволяет выявить различные варианты дисплазий на слизистой оболочке гортани, изменение сосудистого рисунка, более точно определить эндофитный компонент опухоли, выявить ранний рак гортани, рецидив заболевания и прицельно произвести биопсию с применением пробы окраски опухоли толуидиновым синим.

Стробоскопия дает возможность точно определить подвижность голосовых складок.

Фиброларингоскопия позволяет произвести осмотр всех отделов гортани, в ряде случаев недоступных для непрямой ларингоскопии: гортанных желудочков, фиксированного отдела надгортанника, подголосового отдела, передней комиссуры. Фиброларингоскопию считают методом выбора при тризме. При эндоскопии можно произвести прицельную биопсию [5,14].

Мультиспиральная КТ позволяет уточнить распространение опухолевого процесса в гортанные желудочки и подголосовой отдел. КТ имеет большое значение при выявлении прора-

стания опухоли в преднадгортанниковое и околоскладочное пространство [14,15].

В настоящее время разработана методика эхосонографии гортани, которая наиболее эффективна при эндофитных опухолях и рецидивах заболевания. УЗИ гортани позволяет оценить распространенность опухоли на гортаноглотку, щитовидный и перстневидные хрящи, щитовидную железу, мягкие ткани шеи и вы-

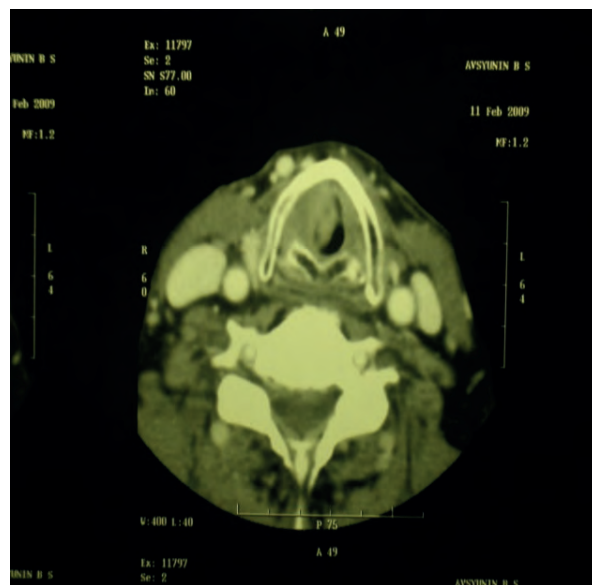


Рисунок 6.7

*КТ-грамма гортани.
Плоскоклеточный рак левой
половины гортани*

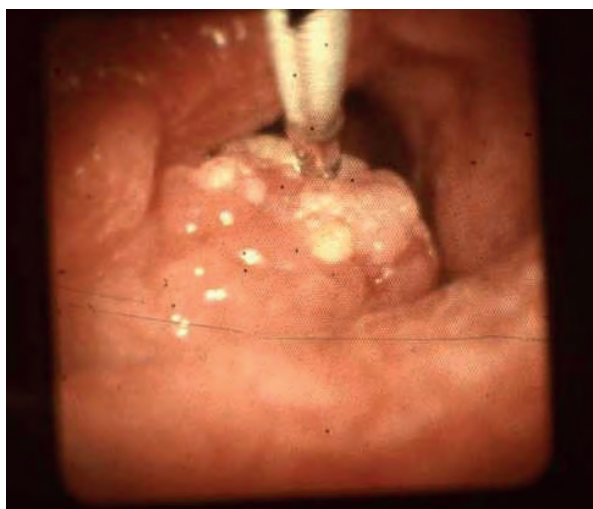


Рисунок 6.6

*Эндофото.
Плоскоклеточный рак
фиксированного отдела
надгортанника*



Рисунок 6.8

*Фото УЗИ.
Тотальное поражение опухолью
гортани с деструкцией пластинок
щитовидного хряща и распространением
на мягкие ткани шеи;
поперечное изображение*

полнить тонкоигольную аспирационную биопсию, что позволяет верифицировать рак гортани в 94,8%. Чувствительность УЗИ в диагностике эндофитной и смешанной форм первичного рака гортани составляет 92,7% и 91,4% соответственно. Дополнительная информация о распространенности опухоли получена на основании УЗИ у 29,9% больных, что указывало на необходимость изменения объема оперативного вмешательства и плана лечения. Кроме того, УЗИ шеи позволяет выявить метастазы и выполнить тонкоигольную аспирационную пункцию с целью получения их морфологического подтверждения [16].

Диагноз злокачественной опухоли любой стадии до начала лечения должен быть подтвержден гистологическим исследованием, которое считают заключительным этапом диагностики.

В тех случаях, когда повторная биопсия не выявляет опухоли, а клиническая картина характерна для рака, необходимо прибегнуть к интраоперационной диагностике и произвести прямую микроларингоскопию с биопсией, и в крайнем случае — тирео- или ларингофиссуру со срочным гистологическим исследованием. С помощью этого метода можно получить необходимый материал для морфологического исследования и подтверждения диагноза [12].

Появление регионарных метастазов осложняет течение болезни, ухудшает прогноз. Основные методы диагностики регионарных метастазов: пальпация, ультразвуковое и цитологическое исследования.

Выбор метода лечения, вид и объем хирургического вмешательства зависят от точной оценки распространенности опухоли [7].

ЛЕЧЕНИЕ

Цели лечения

Особенность планирования лечения рака гортани состоит в том, что необходимо не только излечить больного, но и восстановить голосовую, дыхательную и защитную функции гортани. За последние годы разработаны новые аспекты как консервативного, так и хирургического

лечения больных этой локализацией. При T1 и T2 стадиях заболевания возможно проведение следующих видов лечения: лучевой терапии, фотодинамической терапии, эндоларингеальной хирургии с применением лазера, открытых функционально-щадящих операций. Известно, что эффективность консервативных методов лечения низкая при эндофитных образованиях, распространении опухоли на переднюю комиссуру, гортанные желудочки, подскладочный отдел. Этой категории больных показано выполнение функционально-сохранных операций. При местно-распространенных опухолях, соответствующих T3 или T4, как правило, проводится комбинированное лечение с выполнением ларингэктомии, однако у ряда больных возможно выполнение резекций гортани. Лучевая терапия может проводиться как до, так и после операций.

Планирование лечения необходимо проводить на консилиумах хирургов, лучевых терапевтов, химиотерапевтов. При необходимости для участия в консилиуме приглашают эндоскопистов, рентгенологов и патоморфологов. Для обсуждения плана лечения необходимо располагать информацией о локализации опухоли в гортани, её границах, распространении на соседние органы, преднадгортанниковое и окологлазничное пространство, форме роста, особенностях гистологического строения и морфологической дифференцировке.

Актуальные варианты операций при раке гортани

При ранней стадии (T1–T2N0M0 согласно 8 изданию UICC TNM) рака гортани и гортаноглотки лечение осуществляют посредством реализации одномодалого подхода — выполнения хирургического лечения или проведения лучевой терапии [2].

Тактика при карциноме in situ заключается только в оказании минимального хирургического пособия — удаления патологического очага с минимальным запасом прилежащих здоровых тканей. В качестве миниинвазивных методов лечения в настоящее время используют методику трансларингеальной лазерной микрохирургии с применением ригидной эндоларингеальной или гибкой видеоэндоскопической

техники или трансоральную роботизированную хирургию (transoral robotic surgery, TORS). Данные методики отличаются минимальной степенью травматизма, низкой частотой развития нежелательных явлений, удовлетворительными функциональными и онкологическими результатами [3,4].

При ранних стадиях рака гортани выполняются следующие виды резекций: эндоларингеальные микрохирургические резекции с применением CO₂ лазера, открытые резекции. При распространенных опухолях возможно выполнение расширенных, комбинированных резекций или ларингэктомии.

В нашей стране и за рубежом в 60–80 гг. применяли эндоларингеальные операции при хроническом гиперпластическом ларингите, доброкачественных опухолях, предраковых заболеваниях, а у ряда больных при инвазивном раке голосовой складки выполняли хордэктомию. На основании проведенных исследований за рубежом вопрос о целесообразности этих операций при раке гортани оставался дискуссионным, так как не было значительной уверенности в их онкологической адекватности. В связи с развитием новых технологий эти операции получили дальнейшее развитие.

Chiesa-Estomba C. M. et al, 2019 на основании данных мета-анализа 100 работ по эндоларингеальной хирургии показал преимущества этой методики, выполненной по показаниям, по сравнению с открытыми резекциями и лучевой терапией. Кроме адекватного онкологического результата, хороший функциональный результат является второй основной целью этих операций.

Эндоларингеальная хирургия носит более щадящий характер, поскольку здоровые ткани значительно меньше подвергаются воздействию по сравнению с открытыми резекциями, что позволяет у подавляющего числа больных избежать выполнения трахеостомии. Трансоральная лазерная микрохирургия в ранних стадиях сокращает сроки лечения, повышает экономичность, возможность повторной операции в случае рецидива. Выполнение трансоральной лазерной микрохирургической операции при ранних стадиях рака гортани позволяет сократить сроки лечения и финансовые затра-

ты на него, сохранить возможность выполнения повторной операции в случае развития рецидива [5,6,7].

Установлено, что трансоральная лазерная микрохирургия наиболее эффективна при T1a, локальный контроль составляет 88–90 %. Местный контроль границ резекции ниже при T1b–T2 с вовлечением передней комиссуры и T3. При этом функциональные результаты проведенной эндоларингеальной хирургии у больных с T1a являются сопоставимыми с таковыми после лучевой терапии, а локальный контроль болезни составляет 88–90 % [8,9].

Осложнения при эндоларингеальной хирургии возможны как интраоперационно, так и в послеоперационном периоде. Трахеостомия редко выполнялась после этих операций. Однако необходимость выполнения ее показана при больших размерах опухоли, затрудненной интубации, после расширенной резекции, при возникновении одышки, массивном кровотечении, аспирации, подкожной эмфиземе, хондроперихондрите, рубцовых стенозах.

По данным G. Motta et al, 2005, общее количество трахеотомий составило 1 %. Наиболее опасные осложнения связаны с послеоперационными кровотечениями у 8 % из 275 пациентов и у 5 % — аспирационная пневмония, чаще при надскладочных опухолях. Интраоперационные осложнения установлены у 14,8 % после TLM резекций.

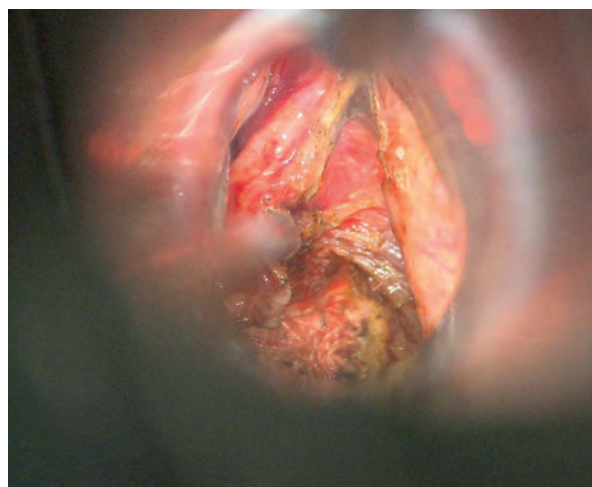


Рисунок 6.9

Эндофото.
Этап эндоларингеальной
микрохирургической лазерной
резекции гортани

По данным D. Forner и соавт., 2019, 5-летние показатели местного и локального контроля после эндоларингеальной резекции гортани статистически значимо различались у пациентов с T2 и T2b и составили 75,2 % и 57,0 % соответственно [10].

В связи с тем, что при выполнении трансоральной лазерной микрохирургии луч лазера CO₂ вызывает выраженные изменения тканей края резекции, затрудняющие их гистологическую оценку, с целью более точного определения границ вмешательства ряд авторов применяет окрашивание опухоли и пограничных тканей толуидиновым синим или флюоресцентную диагностику [11,12].

Рецидивы после эндоларингеальных операций составляют от 5,3 % до 23 % при наблюдении больных в течение 5 лет в зависимости от распространенности опухоли и объемов выполненных операций [13]. Этим больным по показаниям проводят повторные эндоларингеальные операции, открытые резекции, ларингэктомию или лучевую терапию.

В 2009 году трансоральная роботизированная хирургия получила одобрение Управления по контролю за продуктами и лекарствами (FDA) для применения при злокачественных новообразованиях T1–T2 полости рта, глотки и гортани, а также доброкачественных опухолей данной локализации [14,15,16,17].

При раке гортани ограничениями для выполнения трансоральной роботизированной хирургии являются: инвазия в щитовидный или перстневидный хрящи, преднадгортанное пространство, паратрахеальное пространство, заднюю комиссуру, мускулатуру основания языка или более чем на 20 мм в слизистую оболочку основания языка [18, 19].

Известно, что метод ригидной эндоларингеальной хирургии имеет определенные ограничения, к которым относятся особенности анатомического строения, короткая шея, тугоподвижность шейных позвонков, ригидность нижней челюсти, надгортанника, большой язык и т. д.

Важнейшими аспектами выполнения открытых резекций гортани являются онкологическая адекватность хирургического вмешательства, восстановление функций органа. Резекцию выполняют единым блоком под визуальным

и морфологическим контролем границ резекции в неизмененных тканях, что повышает важность срочного гистологического исследования и обеспечивает локальный контроль у 92 % пациентов.

В настоящее время применяются различные модификации функционально-щадящих операций при раке гортани, которые позволяют планировать экономные операции у значительной части больных с T2 и T3 стадией заболевания.

Как известно, виды резекций зависят от локализации опухоли. В зависимости от плоскости операции выделяют горизонтальные и вертикальные резекции гортани.

В горизонтальной плоскости выполняются следующие виды резекций гортани: горизонтальная, расширенная горизонтальная, комбинированная, нижний вариант горизонтальной резекции, субтотальная.

При выполнении стандартных горизонтальных резекций с сохранением нижних отделов щитовидного хряща, голосовых складок и черпаловидных хрящей, дыхательная и голосовая функции не страдают, но нарушается защитная функция, так как при этих операциях удаляется надгортанник и вестибулярные складки. Показанием к выполнению этих операций, кроме локализации опухоли, является возраст больного, который не должен превышать 55 лет, а также отсутствие в анамнезе заболеваний легких и неврологических нарушений.

При расширенных горизонтальных резекциях объем операции включает резекцию вестибулярного отдела гортани, передней комиссуры, щитовидного хряща (как в горизонтальной, так и во фронтальной плоскостях). При этой операции страдает не только защитная, но голосовая и дыхательная функции, что требует особого подхода к восстановлению органа.

При распространенных опухолях гортани выполняется комбинированная резекция, когда удаляется вестибулярный отдел гортани с резекцией ротогортаноглотки, корня языка. Это диктует необходимость как сложной реконструкции, так и реабилитации функции органа.

Нижний вариант горизонтальной резекции выполняется при поражении обеих голосовых складок, при которой резецируются нижние от-

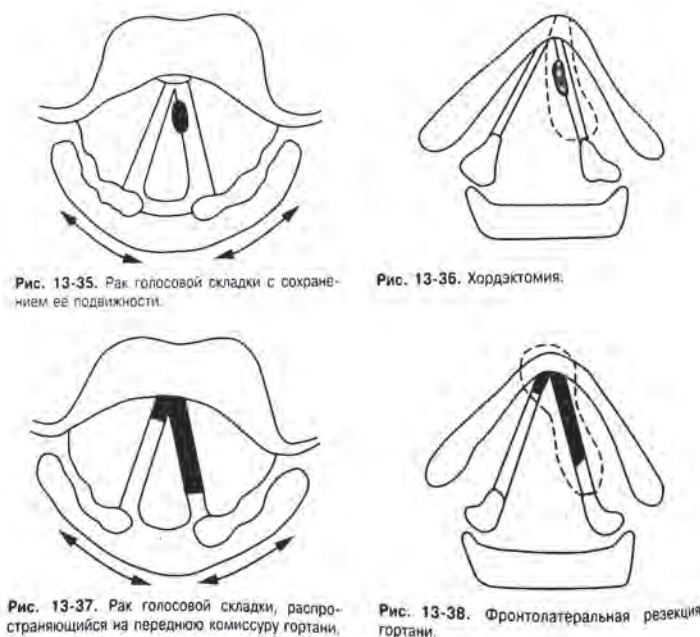


Рисунок 6.10

Схематическое изображение методики вертикальных резекций гортани

делы щитовидного хряща, голосовые складки, передняя комиссура, подскладковый отдел.

Вертикальные резекции выполняются при локализации опухоли в области голосовой и вестибулярных складок, передней комиссуры, подскладковом отделе, гортанном желудочке. К вертикальным резекциям относятся хордэктомия, боковые, фронтальные, фронтолатеральные, расширенные фронтолатеральные резекции (с резекцией перстневидного или черпаловидного хрящей), комбинированные (с резекцией трахеи). При выполнении этих операций удаляются большие фрагменты щитовидного хряща, что приводит к уменьшению переднезаднего размера гортани, нарушению дыхательной, голосовой и, в меньшей степени, защитной функций. При фронтолатеральной резекции удаляется фрагмент пластинки щитовидного хряща, голосовая и вестибулярная складки, гортанный желудочек и подскладковый отдел на стороне поражения, а также передняя комиссура с передними отделами голосовой и вестибулярной складок на здоровой стороне.

Расширенная фронтолатеральная резекция включает в себя резекцию черпаловидного и части перстневидного хрящей, а также фиксиро-

ванного отдела надгортанника. При комбинированном варианте резекции дополнительно удаляются первые кольца трахеи. Важнейшим аспектом этой операции является не только онкологическая адекватность, но и реконструкция оперированной части гортани.

По данным различных авторов, после расширенных резекций гортани не удается реабилитировать 22–55% больных вследствие трудностей при создании достаточного для дыхания просвета гортани, развития хондроперихондрита, роста грануляций, образования рубцовых стенозов. С целью профилактики послеоперационного рубцового стеноза ряд авторов предпочитают формировать просвет органа на Т-образной трубке. Однако, недостатками этого метода является многоэтапность хирургического вмешательства, длительное нарушение функций органа и эстетические аспекты.

С целью одномоментного восстановления просвета гортани и предупреждения рубцового стеноза просвет органа формируют на силиконовом эндопротезе. Протез удаляют через 2–3 недели после операции. Эта методика позволяет восстановить функции органа у 92,8% больных.



Рисунок 6.11 Внешний вид временного эндоларингеального протеза. Патент № 1775888. Ольшанский В. О., Кожанов Л. Г.

Основным методом лечения рецидивов рака гортани считают хирургическое вмешательство. В зависимости от степени распространения опухоли, формы роста, морфологической дифференцировки планируют объем операции (от резекции до ларингэктомии).

Местно-распространенное заболевание определяется как III или IV стадия рака гортани и гортаноглотки. Стандартными вариантами лечения таких опухолей являются либо хирургическое вмешательство в комбинации с адъювантной лучевой терапией, либо самостоятельное первичное лучевое пособие [20].

При местно-распространенном раке гортани T3N0M0 без выхода за пределы органа выполняется ларингэктомия с формированием аппаратного глоточного шва. При распространении опухоли на медиальную стенку грушевидного синуса и ротоглотку выполняется ларингэктомия с резекцией ротогортаноглотки с формированием пищепроводных путей за счет пластики местными тканями с применением ручного шва.

Если распространенность опухоли соответствует T1–2N0, а в некоторых случаях T3N0, редко N+ (не требуется ларингэктомия), рекомендована лучевая терапия, химиолучевая терапия или резекция органа в сочетании с операцией на лимфатических путях шеи. При неблагоприятных прогностических факторах, например,

микроскопически остаточной опухоли в крае резекции, показана реоперация либо адъювантная лучевая терапия [21].

Превентивные операции (при отсутствии пальпируемых и определяемых при УЗИ метастазов) выполняют при T3–T4 стадиях заболевания, глубоком эндофитном росте опухоли с разрушением хрящей гортани, при распространении опухолей на гортаноглотку, щитовидную железу и трахею.

При наличии регионарных метастазов выполняют фасциально-футлярное иссечение лимфатических узлов и клетчатки шеи. При прорастании опухоли во внутреннюю яремную вену или грудино-ключично-сосцевидную мышцу резецируют эти анатомические структуры (операция Крайля). При обнаружении у больного раком гортани единичных метастазов в легких и печени решают вопрос о возможности их удаления.

РЕАБИЛИТАЦИЯ ГОЛОСОВОЙ ФУНКЦИИ ПОСЛЕ ЛАРИНГЭКТОМИИ

Для восстановления голоса пациентов использовали четыре типа методов: внешние устройства, пищеводная речь, трахеоглоточное и трахеопищеводное шунтирование без использования протезного устройства, голосовые протезы.

Первую ларингэктомию выполнил Бильрот А. Т. в 1873 году совместно с К. Гуссенбауэром. На Третьем ежегодном конгрессе немецкого хирургического общества в 1874 году Гуссенбауэр не только описал первую задокументированную успешную ларингэктомию, но и представил внутренний протез. Это устройство было изготовлено из трахеальной, глоточной и фонационной канюли со звукообразующим металлическим язычком.

Использование пищеводной речи после ларингэктомии было впервые описано Struëbing P. U. et al, 1889. Однако эти авторы сообщили, что речь была произведена в области основания языка.

Сегмент, который издает звуки при использовании пищеводной речи, был идентифицирован Seeman и описан в работе в 1926 году. Он

определил сегмент как псевдоглотку и продемонстрировал вибрацию этой области при рентгенологическом исследовании.

Burger H et al, 1925 внес свой вклад в первую научную оценку акустических параметров голоса пищевода и назвал этот вид звучания «речью желудка».

Исследования, проведенные в 1959 году Damste P.H. et al по пищеводной речи, и низкие показатели осложнений, связанных с этим методом, стали причиной того, что пищеводная речь была стандартом реабилитации голоса после ларингэктомии до середины 1980 года.

Однако, пищеводный голос имеет два основных недостатка: во-первых, поступление воздуха в пищевод приводит к частым перерывам в потоке речи, а небольшой резервуар пищеводного воздуха позволяет накапливать максимальный объем всего 70–100 мл и, таким образом произносить всего несколько слов одномоментно; во-вторых, не все пациенты овладевали пищеводной речью. Проведенные исследования показали, что только треть пациентов с ларингэктомией способны овладеть пищеводной речью и использовать ее для удовлетворительного общения, и только 10 % способны говорить четко.

В XX веке разработаны электромеханические приборы-вibrаторы с электрическим приводом, которые заставляют мышцы и слизистую оболочку вибрировать для произнесения звука. При использовании этих аппаратов голос получается монотонным, шумным, с металлическим «роботоподобным» оттенком, и больные часто отказываются от пользования этими устройствами.

Одним из важнейших направлений в реабилитации голосовой функции после ларингэктомии являются методы, основанные на принципе шунтирования, т. е. создания соустья между трахеей и глоткой, трахеей и пищеводом.

Недостатками методик трахеоглоточного шунтирования являются ограничение в онкологическом плане, т. к. эти операции не могут быть выполнены при распространенных опухолях гортани, т. к. сохраняют 1 кольцо трахеи, части гортани и гортаноглотки, которые необходимо удалять, многостадийность хирургического вмешательства, значительные нарушения функ-

ции защиты, нестабильность размеров шунта, невозможность визуального контроля и проведение корректирующей терапии.

Трахеопищеводное шунтирование получило развитие в 2 направлениях: формирование шунта и защитного клапана за счет аутоклеток, создание искусственного приспособления — голосового протеза.

При формировании трахеопищеводного шунта за счет аутоклеток защитный клапан формировался из слизистой оболочки пищевода, слизистой оболочки пищевода и нижней губы, армирование его костно-мышечным фрагментом, с помощью эндоскопической техники и лазера, формирование кожной трубки над трахеостомой и создания соустья на уровне заднебоковой стенке в виде нисходящего колена для предупреждения попадания слюны и пищи.

Авторами разработаны показания и противопоказания к этим операциям в зависимости от распространенности, локализации опухоли, общесоматического состояния больного.

Данные методики обеспечивали восстановления звуковой речи у 69–86,2 %, однако компенсация защитной функции составляет 58,7–71,7 % в зависимости от уровня и методики формирования трахеопищеводного шунта, а у ряда больных отмечено расширение или полная облитерация фистулы, что указывало на необходимость разработки новых хирургических способов.

Новым направлением в восстановлении голосовой функции после ларингэктомии явилось трахеопищеводное шунтирование с эндопротезированием.

Новый протез-утокнос, фиксация которого осуществлялась на липучках, и методику трахеопищеводного шунтирования с эндопротезированием на основе принципа, введенного Mozalewski, впервые разработали американский врач-фониатр E. Blom и хирург M. Singer в 1980.

W. Panje (1981) разработал протез с улучшенной фиксацией его в шунте. Кроме того, были созданы протезы Пандже, Гронингена. Все эти протезы, кроме недостаточной их фиксации в шунте, имели высокое воздушное сопротивление во время фонации (от 9,3 до 21 кПа/литр/сек,

при том, что сопротивление воздушному потоку нормальной гортани при произнесении звуков составляет от 3,5 до 4,3 кПа/литр/сек), что приводило к развитию эмфиземы и повышало вероятность получения неудовлетворительного функционального результата.

Трахеопищеводное шунтирование выполнялось одновременно с удалением гортани или отсрочено. Дальнейшие исследования были направлены на создание голосовых протезов с более низким аэродинамическим сопротивлением.

F. Hilgers et al (1990) разработал самоудерживающий голосовой протез «Provox ТМ» [1] с более низким сопротивлением по сравнению описанными устройствами. Качественная, не требующая больших усилий речь была восстановлена у 91 % человек. Однако, автор отметил у 10 % больных затекание слюны вокруг протеза, что требовало госпитализации и консервативной коррекции, а у 7,5 % наблюдений фистулу пришлось закрыть в связи неконтролируемым затеканием слюны вокруг протеза.

Первый отечественный голосовой протез разработали Л.Г. Кожанов, В.О. Ольшанский (патент № 1683738). Этот протез изготавливали из силиконовой резины в виде монолита с двум фланцами и оригинальной конструкции клапана в виде ласточкиного хвоста. Аэродинамическое сопротивление этого протеза составляло 2,3 кПа/литр/сек, что значительно ниже сопротивления зарубежных аналогов. Первая операция с применением отечественного протеза выполнена в 1989 г.

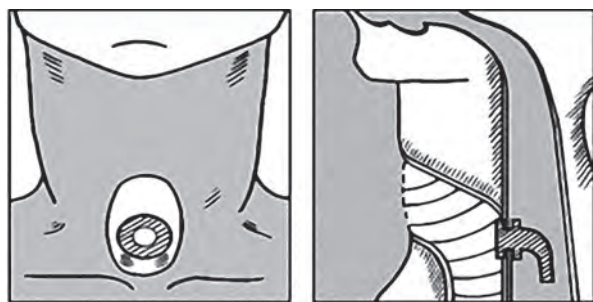


Рисунок 6.12 Схематическое изображение технологии трахеопищеводного шунтирования с установкой голосового протеза

Другой протез был разработан Л.Г. Кожановым с соавторами в 2012 году (патент № 2446774) из силиконовой резины с клапаном в виде язычка. Голосовая функция восстановлена у 93,5 %. В связи с нарушением функции защиты коррекция шунта проведена у 8,4 %, ушивание шунта у 6,5 %. Средний срок эксплуатации протеза 12–18 месяцев.

Проведенный акустический анализ выявил большие преимущества трахеопищеводного голоса (с использованием голосовых протезов) перед пищеводным. С помощью этого метода хорошее качество голоса было достигнуто у 93,3 % пациентов.

Таким образом, после операций по поводу рака гортани необходимо восстановление голосовой функции.

ПРОГНОЗ

На прогноз влияют локализация опухоли, её распространение, форма роста, степень дифференцировки, радиочувствительность. Пятилетняя выживаемость больных раком гортани при T1N0M0 составляет 92,3 %, при T2N0M0 — 80,1 %, при T3N0M0 — 67 %. Результаты лечения после органосохраняющих операций, выполненных по строгим показаниям, были не хуже, чем после ларингэктомии. Наличие метастазов значительно ухудшает прогноз заболевания.

Таким образом, после операций по поводу рака гортани необходимо восстановление как голосовой, так и дыхательной функции.

После полного удаления гортани формируется концевая трахеостома, дыхание через верхние дыхательные пути отсутствует. После этой операции воздух больше не фильтруется носом, не увлажняется, не повышается температура его, что повышает риск развития трахеитов, бронхитов и у ряда пациентов — пневмоний.

В настоящее время с целью уменьшения развития этих осложнений после ларингэктомии разработаны некоторые методы реабилитации дыхания с помощью теплообменника, который накладывают на трахеостому. Теплообменник способствует увлажнению воздуха,

фильтрации крупных частиц, сохраняя влагу и тепло в трахее, снижает выделение мокроты, улучшает качество жизни.

Недостатками этой методики реабилитации дыхания после ларингэктомии являются необходимость смены тепловлагообменника каждые 24 часа (при более длительном использовании отмечается развитие микробной среды), а также высокая цена изделий для ежедневной смены.

ОЦЕНКА КАЧЕСТВА ЖИЗНИ

Исследования качества жизни (КЖ) в аспекте здоровья позволяют оценивать влияние различных заболеваний и проводимого лечения и учитывать основные компоненты физического и психологического состояния, социальной активности, достаточно точно оценивать эффективность проводимого лечения и реабилитацию. Научные работы последних лет продемонстрировали, что методы исследования КЖ широко применяют в клинических исследованиях. Ортопедическая стоматология и челюстно-лицевая хирургия занимаются лечением и реабилитацией больных с приобретенными дефектами лица и челюстей, для которых используется признанный международным профессиональным медицинским сообществом специальный (специализированный) опросник QLQ-H&N35.

Опросник QLQ-H&N35 отражает концепцию индивидуального подхода к оценке КЖ пациентов с онкологическими заболеваниями головы и шеи на различных этапах протетического и челюстно-лицевого хирургического лечения, последующего определения эффективности

и мониторинга состояния больных этой категории.

Специальный (специализированный) опросник QLQ-H&N35 в сочетании с общим опросником QLQ-C30 представляется надежным, валидным и применимым к выборкам больных раком головы и шеи.

Специфический модуль развития QLQ-H&N35 содержит 35 элементов, которые сгущены в 7 многопозиционных и 11 однопозиционных шкал. Результаты опросника приводят к шкалам, которые оцениваются от 0 до 100. Для функциональных шкал 100 баллов означает идеальное качество жизни, тогда как для симптоматических шкал это означает тяжелое бремя пациентов.

В качестве функциональных шкал приняты следующие:

- шкала боли;
- шкала глотания;
- шкала чувств (вкуса, обоняния);
- шкала речи;
- шкала питания;
- шкала социальных контактов;
- шкала сексуальности.

Уровень симптомов и интегрированный уровень КЖ представляют собой обобщенные информационные шкалы. Приложение EORTC QLQ-H&N35 RUS служит для сокращения объема рутинных операций при сборе данных о КЖ у онкобольных с патологией органов головы и шеи, обработке результатов мониторинга и визуализации итогов исследования в цифровой и наглядной графической формах. Программа позволяет применить модуль рака головы и шеи версии 3,0 основного опросника EORTC (QLQ-C30) Европейской организации по исследованию и лечению рака (EORTC) у пациентов с раком головы и шеи.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Клинические рекомендации МЗ РФ «Рак гортани», 2024 год, раздел 1.1 Определение заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний), с. 6.
2. Злокачественные новообразования в России в 2023 году (заболеваемость и смертность)/под ред. А. Д. Каприна, В. В. Старинского, А. О. Шахзадовой, Москва 2024, с. 9.
3. Злокачественные новообразования в России в 2023 году (заболеваемость и смертность)/под ред. А. Д. Каприна, В. В. Старинского, А. О. Шахзадовой, Москва 2024, с. 10.

4. Каприн А.Д., Старинский В.В., Шахзадова А.О. Состояние онкологической помощи населению России в 2022 году. М.: МНИОИ им П.А. Герцена — филиал ФГБОУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России; 2023
5. Рак гортани. Клинические рекомендации МЗ РФ, 2024.
6. Пачес А.И. Опухоли головы и шеи. Клиническое руководство. 5-е изд. — М., 2013.
7. Кожанов А.Л., Кожанов Л.Г., Кравцов С.А., Сдвижков А.М. «Современные аспекты органосохраняющей хирургии рака гортани» Вестник оториноларингологии 2022. № 2 с 44–50.
8. Вернер Дж. А. Эндоларингеальные хирургические вмешательства. 2005 С. 25–34. [Verner J.A. Endolaryngeal surgical interventions. 2005 Pp. 25–34. (In Russ.)].
9. Chiesa-Estomba CM, González-García JA, Larruscain E, Calvo-Henríquez C, Mayo-Yáñez M, Sistiaga-Suarez JA. CO2 Transoral Laser Microsurgery in Benign, Premalignant and Malignant (Tis, T1, T2) Lesion of the Glottis. A Literature Review. Medicines (Basel). 2019 Jul 22;6 (3):77. doi: 10.3390/medicines6030077. PMID: 31336581; PMCID: PMC6789531.
10. Кожанов Л.Г., Сдвижков А.М., Сорокин В.Н., Романова Е.С., Мулярец М.В. Экономные операции при раке гортани // Вестник оториноларингологии. — 2008. — № 2. — С. 50–52.
11. Битюцкий П.Г. Функционально-щадящие операции при комбинированном лечении рака гортани: Автореф. дис... Д-ра мед. наук. — М., 1990.
12. Кожанов Л.Г. Хирургические аспекты лечения и реабилитации больных распространенным раком гортани с применением эндопротезов: Дис... Д-ра мед. наук. — М., 1996.
13. Антонив В.Ф., Васильев Т.Я. Формирование пищевого голоса и трахеостома // Российская онкология. — 2002. — № 1. — С. 66.
14. Пальчун, В.Т. Оториноларингология: национальное руководство/под ред. В.Т. Пальчуна. — 2-е изд., перераб. и доп. — Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2022. — (Серия «Национальные руководства»). — 1024 с. (Серия «Национальные руководства») — ISBN 978-5-9704-6669-8.
15. Кушхов О.А.-К. Клиническое значение мультиспиральной рентгеновской компьютерной томографии в выборе метода лечения и объема хирургического вмешательства при раке гортани: Дис... канд. мед. наук. — Москва, 2012.
16. Мулярец М.В., Кожанов Л.Г., Трофимова М.В. Современные аспекты ультразвуковой диагностики рака гортани. XII Московская асамблея «Здоровье столицы». — М., 2014. — 149 с.
17. Клинические рекомендации МЗ РФ «Рак гортани», 2024 год, раздел 1.4 Особенности кодирования заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний) по Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем.
18. B. Keam, J.-P. Machiels, H. R. Kim, L. Licitra, W. Golusinski, V. Gregoire, Y. G. Lee, C. Belka, Y. Guo, S. J. Rajappa, M. Tahara, M. Azrif, M. K. Ang, M.-H. Yang, C.-H. Wang, Q. S. Ng, W. I. Wan Zamaniah, N. Kiyota, S. Babu, K. Yang, G. Curigliano, S. Peters, T. W. Kim, T. Yoshino, G. Pentheroudakis. Pan-Asian adaptation of the EHNS-ESMO-ESTRO Clinical Practice Guidelines for the diagnosis, treatment and follow-up of patients with squamous cell carcinoma of the head and neck. ESMO Open. 2021. Volume 6. Issue 6. 1–12. <https://doi.org/10.1016/j.esmoop.2021.100309>.
19. Chiesa-Estomba CM, González-García JA, Larruscain E, CalvoHenríquez C, Mayo-Yáñez M, Sistiaga-Suarez JA. CO2 Transoral Laser Microsurgery in Benign, Premalignant and Malignant (Tis, T1, T2) Lesion of the Glottis. A Literature Review. Medicines. 2019;6 (3):77. <https://doi.org/10.3390/medicines6030077>.
20. Kayhan FT, Koc AK, Erdim I. Oncological outcomes of early glottic carcinoma treated with transoral robotic surgery. Auris Nasus Larynx. 2019;46 (2):285–293.
21. Новожилова Е.Н., Федотов А.П., Чумаков И.Ф., Хотеев А.Ж., Нефедова О.В. Опыт использования роботизированного СО-лазера Lumenis в эндоскопической хирургии гортани. Опухоли головы и шеи. 2014; 2:14–18.
22. Мудунов А.М., Болотин М.В. Эндоларингеальные лазерные резекции гортани. Опухоли головы и шеи. 2016;6 (3):34–37.
23. Batra A, Goyal A, Goyal M, Goel S. Oncological Outcomes Following Transoral CO2 Laser Microsurgery for T1 Glottic Cancer. Indian Journal of Otolaryngology and Head and Neck Surgery. 2019;71 (suppl 1):542–547. <https://doi.org/10.1007/s12070-018-1394-4>.

24. 22. Greulich MT, Parker NP, Lee P, Merati AL, Misono S. Voice outcomes following radiation versus laser microsurgery for T1 glottic carcinoma: Systematic review and meta-analysis. *Otolaryngology — Head and Neck Surgery*. 2015;152 (5):811–819. <https://doi.org/10.1177%2F0194599815577103>.
25. 23. O'Hara J, Markey A, Homer JJ. Transoral laser surgery versus radiotherapy for tumour stage 1a or 1b glottic squamous cell carcinoma: Systematic review of local control outcomes. *The Journal of Laryngology and Otology*. 2013;127 (8):732–738. <https://doi.org/10.1017/S0022215113001400>.
26. Forner D, Rigby MH, Hart RD, Trites JR, Taylor SM. Oncological and functional outcomes following transoral laser microsurgery in patients with T2a vs T2b glottic squamous cell carcinoma. *Journal of Otolaryngology — Head and Neck Surgery*. 2019;48 (1):27. <https://doi.org/10.1186/s40463-019-0346-7>.
27. Allegra E, Bianco MR, Mignogna C, Drago GD, Modica DM, Puzzo L. Early Glottic Cancer Treated by Transoral Laser Surgery Using Toluidine Blue for the Definition of the Surgical Margins: A Pilot Study. *Medicina*. 2020;56 (7):334. <https://doi.org/10.3390/medicina56070334>.
28. Поляков А. П., Сугаипов А. Л., Алексеев Б. Я., Соколов В. В., Соколов В. Д. Эндоларингеальная резекция гортани при ранних стадиях рака гортани с предоперационной фотодинамической диагностикой. *Онкология. Журнал им. П. А. Герцена*. 2017;6 (5):81–86.
29. Chien PJ, Hung LT, Wang LW, Yang MH, Chu PY. Oncologic results and quality of life in patients with T3 glottic cancer after transoral laser microsurgery. *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology*. 2021;278 (8):2983–2992. <https://doi.org/10.1007/s00405-020-06445-2>.
30. Weinstein G. S., O'malley B. W., Snyder W., Sherman E., Quon H. Transoral Robotic Surgery Radical Tonsillectomy. *Arch. Otolaryngol. Head Neck Surg*. 2007;133:1220–1226. doi: 10.1001/archotol.133.12.1220.
31. Farooq S., Khandavilli S., Dretzke J., Moore D., Nankivell P. C., Sharma N., de Almeida J. R., Winter S., Simon C., Paleri V., et al. Transoral tongue base mucosectomy for the identification of the primary site in the work-up of cancers of unknown origin: Systematic review and meta-analysis. *Oral Oncol*. 2019;91:97–106. doi: 10.1016/j.oraloncology.2019.02.018.
32. Vergez S., Cheval M., Chabrilac E. Transoral robotic removal of submandibular sialolith combined with sialendoscopic assistance. *Eur. Ann. Otorhinolaryngol. Head Neck Dis*. 2021;138:65–66. doi: 10.1016/j.anorl.2020.11.016.
33. Quon H., O'Malley B. W., Weinstein G. S. Transoral Robotic Surgery (TORS) for the Head and Neck: Current and Future Indications. *Int. J. Head Neck Surg*. 2010;1:133–140. doi: 10.5005/jp-journals-10001-1027.
34. Niewinski P., Golusiński W. Current indications and patient selection for transoral robotic surgery in head and neck cancer: A brief review. *Wspolczesna Onkol*. 2022;26:91–96. doi: 10.5114/wo.2022.118240.
35. Kwan B. Y., Khan N. M., De Almeida J. R., Goldstein D., Paleri V., Forghani R., Yu E. Transoral robotic surgery for head and neck malignancies: Imaging features in presurgical workup. *Head Neck*. 2019; 41:4018–4025. DOI: 10.1002/hed.25887.
36. J.-P. Machiels, C. René Leemans, W. Golusinski, C. Grau, L. Licitra, V. Gregoire, on behalf of the EHNS Executive Board, ESMO Guidelines Committee and ESTRO Executive Board. Squamous cell carcinoma of the oral cavity, larynx, oropharynx and hypopharynx: EHNS-ESMO-ESTRO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology*. 2020. Volume 31 — Issue 11–1462–75. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2020.07.011>.
37. Кожанов А. Л., Кожанов Л. Г., Кравцов С. А., Сдвижков А. М. Современные аспекты органосохраняющей хирургии рака гортани. *Вестник оториноларингологии*. 2022. Т. 87, № 2. С. 44–50. — DOI 10.17116/otorino20228702144.
38. Антоние В. Ф., Васылев т. я. Формирование пищевого голоса и трахеостомы // *Российская онкология*. — 2002. — № 1. — С. 66.
39. Битюцкий П. Г. Функционально-адаптирующие операции при комбинированном лечении рака гортани: Автореф. дис... Д-ра мед. наук. — М., 1990.
40. Каприн А. Д., Старинский В. В., Шахзадова А. О. Состояние онкологической помощи населению России в 2019 году. М.: МНИОИ им П. А. Герцена — филиал ФГБОУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России; 2020.
41. Кожанов А. Л., Кожанов Л. Г., Кравцов С. А., Сдвижков А. М. «Современные аспекты органосохраняющей хирургии рака гортани» *Вестник оториноларингологии* 2022. № 2 с 44–50.
42. Кожанов Л. Г., Сдвижков А. М., Сорокин В. Н., Романова Е. С., Мулярец М. В. Экономные операции при раке гортани // *Вестник оториноларингологии*. — 2008. — № 2. — С. 50–52.
43. Кожанов Л. Г. Хирургические аспекты лечения и реабилитации больных распространенным раком гортани с применением эндопротезов: Дис... Д-ра мед. наук. — М., 1996.

-
44. Кушхов О.А.-К. Клиническое значение мультиспиральной рентгеновской компьютерной томографии в выборе метода лечения и объёма хирургического вмешательства при раке гортани: Дис... канд. мед. наук. — Москва, 2012.
45. Мулярец М.В., Кожанов Л.Г., Трофимова М.В. Современные аспекты ультразвуковой диагностики рака гортани. XII Московская асамблея «Здоровье столицы». — М., 2014. — 149 с.
46. Пачес А.И. Опухоли головы и шеи. Клиническое руководство. 5-е изд. — М., 2013.
47. Hilgers F. J, Schouwenburg P. F. A new low-resistance, self-retaining prosthesis (Provox) for voice rehabilitation after total laryngectomy. *Laryngoscope*. 1990 Nov;100 (11):1202–7. doi: 10.1288/00005537-199011000-00014. PMID: 2233085.

Глава 7. **Роль индукционной химиотерапии с последующей лучевой терапией в лечении местно-распространенных карцином ротоглотки, гортаноглотки и гортани**

Стативко О. А., Покатаев И. А.

ЭВОЛЮЦИЯ РАЗВИТИЯ ИНДУКЦИОННОЙ ХИМИОТЕРАПИИ ПРИ НЕРЕЗЕКТАБЕЛЬНОМ ОПУХОЛЕВОМ ПРОЦЕССЕ

Опухоли головы шеи — это гетерогенная группа заболеваний, которая, несмотря на внешнюю локализацию, до сих пор часто диагностируется на распространенной стадии. В России рак ротоглотки в 52,4% случаев выявляется на IV стадии, опухоли полости рта у 66,0% пациентов устанавливаются на III–IV стадии [1]. Анатомические особенности быстро приводят к значительной местной распространенности и появлению симптомов опухолевого процесса. Невозможность выполнения хирургического лечения и относительно низкая чувствительность плоскоклеточного рака головы и шеи к консервативной терапии приводят к высоким показателям одногодичной летальности — 35% [1].

Длительное время только хирургическое лечение могло дать надежду на увеличение продолжительности жизни пациента с плоскоклеточным раком головы и шеи. И сейчас этот этап является основным и определяет прогноз, ведь накоплено достаточно данных, подтверждающих, что выживаемость пациентов с нерезектабельным опухолевым процессом остается неудовлетворительной.

Исторически место химиотерапии в алгоритме лечения плоскоклеточного рака головы и шеи было далеко не первостепенным. Но за последние десятилетия наблюдается эволюция применения данного метода с определением его оптимального объема и времени назначения.

В 70-е годы самостоятельная лучевая терапия у пациентов с плоскоклеточным раком головы и шеи показала некоторый эффект, но он был недолгосрочным, а заимствованная из лечения метастатической стадии заболевания

опция монотерапии метотрексатом позволяла достичь объективного эффекта у 50% пациентов, но длительность его редко превышала 3 месяца [2].

Низкая эффективность применяемых отдельно методов привела к пониманию необходимости комбинации лекарственной и лучевой терапии. Однако, добавление того же метотрексата к лучевой терапии в рамках рандомизированного исследования не позволило добиться улучшения локального контроля и общей выживаемости [3].

Впервые концепцию неоадьювантного лечения плоскоклеточного рака головы и шеи продемонстрировали Frank Gollin и Robert Johnson, которые выполняли длительную внутриартериальную инфузию 5-фторурацила перед лучевой терапией, а контрольная группа получала только стандарт того времени — лучевую терапию. У 53% пациентов из группы неоадьювантного фторурацила отмечено уменьшение размеров опухоли на более чем 50%. Однако одногодичная выживаемость в группе индукции составила всего 54%, тогда как в группе только лучевой терапии — 69%, что сделало исследование негативным. Примечательно, что в группе фторурацила только у 14,8% впоследствии зарегистрированы отдаленные метастазы, тогда как в группе только лучевой терапии — у 25,9% [4].

В это же время появляются первые работы, доказавшие наличие влияния препаратов платины на деление клеток [5]. Исследования нового препарата цисплатина при распространенном и рецидивирующем плоскоклеточном раке головы и шеи показали противоопухолевую активность у трети пациентов [6]. В ряде исследований цисплатина в монорежиме частота ответов варьировала от 14% до 41% и была выше у пациентов, ранее не получавших лечения [7]. В 1978 году препарат был одобрен FDA, и началась эра исследований комбинаций

с включением препаратов платины. Стратегии комбинирования цисплатина с блеомицином и метотрексатом не получили дальнейшего развития в том числе ввиду токсичности, тогда как проведенное исследование комбинации цисплатина с 5-фторурацилом показало примечательные результаты: у исходно неоперабельных пациентов достигнута высокая частота объективного ответа — 88,5%. Такой глубокий ответ позволил перевести опухоль в резектабельное состояние у 6 пациентов, еще 6 человек были прооперированы после проведения индукционной и лучевой терапии. Был сделан вывод о высокой эффективности схемы и приемлемом спектре токсичности, а дозовый режим (цисплатин 100 мг/м² и 96-часовая инфузия 5-фторурацила 1000 мг/м²/сут) и по сей день лежит в основе современных схем лекарственного лечения [8]. Способом эскалации терапии в то время послужило увеличение времени инфузии 5-фторурацила. Проведение 3 циклов с сохранением дозы цисплатина 100 мг/м² и 120-часовой инфузией фторурацила увеличило частоту объективных ответов до 94% [9]. Окончательное подтверждение эффективности этого режима, известного как PF, получено в многоцентровом исследовании, проведенном группой RTOG (частота объективных ответов 86%, полных ответов — 38%) [10].

Конечно, высокая частота ответов при распространенном опухолевом процессе была значимым достижением химиотерапии, но, так как все эти исследования не являлись многоцентровыми рандомизированными исследованиями III фазы, сделать вывод о вкладе химиотерапии в увеличение общей выживаемости пациентов было еще нельзя.

Анализ 5 исследований монотерапии метотрексатом в качестве индукции перед локальными методами лечения не выявил преимущества относительно общей выживаемости в 4 из них. Единственным позитивным оказалось исследование с внутриартериальным введением метотрексата, и то за счет преимущества у пациентов с карциномами полости рта [11].

С накоплением опыта применения индукционной химиотерапии стало очевидным, что ранее не получавшие лечения пациенты с местно-распространенным опухолевым процессом

с удовлетворительным ответом на химиотерапию впоследствии так же хорошо отвечают на лучевую терапию [12]. Выдвинута гипотеза о предиктивной роли ответа на химиотерапию, что легло в основу разработки органосохраняющих алгоритмов лечения.

Полученные ранее данные о скромном вкладе непосредственно химиотерапии в увеличение общей выживаемости [11] пациентов с плоскоклеточными карциномами головы и шеи привели к изменению концепции в 90-е годы [13]. Фокус новых исследований был смещен в сторону изучения режимов одномоментной химиолучевой терапии. В исследовании RTOG 81-17 изучали эффективность химиолучевой терапии с цисплатином в дозе 100 мг/м² каждые 3 недели на фоне стандартной лучевой терапии у пациентов с распространенным плоскоклеточным раком головы и шеи [14]. В группе химиолучевой терапии частота полного ответа составила 71% с наибольшим количеством полных ответов (89%) у пациентов с раком носоглотки. При оценке эффективности через 4 года после завершения лечения частота локорегионального контроля составляла 43%, а 4-годичная общая выживаемость — 34%. Зафиксировано 3 случая (2,4%) тяжелой нефротоксичности, включая один летальный исход.

Дальнейшее изучение химиолучевой терапии у пациентов с резектабельным плоскоклеточным раком головы и шеи III–IV стадий проводилось в рамках рандомизированного исследования III фазы и сравнивало только лучевую терапию с химиолучевой терапией (радиомодификация цисплатином 20 мг/м²/сут и 5-фторурацил 1000 мг/м²/сут в течение 4 суток в 1 и 22 дни лучевой терапии) [15]. При медиане наблюдения в 36 месяцев 3-летняя безрецидивная выживаемость составляла 52% в группе только лучевой и 67% в группе химиолучевой терапии ($p = 0,03$). Частота развития отдаленных метастазов также была ниже в группе химиолучевой терапии (10% vs 21% в группе лучевой терапии). Несмотря на то, что не удалось достигнуть преимущества в общей выживаемости, выживаемость пациентов, получивших органосохраняющее лечение, составила 35% в группе лучевой терапии и 57% в группе химиолучевой терапии ($p = 0,02$). Эти различия были статисти-

чески значимыми у пациентов с раком гортани и гортаноглотки, но не с карциномами ротоглотки. Летальных исходов, связанных с токсичностью на фоне химиолучевой терапии, в этом исследовании не было.

Для определения оптимального времени применения химиотерапии до, после или во время лучевой терапии или операции, был проведен мета-анализ роли химиотерапии при раке головы и шеи (MACH-NC) [16]. Выделено 63 исследования, включавших примерно 11 000 пациентов с карциномами полости рта, ротоглотки, гортани и гортаноглотки. Мета-анализ продемонстрировал абсолютный выигрыш в общей выживаемости в 4% на отметке 5 лет при добавлении в комплекс лечения химиотерапии (ОР 0,9; 95% ДИ, 0,85–0,94, $p < 0,0001$). В рамках данной работы проведена оценка роли органосохраняющего подхода, то есть применения лучевой и химиотерапии у пациентов с карциномами гортани и гортаноглотки с целью сохранения гортани. Поданализ по локализации первичной опухоли обнаружил негативное влияние такого подхода при раке гортани, но не при раке гортаноглотки. Анализ эффективности индукционной химиотерапии продемонстрировал улучшение показателей выживаемости именно при использовании режима PF, но общий вывод по результату мета-анализа был в пользу самостоятельной химиолучевой терапии.

Опубликованные позднее обновленные данные этого мета-анализа подтвердили преимущество одномоментной химиолучевой терапии с 5-летним абсолютным выигрышем в 8,9%, 8,1%, 5,4% и 4% для карцином полости рта, ротоглотки, гортани и гортаноглотки соответственно [17]. Эти данные легли в основу установления самостоятельной химиолучевой терапии с цисплатином как стандарта лечения как пациентов с резектабельным (в качестве адъювантной терапии при наличии факторов высокого риска прогрессирования после операции), так и с нерезектабельным местно-распространенным процессом.

Полученные свидетельства о недостаточном влиянии индукции на общую выживаемость снизили веру исследователей в этот метод. Интерес к индукционной химиотерапии вернулся в 2000-е с появлением таксанов, показав-

шим эффективность в виде объективного ответа от 20 до 40% в лечении рака головы и шеи [18]. Практически одновременно были проведены два исследования, изменивших подходы к лечению пациентов. Американское рандомизированное исследование III фазы TAX 324 включало пациентов с нематастатическим нерезектабельным раком полости рта, гортани, ротоглотки и гортаноглотки III–IV стадии или претендентов на органосохраняющий подход [19]. Не включались пациенты с потерей более 20% массы тела до начала терапии. Пациенты получали три цикла индукционной терапии по схеме PF (цисплатин 100 мг/м² в 1 день и 24-часовая инфузия 5-фторурацила 1000 мг/м²/сутки в течение 5 дней) или по схеме TPF (доцетаксел 75 мг/м² + цисплатин 100 мг/м² + 24-часовая инфузия 5-фторурацила 1000 мг/м²/сут в течение 4 дней). После завершения индукционной химиотерапии всем пациентам планировалась химиолучевая терапия с радиомодификацией карбоплатином AUC 1.5. Хирургическое лечение предполагалось через 6–12 недель после завершения двух этапов терапии пациентам с исходной стадией N2–3, неполным ответом на индукционную химиотерапию и наличием остаточной опухоли. Первичной конечной точкой была общая выживаемость. При медиане наблюдения 42 месяца в группе TPF медиана выживаемости без прогрессирования составила 36 месяцев по сравнению с 13 месяцами в группе PF (ОР 0,71, 95% ДИ 0,56–0,90, $p = 0,004$). Также при интенсификации режима значительно улучшилась общая выживаемость с медианой 71 месяц в группе TPF и 30 месяцами в группе PF (ОР 0,70, 95% ДИ 0,54–0,90, $p = 0,006$). При этом по спектру токсичности группа TPF выделялась большей частотой гематологической токсичности 3–4 степени (83% vs 56%, $p < 0,001$) и фебрильной нейтропении (12% vs 7%, $p = 0,04$) при отсутствии значимых различий негематологической токсичности. Получены важные данные об увеличении общей выживаемости пациентов, и сделан вывод о преимуществе трехкомпонентной схемы индукционной терапии по сравнению с двухкомпонентной.

Параллельно проходило и европейское рандомизированное исследование III фазы TAX 323 [20]. Критериям включения соответ-

ствовали пациенты с нерезектабельным плоскоклеточным раком III–IV стадии с наличием измеряемого очага и в удовлетворительном общем состоянии. Не включались пациенты с опухолями носоглотки и параназальных синусов. Предусматривалась стратификация по локализации первичной опухоли. Режим TPF отличался от американского варианта и состоял из доцетаксела в дозе 75 мг/м² + цисплатина в более низкой дозе 75 мг/м² + фторурацил 750 мг/м²/сут в виде длительных инфузий в 1–5 дни цикла. Группа сравнения получала цисплатин 100 мг/м² + длительные инфузии фторурацила 1000 мг/м²/сут с 1 по 5 дни цикла. Назначалось до 4 циклов индукционной химиотерапии. При отсутствии прогрессирования заболевания назначалась лучевая терапия в срок от 4 до 7 недель после индукции. Решение вопроса о возможности проведения шейной лимфодиссекции рассматривалось у всех пациентов после индукционного этапа или после завершения лучевой терапии. Первичной конечной точкой была выживаемость без прогрессирования, вторичными точками являлись общая выживаемость, наилучший ответ после индукционной химиотерапии и после завер-

шения лучевой терапии, токсичность и другие. В исследование включено 358 пациентов, группы были сбалансированы по всем исходным характеристикам. Большинство пациентов (75,7% в группе TPF и 65,7% в группе PF) завершили химиотерапию в объеме, предусмотренном протоколом. Основными причинами досрочного завершения этапа индукционной химиотерапии являлись прогрессирование заболевания (у 7,9% пациентов в группе TPF и у 7,2% в группе PF), нежелательные явления (6,2% vs 11,6% в группах TPF и PF соответственно) и смерть (3,4% в группе TPF и 6,6% в группе PF). Одинаковое количество пациентов в обеих группах по разным причинам не смогли получить запланированный курс лучевой терапии. Медиана наблюдения составила 32,5 месяца. Исследование было положительным по первичной конечной точке — медиана выживаемости без прогрессирования была выше в группе TPF — 11,0 месяцев в сравнении с 8,2 месяца в группе PF (ОР 0,72, 95% ДИ 0,57–0,91, $p = 0,007$). Было получено статистически значимое улучшение общей выживаемости в группе TPF по сравнению со стандартным режимом PF (медиана общей выживаемости 18,8 месяца vs 14,5 месяца, соот-

Таблица 7.1

Сравнение основных характеристик пациентов и результатов лечения в исследованиях TAX 323 и TAX 324

	TAX 323	TAX 324
Стадии	III, IV	III, IV
Нерезектабельные опухоли, %	100%	67%
Режим индукции	TPF: доцетаксел 75 мг/м ² в Д1 цисплатин 75 мг/м ² в Д1 5-ФУ 750 мг/м ² /сут Д1–5 PF: Цисплатин 100 мг/м ² в Д1 5ФУ 1000 мг/м ² /сут Д1–5	TPF: доцетаксел 75 мг/м ² в Д1 цисплатин 100 мг/м ² в Д1 5-ФУ 1000 мг/м ² /сут Д1–4 PF: Цисплатин 100 мг/м ² в Д1 5ФУ 1000 мг/м ² /сут Д1–5
Режим химиолучевой терапии	Старт ХЛТ в течение 4–7 недель после индукции	Старт ХЛТ в течение 3–8 недель после индукции
ВБП в группе TPF, мес	11,0	36,0
ВБП в группе PF, мес	8,2	13,0
ОВ в группе TPF, мес	18,8	71,0
ОВ в группе PF, мес	14,5	30,0

ветственно, ОР 0,73, 95 % ДИ 0,56–0,94, $p = 0,02$). Добавление доцетаксела позволило увеличить частоту объективного ответа непосредственно индукционной химиотерапии до 68 % по сравнению с 54 % при режиме PF ($p = 0,006$). Из нежелательных явлений преобладала гематологическая токсичность 3–4 степени у 76,9 % в группе TPF и у 52,5 % в группе PF, однако частота фебрильной нейтропении в данном исследовании составляла всего 5,2 % и 2,8 % в группах TPF и PF соответственно. Вероятно, предусмотренное назначение первичной антибактериальной профилактики во время курсов химиотерапии позволило добиться снижения частоты фебрильной нейтропении при непрямом сравнении с данными исследования TAX 324. Нельзя не обратить внимания на различия в абсолютных цифрах медиан выживаемости пациентов в протоколах TAX 323 и 324. В исследовании TAX 324 около 30 % пациентов в каждой группе имели резектабельные опухоли и были кандидатами для органосохраняющего лечения, что может свидетельствовать о несколько лучшем прогнозе по сравнению с пациентами с нерезектабельным процессом (табл. 7.1).

Проведенный мета-анализ 5 рандомизированных исследований режима TPF с включением 1772 пациентов подтвердил снижение риска смерти на 21 % (95 % ДИ, 0,70–0,89, $p < 0,001$) в пользу интенсификации схемы [21]. Таким образом, клинические рекомендации установили новый стандарт индукционной химиотерапии — трехкомпонентный режим TPF, в убедительном превосходстве которого над режимом PF действительно не возникало сомнений.

Однако проведенные исследования и мета-анализ не ответили на волнующий клиницистов вопрос: какую стратегию выбрать при

лечении пациентов с нерезектабельным процессом — одномоментную химиолучевую терапию или индукционную химиотерапию с последующей лучевой терапией, как в исследованиях серии TAX?

Первое исследование, спланированное для поиска ответа на этот вопрос, было инициировано в 2002 году [22]. Оно предполагало гипотезу о преимуществе назначения индукционной химиотерапии над химиолучевой терапией у пациентов с нерезектабельными опухолями полости рта, ротоглотки, гортани и гортаноглотки. Включались пациенты в удовлетворительном общем состоянии с ECOG статусом не более 1, без нарушения функций костного мозга, анемией не более 1 степени и клиренсом креатинина (по формуле Кокрофта–Голта) не менее 60 мл/мин. Рандомизация проходила в 3 группы: трёх циклов TPF + химиолучевой терапии, трёх циклов PF + химиолучевой терапии и стандартной одномоментной химиолучевой терапии с цисплатином 100 мг/м². Первичными конечными точками были выживаемость без прогрессирования и время до отмены лечения. При оценке эффективности лечения в общей популяции включенных пациентов различий в безрецидивной и общей выживаемости, а также во времени до отмены лечения не получено во всех трех рукавах, что не подтверждает исходную гипотезу о превосходстве индукционной химиотерапии с последующей лучевой терапией над самостоятельной химиолучевой терапией. Однако снова не все так однозначно в вопросах роли индукционной химиотерапии. При выделении популяции *per protocol*, которая составила 73 % от ИТТ популяции в группе TPF, 79 % в группе PF и 92 % в группе химиолучевой терапии, оказалось очевидным улучшение показателей эф-

Таблица. 7.2

Эффективность лечения в популяции *per protocol*

	ТПФ-ХЛТ	PF-ХЛТ	ХЛТ
Медиана времени без прогрессирования, мес. (ОР и значение p относительно ХЛТ)	20.4 (0.719, $p = 0.386$)	18.1 (0.774, $p = 0.0964$)	13.3
Медиана времени до отмены лечения, мес. (значение p относительно ХЛТ)	14.0 (0.700, $p = 0.205$)	12.4 (0.743, $p = 0.463$)	8.6
Медиана общей выживаемости, мес.	35.6	37.1	29.4

фективности, в том числе общей выживаемости, для двух групп пациентов, получавших индукционную терапию (табл. 7.2).

Исследование R. Haddad и соавт. так же не показало различий между группами ХЛТ и ХЛТ с индукцией (3-летняя общая выживаемость составила 78 % и 73 % соответственно, ОР 1,09, 95 % ДИ 0,59–2,03, $p = 0,77$), однако ввиду медленного набора исследование было завершено досрочно [23].

Итальянская группа исследователей провела сложное четырехрукавное исследование, рандомизировав пациентов на группы только химиолучевой терапии (рукав с радиомодификацией в виде режима PF и рукав с радиомодификацией цетуксимабом) и индукционной терапии по схеме TPF с последующими двумя вариантами химиолучевой терапии (так же рукав с платиной и с цетуксимабом) [24]. Так как основной гипотезой было превосходство добавления индукции в программу лечения пациентов III–IV стадии плоскоклеточного рака головы и шеи, первичной конечной точкой являлась общая выживаемость в группе с применением индукционной химиотерапии против группы только химиолучевой терапии. При высоком уровне комплаенса в обеих группах, впервые удалось показать преимущество в общей выживаемости в группах с применением индукционной химиотерапии. Медиана общей выживаемости составила 54,7 месяца в группе с индукцией по сравнению с 31,7 месяца в группе химиолучевой терапии, трехлетняя общая выживаемость составила 57,5 % и 46,5 % соответственно ($p = 0,03$).

НЕРЕШЕННЫЕ ПРОБЛЕМЫ СТАНДАРТНОГО ЛЕЧЕНИЯ И ПУТИ ИХ РЕШЕНИЯ

Множественные попытки анализировать данные этих рандомизированных исследований сводятся к выводу о неоднозначной роли индукционной химиотерапии в лечении местно-распространенного рака головы и шеи, возможности ее применения у отобранных пациентов или при стратегии органосохраняющего лечения [25]. При этом важно помнить, что, учи-

тывая относительно нечастую распространенность этого онкологического заболевания, даже в рамках проведения рандомизированных исследований одной из частых причин их досрочного завершения был долгий и недостаточный набор пациентов, а значит полноценные выводы из этих протоколов не могут быть сделаны. Многоэтапные дизайны исследований с применением различных режимов индукции и радиомодификации так же затрудняют интерпретацию данных. При этом популяция пациентов из реальной клинической практики значительно отличается от той отобранной группы, включаемой в большинство исследований. В доступной литературе крайне мало как описательных, так и сравнительных данных исследований реальной клинической практики. В одной из подобных ретроспективных работ, выполненной в Корее, показано, что 3-недельный режим цисплатина во время ХЛТ применяется только у 28 % пациентов, а при выборе стратегии с индукционной химиотерапией (36 % от общей популяции исследования) зарегистрированный режим TPF получали только 27 % больных [26].

Противоречивость имеющихся данных легла в основу необходимости анализа собственного опыта. Мы провели ретроспективный анализ данных реальной клинической практики об эффективности индукционной полихимиотерапии (ИПХТ) по схеме DCF перед лучевой терапией по сравнению с самостоятельной химиолучевой терапией у пациентов с III–IVa стадиями плоскоклеточного рака ротоглотки, гортани, гортаноглотки [27].

В исследование включено 176 пациентов (84 — в группе ХЛТ, 92 — в группе ИПХТ), получавших лечение с 2022 по 2023 год. При этом так же, как у корейских коллег, частота назначения цисплатина в дозе 100 мг/м² при одномоментной ХЛТ составила 30,9 %.

Первый анализ проведен при медиане длительности наблюдения 8,7 месяца. На этой отметке медиана времени без прогрессирования в группе ХЛТ составила 7,6 месяца против 9,4 месяца в группе ИПХТ (ОР 0,67, 95 % ДИ 0,43–1,04, $p = 0,07$). Шестимесячная общая выживаемость составила 65,7 % и 92,8 % для группы ХЛТ и DCF соответственно ($p < 0,01$). После уравнивания групп методом псевдорандомизации по

основным факторам прогноза подтверждено преимущество ИПХТ + ХЛТ над ХЛТ — шестимесячная общая выживаемость в группах ХЛТ и DCF составила 66,8 % и 97,7 % соответственно (ОР = 0,28, 95 % ДИ 0,13–0,62, $p < 0,01$). Подгрупповой анализ данных нашего исследования показал, что наибольший выигрыш от назначения индукционной химиотерапии получили пациенты с большей распространенностью опухолевого процесса, а именно пациенты со стадией Т3–4 и /или N2–3. При этом локализация первичной опухоли — в ротоглотке, гортани или гортаноглотке — не влияла на прогноз. Возможным объяснением более выраженной пользы от индукционной химиотерапии при наиболее распространенных процессах является неспособность пациентов перенести полноценную одновременную химиолучевую терапию ввиду возникающих осложнений — распада опухоли, алиментарных и других осложнений опухолевого процесса. Так, в группе химиолучевой терапии 19 из 84 пациентов (22,6 %) по разным причинам не получили весь объем запланированной лучевой терапии, тогда как после завершения индукционной химиотерапии не завершили ХЛТ только 5 (5,4 %) пациентов, что, вероятно, и является причиной крайне низких показателей беспрогрессивной и общей выживаемости в группе ХЛТ. Действительно, непосредственно индукционная химиотерапия в нашем исследовании позволила добиться объективного эффекта в 71 % случаев, что создало более благоприятные условия для последующей лучевой терапии. Более низкие показатели эффективности во многом обусловлены отягощенным общим состоянием пациентов в реальной практике с наличием как симптомов первичной опухоли, так и коморбидности, поэтому поиск менее токсичных и эффективных подходов продолжает входить в зону интереса многих исследователей.

С появлением новых лекарственных агентов, какими стали чек-пойнт ингибиторы, предпринимались попытки улучшения результатов лечения пациентов с местно-распространенным раком головы и шеи. На вопрос, можно ли улучшить стандарт, попыталось ответить исследование KEYNOTE-412, изучавшее роль добавления пембролизумаба к химиолучевой терапии с цисплатином 100 мг/м² [28]. В исследуемой

группе пациенты получали первое введение пембролизумаба до начала химиолучевой терапии, 2 введения на фоне ХЛТ и 14 курсов в поддерживающем режиме. Первичной конечной точкой являлась бессобытийная выживаемость. В исследование включено 804 пациента, медиана наблюдения составила 47,7 месяца. Добавление пембролизумаба не отразилось в статистически значимых различиях в бессобытийной выживаемости (медиана не достигнута в группе пембролизумаба vs 46,6 месяца в группе плацебо, ОР 0,83, 95 % ДИ 0,68–1,03, $p = 0,043$ при пороге достоверности $p \leq 0,024$), что, соответственно, не привело к изменению существующего стандарта.

Однако отказываться от имплементации в более ранние стадии опции иммунотерапии, значительно изменившей подход к лечению рецидивирующего и метастатического рака головы и шеи [29,30], пока рано. Небольшое исследование II фазы показало, что выполнение всего 1–2 введений ниволумаба или комбинации ниволумаба + ипилимумаба перед хирургическим лечением у пациентов с плоскоклеточным раком полости рта (Т $\geq$ 2 или клинически N+) привело к патоморфологическому ответу у 54 % и 73 % пациентов в группе монотерапии и комбинации соответственно [31].

Предпринималась попытка добавления иммунотерапии к стандартному режиму индукции TPF [32]. Французское исследование I фазы с добавлением дурвалумаба к TPF было закрыто досрочно ввиду крайне высокой частоты непереносимой токсичности, хоть у всех 64 % пациентов, завершивших запланированный курс, был зарегистрирован объективный ответ. Действительно, за высокой эффективностью режима TPF следует и его известная высокая токсичность. Частота летальных исходов, связанных с проведением этого режима, варьирует от 2 до 7 % в различных исследованиях, в связи с чем логичны усилия по деэскалации схемы индукционной химиотерапии. Группа американских ученых исследовала режим еженедельных введений паклитаксела и карбоплатина с ниволумабом у пациентов с III–IV стадиями рака полости рта, ротоглотки, гортани и гортаноглотки как неоадьювантной стратегии у кандидатов для хирургического лечения [33]. Первичной конечной точкой выбра-

на частота полного ответа в первичной опухоли, которая была достигнута к моменту первого анализа и составила 42 %. Дальнейший набор в исследование продолжается.

Эти же соображения легли в основу предпринятого нами проспективного многоцентрового исследования II фазы по изучению индукционной иммунохимиотерапии по схеме пембролизумаб + цисплатин + 5-фторурацил у пациентов с нерезектабельным плоскоклеточным раком ротоглотки, гортани и гортаноглотки (NCT05551767). В исследование включались пациенты с PD-L1-позитивными опухолями III–IVa стадий, ECOG 0–2 и адекватными показателями общего и биохимического анализов крови. После трех циклов индукции пациентам планировалось выполнение второго этапа — лучевой или химиолучевой терапии. С января 2022 года включено 120 пациентов, у 116 из них выполнена оценка эффекта проводимого лечения. Частота объективного ответа на непосредственно индукционную терапию составила 62,9 %, включая 16,4 % полных ответов. Только 5,8 % пациентов не начали второй этап — химиолучевую терапию — по разным причинам (прогрессирование заболевания в 3,3 % случаев, отказ от дальнейшего лечения в 2,5 % случаев). Из 95 пациентов, завершивших второй этап исследования, 94,7 % получили радикальную дозу лучевой терапии, определяемую как ≥ 66 Грей. Частота нежелательных явлений 3–4 степени составила 30,8 %, необходимость госпитализации ввиду токсичности составляла лишь 5 %. Летальности, связанной с токсичностью на фоне индукции, не было.

Вывод: несмотря на неоднозначные данные рандомизированных исследований о роли индукционной химиотерапии в лечении нерезектабельного рака ротоглотки, гортани и гортаноглотки, реальная клиническая практика показывает, что проведение индукционной химиотерапии позволяет быстрее приступить к специальному лечению и добиться уменьшения опухоли и связанных с ней симптомов, при этом не компрометируя реализацию последующей лучевой терапии. Индукционная химиотерапия с интеграцией современных лекарственных опций у пациентов с нерезектабельным процессом остается зоной интереса для изучения.

ПРИМЕНЕНИЕ ИНДУКЦИОННОЙ ХИМИОТЕРАПИИ КАК СТРАТЕГИИ ОРГАНОСОХРАНЯЮЩЕГО ЛЕЧЕНИЯ

Если при нерезектабельном опухолевом процессе до сих пор нет четкого консенсуса о роли индукционной химиотерапии, то при резектабельных опухолях гортани и гортаноглотки ее применение оправдано с целью попытки сохранения гортани. Полученные ранее данные о том, что 97 % пациентов, ответивших на индукционную химиотерапию, в дальнейшем демонстрируют удовлетворительный ответ на лучевую терапию, легли в основу теории о роли индукционной химиотерапии как предиктора возможности выполнить органосохраняющее лечение [9]. В одном из ранних исследований, включивших 332 пациента с III–IV стадиями рака гортани, исследовалась индукционная химиотерапия с последующей лучевой терапией и хирургическое лечение с последующей лучевой терапией [34]. При отсутствии ответа на индукционную химиотерапию пациентам выполнялась спасительная ларингэктомия. При медиане наблюдения 33 месяца, двухлетняя общая выживаемость составила 68 % в обеих группах ($p = 0,9846$). Характер прогрессирования значительно отличался в двух группах, с большей частотой местных рецидивов ($p = 0,0005$) и меньшей частотой отдаленных метастазов ($p = 0,016$) в группе консервативного лечения. Спасительная ларингэктомия потребовалась 36 % пациентов из группы индукционной химиотерапии. Таким образом, при равных показателях выживаемости достигнута высокая частота сохранения гортани — 64 %.

После доказательства неоспоримого превосходства режима TPF над PF было проведено исследование этого режима для пациентов-кандидатов для тотальной ларингэктомии с точки зрения попытки сохранения гортани (исследование GORTEC, протокол 2000-1) [35]. Пациенты с раком гортани и гортаноглотки рандомизировались в группы TPF и PF. После трех курсов индукции оценивался эффект, и пациенты с ответом на индукцию получали курс лучевой или химиолучевой терапии, а пациенты, не ответившие на индукцию, подвергались тотальной ларингэктомии с последующей лучевой терапией.

ей. Первичной конечной точкой была частота сохранения гортани. Анализ результатов при трехлетнем наблюдении показал значимо большую частоту сохранения гортани при применении режима TPF (70,3% vs 57,5% в группе PF, $p = 0,03$). Данные были подтверждены и при более длительном наблюдении — при анализе эффективности на 10-летней отметке частота сохранения гортани в группе TPF составила 70,3% против 46,5% в группе PF ($p = 0,01$), частота сохранения функционирующей гортани — 63,7% против 37,2% соответственно. Различий между группами в общей выживаемости достигнуто не было.

Вывод: индукционная химиотерапия может быть использована у пациентов с плоскоклеточ-

ным раком гортани и гортаноглотки с локальным или местно-распространенным процессом с целью попытки реализации органосохраняющего лечения. В этом случае достижение объективного эффекта после проведения нескольких курсов индукционной трехкомпонентной химиотерапии является основанием для продолжения консервативного лечения и проведения последующей химиолучевой терапии с целью достижения полного эффекта и отказа от операции. При отсутствии эффекта на индукционную химиотерапию следует рассмотреть ларингэктомию вместо химиолучевой терапии. Пациенты со стенозом гортани и стадией опухолевого процесса T4 не должны рассматриваться как кандидаты для органосохраняющего подхода.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Состояние онкологической помощи населению России в 2022 году под редакцией А.Д. Каприна, В.В. Старинского, А.О. Шахзадовой УДК 616–006.04–082 (470) «2023».
2. Hanham IW, Newton KA, Westbury G. Seventy-five cases of solid tumours treated by a modified quadruple chemotherapy regime. *Br J Cancer*. 1971 Sep;25 (3):462–78. doi: 10.1038/bjc.1971.59. PMID: 5144521; PMCID: PMC2008764.
3. Knowlton AH, Percarpio B, Bobrow S, Fischer JJ. Methotrexate and radiation therapy in the treatment of advanced head and neck tumors. *Radiology*. 1975 Sep;116 (3):709–12. doi: 10.1148/116.3.709. PMID: 807952.
4. Gollin FF, Johnson RO. Pre-irradiation 5-fluorouracil infusion in advanced head and neck carcinomas. *Cancer*. 1971 Apr;27(4):768–70. doi: 10.1002/1097-0142 (197104) 27:4 < 768::aid-cnrc2820270403 > 3.0.co;2-c. PMID: 5574067.
5. ROSENBERG, B., VAN CAMP, L. & KRIGAS, T. Inhibition of Cell Division in *Escherichia coli* by Electrolysis Products from a Platinum Electrode. *Nature* 205, 698–699 (1965). <https://doi.org/10.1038/205698a0>.
6. Sako K. et al. Chemotherapy for advanced and recurrent squamous cell carcinoma of the head and neck with high and low dose cis-diamminedichloroplatinum. *Am. J. Surg.* (1978).
7. Al-Sarraf M. Chemotherapy strategies in squamous cell cancer of the head and neck. *CRC Crit Rev Oncol/Hematol*. 1984;1:323–55.
8. Kish J, Drelichman A, Jacobs J, Hoschner J, Kinzie J, Loh J, Weaver A, Al-Sarraf M. Clinical trial of cisplatin and 5-FU infusion as initial treatment for advanced squamous cell carcinoma of the head and neck. *Cancer Treat Rep*. 1982 Mar;66 (3):471–4. PMID: 7037180.
9. Decker DA, Drelichman A, Jacobs J, et al. Adjuvant chemotherapy with cis-diamminedichloroplatinum (II) and 120 hour infusion in stage III and IV squamous cell carcinoma of the head and neck. *Cancer*. 1983;51:1353–5.
10. Jacobs JR, Pajak TF, Kinzie J, Al-Sarraf M, Davis L, Hanks GA, Weigensberg I, Leibel S. Induction chemotherapy in advanced head and neck cancer. A Radiation Therapy Oncology Group Study. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 1987 Feb;113 (2):193–7. doi: 10.1001/archotol.1987.01860020085018. PMID: 3541972.
11. Snow GB, Vermorken JB. Neo-adjuvant chemotherapy in head and neck cancer: state of the art, 1988. *Clin Otolaryngol Allied Sci*. 1989 Aug;14 (4):371–5. doi: 10.1111/j.1365-2273.1989.tb00387.x. PMID: 2680172.
12. Ensley JF, Jacobs JR, Weaver A, et al. Correlation between response to cisplatin combination chemotherapy and subsequent radiotherapy in previously untreated patients with advanced squamous cell cancers of the head and neck. *Cancer*. 1984;54:811–4.
13. al-Sarraf M, Hussein M. Head and neck cancer: present status and future prospects of adjuvant chemotherapy. *Cancer Invest*. 1995;13 (1):41–53. doi: 10.3109/07357909509024894. PMID: 7834473.

14. Marcial VA, Pajak TF, Mohiuddin M, Cooper JS, al Sarraf M, Mowry PA, Curran W, Crissman J, Rodríguez M, Vélez-García E. Concomitant cisplatin chemotherapy and radiotherapy in advanced mucosal squamous cell carcinoma of the head and neck. Long-term results of the Radiation Therapy Oncology Group study 81-17. *Cancer*. 1990 Nov 1;66 (9):1861-8. doi: 10.1002/1097-0142(19901101)66:9<1861::aid-cnrcr2820660902>3.0.co;2-i. PMID: 2224782.
15. Adelstein DJ, Saxton JP, Lavertu P, Tuason L, Wood BG, Wanamaker JR, Eliachar I, Strome M, Van Kirk MA. A phase III randomized trial comparing concurrent chemotherapy and radiotherapy with radiotherapy alone in resectable stage III and IV squamous cell head and neck cancer: preliminary results. *Head Neck*. 1997 Oct;19 (7):567-75. doi: 10.1002/(sici)1097-0347(199710)19:7<567::aid-hed2>3.0.co;2-5. PMID: 9323144.
16. Pignon JP, Bourhis J, Domenge C, Designe L. Chemotherapy added to locoregional treatment for head and neck squamous-cell carcinoma: 3 meta-analyses of updated individual data. MACH-NC Collaborative Group. Meta-Analysis of Chemotherapy on Head and Neck Cancer. *Lancet*. 2000;355:949-955.
17. Blanchard P, Baujat B, Holostenco V, et al. Meta-analysis of chemotherapy in head and neck cancer (MACH-NC): a comprehensive analysis by tumour site. *Radiother Oncol*. 2011;100 (1):33-40.
18. Schrijvers D, Vermorken JB. Role of taxoids in head and neck cancer. *Oncologist*. 2000;5 (3):199-208. doi: 10.1634/theoncologist.5-3-199. PMID: 10884498.
19. Posner MR, Hershock DM, Blajman CR, Mickiewicz E, Winquist E, Gorbounova V, Tjulandin S, Shin DM, Cullen K, Ervin TJ, Murphy BA, Raez LE, Cohen RB, Spaulding M, Tishler RB, Roth B, ViroglioRdel C, Venkatesan V, Romanov I, Agarwala S, Harter KW, Dugan M, Cmelak A, Markoe AM, Read PW, Steinbrenner L, Colevas AD, Norris CM Jr, Haddad RI; TAX 324 Study Group. Cisplatin and fluorouracil alone or with docetaxel in head and neck cancer. *N Engl J Med*. 2007 Oct 25;357 (17):1705-15. doi: 10.1056/NEJMoa070956. PMID: 17960013.
20. Vermorken JB, Remenar E, van Herpen C, Gorlia T, Mesia R, Degardin M, Stewart JS, Jelic S, Betka J, Preiss JH, van den Weyngaert D, Awada A, Cupissol D, Kienzer HR, Rey A, Desauois I, Bernier J, Lefebvre JL; EORTC 24971/TAX 323 Study Group. Cisplatin, fluorouracil, and docetaxel in unresectable head and neck cancer. *N Engl J Med*. 2007 Oct 25;357 (17):1695-704. doi: 10.1056/NEJMoa071028. PMID: 17960012.
21. Blanchard P, Bourhis J, Lacas B, Posner MR, Vermorken JB, Cruz Hernandez JJ, Bourredjem A, Calais G, Paccagnella A, Hitt R, Pignon JP; Meta-Analysis of Chemotherapy in Head and Neck Cancer, Induction Project, Collaborative Group. Taxane-cisplatin-fluorouracil as induction chemotherapy in locally advanced head and neck cancers: an individual patient data meta-analysis of the meta-analysis of chemotherapy in head and neck cancer group. *J Clin Oncol*. 2013 Aug 10;31 (23):2854-60. doi: 10.1200/JCO.2012.47.7802. Epub 2013 Jul 8. PMID: 23835714.
22. Hitt R, Grau JJ, López-Pousa A, Berrocal A, García-Girón C, Irigoyen A, Sastre J, Martínez-Trufero J, Brandariz Castelo JA, Verger E, Cruz-Hernández JJ; Spanish Head and Neck Cancer Cooperative Group (TTCC). A randomized phase III trial comparing induction chemotherapy followed by chemoradiotherapy versus chemoradiotherapy alone as treatment of unresectable head and neck cancer. *Ann Oncol*. 2014 Jan;25 (1):216-25. doi: 10.1093/annonc/mdt461. Epub 2013 Nov 19. PMID: 24256848.
23. Haddad R, O'Neill A, Rabinowits G, Tishler R, Khuri F, Adkins D, Clark J, Sarlis N, Lorch J, Beitler JJ, Limaye S, Riley S, Posner M. Induction chemotherapy followed by concurrent chemoradiotherapy (sequential chemoradiotherapy) versus concurrent chemoradiotherapy alone in locally advanced head and neck cancer (PARADIGM): a randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2013 Mar;14 (3):257-64. doi: 10.1016/S1470-2045(13)70011-1. Epub 2013 Feb 13. PMID: 23414589.
24. Ghi MG, Paccagnella A, Ferrari D, Foa P, Alterio D, Codecà C, Nolè F, Verri E, Orecchia R, Morelli F, Parisi S, Mastromauro C, Mione CA, Rossetto C, Polsinelli M, Koussis H, Loreggian L, Bonetti A, Campostrini F, Azzarello G, D'Ambrosio C, Bertoni F, Casanova C, Emiliani E, Guaraldi M, Bunkheila F, Bidoli P, Niespolo RM, Gava A, Massa E, Frattegiani A, Valduga F, Pieri G, Cipani T, Da Corte D, Chiappa F, Rulli E; GSTTC (Gruppo di Studio Tumoridella Testa e del Collo) Italian Study Group. Induction TPF followed by concomitant treatment versus concomitant treatment alone in locally advanced head and neck cancer. A phase II-III trial. *Ann Oncol*. 2017 Sep 1;28 (9):2206-2212. doi: 10.1093/annonc/mdx299. PMID: 28911070.
25. Ferrari D, Ghi MG, Franzese C, Codecà C, Gau M, Fayette J. The Slippery Role of Induction Chemotherapy in Head and Neck Cancer: Myth and Reality. *Front Oncol*. 2020 Jan 23;10:7. doi: 10.3389/fonc.2020.00007. PMID: 32038985; PMCID: PMC6989487.

26. Lee, YG., Kang, E.J., Keam, B. et al. Treatment strategy and outcomes in locally advanced head and neck squamous cell carcinoma: a nationwide retrospective cohort study (KCSG HN13-01). *BMC Cancer* 20, 813 (2020). <https://doi.org/10.1186/s12885-020-07297-z>.
27. Стативко О.А., Покатаев И.А., Носова М.В. и соавт. Сравнительный анализ эффективности индукционной химиотерапии и химиолучевой терапии при местно-распространенном плоскоклеточном раке ротоглотки, гортаноглотки и гортани. *Злокачественные опухоли* 2024;14(3):36–43. DOI: <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2024-021>.
28. Pembrolizumab plus concurrent chemoradiotherapy versus placebo plus concurrent chemoradiotherapy in patients with locally advanced squamous cell carcinoma of the head and neck (KEYNOTE-412): a randomised, double-blind, phase 3 trial Machiels, Jean-Pascal Rischin, Danny et al. *The Lancet Oncology*, Volume 25, Issue 5, 572–587.
29. Ferris RL, Blumenschein G Jr, Fayette J et al. Nivolumab for recurrent squamous-cell carcinoma of the head and neck. *N Engl J Med* 2016;375:1856–1867.
30. Cohen EEW, Soulières D, Le Tourneau C, Dinis J, Licitra L, Ahn MJ, Soria A, Machiels JP, Mach N, Mehra R, Burtneess B, Zhang P, Cheng J, Swaby RF, Harrington KJ; KEYNOTE-040 investigators. Pembrolizumab versus methotrexate, docetaxel, or cetuximab for recurrent or metastatic head-and-neck squamous cell carcinoma (KEYNOTE-040): a randomised, open-label, phase 3 study. *Lancet*. 2019 Jan 12;393 (10167):156–167. doi: 10.1016/S0140-6736(18)31999-8. Epub 2018 Nov 30. Erratum in: *Lancet*. 2019 Jan 12;393 (10167):132. doi: 10.1016/S0140-6736(18)33261-6. PMID: 30509740.
31. Schoenfeld JD, Hanna GJ, Jo VY, Rawal B, Chen YH, Catalano PS, Lako A, Ciantra Z, Weirather JL, Criscitiello S, Luoma A, Chau N, Lorch J, Kass JI, Annino D, Goguen L, Desai A, Ross B, Shah HJ, Jacene HA, Margalit DN, Tishler RB, Wucherpfennig KW, Rodig SJ, Uppaluri R, Haddad RI. Neoadjuvant Nivolumab or Nivolumab Plus Ipilimumab in Untreated Oral Cavity Squamous Cell Carcinoma: A Phase 2 Open-Label Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol*. 2020 Oct 1;6 (10):1563–1570. doi: 10.1001/jamaoncol.2020.2955. PMID: 32852531; PMCID: PMC7453348.
32. 970P MEDINDUCTION: Phase I trial evaluating the safety of durvalumab in combination with docetaxel, cisplatin and 5-FU (DCF) as induction therapy for locally advanced squamous cell carcinoma of the head and neck (SCCHN) Even, C. et al. *Annals of Oncology*, Volume 31, S682 — S683.
33. Neoadjuvant nivolumab (N) plus weekly carboplatin (C) and paclitaxel (P) in resectable locally advanced head and neck cancer. Ralph Zinner, Jennifer M Johnson, Madalina Tuluc, Joseph M. Curry, Adam Luginbuhl, Christopher C Fundakowski, Andrew Yampolsky, Richard A Goldman, Charalampos C Solomides, Stacey Mardekian, Catherine Tucker, D. Craig Hooper, Larry Harshyne, Dorit Arditti-Falk, Dawn Poller, Benjamin Leiby, Voichita C Bar-Ad, Rita Axelrod, Athanassios Argiris, David M. Cognetti *Journal of Clinical Oncology* 2020;38:15_suppl, 6583–6583.
34. Department of Veterans Affairs Laryngeal Cancer Study Group; Wolf GT, Fisher SG, Hong WK, Hillman R, Spaulding M, Laramore GE, Endicott JW, McClatchey K, Henderson WG. Induction chemotherapy plus radiation compared with surgery plus radiation in patients with advanced laryngeal cancer. *NEnglJMed*. 1991 Jun 13;324 (24):1685–90. doi: 10.1056/NEJM199106133242402. PMID: 2034244.
35. Pointreau Y, Garaud P, Chapet S, Sire C, Tuchais C, Tortochaux J, Faivre S, Guerrif S, Alfonsi M, Calais G. Randomized trial of induction chemotherapy with cisplatin and 5-fluorouracil with or without docetaxel for larynx preservation. *J Natl Cancer Inst*. 2009 Apr 1;101(7):498–506. doi: 10.1093/jnci/djp007. Epub 2009 Mar 24. PMID: 19318632.

Глава 8. Особенности клинического течения и прогноз двух биологических подтипов рака ротоглотки. Стратегии деэскалации консервативного лечения при p16-позитивных карциномах

П. В. Голубев, М. М. Долов

СТРАТЕГИЯ ДЕЭСКАЛАЦИИ ИНДУКЦИОННОЙ ХИМИОТЕРАПИИ

На сегодняшний день доказан и не подвергается сомнению, как один из вариантов развития злокачественных новообразований — вирусная теория канцерогенеза. К онкогенным вирусам относятся: вирус Эпштейна–Барр, вирусы гепатита В и С, вирус Т-клеточного лейкоза/лимфомы, вирус иммунодефицита человека (ВИЧ) и другие [1,2].

Вирус папилломы человека (ВПЧ) также является этиологическим фактором в развитии ряда онкологических заболеваний, таких как: рак шейки матки, рак полового члена, рак анального канала, рак вульвы и рак ротоглотки [3,4]. В конце XX века была определена ключевая роль ВПЧ в патогенезе плоскоклеточного орофарингеального рака. Было продемонстрировано, что больных с ВПЧ-позитивным и ВПЧ-негативным плоскоклеточным раком ротоглотки следует рассматривать как отдельные подгруппы одного заболевания, которые в значительной степени различаются по клинической картине, биологии опухоли, прогнозу эффективности лечения и, как следствие, течению заболевания. Больные с отрицательным статусом ВПЧ имеют типичное течение плоскоклеточных карцином орофарингеальной области (ОФО). Заболеванию предшествует длительный стаж курения и употребления алкоголя. В тоже время, пациенты с ВПЧ-положительным плоскоклеточным раком ротоглотки были более молодого возраста, и прямой связи с вредными привычками выявлено не было. Для ВПЧ-ассоциированного рака ФОО также характерна склонность к раннему массивному лимфогенному метастазированию, как правило, при относительно небольшом размере первичной опухоли, а также высокая чувстви-

тельность к консервативным методам лечения (лекарственной и лучевой терапии) [5,6,7]. Для пациентов с p16-негативным статусом в опухоли наблюдается противоположная клиническая картина. Такие больные характеризуются большим размером первичного очага и относительно поздним и менее массивным регионарным метастазированием. Данный биологический тип рака ротоглотки имеет существенно меньшую чувствительность к лучевой и лекарственной терапии [7,8,9].

Данная закономерность описана в ряде зарубежных и отечественных работ, одной из которых является бельгийское исследование 2017 года RùveydaDok и соавт., в котором были проанализированы биологические особенности опухолевого роста у 241 пациента с плоскоклеточным раком головы и шеи, получившего ХЛТ. Было отмечено, что 45 % больных (26 из 58, $p = 0,025$) с ВПЧ-позитивным раком имели размер первичного очага, соответствовавший T1–T2, а доля больных с ВПЧ-негативной опухолью и с аналогичным размером первичной опухоли составила только 29% (51 из 175, $p = 0,025$). Более того, у пациентов с p16-ассоциированными опухолями чаще отмечалось поражение лимфоузлов — 72% (42 из 58, $p = 0,014$), в то время как при p16-негативных раках данный показатель составил 54% (95 из 175). В данной работе также была предпринята попытка исследовать молекулярный механизм, стоящий за биологическими различиями двух подгрупп рака головы и шеи. В результате коллективу авторов удалось доказать двойную роль p16 в процессе метастазирования плоскоклеточного рака головы и шеи. С одной стороны, p16 снижает сосудистую инвазию и рост опухолевых клеток, ингибируя ангиогенез, а с другой — способствует регионарному метастазированию, путем усиления лимфогенеза [10].

Онкологический прогноз пациентов двух биологических подгрупп рака ротоглотки также значительно отличается. Наличие ВПЧ-положительного статуса опухоли является фактором благоприятного прогноза. Опубликован ряд работ, в которых демонстрируется практически двукратная разница в показателях выживаемости и локорегионарного контроля между больными ВПЧ-положительным и ВПЧ-отрицательным раком ОФО [7].

Одним из таких исследований является работа Lester D. R. и соавт., опубликованная в 2019 году. Из 390 пациентов с плоскоклеточным раком ротоглотки, включенных в данное исследование, у 342 был положительный статус ВПЧ, а негативный — у 42 пациентов. Подавляющему большинству (345) больных была проведена стандартная ХЛТ, 44 — ИХТ с последующей ХЛТ и 1 больному — ЛТ. К сожалению, в статье авторы не указывают режимы и дозы проведенных ИХТ, ХЛТ и ЛТ. В работе авторами проанализированы показатели общей (ОВ) и безрецидивной выживаемости (ВБП) в зависимости от ВПЧ-статуса. Так, 5-летняя общая выживаемость составила 81% для пациентов с p16-положительным статусом и 48% — с p16-негативными. Пятилетняя выживаемость без прогрессирования установлена на уровне 76% и 46% соответственно. Аналогичная тенденция была прослежена и при подгрупповом анализе в зависимости от начальной стадии опухолевого процесса и статуса ВПЧ. Очевидно, что пациенты с положительным ВПЧ-статусом имеют лучшие показатели как общей, так и безрецидивной выживаемости [11].

Стоит отметить, что в настоящее время мировым онкологическим сообществом активно ведется поиск факторов, которые также могут оказывать влияние на эффективность лечения и прогноз течения заболевания орофарингеального рака. Несколько крупных зарубежных исследований доказали, что как раз курение может являться одним из таких факторов [12]. Одной из первых таких работ является проспективное исследование Maxwell JH и соавт., в которое было включено 124 пациента с плоскоклеточным орофарингеальным раком. Одна треть пациентов [41] получала комбинированное лечение в виде ИХТ по схеме PF (цисплатин + 5-фторурацил) с последующей ХЛТ СОД 70 Гр на фоне

радиомодификации цисплатином, либо хирургическое лечение (в рамках исследования II фазы UMCC-9921). Двум третям пациентов (83) проводилась ХЛТ СОД 70 Гр на фоне радиомодификации доцетакселом и карбоплатином (в рамках исследования UMCC-0221). У 102 больных (82%) был определен положительный ВПЧ-статус. У курильщиков риск рецидива статистически достоверно ($p = 0,038$) был в пять раз выше по сравнению с пациентами, никогда не употреблявшими табак. В заключении авторы отмечают значимую роль курения в качестве отрицательного прогностического фактора для больных плоскоклеточным ВПЧ-ассоциированным раком ротоглотки [13].

В ретроспективном исследовании Liskamp CP и соавт. проанализированы результаты лечения 142 пациентов раком ОФО, 82 из которых имели положительный статус ВПЧ. Большей части больных (78%) проводилась самостоятельная ЛТ СОД 68 Гр, остальным пациентам была выполнена операция, либо ИХТ с последующей ЛТ. Как и ожидалось, больные с положительным статусом ВПЧ имели лучшие показатели выживаемости в сравнении с больными с ВПЧ-отрицательной опухолью. Авторами был проведен поиск факторов, влияющих на онкологические результаты. Для p16-негативных пациентов единственным отрицательным фактором прогноза оказался размер пораженных лимфатических узлов. Для больных с p16-положительным плоскоклеточным раком ротоглотки курение и тяжесть сопутствующей патологии были выделены ведущими факторами в определении прогноза ОВ. Кроме этого, стаж курения также является главной причиной ухудшения результатов локорегионарного контроля заболевания. В заключении авторы отводят ведущую роль именно курению, как ключевому фактору, неблагоприятно влияющему на прогноз больных с ВПЧ-положительным раком ротоглотки [14].

Таким образом, накопленный на сегодняшний день мировой опыт диагностики и лечения рака ротоглотки потребовал от врачей переосмысления подходов к ведению пациентов с учетом вышеописанных различий в биологии новообразований, а не только локализации и распространенности согласно критериям TNM.

Данная тенденция, в свою очередь, будет способствовать персонализации лечебной тактики для каждого конкретного пациента.

Самостоятельная химиолучевая терапия (ХЛТ) на фоне радиомодификации цисплатином 100 мг/м² является золотым стандартом в лечении местно-распространенного плоскоклеточного рака ротоглотки [15,16]. Однако, несмотря на визуальную локализацию опухолевого процесса, большая часть больных (более 80 %) на момент постановки диагноза имеют местно-распространенный процесс [17], зачастую с вовлечением крупных магистральных сосудов, наличием некроза, абсцесса, а также скомпрометированного состояния самого пациента (кахексия, дисфагия, угроза асфиксии и др.) [18,19]. Все вышеперечисленные факты крайне затрудняют реализацию ХЛТ.

Согласно отечественным и зарубежным клиническим рекомендациям, одним из альтернативных лечебных подходов является двухэтапная тактика с использованием индукционной химиотерапии (ИХТ) с последующей ХЛТ. Такой подход позволяет не только реализовать радикальную ХЛТ на втором этапе, но и добиться контроля в области потенциального субклинического регионарного и отдаленного метастазирования. На сегодняшний день единственной схемой, рекомендуемой к применению в качестве индукции, является трехкомпонентный режим TPF (DCF): доцетаксел 75 мг/м², цисплатин 75 мг/м², 5-фторурацил 1000 мг/м²/сутки в/в 96-часовая инфузия [20,21]. Однако наряду с высокой эффективностью, данная схема обладает и значительной частотой развития клинически значимых токсических реакций. Данный режим крайне тяжело переносится пациентами и обладает выраженной гастроинтестинальной, нефро- и гематологической токсичностью, в связи с чем может быть предложен больным только в сохранном соматическом статусе (ECOG 0–1) [22,23,24].

В связи с наличием фактора благоприятного онкологического прогноза, а также высокой чувствительностью к лучевой и лекарственной терапии, в профессиональном онкологическом сообществе активно обсуждается вопрос о возможности деэскалации объема одного из этапов лечения (ИХТ или ХЛТ) с целью снижения частоты развития и тяжести токсичности, но

при сохранении высоких показателей выживаемости [7,25].

К сожалению, в настоящее время мировой опыт в изучении возможности редукции объема ИХТ при комбинированном лечении пациентов с ВПЧ-позитивным плоскоклеточным раком ротоглотки крайне ограничен.

Наши данные по изучению настоящей проблемы основываются на собственном проспективном нерандомизированном исследовании, которое было реализовано на базе ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России и ГБУЗ ГКОБ № 1 ДЗМ (Онкологический центр № 1 ГКБ им. С. С. Юдина ДЗМ) и посвящено изучению эффективности и безопасности двухкомпонентного режима ИХТ по схеме TP (доцетаксел 75 мг/м², цисплатин 75 мг/м², цикл 21 день), в сравнении со стандартным режимом TPF (доцетаксел 75 мг/м², цисплатин 75 мг/м², 5-фторурацил 1000 мг/м²/сут 96-часовая инфузия, цикл 21 день) с последующей ХЛТ у больных местно-распространенным ВПЧ-положительным плоскоклеточным раком ротоглотки.

Всего в исследование было включено 68 больных (по 34 в каждую группу), которым на первом этапе было реализовано 3 курса ИХТ (исследовательская группа — по схеме TP, контрольная — TPF). На втором этапе комбинированного лечения проводилась стандартная ХЛТ в РОД 2 Гр до СОД 70 Гр на фоне радиомодификации карбоплатином АUC2 еженедельно, 1 раз в 7 дней в течение курса облучения. Характеристика больных представлена в таблице 8.1. Обе группы больных были сбалансированы по всем характеристикам, а именно: полу, возрасту, стажу курения, распространенности опухолевого процесса, степени дифференцировки, а также гистологическому и иммуногистохимическому типу опухоли.

В качестве критерия оценки эффективности ИХТ у пациентов с местно-распространенным ВПЧ-позитивным плоскоклеточным раком ротоглотки в нашей работе была выбрана частота объективного ответа (ЧОО).

Объективный ответ оценивался согласно критериям RECIST 1.1 по данным инструментальных методов исследования. Всем больным обеих групп реализован весь запланированный объем ИХТ.

Таблица 8.1

Характеристика больных, включенных в исследование

	Исследовательская группа (TP) N = 34	Контрольная группа (TPF) N = 34	p-value
Пол (м/ж)	24/10	27/7	0,5754
Медиана возраста, лет	53,61	52,58	0,5966
Стаж курения:			≈1
– не курит	18	15	
– есть курение в анамнезе	16	19	
T-стадия: T0/T1/T2/T3/T4	1/1/5/17/10	0/1/6/19/8	
N- стадия: N0/N1/N2/N3	6/14/9/5	6/11/11/6	
Стадия процесса: II/III	21/13	21/13	p = 0,3
Гистологический тип	Плоскоклеточный	Плоскоклеточный	
Степень дифференцировки G1/G2/G3	9/12/13	6/10/18	0,2231
Иммуногистохимия	P-16 позитивный	P-16 позитивный	0,5754
Количество курсов ИХТ	3	3	0,5966

Контроль над заболеванием достигнут у 33 больных (97%) из исследовательской группы и у 34 пациентов (100%) из контрольной. Стоит отметить, что оба режима ИХТ продемонстрировали высокие показатели непосредственной эффективности. ЧОО в исследовательской группе составила 73,5%, а в группе контроля — 82,4%, $p = 0,2133$ [12,22,25].

В качестве примера эффективности двухкомпонентной схемы индукции (ТР) хотим продемонстрировать клинический случай пациентки 59 лет, которая обратилась к онкологу с жалобами на образование шеи слева. При дообследовании установлен диагноз местно-распространенного ВПЧ-позитивного рака ротоглотки cT3N2M0 II ст. С января 2022 года пациентке было реализовано 3 курса ИХТ по деэскалированной схеме ТР.

До начала лечения визуально определялись увеличенные лимфатические узлы шеи слева, однако уже после 1 курса химиотерапии по схеме ТР отмечается выраженная положительная динамика в виде уменьшения конгломерата лимфоузлов. После 3 курсов данный эффект усилился. Внешний вид пациентки на фоне ИХТ представлен на рисунке 8.1.

По данным комплексного инструментального обследования после первого этапа лечения отме-

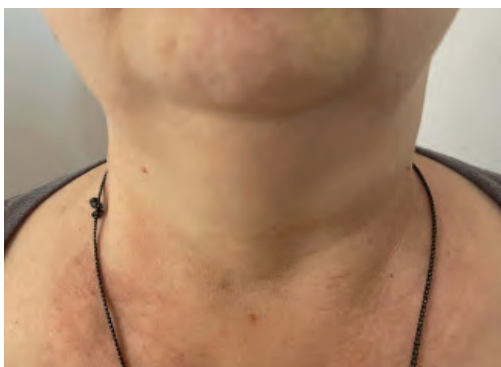
чается полный ответ по первичному очагу (–100%) и частичный ответ по лимфатическим узлам шеи (–60%). На втором этапе пациентке проведен полный объем ХЛТ в РОД 2 Гр до СОД 70 Гр на фоне радиомодификации карбоплатином АUC2 еженедельно. После реализации комбинированного лечения отмечается полный ответ как по первичному очагу, так и по измененным лимфоузлам шеи. В настоящее время пациентка находится под динамическим наблюдением, без признаков местного рецидива и отдаленного метастазирования.

Одним из важных критериев эффективности противоопухолевого лечения является переносимость. Оценка токсичности на фоне ИХТ проводилась с использованием шкалы токсичности NCICTCAE v 5.0. В нашей работе не было отмечено ни одного случая развития гематологической токсичности значимых степеней (3–4). В тоже время, при оценке профиля негематологической токсичности было зафиксировано, что в исследовательской группе частота развития мукозитов была ниже, чем в группе контроля, что является особенно важным для больных раком ротоглотки, поскольку в последующем им предстоит проведение ХЛТ на данную область [22]. Профиль токсичности для двух групп представлен в таблице 8.2.

А —
до начала
лечения



Б — после
1 курса ИХТ



В — после
3 курса ИХТ

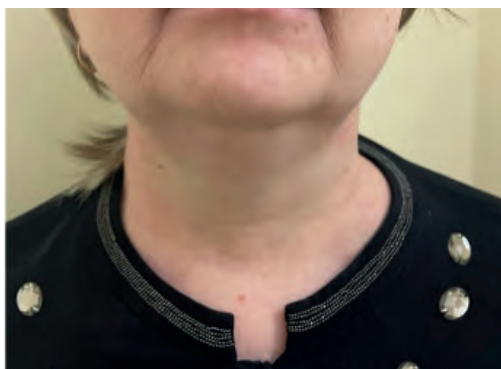


Рисунок 8.1

Внешний вид пациентки на фоне ИХТ

Таблица 8.2

Токсичность на фоне различных режимов ИХТ

Схема ИХТ	Степени токсичности	Лейкопения	Анемия	Тромбоцитопения	Фебрильная нейтропения	Астения	Тошнота	Диарея	Мукозиты
TP	1–2	6 (17%)	9 (26%)	5 (15%)	0	9 (26%)	9 (26%)	2 (6%)	4 (12%)
	3	0	0	0	0	2 (6%)	2 (6%)	1 (3%)	0
	4	0	0	0	0	0	0	0	0
TRF	1–2	7 (20%)	8 (23%)	6 (17%)	0	11 (32%)	7 (20%)	3 (9%)	10 (29%)
	3	0	0	0	0	3 (9%)	3 (9%)	2 (6%)	3 (9%)
	4	0	0	0	0	0	0	0	0
p		0,665	0,666	0,667	1	0,1991	0,1991	0,1991	0,025

На втором этапе комбинированного лечения всем больным проводился стандартный объем ХЛТ СОД 70 Гр на фоне радиомодификации карбоплатином в еженедельном режиме.

Для оценки ближайших онкологических результатов в нашей работе были выбраны такие показатели как 1-годичная общая и безрецидивная выживаемость. Медиана времени наблюдения в исследовательской группе составила 13 месяцев (8–15 месяцев), а в группе TPF — 12 месяцев (8–14 месяцев). Данный показатель не имеет статистически значимых различий, $p = 0,387$.

Показатель 1-годичной ОБ был одинаков в обеих группах и составил 100 %.

Показатель 1-годичной ВБП в исследовательской группе составил 94 %, а в группе контроля — 91 %. Полученные результаты не имеют статистически значимых отличий, $p = 0,6547$.

Суммируя полученные результаты, стоит заключить, что в результате нашей работы удалось продемонстрировать возможность безопасной редукции объема ИХТ в комбинированном лечении ВПЧ-положительного плоскоклеточного рака ротоглотки при снижении профиля токсичности.

Показатели непосредственной эффективности (а именно ЧОО) и ближайших онкологических результатов (таких как 1-годичная ОБ и ВБП) не имеют статистически значимых отличий между группами деэскалации и стандартной индукции. При этом продемонстрировано статистически значимое снижение частоты развития мукозитов на фоне ИХТ [12,22,25].

Однако, для рассмотрения деэскалированного режима индукции (ТР) в качестве альтернативной схемы лечения пациентов с местно-распространенным плоскоклеточным ВПЧ-положительным раком ротоглотки в реальной клинической практике безусловно необходимы более крупные, рандомизированные исследования с длительным сроком наблюдения и анализом полученных результатов.

СТРАТЕГИЯ ДЕЭСКАЛАЦИИ ХИМИОЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИИ

Все чаще высказываются предположения, что на ВПЧ-положительные опухоли головы и шеи

можно воздействовать меньшими дозами ионизирующего облучения, а также возможен отказ от конкурентной химиотерапии. Опубликованы проспективные исследования, указывающие на то, что снижение суммарных доз радиации позволяет добиться высоких показателей контроля над заболеванием без значимого снижения качества жизни, однако вариабельность лечения и критериев включения в исследования усложняет определение подгруппы пациентов, для которых деэскалация будет оправдана.

Многим пациентам с p16-положительным раком головы и шеи на первом этапе лучевая терапия рекомендуется в качестве основного лечения и имеет высокие показатели контроля над заболеванием [1]. Чаще всего при лечении опухолей головы и шеи используется режим радиотерапии, состоящий из 35 сеансов, проводимых 5 раз в неделю, до суммарной очаговой дозы 70 Гр и с добавлением, по показаниям, радиомодификации препаратом цисплатин.

Как правило, опухоль располагается в непосредственной близости от критических структур, таких как констрикторы глотки, крупные слюнные железы, пищевод, слизистая полости рта и т. д., в связи с чем у значительной части пациентов радиотерапия вызывает лучевые реакции, включая дисфагию, ксеростомию, фиброз шеи и т. д. [2]. Данные реакции могут быть долгосрочными и ухудшать качество жизни пациента.

В анализе RTOG 433 пациентам с ВПЧ-положительными и ВПЧ-отрицательными опухолями ротоглотки проспективно проведена химиолучевая терапия с препаратом цисплатин, выявлена значительная разница в 3-летних показателях локо-регионарного контроля (86 % против 65 %) и общей выживаемости (82 % против 57 %) [3].

Никогда не курившие пациенты с ВПЧ-положительной опухолью ротоглотки имеют наилучший прогноз, а для пациентов с длительным стажем курения польза, связанная с ВПЧ, ослаблена [4].

Прогностическая ценность определения ВПЧ установлена, но нет окончательного понимания, как использовать эту информацию при выборе тактики лечения. Также необходимо отметить, что во многих опубликованных исследованиях по деэскалации облучения включались пациенты со стадиями, установленными на основе

старой системы стадирования, что усложняет отбор пациентов, которым снижение дозы облучения позволило бы сохранить качество жизни без снижения уровня контроля над заболеванием [5].

Подтверждение ВПЧ-инфекции рутинно не проводилось, в связи с чем можно предположить, что у некоторых пациентов с p16-положительным заболеванием на самом деле не было ВПЧ-инфекции.

Подход к деэскалации включает в себя снижения дозы радиации, изменение режимов радиомодификации, полную отмену лечения.

Ограничение дозы ионизирующего излучения на здоровые ткани и органы значительно снижает риск возникновения острых и отдаленных лучевых реакций, что напрямую влияет на качество жизни пациента [6]. Превышение средней дозы в 26 Гр на околоушные слюнные железы приводит к значимому увеличению частоты возникновения ксеростомии [7]. Снижение интенсивности облучения констрикторов глотки и шейного отдела пищевода снижает частоту возникновения дисфагии, стриктур пищевода, пороговыми цифрами являются 55–60 Гр [8,9,10,11]. Использование современных методик облучения с модуляцией интенсивности и визуальным контролем облучения позволяет значительно снизить воздействия на здоровые ткани и органы, но часто, как говорилось ранее, анатомические особенности расположения опухоли не позволяют избежать чрезмерного воздействия на органы риска. Соответственно, основной целью деэскалации лечения у пациентов с ВПЧ-положительным раком ротоглотки является улучшение качества жизни с сохранением высоких показателей контроля над опухолью. За последнее десятилетие было опубликовано несколько известных проспективных исследований, в которых предпринимались попытки продемонстрировать возможность снижения доз радиации ниже, чем рекомендовано в стандартах лечения, отмены химиотерапии, отказа от хирургии или адъювантной лучевой терапии. В исследовании QUARTERBACK пациенты с ВПЧ-позитивным раком ротоглотки и стажем курения менее 20 лет после трех курсов индукционной химиотерапии были рандомизированы в группу стандартной лучевой терапии 70 Гр и группу редуцированной дозы 56 Гр.

Показатели выживаемости без прогрессирования и общей выживаемости оказались аналогичными в обеих группах [12]. В исследовании NRG HN002 сообщается о 2-летней выживаемости без прогрессирования и общей выживаемости 91% и 97% соответственно, для 158 пациентов, получавших радиотерапию в дозе 60 Гр с еженедельной радиомодификацией препаратом цисплатин [13]. В исследование, проведенное под руководством доктора Бхисамджита С. Шеры (Chera BS et al.), включались пациенты с ВПЧ-позитивным раком ротоглотки с минимальным или отсутствующим стажем курения, стадии T0–T3, N0–N2c, M0 (7 издание TNM), T0–T3, N0–N2, M0 (8 издание TNM). Пациенты прошли курс, состоящий из лучевой терапии с модулированной интенсивностью в дозе 60 Гр с конкурентной еженедельной химиотерапией препаратом цисплатин в дозе 30 мг/м². Пациенты с опухолями T0–T2 N0–1 (7 версия TNM) не получали химиотерапию. Двухлетний локорегионарный контроль, выживаемость без отдаленных метастазов, выживаемость без прогрессирования и общая выживаемость были следующими: 95%, 91%, 86%, и 95% соответственно [14].

Эти и ряд других исследований демонстрируют, что деэскалация облучения при ВПЧ-положительном раке ротоглотки может значительно снизить токсичность лечения и сохранить высокий уровень контроля над опухолью, сопоставимый с историческими данными. Хорошо отобранные пациенты могут быть кандидатами для проведения лучевой терапии без добавления химиотерапии. В вышеописанном исследовании II фазы 114 пациентов прошли лечение со снижением интенсивности лучевой терапии до 60 Гр и уменьшением дозы и кратности введения цисплатина 30 мг/м², частота поздней токсичности 3 степени и выше была нулевой, а 2-летняя выживаемость без прогрессирования и общая выживаемость — 86% и 95% соответственно [14]. Исследователи из Японии недавно опубликовали исследование фазы 2, показывающее 2-летнюю выживаемость без прогрессирования и общую выживаемость 94% и 100% соответственно, поздних лучевых реакций степени 3 и 4 не выявлено. В исследование были включены 39 пациентов с p16-позитивным раком ротоглотки с подтвержденной ВПЧ-инфекцией стадии III и IV (7 из-

дание TNM), история курения не учитывалась. Проводилась лучевая терапия с модулированной интенсивностью в дозе 70 Гр за 35 фракций или 70,4 Гр за 32 фракции, без конкурентной химиотерапии [15]. В NRG HN-002 II фазы с участием 306 пациентов исследователи показали, что использование деэскалированной схемы радиотерапии в дозе 60 Гр по схеме 6 фракций в неделю, как радикального метода лечения для p16-позитивного рака ротоглотки, позволило достичь 88% и 97% 2-летней выживаемости без прогрессирования и общей выживаемости соответственно [16]. Эти исследования показывают, что некоторым пациентам с ВПЧ-положительным плоскоклеточным раком ротоглотки можно предложить деэскалированное лечение без снижения интенсивности, но гетерогенность групп пациентов не позволяет сделать однозначные выводы. Известно, что применение конкурентной химиотерапии резко снижает переносимость лечения, использование радиотерапии как единственного метода лечения наряду с использованием современных методик облучения позволит снизить высокие показатели выраженных лучевых реакций [17,18]. Помимо того, что конкурентная химиотерапия может приводить к таким побочным эффектам, как ототоксичность, нефротоксичность, гематотоксичность и др, она также усиливает токсические эффекты облучения [19]. При анализе данных 759 пациентов с ВПЧ-положительным раком ротоглотки, которые прошли радикальный курс лучевой или химиолучевой терапии, не было выявлено различий в 3-летней общей выживаемости между двумя группами (82,2% против 79,3%). 104 пациента прошли лучевую терапию в дозе более 50 Гр, но менее 66 Гр, 655 получили более 66 Гр [20]. Проведенный мета-анализ 13 исследований, включавших пациентов с ВПЧ-положительным раком ротоглотки, также указывает на то, что деэскалация лечения снижает токсичность и позволяет сохранить высокие цифры выживаемости. 2- и 3-летняя общая выживаемость в группе деэскалационной терапии 96% и 92% соответственно, и была выше, чем в группе стандартных доз 88% и 87% соответственно [20]. Промежуточные результаты исследования не меньшей эффективности NRG-HN005 II/III фазы, включавших некурящих пациентов с p16-положительным раком ротоглотки, продемонстрирова-

ли отсутствие результатов в экспериментальных группах, сопоставимых с группой контроля. Группа 1 (группа контроля из RTOG 1016) получала 70 Гр методикой модулированной по интенсивности лучевой терапии (IMRT) в течение 6 недель + цисплатин в дозе 100 мг/м² каждые 3 недели; группа 2 получала 60 Гр IMRT в течение 6 недель + цисплатин в дозе 100 мг/м² каждые 3 недели; группа 3 получала 60 Гр IMRT в течение 5 недель с ниволумабом. На сентябрь 2024 г медиана наблюдения 2,2 года. 2-летняя выживаемость без прогрессирования составляет 98,1% для группы 1, 88,6% — для группы 2 и 90,3% — для группы 3. Показатели общей выживаемости в течение 2 лет составляют 99,0%, 98,0% и 96,1% соответственно. Объяснением данной неудачи, возможно, являются очень высокие цифры выживаемости без прогрессирования в группе контроля при применении схемы RTOG 1016 (98% через 2 года). Испытание фазы III продолжаться не будет [21].

Ранее часто обсуждался вопрос возможности деэскалации лечения при p16-позитивном плоскоклеточном поражении лимфоузлов шеи из невыявленного первичного очага, но, т. к. такие пациенты не включались в исследования, однозначного ответа не было. С учетом современной классификации опухолевых заболеваний, при плоскоклеточном поражении лимфоузлов шеи из невыявленного первичного очага после выявления ассоциации с ВПЧ необходима смена диагноза на p16-позитивный рак ротоглотки и в дальнейшем — лечение в соответствии со стадией.

Принимая во внимание доказанную возможность деэскалационной терапии сохранить качество жизни без ухудшения контроля над опухолью, данный вид лечения необходимо рассматривать для хорошо отобранных пациентов с ВПЧ-позитивным раком ротоглотки. В настоящее время очевидно, что p16-позитивный и p16-негативный рак ротоглотки — это разные заболевания, но до конца не ясно, каким образом отобрать пациентов для снижения интенсивности облучения. Возможно, объем опухоли и/или стаж курения станут дополнительными факторами, которые помогут правильным образом определять пациентов, подходящих для деэскалационной терапии,

и, возможно, эти факторы будут учитываться в системе стадирования. На сегодняшний день подавляющее большинство пациентов получают стандартные дозы лечения [22]. Также нет упоминания о снижении интенсивности лечения в клинических рекомендациях, в связи с чем рутинное применение деэскалации облучения не применяется. Неясно, возможно ли применять стратегии деэскалации

вне клинических испытаний. Тем не менее, учитывая изменения в системе стадирования, часть пациентов, которым ранее был бы показан полный курс химиолучевой терапии, могут обойтись без конкурентной химиотерапии или адъюватной лучевой терапии после хирургического лечения, что на сегодняшний день безусловно является применением деэскалационной терапии.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Кирьянов, С.А. Выявление геномной ДНК вируса Эпштейна-Барр в тканях рака слизистой оболочки полости рта российских пациентов/С.А. Кирьянов, Т.А. Левина, А.П. Поляков [и др.]//Вопросы вирусологии. — 2019. — Т. 64, No 3. — С. 112–117. — doi: 10.18821/0507-4088-2019-64-3-112-117.
2. Меньшиков, К.В. Гепатоцеллюлярная карцинома: этиологические факторы и механизмы развития. Обзор литературы/К.В. Меньшиков, А.В. Султанбаев, Ш.И. Мусин [и др.]//Креативная хирургия и онкология. — 2022. — Т. 12, No 2. — С. 139–150. — doi: 10.24060/2076-3093-2022-12-2-139-150.
3. Михалев, Д.Е. Роль вируса папилломы человека в развитии потенциально злокачественных заболеваний и плоскоклеточных карцином слизистой оболочки полости рта/Д.Е. Михалев, О.Д. Байдик, М.Р. Мухамедов [и др.]//Российский стоматологический журнал. — 2022. — Т. 26, No 3. — С. 267–276. — doi: 10.17816/1728-2802-2022-26-3-267-276.
4. Нигматуллин, Л.М. ВПЧ-ассоциированные онкологические заболевания/Л.М. Нигматуллин//Поволжский онкологический вестник. — 2017. — No 2 (29). — С. 48–55.
5. Болотина, Л.В. Влияние результатов международных исследований на выбор лечебной тактики при нерезектабельных формах плоскоклеточного рака головы и шеи/Л.В. Болотина, Т.И. Дешкина, А.Л. Корниецкая [и др.]//Опухоли головы и шеи. — 2020. — No 10 (2). — С. 10–21. — doi: 10.17650/2222-1468-2020-10-2-10-21.
6. Геворков, А.Р. ВПЧ-отрицательный рак ротоглотки как отдельная прогностически неблагоприятная нозологическая форма, требующая новых подходов к лечению (клиническое наблюдение)/А.Р. Геворков, А.В. Бойко, А.П. Поляков [и др.]//Журнал Опухоли головы и шеи. — 2019. — Т. 9, No 2. — С. 71–80. — doi: 10.17650/2222-1468-2019-9-2-71-80.
7. Голубев, П.В. Современный взгляд на возможность деэскалации объема лечения ВПЧ-ассоциированного плоскоклеточного рака ротоглотки/П.В. Голубев, Л.В. Болотина, А.Р. Геворков [и др.]//Онкология. Журнал им. П.А. Герцена. — 2021. — No 10 (3). — С. 47–53.
8. Powell, S. F. The Key Differences between Human Papillomavirus-Positive and -Negative Head and Neck Cancers: Biological and Clinical Implications/S. F. Powell, L. Vu, W. C. Spanos [et al.]//Cancers (Basel). — 2021. — Vol. 13 (20). — P. 5206. — doi: 10.3390/cancers13205206.
9. Rieckmann, T. HNSCC cell lines positive for HPV and p16 possess higher cellular radiosensitivity due to an impaired DSB repair capacity/T. Rieckmann, S. Tribius, T.J. Grob [et al.]//Radiother Oncol. — 2013. — Vol. 107 (2). — P. 242–246. — doi: 10.1016/j.radonc. 2013.03.013.
10. Dok, R. Dual role for p16 in the metastasis process of HPV positive head and neck cancers/R. Dok, M. Glorieux, K. Holacka [et al.]//Mol Cancer. — 2017. — Vol. 16. — P. 113. — doi: 10.1186/s12943-017-0678-8.
11. Thompson, L. D. R. Oropharyngeal Squamous Cell Carcinoma in 390 Patients: Analysis of Clinical and Histological Criteria Which Significantly Impact Outcome/L. D. R. Thompson, R. Burchette, S. Iganej [et al.]//Head and Neck Pathology. — 2020. — Vol. 14. — P. 666–688. — doi: 10.1007/s12105-019-01096-0.
12. Голубев П.В. Влияние курения на непосредственную эффективность индукционной химиотерапии прикомбинированном лечении ВПЧ -ассоциированного орофарингеального рака/Голубев П. В., Болотина Л. В., Геворков А. Р., Дешкина Т. И.//Research'n Practical Medicine Journal. 2023;10 (3):32–42. <https://doi.org/10.17709/410-1893-2023-10-3-3>. EDN: NFPSPQ

13. Maxwell, J. H. Tobacco use in human papillomavirus-positive advanced oropharynx cancer patients related to increased risk of distant metastases and tumor recurrence/J. H. Maxwell, B. Kumar, F. Y. Feng [et al.]//*Clin Cancer Res.* — 2010. — Vol. 16 (4). — P. 1226–1235. - doi: 10.1158/1078-0432.CCR-09-2350.
14. Liskamp, C. P. Adverse effect of smoking on prognosis in human papillomavirus-associated oropharyngeal carcinoma/C. P. Liskamp, G. O. Janssens, J. Bussink [et al.]//*Head Neck.* — 2016. — Vol. 38 (12). — P. 1780–1787. - doi:10.1002/hed.24516.
15. Lacas, B. Role of radiotherapy fractionation in head and neck cancers (MARCH): An updated meta-analysis/B. Lacas, J. Bourhis, J. Overgaard [et al.]//*Lancet Oncol.* — 2017. — Vol. 18. — P. 1221–1237.
16. Petrelli, F. Comparison of different treatments for HPV+ oropharyngeal carcinoma: a network meta-analysis/F. Petrelli, M. Nardone, F. Trevisan [et al.]//*Eur Arch Otorhinolaryngol.* — 2023. — Vol. 280 (3). — P. 963–971. - doi: 10.1007/s00405-022-07710-2.
17. Чойнзонов, Е.Л. Клинические рекомендации. Диагностика и лечение рака ротоглотки/Е.Л. Чойнзонов, С.О. Подвязников, А.У. Минкин [и др.]//*Сибирский онкологический журнал.* — 2016. - No 15 (1). — С. 83–87.
18. Bhattasali, O. Induction chemotherapy followed by concurrent chemoradiation versus concurrent chemoradiation alone in the definitive management of p16-positive oropharyngeal squamous cell carcinoma with low-neck or N3 disease/O. Bhattasali, J. Han, L. D. R. Thompson [et al.]//*Oral Oncolgy.* — 2018. — Vol. 78 — P. 151–155. - doi: 10.1016/j.oraloncology.2018.01.031.
19. Tam, M. Regional Radiation Therapy for Oropharyngeal Cancer in the HPV Era/M. Tam, K. Hu//*Radiat Oncol.* — 2019. — Vol. 29 (2). — P. 126–136. — doi: 10.1016/j.semradiat.2018.11.011.
20. Рак ротоглотки. Клинические рекомендации [Электронный ресурс]/Министерство здравоохранения Российской Федерации. — Москва, 2022. — 41 с. - Режим доступа: <https://rrcrst.ru/content/klinicheskie-rekomendaczii>
21. Болотина, Л.В. Практические рекомендации по лечению злокачественных опухолей головы и шеи/Л.В. Болотина, Л.Ю. Владимирова, Н.В. Деньгина [и др.]//*Злокачественные опухоли.* — 2022. - No 12 (3s2-1). — С. 94–112. - doi: 10.18027/2224-5057-2022-12-3s2-94-112.
22. Голубев, П.В. Сравнительная оценка токсичности различных режимов индукционной химиотерапии при лечении больных плоскоклеточным раком орофарингеальной области/П.В. Голубев, Л.В. Болотина, А.Р. Геворков [и др.]//*Онкология. Журнал им. П.А. Герцена.* — 2022. - No 11 (5). — С. 31–37.
23. Dragan, T. Patient-reported outcomes in terms of swallowing and quality of life after prophylactic versus reactive percutaneous endoscopic gastrostomy tube placement in advanced oropharyngeal cancer patients treated with definitive chemo- radiotherapy: Swall PEG study/T. Dragan, A. Van Gossum, F. Duprez [et al.]//*Trials.* — 2022. — Vol. 23 (1). — P. 1036. - doi: 10.1186/s13063-022-06991-6.
24. Ghi, M. G. Induction TPF followed by concomitant treatment versus concomitant treatment alone in locally advanced head and neck cancer. A phase II–III trial/M. G. Ghi, A. Paccagnella, D. Ferrari [et al.]//*Ann Oncol.* — 2017. — Vol. 28 (9). — P. 2206–2212. - doi: 10.1093/annonc/mdx299.
25. Голубев, П.В. Эффективность двухкомпонентного режима индукционной химиотерапии при лечении ВПЧ-позитивного плоскоклеточного рака ротоглотки/П.В. Голубев, Л.В. Болотина, А.Р. Геворков [и др.]//*Сибирский онкологический журнал.* — 2023. - No 22 (2). — С. 6–33. — doi: 10.21294/1814-4861-2023-22-2-26-33.

Глава 9. Лучевая терапия и радиосенсибилизация

С. Б. Алиева

Несмотря на доступность опухолей гортани, рото- и гортаноглотки визуальному и инструментальному осмотру, примерно 70–80 % первично заболевших больных поступают на лечение с местно-распространенными опухолями, при которых возможности хирургического и комбинированного методов лечения оказываются ограниченными или противопоказанными [1]. Подавляющее большинство больных с местно-распространенными опухолями, как правило, направляется на лучевую терапию. Однако ресурсы лучевой терапии также существенно ограничены невозможностью подведения к опухоли необходимой канцерцидной дозы за счет усиления побочных реакций и осложнений, существенно лимитирующих ее терапевтические возможности. На основе многочисленных статистически достоверных результатов лечения было показано, что после лучевой терапии в самостоятельном варианте только 20–25 % больных с местно-распространенными новообразованиями живут 5 лет и более [2]. Неудовлетворенность результатами лечения больных повлекли за собой разработку различных методик и способов, дополняющих лучевую терапию. В частности, при опухолях головы и шеи изучались возможности одновременного или последовательного применения лучевой и лекарственной терапии [3]. К настоящему времени взаимодействие лучевой и химиотерапии изучено довольно досконально. Оно реализуется на клеточном и молекулярном уровнях, при этом суммарный эффект становится больше, чем «арифметическая» сумма эффектов каждого метода в отдельности [4].

Механизмы, посредством которых лекарственные препараты потенцируют цитотоксический эффект при лучевой терапии, включают несколько процессов:

- подавление репродуктивной активности сублетально и потенциально летально поврежденных клеток опухоли;
- сенсибилизация клеток новообразований;

- синхронизация клеточного деления и, соответственно, повышение их радиопоражаемости [5]. Изменяя схему лечения и дозу химиопрепаратов, можно существенно усилить эти процессы. В частности, низкие дозы химиопрепаратов оказывают радиосенсибилизирующий эффект, в то время как более высокие дозы при использовании одного или нескольких лекарственных препаратов оказывают системный цитотоксический эффект.

Объективным подтверждением этого положения явились результаты мета-анализа, выполненного французскими авторами (Bourhis J. et al., Pignon J. et al., 2000–2009) (MACH-NC) [6]. Ими на основании сравнительного анализа 65 рандомизированных исследований, опубликованных в литературе в период с 1965 по 1992 годы (31 — индукционная, 26 — одновременная, 8 — адъювантная химиолучевая терапия), показано, что абсолютная пятилетняя выживаемость при индукционной или одновременной химиолучевой терапии статистически достоверно превышает возможности лучевой терапии в самостоятельном варианте на 2–8 % ($p = 0,001$), причем при раке полости рта — на 8,9 %, при раке ротоглотки — на 8 %, при раке гортани — на 5,4 % и 4 % — при раке гортаноглотки.

ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ПРЕПАРАТЫ

Основными лекарственными препаратами в программе химиолучевого лечения местно-распространенных плоскоклеточных форм рака головы и шеи в настоящее время являются цисплатин и его производные, доцетаксел, цетуксимаб и ряд других лекарственных препаратов [7].

1. Цисплатин

Цисплатин и его производные относятся к группе алкилирующих агентов. Механизм

действия препарата заключается в нарушении функции ДНК, вызванном химическим повреждением. На клеточном уровне цисплатин вызывает нарушение репликации и транскрипции ДНК, что ведёт к задержке клеточного цикла и апоптозу [8]. Побочные действия платиновых соединений проявляется в виде тошноты, рвоты, нефротоксичности, лейкопении, тромбоцитопении, полиневритов, дерматитов, ототоксичности. Для снижения их токсичности применяют гипергидратацию и форсированный диурез.

2. Карбоплатин

Карбоплатин относится ко второму поколению платиновых соединений. Проявляет меньшую степень гастроинтестинальных, нейтро- и нефротоксических повреждений [9], что позволило увеличить недельную дозу карбоплатина с 60 мг/м² до 100 мг/м² и месячную до 400 мг/м² в сочетании с режимом стандартной лучевой терапии и, соответственно, снизить токсические проявления, улучшить результаты лечения.

3. 5-Фторурацил

Фторурацил относится к группе антиметаболитов, ингибирующих ферменты, необходимые для синтеза ДНК и РНК, наиболее активен в отношении быстрорастущих клеток и большей частью является фазовоспецифичным препаратом. Основные побочные реакции проявляются со стороны желудочно-кишечного тракта (стоматиты, диарея, тошнота) и гематологической системы (лейкоцитопения, тромбоцитопения, анемия). Противоопухолевый эффект при использовании 5-ФУ в значительной степени определяется длительностью введения препаратов. На основании серии клинических исследований показано, что использование высоких доз 5ФУ инфузионно в течение 4–5 дней позволяет получить более выраженный терапевтический эффект [10].

4. Таксаны

Таксановые соединения являются противоопухолевыми препаратами растительного про-

исхождения, ингибирующими митотическую активность клеточного деления. В эту группу входят препараты паклитаксел, доцетаксел и абраксан. Основной механизм, с помощью которого таксаны влияют на радиочувствительность — аккумуляция клеток в G2- и М-фазах. Доцетаксел может не только задерживать клетки в G2- и М-фазах, но и обладает повреждающим действием на радиорезистентные клетки в S-фазе, причем таксаны могут уменьшать радиорезистентность как таксан-чувствительных, так и таксан-резистентных опухолей. Кроме того, таксаны могут повышать радиочувствительность путем улучшения оксигенации опухолевых клеток [11]. Побочные реакции проявляются в виде гиперчувствительности (гипотония, судистый отек, нарушение дыхания, уртикарная сыпь), нейтропении, тошноты, рвоты, алопеции, периферической нейропатии, мукозитов, флебитов, задержки жидкости.

5. Цетуксимаб

С целью усиления противоопухолевого эффекта при химиолучевой терапии местно-распространенного плоскоклеточного рака головы и шеи в последнее время применяются ряд молекулярно нацеленных таргетных соединений, блокирующих рецепторы фактора роста (EGFR-1, EGFR-2) с синхронизацией клеточного деления, усилением чувствительности опухолевых клеток к лучевой и лекарственной терапии. Цетуксимаб представляет собой моноклональное антитело иммуноглобулина G1 (IgG1), которое обладает высоким сходством к эпидермальному фактору роста (РЭФР) и, взаимодействуя с экстрацеллюлярным доменом рецептора РЭФР, блокирует лиганд-индуцированный процесс фосфорилирования РЭФР [12]. Прекращается подача сигнала к ядру клетки и, соответственно, происходит подавление пролиферации клетки, ангиогенеза, опухолевой инвазии, метастазирования с одновременной стимуляцией апоптоза и повышением чувствительности клетки к лучевой и химиотерапии. При применении лекарственного средства изредка могут наблюдаться побочные реакции, которые в большинстве случаев являются обратимыми. Среди них акне-подобная сыпь, повышение температуры, диарея.

ОДНОВРЕМЕННОЕ ПРИМЕНЕНИЕ ЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИИ И ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ

Химиолучевая терапия в самостоятельном варианте

Одновременному применению лучевой терапии и лекарственных препаратов посвящены многочисленные клинические исследования. Ниже мы остановимся на наиболее значимых исследованиях, выполненных с участием многих онкологических центров на большом клиническом материале.

На первом этапе клинических исследований с использованием цисплатина большое внимание уделялось его радиосенсибилизирующему эффекту. Было показано, что небольшие ежедневные дозы цисплатина повышают радиочувствительность опухолевых клеток и, соответственно, эффективность лечения [13]. Впоследствии использование еженедельных циклов цисплатина по 10–30 мг/м² в сочетании с лучевой терапией позволило получить полный клинический эффект почти у 64 % больных с плоскоклеточным раком головы и шеи [14]. В тоже время показатели безрецидивного течения заболевания и общая выживаемость больных существенно не улучшились.

В национальном противораковом центре в Италии (Merlano M. et al., 1996) [15] 153 больных с нерезектабельным плоскоклеточным раком головы и шеи были рандомизировано распределены на две группы. Первая (контрольная) группа получала лучевую терапию в стандартном режиме по 2 Гр ежедневно до СОД 70 Гр. Вторая (основная) — химиолучевое лечение по так называемой ускоренной альтернативной методике лечения. Химиотерапия проводилась цисплатином по 20 мг/м², 5-ФУ в течении 5 дней в 1, 4, 7, 10 недели на фоне лучевой терапии по 2 Гр ежедневно в течении 2, 3, 5, 6, 8 и 9 недель до СОД 60 Гр. Показатели 5-летней выживаемости в группе химиолучевой терапии составили 24 %, в группе лучевой терапии в самостоятельном варианте — 10 % ($p = 0,1$), безрецидивное течение заболевания соответственно составило 64 % и 32 % ($p = 0,38$). Токсичность в обеих изучаемых группах больных была примерно одинаковой (78 %).

В рандомизированных исследованиях (Benasso M. et al., 2000) [16] на 136 больных изучены возможности альтернативной химиолучевой терапии и лучевой терапии в самостоятельном варианте. В первой альтернативной группе химиотерапия проводилась в 1, 4, 7, 10 недели препаратами цисплатин по 20 мг/м², 5-ФУ по 200 мг/м² ежедневно в течение 5 дней. Лучевая терапия при этом проводилась во 2, 3, 5, 6, 8, 9 недели по 2 Гр ежедневно, 30 фракций до СОД 60 Гр. Во второй контрольной группе лучевая терапия проводилась также в течении 6 недель, причем в первые 4 недели по 2 Гр ежедневно до СОД 40 Гр, остальные две недели — в режиме гиперфракционированного облучения по 1,75 Гр два раза в день до СОД 35 Гр с общей СОД 75 Гр 39–40 фракций. Медиана наблюдения — 4 года. Трехлетнее безрецидивное течение заболевания по группам составило 34 % и 25 %, показатели общей выживаемости — 37 % и 29 % соответственно. Авторы пришли к выводу, что никакой статистической достоверной разницы между группами исследования не имелось, однако частота острых и поздних токсических повреждений в группе ускоренного варианте лучевой терапии оказалась выше.

В процессе дальнейших клинических исследований были использованы более высокие дозы цисплатина порядка 100–200 мг/м² в 1, 22, 43 дни лучевой терапии, и показано, что у больных, получивших три цикла химиотерапии, полный клинический эффект наблюдается у 71 % пациентов при показателях трехлетней выживаемости 58 % [17]. В течении 1992–1999 гг. в программе кооперированных исследований (Adelstein D. J. et al., 2000) [18] проведено лучевое и химиолучевое лечение 395 больных с местнораспространенными плоскоклеточными формами рака головы и шеи. В зависимости от метода лечения больные рандомизировано распределены на три группы. Первая группа больных получала лучевую терапию в стандартном режиме по 2 Гр ежедневно до СОД 70 Гр, вторая группа — тот же вариант лучевой терапии одновременно с 3 циклами химиотерапии цисплатином по 100 мг/м² в 1, 22, 43 дни облучения. Третья группа больных получала стандартный режим расщепленного курса лучевой терапии в сочетании с химиотерапией. При этом после

первого этапа лучевой терапии в СОД 30 Гр, то есть спустя три недели, лучевая терапия продолжалась на фоне химиотерапии цисплатином по $75 \text{ мг/м}^2 + 5\text{-ФУ } 1000 \text{ мг/м}^2$ каждые 10 дней, всего три цикла, общая СОД при лучевой терапии составила 70 Гр. Токсичность III степени по I, II, III группам исследования наблюдалась у 53%, 86% и 77% больных соответственно. Умерли в процессе лечения в первой группе — двое, во второй — 4, в третьей — 3 больных соответственно (2,5%). Медиана наблюдения 25 месяцев. Двух, трехлетняя выживаемость, рассчитанная по таблицам дожития, составила 30% и 20% — в I группе, 43% и 37% ($p = 0,016$) — во второй группе, 40% и 29% ($p = 0,13$) — в третьей группе больных соответственно.

На сегодняшний день трехнедельная высокодозная терапия цисплатином (100 мг/м^2) считается стандартной схемой одновременной химиолучевой терапии в самостоятельном и послеоперационном варианте. Однако возникающая при этом острая токсичность требовала модификации величин доз и выработки более щадящих вариантов лечения. В работе Szturcz P. et al., (2017) [19] был проведен мета-анализ 4209 пациентов из 52 исследований, где сравнивались два режима химиолучевой терапии: еженедельная и трехнедельная высокодозная терапия цисплатином. Авторами было показано, что по показателям общей выживаемости и частоте объективного ответа никакой разницы в эффективности лечения не было. Кумулятивная доза при обоих режимах составила $> 200 \text{ мг/м}^2$, а по показателям токсичности еженедельное введение оказалось более предпочтительным в отношении нефротоксичности и миелосупрессии.

В плане поиска менее токсичных режимов химиолучевой терапии Staar S. et al., (2001) [20] изучали эффективность использования карбоплатина одновременно с лучевой терапией на 240 больных плоскоклеточным раком рото- и гортаноглотки в III–IV стадиях заболевания. Первая группа больных получала химиолучевое лечение, вторая — лучевую терапию в самостоятельном варианте. Методика лучевой терапии и СОД в обеих группах исследования были одинаковы. Первые три недели облучение проводилось по 1,8 Гр ежедневно до СОД 2 Гр, на-

чиная с 4 и до 5,5 недели применялось гиперфракционированное облучение — утром 1,8 Гр, спустя 6 часов — 1,5 Гр в течение 13 дней при общей СОД 69,9 Гр. Химиотерапия проводилась двумя циклами с 1 по 5 дни и с 29 по 33 дни облучения препаратами карбоплатин по 70 мг/м^2 и 5-ФУ по 600 мг/м^2 . Больные в обеих группах переносили лечение относительно удовлетворительно, но более высокая токсичность отмечена в группе химиолучевой терапии. Полные и частичные клинические эффекты были почти одинаковыми в обеих группах больных и соответственно составили 92,2% и 87,9%. Медиана наблюдения — 22,3 месяца. Локо-регионарный контроль в течении 1–2 лет составил 69% и 51% после химиолучевого лечения и 58% и 45% — после лучевой терапии, одногодичное безрецидивное течение заболевания соответственно оказалось равным 58% и 44%. Следует отметить, что показатели одногодичного безрецидивного течения при раке ротоглотки оказались более высокими и составили 60% против 40% при раке гортаноглотки. Результаты химиолучевой терапии и лучевой терапии в самостоятельном варианте оказались примерно одинаковыми.

В исследованиях Follai S. et al., [21] 192 больных раком ротоглотки III–IV стадий заболевания рандомизировано распределены на три группы. Первая группа больных получала лучевую терапию в самостоятельном варианте в режиме стандартного облучения (СОД 66–70 Гр), вторая группа — лучевую терапию в режиме гиперфракционированного облучения по 1,6 Гр два раза в день до СОД 64–66 Гр. Третья группа больных получала стандартный режим облучения (60–70 Гр) с одновременной химиотерапией карбоплатином по 75 мг/м^2 с 1–4 дни и 5-ФУ с 1–4 дни 1000 мг/м^2 каждые 28 дней лучевой терапии (3 цикла). Пятилетняя выживаемость в I и II группах лучевой терапии в самостоятельном варианте составила 21% и 21%, в группе химиолучевой терапии — 40%. Безрецидивное течение заболевания по группам составило 18%, 18% и 37% соответственно. Однако статистически достоверной разницы в результатах лечения при двух вариантах лучевой терапии и химиолучевого лечения установлено не было ($p = 0,39$). Несмотря на это, авторы в своем заключении рекомендуют при мест-

но-распространенных раках ротоглотки предпочтение отдавать одновременной химиолучевой терапии.

В исследовании XiangM. et al., (2019) [22] на основе базы данных SEER-Medicare были проанализированы результаты лечения 807 пациентов местно-распространенным раком головы и шеи, которым проводилась химиолучевая терапия с применением цисплатина, и 342 пациентов на основе карбоплатина. В обеих группах 3-летние показатели опухоль-специфической смертности были одинаковыми: 29% — при применении карбоплатина и 26% — в группе цисплатина. Кроме того, не было выявлено существенной разницы в общей выживаемости в сопоставленных когортах. Авторами был сделан вывод о том, что химиолучевая терапия на основе карбоплатина эквивалентна терапии на основе цисплатина, а отсутствие острой токсичности и удовлетворительные результаты лечения позволили авторам прийти к выводу, что этот режим химиолучевой терапии может служить основой сочетания его с другими лекарственными препаратами с неперекрывающей друг друга токсичностью у пациентов, имеющих противопоказания к назначению цисплатина.

Клиническое применение таксановых соединений при опухолях головы и шеи началось примерно с 2000 года. К настоящему времени опубликован ряд работ, посвященных изучению II–III фаз с оценкой переносимости лечения, рациональных значений применяемых доз, выраженности токсических реакций, непосредственных и ближайших результатов лечения.

При использовании таксановых соединений в качестве единственного лечебного препарата у 20–40% больных наблюдается довольно выраженный клинический эффект, что послужило основой к комбинированному применению таксановых соединений с другими лекарственными препаратами в режимах индукционной, одновременной и индукционно-одновременной химиолучевой терапии.

В 2004 году были опубликованы результаты II фазы рандомизированного исследования 98–02 GORTEC больных с местно-распространенным раком ротоглотки, изучены возможности одновременной химиолучевой терапии с еженедельным введением доцетаксела в дозе 20 мг/м².

В этом исследовании частота 3-летней общей и безрецидивной выживаемости составила, соответственно, 47% и 39%, локо-регионального контроля — 64% [23].

В 2023 году опубликованы результаты III фазы рандомизированного клинического исследования больных с неоперабельными опухолями головы и шеи, неподходящие к терапии цисплатином. Пациенты получали одновременную химиолучевую терапию с еженедельным введением доцетаксела в дозе 15 мг/м². Показатели 2-летней общей и безрецидивной выживаемости при использовании доцетаксела составили 50,8% и 41% в группе химиолучевой терапии и 42% и 30% в группе самостоятельной лучевой терапии [24]. Анализ полученных результатов показал, что при использовании таксановых соединений наиболее часто наблюдается поражение слизистой желудочно-кишечного тракта, гематологические изменения, стоматиты III–IV степени, дисфагия, потеря веса, то есть примерно такие же изменения, которые обычно наблюдаются при использовании цисплатина и 5-ФУ. Непосредственные и ближайшие результаты лечения также оказались примерно одинаковыми, как и при использовании цисплатина и 5-ФУ. Это только предварительные результаты возможности использования таксановых соединений в плане химиолучевого лечения местно-распространенных плоскоклеточных раков головы и шеи продолжают изучаться.

Последние два десятилетия большинство современных исследований были сосредоточены на поисках путей воздействия на молекулярную биологию рака. Первые положительные результаты были представлены в исследовании Bonner J. A. et al., опубликованное в New England Journal of Medicine в 2006–2014 г. [25,26], которое продемонстрировало превосходные результаты применения цетуксимаба в сочетании с лучевой терапией по сравнению с лучевой терапией в самостоятельном варианте по показателям местного контроля (24 мес. против 14,9 мес.) и общей выживаемости (49 против 29 месяцев) с показателями 5-ти летней выживаемости 45,6% против 36,4%. Эти результаты привели к одобрению цетуксимаба для лечения местно-распространенного рака головы и шеи, и он был включен

в клинические рекомендации как альтернатива стандартной химиолучевой терапии.

Эти данные впоследствии были подтверждены в ряде рандомизированных кооперированных исследований, показавших, что выживаемость больных при химиолучевой терапии с использованием цетуксимаба на 20 месяцев превышает медиану выживаемости при использовании лучевой терапии в самостоятельном варианте. Одновременно было показано, что в условиях комбинированного лечения частота и выраженность побочных реакций и осложнений не превышает таковые по сравнению с лучевой терапией в самостоятельном варианте.

В рандомизированном исследовании RTOG 0522 [27], включающем 424 больных с местно-распространенным плоскоклеточным раком головы, сравнивали результаты конкурентного химиолучевого лечения с введением цисплатина 100 мг/м^2 каждые три недели или цетуксимаба. Использовали общепринятый режим лучевой терапии в СОД 65–70 Гр. Начальная доза цетуксимаба в 400 мг/м^2 вводилась в течение 120 минут за 1 неделю до начала лучевой терапии, а затем еженедельно по 250 мг/м^2 в виде 60-минутной инфузии в течение всего курса лучевой терапии, всего 7–8 инфузий. Предварительные результаты не показали различий в этих двух группах по общей и безрецидивной выживаемости.

В другом исследовании, TREMPIN [28], больные плоскоклеточным раком головы и шеи после проведения трех курсов индукционной химиотерапии по схеме TPF (доцетаксел + цисплатин + фторурацил) при выявлении частичного или полного регресса опухолевого процесса рандомизировались в две группы. Первая получала одновременную химиолучевую терапию на фоне цисплатина, вторая — с цетуксимабом. Локо-регионарный контроль оказался одинаковым в обеих группах. В рандомизированных исследованиях III фазы при HPV+ раке ротоглотки, оценивающих цетуксимаб и цисплатин при одновременной химиолучевой терапии (De-ESCALaTE и RTOG 1016) [29,30], в группе с использованием цетуксимаба были получены худшие показатели общей и безрецидивной выживаемости.

Цетуксимаб на сегодняшний день остается единственным таргетным препаратом, одобрен-

ным для лечения плоскоклеточного рака головы и шеи у пациентов старше 65 лет, ослабленных или имеющих сопутствующую патологию: заболевания почек и сердечно-сосудистой системы.

Таким образом, данные литературы свидетельствуют, что одновременная химиолучевая терапия местно-распространенного плоскоклеточного рака головы и шеи является перспективным направлением в оказании эффективной помощи этим больным. Цисплатин остается стандартом лечения при местно-распространенных опухолях головы и шеи. Альтернативное применение цетуксимаба, доцетаксела и карбоплатина возможно у пациентов, рефрактерных к цисплатину, имеющих исходные сопутствующие заболевания или низкий соматический статус.

ПОСЛЕОПЕРАЦИОННАЯ ХИМИОЛУЧЕВАЯ ТЕРАПИЯ

При новообразованиях ротоглотки, гортани, гортаноглотки довольно часто применяется комбинированное лечение — операция с последующим облучением. Чтобы определить, какие пациенты нуждаются в интенсивной послеоперационной химиолучевой терапии, в 1993 и 2004 гг. было проведено два крупномасштабных рандомизированных исследования RTOG 95–01 и EORTC 229031. В исследование включались пациенты с высоким риском возникновения рецидива, получившие оперативное лечение с последующей конвенциональной послеоперационной лучевой терапией (от 60 до 66 Гр по 2 Гр за фракцию, локально, на зону высокого риска от 66 до 70 Гр) самостоятельно или в сочетании с цисплатином (100 мг/м^2 каждые 3 недели, 3 цикла) [31]. Анализ показал, что в обоих исследованиях только пациенты с экстракапсулярным распространением и опухолевыми клетками в краях резекции нуждаются в послеоперационной химиолучевой терапии. Эти данные способствовали уточнению критериев определения категории высокого риска и алгоритм лечения. Адъювантная лучевая терапия с одновременным введением цисплатина в настоящее время рекомендуется только пациентам с гистологически доказанным экс-

тракапсулярным распространением и положительными хирургическими краями, или и тем, и другим. Для больных с промежуточным риском (например, с метастазами в регионарные лимфатические узлы без экстракапсулярного распространения, перинеуральной инвазией, близким краем резекции) стандартом лечения является послеоперационная лучевая терапия без химиотерапии.

Проблема высокой токсичности с тяжелыми последствиями для больных вплоть до их гибели в процессе лечения вынуждает искать новые лекарственные препараты, оптимизировать дозы введения. В рандомизированном исследовании JCOG1008 [32], включающем 261 больного с местно-распространенным плоскоклеточным раком головы, проведено сравнение результатов конкурентного химиолучевого лечения с введением цисплатина 100 мг/м² каждые три недели или 40 мг/м² еженедельно. При промежуточном анализе результатов III фазы, медиана наблюдения 2,2 года химиолучевая терапия с еженедельным введением цисплатина не уступала высокодозному цисплатину по показателям общей выживаемости. Нейтропения III ст., инфекционные осложнения, острая почечная недостаточность наблюдались реже в группе еженедельного введения цисплатина (49 % против 35 %, 12 % против 7 % и 31 % против 43 % соответственно).

В рандомизированном исследовании II–III фазы PatilV. et al. [33] 356 больных местно-распространенным раком головы и шеи были распределены на две группы: группа самостоятельной лучевой терапии и группа химиолучевой терапии с одновременным еженедельным введением доцетаксела 15 мг/м². Лучевая терапия проводилась в режиме стандартного облучения (СОД 70 Гр) или послеоперационного облучения (СОД 60 Гр). Двухлетняя выживаемость в группе, получавшей только лучевую терапию, составила 41,7 % и в группе, получавшей доцетаксел — 50,8 %. Безрецидивное течение заболевания по группам составило 30,3 % и 42 % соответственно. Была установлена статистически достоверная разница в результатах лечения при двух вариантах лучевой терапии и химиолучевого лечения ($p = 0,035$). Добавление доцетаксела привело к улучшению 2-летней безреци-

дивной и общей выживаемости на 11,7 % и 9,1 % соответственно. Авторы в своем заключении рекомендуют использовать доцетаксел в качестве радиосенсибилизатора у пациентов, которым не подходит цисплатин. Это первое рандомизированное исследование, демонстрирующее пользу альтернативного использования доцетаксела в качестве радиосенсибилизирующего препарата пациентам с III–IV стадиями заболевания, которым не подходит цисплатин, но показана химиолучевая терапия.

Эффективность цетуксимаба в сочетании с доцетакселом или цисплатином в режиме адъювантного послеоперационного лечения была оценена в рандомизированном исследовании RTOG-0234 [34], включающем 238 пациентов. При медиане наблюдения 4,4 года 2-летняя общая и безрецидивная выживаемость составила 69 % и 57 % для группы цисплатина; 79 % и 66 % — для группы доцетаксела соответственно. Пациенты с p16-положительными опухолями ротоглотки показали значительное улучшение результатов выживания по сравнению с пациентами с p16-отрицательными опухолями. Миелосупрессия III–IV степени наблюдалась у 28 % пациентов в группе цисплатина и у 14 % в группе доцетаксела; мукозит — у 56 % и 54 % соответственно. Безрецидивную выживаемость в этом исследовании сравнивали с таковой в группе химиолучевой терапии исследования RTOG-9501 (межгрупповое исследование III фазы хирургического лечения с последующей лучевой терапией и операция с последующей химиолучевой терапией у пациентов с высоким риском рецидива), которое имело отношение рисков 0,76 для группы цисплатина по сравнению с контролем ($P = .05$) и 0,69 для группы доцетаксела по сравнению с контролем ($P = .01$), что отражает абсолютное улучшение 2-летней безрецидивной выживаемости на 2,5 % и 11,1 % соответственно.

Проблемой остается проведение одновременной химиолучевой терапии у пожилых пациентов. В исследование AiroidiM. et al., (2004) [35] было включено 40 пациентов, перенесших радикальную операцию (медиана возраста 73,5 года (диапазон 70–78 лет)) со следующими неблагоприятными прогностическими факторами: положительные края, сосудистая инвазия, пе-

риневральная инвазия и экстракапсулярное распространение. Все пациенты получали карбоплатин (30 мг/м^2 с 1 по 5 дни, в 1, 3 и 5 недели) в сочетании с лучевой терапией. Токсичность 3-й степени наблюдалась у 2% больных. Трехлетняя общая выживаемость составила — 64%, безрецидивная — 58% и локальный контроль — 79%. Авторами был сделан вывод, что адъювантная химиолучевая терапия может успешно применяться у пожилых пациентов, результаты лечения были аналогичны тем, которые наблюдались в группе более молодых больных.

Таким образом, совместное применение химиотерапии и лучевой терапии в послеопераци-

онном периоде улучшает показатели локального контроля, общую и безрецидивную выживаемость за счет повышения радиочувствительности опухоли, что синергически усиливает цитотоксичность радиотерапии. Цисплатин остаётся стандартом лечения при адъювантной терапии в высокодозном режиме, учитывая токсичность, приводящую к усилению побочных реакций и осложнений, возможно использование режима еженедельного введения по 40 мг/м^2 или замена его на карбоплатин, а при наличии противопоказаний к препаратам платины или рефрактерность цисплатин может быть заменен на доцетаксел /цетуксимаб.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Bourhis J., Lapeyre M., Rives M. et al. Very accelerated radiotherapy in Hnscc: Results of the GORTEC 94-02 randomized trial//Proc. of ASCO, vol. 19, 2000. abst. 1627, pp. 412 a.
2. Fu K. K., Pojak T. F., Trotti A. et al. A radiation therapy oncology group (RTOG) phase III randomized study to compare hyperfractionation and two variants of accelerated fractionation to standard fractionation radiotherapy for head and neck squamous cell carcinomas: first report of RTOG 9003//Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys., vol. 48, № 1, pp. 7-16, 2000.
3. Переводчиковой Н. И., Горбуновой В. А. Руководство по химиотерапии опухолевых заболеваний. 4-е изд., Практическая медицина, 2017. 686 с.
4. Плотникова О. С., Апанасевич В. И., Князенко П. А., Шестакова А. А., Карлина В. П., Коренков П. Г. Эволюция методов радиосенсибилизации в лучевой терапии злокачественных новообразований. Тихоокеанский медицинский журнал. 2021; 2:14-8.
5. Основы клинической радиобиологии. Под ред. М. С. Джойнера, О. Дж. ван дер Когеля/пер. с англ. М.: Лаборатория знаний, 2014.
6. Pignon JP, Maître A, Maillard E, Bourhis J. Meta-analysis of chemotherapy in head and neck cancer (MACH-NC): an update on 93 randomised trials and 17,346 patients//Radiother Oncol 2009 Jul;92 (1):4-14.
7. Adelstein D. J., Adams G. L., Li Y. et al. A phase III comparison of standard radiation therapy (RT) versus RT plus concurrent cisplatin (DDP) versus split-course RT plus concurrent DDP and 5-fluorouracil (5FU) in patients with unresectable squamous cell head and neck cancer (SCHNC): An intergroup study//Proc. of ASCO, vol. 19, 2000, abst. 1624, p. 411a.
8. Crissman J. D., Pajak F. T., Zarbo R. J. et al. Improved response and survival to combined cisplatin and radiation in non-keratinizing squamous cell carcinoma of the head and neck//J. Cancer, 1987, vol. 59, № 8, pp. 1391-1397.
9. Bhupalam L., Paris K. J., Flynn M. B. et al. A phase II trial of weekly paclitaxel/carboplatin chemotherapy with concomitant radiation in patients with locally advanced head and neck cancer, followed by either three cycles of adjuvant paclitaxel/carboplatin or surgery//Proc. of ASCO, vol. 19, 2000 abst. 1688, pp. 427 a.
10. Byfield J. E., Sharp T. P., Frankel S. S. et al. Phase I and II trial of five-day infused 5-fluorouracil and radiation in advanced cancer of the head and neck//Int. Clin. Oncol., 1984, vol. 2 № 2 pp. 406-413.
11. Vermorken J. B., Remenar E., Herpen C., et al. Cisplatin, Fluorouracil and docetaxel in unresectable head and neck cancer//N. Engl. J. Med. 2007, V. 357 # pp. 1695-1704.
12. Романов И. С. Химиотерапия плоскоклеточного рака головы и шеи//2012. №18 (251). Журнал Фарматека.
13. Merlano M, Benasso M, Cavallari M, Blengio F, Rosso M. Chemotherapy in head and neck cancer//Eur J Cancer B Oral Oncol 1994; 30B:283-9.

14. Eskardt A., Wildfang I., Rades D. et al. Multicenter phase II study of preoperative concurrent paclitaxel, carboplatin and radiotherapy in stage III/IV respectable cancer of the oropharynx and oral cavity: An interim analysis//Proc. of ASCO, Vol. 19, 2000, pp. 420 a, abst. 1658.
15. Merlano M., Benasso M., Corvo R. et al. Five-year update of a randomized trial of alternating radiotherapy and chemotherapy compared with radiotherapy alone in treatment of unresectable squamous cell carcinoma of the head and neck//J. Nat. Cancer Inst. 1996, vol. 88, № 2 pp. 583–589.
16. Benasso M., Corvo R., Sanguineti G. et al. Alternating chemo-radiotherapy versus partly accelerated radiotherapy in advanced squamous cell carcinoma of the head and neck cancer: results of a phase III randomized trial//Proc. of ASCO, vol. 19, 2000 abst. 1631a, pp. 413 a.
17. Urba S. Concurrent chemoradiation for head and neck cancer//ASCO, 2000, 1092–9118/00/215–218.
18. Adelstein D.J., Adams G.L., Li Y. et al. A phase III comparison of standard radiation therapy (RT) versus RT plus concurrent cisplatin (DDP) versus split-course RT plus concurrent DDP and 5-fluorouracil (5FU) in patients with unresectable squamous cell head and neck cancer (SCHNC): An intergroup study//Proc. of ASCO, vol. 19, 2000, abst. 1624, p. 411a.
19. Szturcz, Wouters, Kiyota et al. Weekly Low-Dose Versus Three-Weekly High-Dose Cisplatin for Concurrent Chemoradiation in Locoregionally Advanced Non-Nasopharyngeal Head and Neck Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis of Aggregate Data//The Oncologist 2017; 22:1056–1066.
20. Staar S., Rudat V., Stuetzer H. et al. Intensified hyperfractionated accelerated radiochemotherapy limits the additional benefit of simultaneous chemoradiotherapy — results of a multicentric randomized German trial in advanced head and neck cancer//Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys., 2001, Vol. 50 № 5 pp. 1161–1171.
21. Falli C., Bolner A., Gava A. et al. Locoregionally advanced carcinoma of the oropharynx: conventional radiotherapy vs accelerated hyperfractionated radiotherapy vs concomitant radiotherapy and chemotherapy — a multicenter randomized trial. Update at 5 years//Radiotherapy and oncology, 2004, vol. 73 (suppl. 1), abst. 676.
22. Michael Xiang, A Dimitrios Colevas et al. Survival After Definitive Chemoradiotherapy with Concurrent Cisplatin or Carboplatin for Head and Neck Cancer//J Natl ComprCancNetw 2019 Sep 1;17 (9):1065–1073.
23. Calais G., Bardet E., Sire C et al. Radiotherapy with concomitant weekly docetaxel for stage III/IV oropharynx carcinoma. Results of the 98–02 Gortec phase II trial//Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys., 2004., V. 58, # pp. 161–166.
24. Suzuki, M. Phase I Study of Weekly Docetaxel Infusion and Concurrent Radiation Therapy for Head and Neck Cancer//Japanese Journal of Clinical Oncology. 2003.–33 (6), 297–301.
25. Bonner JA, Harari PM, Giralt J, Azarnia N, Shin DM, Cohen RB, et al. Radiotherapy plus Cetuximab for squamous-cell carcinoma of the head and neck//N Engl J Med. (2006) 354:567–78.
26. Bonner JA, Harari PM, Giralt J, Cohen RB, Jones CU, Sur RK, et al. Radiotherapy plus Cetuximab for locoregionally advanced head and neck cancer: 5-year survival data from a phase 3 randomised trial, and relation between cetuximab-induced rash and survival//Lancet Oncol. (2010) 11:21–8.
27. Ang KK, Zhang QE, Rosenthal DI, et al. A randomized phase III trial (RTOG 0522) of concurrent accelerated radiation plus cisplatin with or without cetuximab for stage III–IV head and neck squamous cell carcinomas (HNC)//J Clin Oncol 2011;29 (Suppl.): abstr. 5500.
28. Lefebvre J., Pointreau Y., Rolland F. et al. Induction chemotherapy followed by either chemoradiotherapy or bioradiotherapy for larynx preservation: the TREMPIN randomized phase II study//J. Clin. Oncol. 2013;31 (7):853–59.
29. Mehanna H, Robinson M, Hartley A, et al. Radiotherapy plus cisplatin or Cetuximab in low-risk human papillomavirus-positive oropharyngeal cancer (De-ESCALaTE HPV): an open-label randomised controlled phase 3 trial//Lancet. (2019) 393:51–60.
30. Gillison ML, Trotti AM, Harris J, et al. Radiotherapy plus Cetuximab or cisplatin in human papillomavirus-positive oropharyngeal cancer (NRG Oncology RTOG 1016): a randomised, multicentre, non-inferiority trial//Lancet. (2019) 393:40–50.
31. Bernier J, Cooper JS, Pajak TF, 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 27:843–850, 2005.

32. Naomi Kiyota, Makoto Tashara, Junki Mizusawa et al., Weekly Cisplatin Plus Radiation for Postoperative Head and Neck Cancer (JCOG1008): A Multicenter, Noninferiority, Phase II/III Randomized Controlled Trial // J Clin Oncol. 2022 Jun 20;40 (18):1980–1990.
33. Patil VM, Noronha V, Menon N, et al. Results of phase III randomized trial for use of docetaxel as a radiosensitizer in patients with head and neck cancer, unsuitable for cisplatin-based chemoradiation // J Clin Oncol. Published online January 27, 2023.
34. Paul M Harari, Jonathan Harris, Merrill S Kies. Postoperative chemoradiotherapy and cetuximab for high-risk squamous cell carcinoma of the head and neck: Radiation Therapy Oncology Group RTOG-0234 // J Clin Oncol 2014 Aug 10;32 (23):2486–95.
35. Mario Airolidi, Giorgio Cortesina, Carlo Giordano et al. Postoperative Adjuvant Chemoradiotherapy in Older Patients with Head and Neck Cancer // Arch Otolaryngol Head Neck Surg. 2004;130 (2):161–166.

КОНТРОЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ

1. Доза цисплатина при одновременной химиолучевой терапии в режиме 1 раз в три недели?
 - a. 75 мг/м²
 - b. 100 мг/м²**
 - c. 50 мг/м²
 - d. 40 мг/м²
2. К неблагоприятным факторам прогноза, требующим назначения послеоперационной химиолучевой терапии, относятся:
 - a. Периневральная инвазия
 - b. Экстранодальное распространение
 - c. Периваскулярная инвазия**
 - d. Степень дифференцировки опухоли
3. Какие из перечисленных лекарственных препаратов применяются при одновременной химиолучевой терапии опухолей головы и шеи?
 - a. Доцетаксел**
 - b. Винбластин
 - c. Цетуксимаб**
 - d. Цисплатин**
4. Доза цисплатина при еженедельном введении в течении всего курса лучевой терапии?
 - a. 10 мг/м²
 - b. 20 мг/м²
 - c. 30 мг/м²
 - d. 40 мг/м²**
5. Какую дозу лучевой терапии надо подводить на ложе удаленного метастаза при наличии экстранодальной инвазии?
 - a. 50–60 Гр
 - b. 66–70 Гр**
 - c. 50–56 Гр
 - d. 70–72 Гр

Глава 10. Хирургическое лечение рецидивов плоскоклеточного рака головы и шеи (ротоглотки, гортаноглотки, гортани)

П. С. Феоктистова

Хирургическое лечение остается важной опцией, улучшающей отдаленные результаты лечения при рецидивах злокачественных опухолей головы и шеи, если выполнение операции возможно. Однако, по литературным данным, «спасительная хирургия» рецидивной опухоли возможна только у 20–30 % больных [6,7]. Короткий безрецидивный период, поздние стадии первичной опухоли, локорегиональный рецидив, экстракапсулярное распространение, положительные края резекции (после выполнения первичной операции) и комплексное лечение первичной опухоли, включающее хирургию, облучение и химиотерапию — все это предвещает худшие результаты «спасительной хирургии» [8,9,10]. Лучший прогноз при выполнении «спасительной» хирургической операции отмечен при рецидиве опухолей гортани. Операция при рецидивах опухоли этой локализации приводит к улучшению выживаемости в сравнении с полостью рта и ротоглоткой. Это может быть связано с техническими трудностями резекции рецидивов рака полости рта и ротоглотки из-за близлежащих анатомических структур [7,11,12].

В определении тактики пациентов с рецидивами и метастатическим раком головы и шеи мультидисциплинарный подход считается основным. Кроме хирургического лечения имеет смысл обсуждать возможность лучевой терапии, в том числе и повторной, с использованием фракционирования, что может решить двойную задачу: уменьшение массы опухоли и иммунный противоопухолевый ответ (абскопальный эффект). Абскопальный эффект возникает при воздействии ионизирующего облучения на опухоль и приводит к активации иммунного ответа, вызывая регрессию опухоли не только в зоне облучения, но и уменьшение отдаленных очагов [13,14]. Однако повторное проведение лучевой терапии на те же структуры — это практически невыполнимая задача, поскольку облучение первичной опухоли

в дозе от 64 до 70 Гр означает, что воздействие на спинной мозг уже произошло в средне-высокой дозе облучения (около 25–35 Гр) и повторное воздействие невозможно [15].

В случае выявления у пациента локального рецидива и при отсутствии лучевой терапии в качестве лечения первичной опухоли с целью повышения выживаемости может быть рекомендована одновременная химиолучевая терапия с или без индукционной противоопухолевой химиотерапией [16]. В качестве лечения рецидивной опухоли ротоглотки, гортаноглотки, гортани лучевую терапию следует рассмотреть обязательно.

ПРОТИВООПУХОЛЕВАЯ ХИМИОТЕРАПИЯ РЕЦИДИВИРУЮЩЕГО/МЕТАСТАТИЧЕСКОГО ПЛОСКОКЛЕТОЧНОГО РАКА ГОЛОВЫ И ШЕИ (ПРГШ)

Для пациентов с рецидивами ПРГШ, которые не подлежат хирургическому лечению или ЛТ, рекомендуется лечение, аналогичное тому, которое проводят при метастатическом процессе. Прежде всего, это платиносодержащие режимы противоопухолевой химиотерапии. Начиная с 1990 гг. платиносодержащая химиотерапия стала основой в лечении пациентов с ПРГШ. Режимы цисплатин + фторурацил или карбоплатин + фторурацил (табл. 1) стали основой в лечении ПРГШ [17].

При выборе препарата платины необходимо помнить об ограничениях при назначении цисплатина: почечная недостаточность (СКФ < 60 мл/мин), пожилой возраст, сердечно-сосудистая патология.

Для больных в соматическом статусе, соответствующем ECOG 2 следует рассмотреть монокомпонентные режимы противоопухолевого лечения (табл. 10.1).

Таблица 10.1

Основные режимы лекарственной противоопухолевой терапии ПРГШ

Название режима	Схема лекарственной терапии
PF + Cet	Цисплатин 75–100 мг/м ² в/в в 1-й день + фторурацил 1000 мг/м ² /сут. в/в 96-часовая инфузия в 1–4-й дни, каждые 3 нед. + цетуксимаб 400 мг/м ² (нагрузочная доза), далее — 250 мг/м ² в/в еженедельно. После 6 циклов ХТ завершается, и, в случае отсутствия прогрессирования, рекомендовано продолжить поддерживающую терапию цетуксимабом 250 мг/м ² в/в еженедельно
DC + Cet ¹	Доцетаксел 75 мг/м ² в/в в 1-й день + цисплатин 75 мг/м ² в/в в 1-й день, каждые 3 нед. + цетуксимаб 400 мг/м ² (нагрузочная доза) в/в, далее — 250 мг/м ² в/в еженедельно. После 4 циклов ХТ завершается, и, в случае отсутствия прогрессирования, рекомендовано продолжить поддерживающую терапию цетуксимабом 500 мг/м ² в/в 1 раз в 2 недели
Цисплатин + Cet	Цисплатин 75–100 мг/м ² 1 раз в 3 недели (не более 6–8 введений) + цетуксимаб 400 мг/м ² (нагрузочная доза) в/в в 1 день, далее — 250 мг/м ² в/в еженедельно до прогрессирования или непереносимой токсичности
Pacli + Carbo + Cet	Паклитаксел 100 мг/м ² в/в + карбоплатин AUC 2,5 в/в в 1-й и 8-й дни + цетуксимаб 400 мг/м ² в/в (2-часовая инфузия) в 1-й день 1-го цикла (нагрузочная доза), далее — 250 мг/м ² в/в (1-часовая инфузия) еженедельно. Длительность цикла 21 день. После завершения 6 циклов ХТ в случае отсутствия прогрессирования рекомендовано продолжить поддерживающую терапию цетуксимабом 250 мг/м ² в/в еженедельно
Pacli + Carbo + Cet ²	Паклитаксел 80 мг/м ² в/в еженедельно + карбоплатин AUC 2,0 в/в еженедельно + цетуксимаб 400 мг/м ² в/в (2-часовая инфузия) в 1-й день 1-го цикла, далее — 250 мг/м ² в/в еженедельно. После завершения ХТ в случае отсутствия прогрессирования рекомендовано продолжить поддерживающую терапию цетуксимабом 250 мг/м ² в/в еженедельно. Количество введений определяется индивидуально
PF ³	Цисплатин 75–100 мг/м ² в/в в 1-й день + фторурацил 1000 мг/м ² /сут. в/в 96-часовая инфузия в 1–4-й дни, каждые 3 нед. Карбоплатин AUC 5 в/в в 1-й день + фторурацил 1000 мг/м ² в/в 96-часовая инфузия в 1–4-й дни, каждые 3 нед. Общее число циклов 6, при отсутствии токсичности и нарастающей положительной динамике может быть увеличено до 8
Pacli + Carbo ³	Паклитаксел 175 мг/м ² в/в в 1-й день + карбоплатин AUC 5–6 в/в в 1-й день каждые 3 нед. Общее число циклов 6, при отсутствии токсичности и нарастающей положительной динамике может быть увеличено до 8 Паклитаксел 60–80 мг/м ² в/в еженедельно + карбоплатин AUC 2 в/в еженедельно до прогрессирования или неприемлемой токсичности, но не более 18 недель
DC ³	Доцетаксел 75 мг/м ² в/в в 1-й день + цисплатин 75 мг/м ² в/в в 1-й день, каждые 3 нед. Общее число циклов 6, при отсутствии токсичности и нарастающей положительной динамике может быть увеличено до 8
Ниволумаб ⁴	Ниволумаб 3 мг/кг в/в, 1 раз в 2 нед. или 240 мг 1 раз в 2 нед. или 480 мг 1 раз в 4 нед. 60-минутная инфузия (первое введение), далее — 30-минутная инфузия до прогрессирования или неприемлемой токсичности, но не более 2 лет
Пембролизумаб ⁵	Пембролизумаб 200 мг в/в 1 раз в 3 нед. (30-минутная инфузия) или 400 мг 1 раз в 6 нед. до прогрессирования или неприемлемой токсичности, но не более 2 лет
PF + Пембролизумаб ⁶	Пембролизумаб 200 мг + карбоплатин AUC 5 или цисплатин 100 мг/м ² + фторурацил 1000 мг/м ² 1–4 дни 1 раз в 3 недели (6 циклов), далее пембролизумаб 200 мг 1 раз в 3 недели или 400 мг 1 раз в 6 нед. Продолжительность терапии пембролизумабом максимум — до 35 введений в целом
Pacli + Carbo + пембролизумаб ⁷	Пембролизумаб 200 мг в 1-й день + карбоплатин AUC 5 в 1-й день + паклитаксел 175 мг/м ² в 1-й день или паклитаксел 60–100 мг/м ² в 1, 8 дни (21-дневного цикла), 6 циклов, далее пембролизумаб 200 мг 1 раз в 3 недели или 400 мг 1 раз в 6 нед. Общее число циклов 6, при отсутствии токсичности и нарастающей положительной динамике число циклов может быть увеличено до 8 и далее продолжить пембролизумаб, максимум до 35 введений

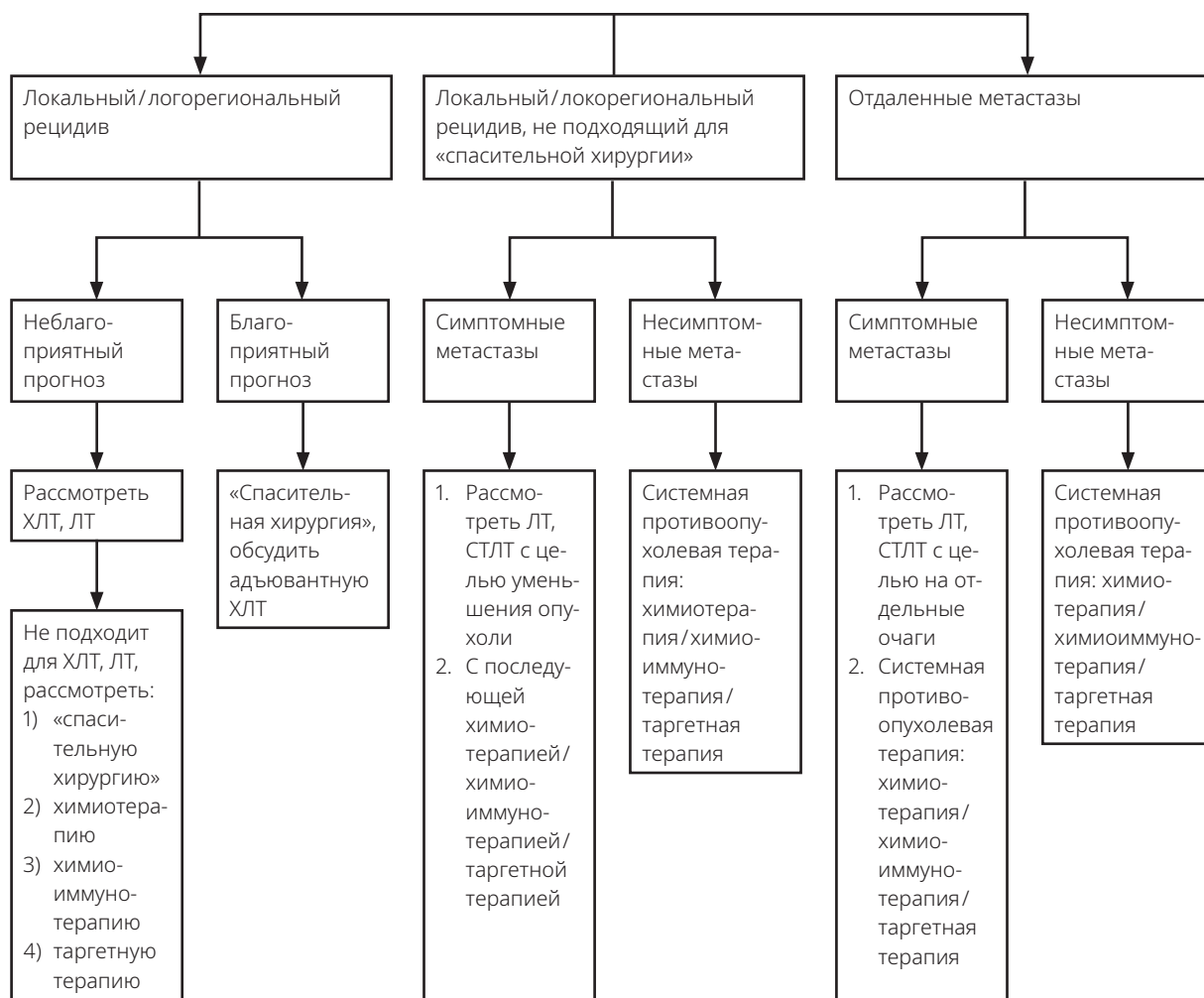
Название режима	Схема лекарственной терапии
Доцетаксел + цисплатин + пембролизумаб ⁷	Пембролизумаб 200 мг в 1-й день + доцетаксел 75 мг/м ² в 1-й день + цисплатин 75 мг/м ² в 1-й день, каждые 3 нед. Общее число циклов 6, при отсутствии токсичности и нарастающей положительной динамике число циклов может быть увеличено до 8 и далее продолжить пембролизумаб, максимум до 35 введений
Цетуксимаб + пембролизумаб ⁸	Пембролизумаб 200 мг в/в 1 раз в 3 недели + цетуксимаб 400 мг/м ² в/в (2-часовая инфузия) в 1-й день 1-го цикла, далее — 250 мг/м ² в/в еженедельно до прогрессирования или непереносимой токсичности
Монотерапия для пациентов в общем состоянии по ECOG = 2 баллов	
Цисплатин (монотерапия)	Цисплатин 60–70 мг/м ² в/в 1 раз в 3 нед. Количество введений определяется индивидуально, но целесообразность длительности более 6–8 введений представляется сомнительной
Карбоплатин (монотерапия)	Карбоплатин AUC 5–6 в/в 1 раз в 3 нед. или карбоплатин AUC 2 в/в еженедельно. Количество введений определяется индивидуально
Паклитаксел (монотерапия)	Паклитаксел 175 мг/м ² в/в 1 раз в 3 нед. или паклитаксел 80 мг/м ² в/в еженедельно. Количество введений определяется индивидуально
Доцетаксел (монотерапия)	Доцетаксел 70–75 мг/м ² в/в 1 раз в 3 нед. Количество введений определяется индивидуально
Капецитабин (монотерапия)	Капецитабин 2000 мг/м ² внутрь в 2 приема в 1–14-й дни, перерыв 1 неделя или 2000 мг/сут. внутрь ежедневно в метронульном режиме. Длительность терапии определяется индивидуально
Метотрексат (монотерапия)	Метотрексат 40 мг/м ² в/в еженедельно. Количество введений определяется индивидуально ⁹
Цетуксимаб (монотерапия)	Цетуксимаб 400 мг/м ² в/в (2-часовая инфузия) в 1-й день 1-го курса, далее — 250 мг/м ² в/в еженедельно

¹ Требуется профилактического введения КСФ.² Для пациентов в общем состоянии по ECOG 2 балла.³ Неоптимальные режимы лечения; возможны к применению только в случае абсолютных противопоказаний к назначению анти-EGFR МКА.⁴ Во 2 и последующих линиях терапии при платино-резистентных опухолях. Может назначаться независимо от уровня экспрессии PD-L1.⁵ В качестве 1 линии при наличии экспрессии PD-L1 CPS > 20. При прогрессировании на фоне или после ХТ, включающей препараты платины, при уровне TPS ≥ 50 %. Рекомендуемая длительность применения соответствует дизайну регистрационных исследований.⁶ В качестве 1 линии при экспрессии PD-L1 (CPS ≥ 1).⁷ Режим не зарегистрирован в РФ, может назначаться по решению врачебной комиссии в качестве 1 линии при экспрессии PD-L1 (CPS ≥ 1).⁸ Режим не зарегистрирован в РФ, может назначаться при наличии абсолютных противопоказаний к ХТ или исчерпанию ее резервов.⁹ Режим соответствует клиническим исследованиям, при плохой переносимости дозу следует редуцировать.

ИММУНОТЕРАПИЯ РЕЦИДИВИРУЮЩЕГО ПРГШ

Прогноз при рецидивирующем/метастатическом плоскоклеточном раке головы и шеи неблагоприятный, что делает оптимизацию лекарственной противоопухолевой терапии

приоритетной задачей. Молекулярно-генетический ландшафт плоскоклеточного рака головы и шеи создает новые возможности для терапевтического воздействия. Определение PD-L1-экспрессии методом иммуногистохимии позволяет определить группу пациентов, чувствительных к ингибиторам контрольных

Возможные терапевтические опции при рецидивном и метастатическом ПРГШ**Схема 10.1**

Основные терапевтические опции в лечении рецидивов и метастазов плоскоклеточного рака головы и шеи. Адаптировано из Ionna F. [3]

точек иммунного ответа в 1 линии терапии [18,19,20].

К новым перспективным направлениям в лечении рецидивов ПРГШ можно отнести иммунотерапию. Терапия ингибиторами контрольных точек иммунного ответа (ИКТИО) продемонстрировала многообещающие результаты при рецидивирующих/метастатических опухолях головы и шеи. В исследовании III фазы KEYNOTE-048 убедительно было показано преимущество комбинированного лечения пациентов с использованием платиносодержащего режима (цисплатин + фторурацил либо карбоплатин + фторурацил) и пембролизумаб [18].

На основании результатов исследования III фазы KEYNOTE-048 пембролизумаб в комбинации с платиносодержащей химиотерапией (пембролизумаб 200 мг + карбоплатин АUC5 или цисплатин 100 мг/м² + 5-ФУ 1000 мг/м² 1–4 дни 1 раз в 3 недели (6 циклов), с дальнейшей поддерживающей терапией — пембролизумаб 200 мг 1 раз в 3 недели или 400 мг 1 раз в 6 нед. до 35 введений) в настоящее время является стандартом лечения первой линии лечения распространенного ПРГШ и одобрен в РФ при экспрессии PD-L1 (CPS ≥ 1) [19;20;21]

Результаты 4-летнего наблюдения за пациентами исследования III фазы KEYNOTE-048, опубли-

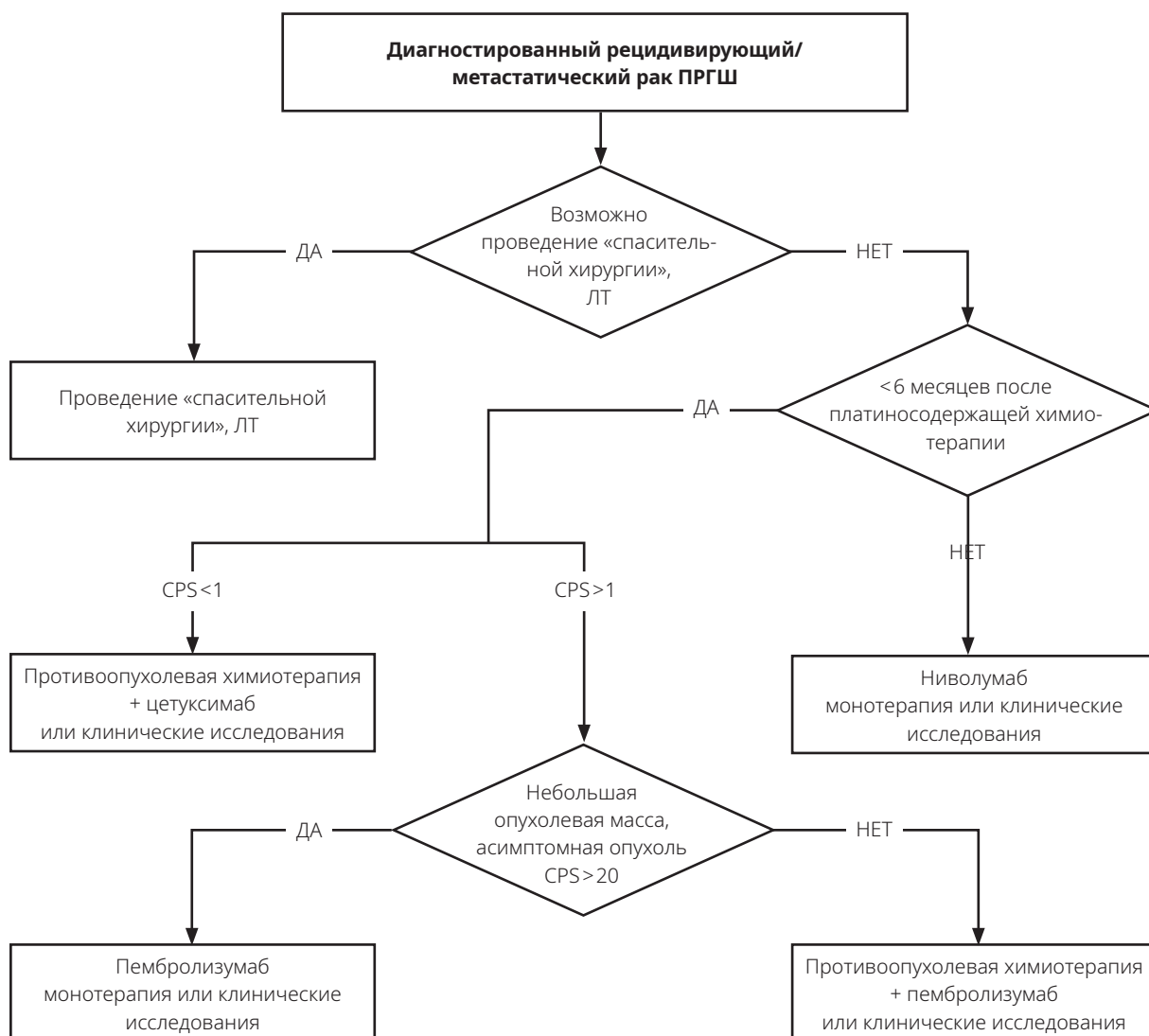


Схема 10.2

Основные опции лекарственной противоопухолевой терапии при рецидивном ПРГШ. Адаптировано из Johnson D. E. [1]

ликованные в 2022, показали стойкое улучшение общей выживаемости в подгруппах больных, получавших пембролизумаб как в монорежиме, так и с химиотерапией, в сравнении с пациентами, получавшими цетуксимаб и химиотерапию у пациентов с рецидивирующим / метастатическим ПРГШ. На момент окончания сбора данных (18 февраля 2020 г.) общая выживаемость улучшилась при применении пембролизумаба в популяциях PD-L1 CPS ≥ 20 (OR = 0,61; 95% ДИ, 0,46–0,81) и CPS ≥ 1 (OR = 0,74; 95% ДИ, 0,61–0,89); в общей популяции (OR = 0,81; 95% ДИ, 0,68–0,97). Кроме того, по результатам этого анализа повторное назначение пембролизумаба было эффективно у некото-

рых пациентов, а пациенты, получавшие пембролизумаб $\pm$ химиотерапию в первой линии, лучше отвечали на последующую терапию [22].

По решению врачебной комиссии пациенту может быть рекомендован режим противоопухолевого лечения, сопряженный с меньшей частотой побочных эффектов: пембролизумаб 200 мг + карбоплатин AUC5 + паклитаксел 175 мг/м² в/в или паклитаксел 60–100 мг/м² в/в в 1, 8 дни (21-дневного цикла), 6 циклов, далее поддерживающая терапия — пембролизумаб 200 мг, каждые 3 недели, до 35 введений.

Другим ИКТИО, применяемым в лечении пациентов ПРГШ, является ниволумаб. В ран-

доминированном открытом исследовании III фазы ниволумаб в дозе 3 мг/кг, каждые 2 недели изучался во II линии терапии у пациентов с рецидивом заболевания менее 6 мес. в сравнении с одним из стандартных противоопухолевых препаратов: метотрексат, доцетаксел или цетуксимаб, в качестве первичной конечной точки была обозначена общая выживаемость. Результаты исследования подтвердили, что у пациентов метастатическим/рецидивирующим ПРГШ, рефрактерными к платиносодержащей химиотерапии, лечение ниволумабом привело к более длительной общей выживаемости, чем стандартная противоопухолевая терапия: мОВ в группе ниволумаба составила 7,5 месяцев (95 % ДИ, 5,5–9,1) в сравнении с 5,1 мес. (95 % ДИ, 4,0–6,0) в группе, получавшей стандартную терапию. Общая выживаемость была значительно выше при применении ниволумаба, чем при стандартной терапии (ОР 0,70; 97,73 % ДИ, 0,51–0,96; $p = 0,01$) [23].

ПЛАТИНОСОДЕРЖАЩИЕ РЕЖИМЫ В КОМБИНАЦИИ С ТАРГЕТНОЙ ТЕРАПИЕЙ

Наиболее распространенные варианты терапии при отсутствии PD-L1-экспрессии

Режим PF + цетуксимаб (режим EXTREME): цисплатин 75–100 мг/м² в/в в 1-й день + 5-фторурацил 1000 мг/м²/сут. в/в 96-часовая инфузия в 1–4-й дни, каждые 3 нед. + цетуксимаб 400 мг/м² (нагрузочная доза), далее — 250 мг/м² в/в еженедельно.

В исследовании, опубликованном в 2008 г., режим цисплатин + фторурацил + цетуксимаб (либо карбоплатин + фторурацил + цетуксимаб) (табл. 1) в сравнении с платиносодержащим ду-

плетом без цетуксимаба продемонстрировали улучшение общей выживаемости — 10,1 месяцев в группе, получавшей химиотерапию плюс цетуксимаб, и 7,4 месяцев в группе, получавшей только химиотерапию (ОР = 0,80; 95 % ДИ 0,64–0,99; $p = 0,04$). Кроме того, добавление цетуксимаба увеличило мВБП с 3,3 до 5,6 месяцев (ОР = 0,54; $p < 0,001$). ЧОО при добавлении цетуксимаба возросла с 20 % до 36 % ($p < 0,001$). Таким образом, режим терапии может быть рекомендован пациентам с симптомами заболевания и необходимостью быстрого ответа на лечение. Наиболее распространенными нежелательными явлениями 3 или 4 степени в группах, получавших только химиотерапию и цетуксимаб, были анемия (19 % и 13 % соответственно), нейтропения (23 % и 22 %) и тромбоцитопения (11 % в обеих группах). Сепсис наблюдался у 9 пациентов в группе, получавшей цетуксимаб, и у 1 пациента в группе, получавшей только химиотерапию ($p = 0,02$). Из 219 пациентов, получавших цетуксимаб, у 9 % были кожные реакции 3 степени, которые являются класс-специфическими нежелательными явлениями для анти-EGFR-препаратов, а у 3 % были реакции, связанные с инфузией 3 или 4 степени. Летальных исходов, связанных с цетуксимабом, не было. [19,24,25].

Другим режимом противоопухолевой терапии со схожей эффективностью является **режим TPExtreme: цисплатин + доцетаксел + цетуксимаб**.

При сравнении режимов EXTREME и TPExtreme отмечается приблизительно одинаковая эффективность терапии, при этом режим TPExtreme менее токсичен [26].

Основные режимы лекарственной противоопухолевой терапии ПРГШ представлены в таблице 10.1 (адаптировано https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/4_2#doc_a1).

КОНТРОЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ

1. Каким морфологическим вариантом чаще всего представлены опухоли головы и шеи (ротоглотки, гортаноглотки, гортани)?
 - а. Аденокарциномой
 - б. Плоскоклеточным

- c. Перстневидноклеточным
 - d. Саркомой.
2. Что такое абскопальный эффект?
- a. Рост рецидивной опухоли в ответ на воздействие лучевой терапии с одновременным уменьшением отдаленных метастазов
 - b. Радиационно-индуцированный ответ на отдаленные метастазы при воздействии на один из очагов**
 - c. Уменьшение рецидивной опухоли после начала индукционной противоопухолевой химиотерапии
 - d. Уменьшение первичной опухоли за счет воздействия химиолучевой терапии с возможностью выполнить операцию.
3. Какие опухоли головы и шеи наиболее часто рецидивируют?
- a. Рак полости рта
 - b. Рак ротоглотки
 - c. Рак ротоглотки**
 - d. Рак гортани.
4. При каком уровне PD-L1-экспрессии рекомендовано применение пембролизумаба с химиотерапией в 1 линии лечения метастатического/рецидивирующего ПРГШ?
- a. > 1 %**
 - b. > 5 %
 - c. > 10 %
 - d. > 20 %.
5. Какое противоопухолевое лечение показано пациенту с неоперабельным ПРГШ в тяжелом общем состоянии, соответствующем EGOG-PS 2?
- a. Комбинированная химиоиммунотерапия
 - b. Комбинированная химиотаргетная терапия
 - c. Монотерапия противоопухолевым агентом**
 - d. Химиотерапия в режиме цисплатин и фторурацил.
6. В каких ситуациях для лечения рецидивной опухоли ПРГШ следует назначить лучевую терапию?
- a. При наличии крупного местно-распространенного рецидива и множественных отдаленных метастазов
 - b. При местно-распространенном рецидиве и химиолучевой терапии в анамнезе
 - c. При наличии рецидивной опухоли и отсутствии предшествующей лучевой терапии**
 - d. При локальном рецидиве и предшествующем комбинированном лечении, включающем химиолучевую терапию и индукционную химиотерапию.
7. При каком уровне PD-L1 следует рассмотреть монотерапию пембролизумабом у пациента с неоперабельным рецидивом ПРГШ?
- a. > 5 %
 - b. > 10 %
 - c. > 15 %
 - d. > 20 %.**

8. В какой клинической ситуации стоит рассмотреть назначение ниволумаба во второй линии терапии метастатического ПРГШ?
- Пациент ECOG-PS = 1, в первой линии был назначен PF + пембролизумаб, прогрессия во время поддерживающей терапии пембролизумабом
 - Пациент ECOG-PS = 2, 60 лет, прогрессирование в процессе терапии паклитаксел + карбоплатин**
 - Пациент ECOG-PS = 1, 55 лет, прогрессирование > 6 мес. после PF + цетуксимаб
 - Пациент ECOG-PS = 1, с выраженными симптомами заболевания, прогрессирование < 6 мес. после DCF и лучевой терапии.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Johnson D.E., Burtneß B., Leemans C.R. et al. Head and neck squamous cell carcinoma. *NatRevDisPrimers*. 2020 Nov 26; 6(1): 92. doi: 10.1038/s41572-020-00224-3.
- Болотина Л.В., Владимирова Л. Ю., Деньгина Н. В., Кутукова С.И., Новик А.В., Романов И.С. Практические рекомендации по лекарственному лечению опухолей головы и шеи. Практические рекомендации RUSSCO, часть 1. Злокачественные опухоли, 2023 (том 13), #3s2, стр. 100–119. DOI: 10.18027/2224-5057-2023-13-3s2-1-100-119.
- Ionna F., Bossi P., Guida A., Alberti A., Muto P. Et al. Recurrent/Metastatic Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck: A Big and Intriguing Challenge Which May Be Resolved by Integrated Treatments Combining Locoregional and Systemic Therapies & Cancers 2021, 13(10), 2371; <https://doi.org/10.3390/cancers13102371>.
- Bernier J., Dömenge C., Özsahin M. et al. Postoperative irradiation with or without concomitant chemotherapy for locally advanced head and neck cancer. *N Engl J Med* 2004;350(19):1945–52. DOI: 10.1056/NEJMoa032641; Brandstorp-Boesen J., Sörum Falk R., Folkvard Evensen J., Boysen M., Brøndbo K. Risk of Recurrence in Laryngeal Cancer. *PLoS One*. 2016; 11(10): e0164068. doi: 10.1371/journal.pone.0164068.
- Shetty K.S., Kurle V., Greeshma P., Ganga V.B., Murthy S.P., Thammaiah S.K., et al. Salvage Surgery in Recurrent Oral Squamous Cell Carcinoma, *Front Oral Health*. 2021; 2: 815606. Published online 2022 Jan 28. doi: 10.3389/froh.2021.815606.
- Temam, S.; Pape, E.; Janot, F.; Wibault, P.; Julieron, M.; Lusinchi, A.; Mamelle, G.; Marandas, P.; Lubinski, B.; Bourhis, J. Salvage surgery after failure of very accelerated radiotherapy in advanced head-and-neck squamous cell carcinoma. *Int. J. Radiat. Oncol.* 2005, 62, 1078–1083.
- Zafereo, M.E.; Hanasono, M.M.; Rosenthal, D.I.; Sturgis, E.M.; Lewin, J.S.; Roberts, D.B.; Weber, R.S. The role of salvage surgery in patients with recurrent squamous cell carcinoma of the oropharynx. *Cancer* 2009, 115, 5723–5733.
- D'Cruz AK, Vaish R, Dhar H. Oral cancers: current status. *Oral Oncol.* (2018) 87:64–9. 10.1016/j.oraloncology.2018.10.013; Ho AS, Kraus DH, Ganly I, Lee NY, Shah JP, Morris LG. Decision making in the management of recurrent head and neck cancer. *Head Neck*. (2014) 36:144–51. 10.1002/hed.23227.
- SunGW, TangEY, YangXD, HuQG. Salvage treatment for recurrent oral squamous cell carcinoma. *J Craniofac Surg.* (2009) 20:1093–6. 10.1097/SCS.0b013e3181abb307.
- Goodwin WJ, Jr. Salvage surgery for patients with recurrent squamous cell carcinoma of the upper aerodigestive tract: when do the ends justify the means? *Laryngoscope*. (2000) 110 (3 Pt 2 Suppl 93):1–18. 10.1097/00005537-200003001-00001.
- Matoscevic K., Graf N., Pezier T., Huber G. Success of salvage treatment: a critical appraisal of salvage rates for different subsites of HNSCC. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2014;151(3):454–461. <https://doi.org/10.1177/0194599814535183>.
- Elbers J.B.W., Al-Mamgani A., Brekel M.W.M.V.D. et al. Salvage surgery for recurrence after radiotherapy for squamous cell carcinoma of the head and neck. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2019;160(6):1023–1033. <https://doi.org/10.1177/0194599818818443>.
- Арсеньев А.И., Новиков С.Н., Канаев С.В. и соавт. Немишеный абскопальный эффект в радиобиологии лучевой терапии (научный обзор). *Профилактическая и клиническая медицина* 2023;1(86):75–84. https://doi.org/10.47843/2074-9120_2023_1_75.
- Гривцова Л.Ю., Исаева В.Г., Жовтун Л.П. и соавт. Абскопальный противоопухолевый эффект, индуцированный радиационным воздействием. *Радиация и риск* 2023;32(2):110–119. <https://doi.org/10.21870/0131-3878-2023-32-2-110-119>.

15. García-Consuegra A., Morales M.G., Cambeiro M. et al. Dose volume histogram constraints in patients with head and neck cancer treated with surgery and adjuvant HDR brachytherapy: A proposal of the head and neck and skin GEC ESTRO Working group. *Radiother Oncol* 2021;154:128–134.
16. Jones T.M., De M., Foran B. et al. Laryngeal cancer: United Kingdom National Multidisciplinary guidelines. *J Laryngol Otol* 2016;130(S2):S75–82. <https://doi.org/10.1017/S0022215116000487>.
17. Forastiere A.A., Metch B., Schuller D. E. et al. Randomized comparison of cisplatin plus fluorouracil and carboplatin plus fluorouracil versus methotrexate in advanced squamous-cell carcinoma of the head and neck: a Southwest Oncology Group study. *J Clin Oncol* 1992;10(8):1245. <https://doi.org/10.1200/JCO.1992.10.8.1245>.
18. Burtneess B., Harrington K.J., Greil R. et al. KEYNOTE-048 Investigators. Pembrolizumab alone or with chemotherapy versus cetuximab with chemotherapy for recurrent or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck (KEYNOTE-048): a randomized, open-label, phase 3 study. *Lancet* 2019;394:1915–28. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(19\)32591-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(19)32591-7).
19. Агабабян Т.А., Алиева С.А., Алымов Ю.В. и соавт. Рак ротоглотки. Клинические рекомендации Министерства Здравоохранения Российской Федерации, 2024. Доступно по: https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/4_2.
20. Аванесов А.Л., Алиева С.А., Алымов Ю.В. и соавт. Рак гортаноглотки. Клинические рекомендации Министерства Здравоохранения Российской Федерации, 2024.
21. Burtneess B., Harrington K.J., Greil R. et al. KEYNOTE-048 Investigators. Pembrolizumab alone or with chemotherapy versus cetuximab with chemotherapy for recurrent or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck (KEYNOTE-048): a randomised, open-label, phase 3 study. *Lancet* 2019;394:1915–28. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(19\)32591-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(19)32591-7).
22. Harrington K.J., Burtneess B., Greil R. et al. Pembrolizumab with or without chemotherapy in recurrent or metastatic head and neck squamous cell carcinoma: updated results of the phase III KEYNOTE-048 study. *J Clin Oncol* 2023;41(4):790–802. <https://doi.org/10.1200/JCO.21.02508>.
23. Ferris R., Blumenschein G., Fayette J. et al. Nivolumab for recurrent squamous-cell carcinoma of the head and neck. *N Engl J Med* 2016;375(19):1856–1867. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1602252>.
24. Vermorken J.B., Mesia R., Rivera F. et al. Platinum-based chemotherapy plus cetuximab in head and neck cancer. *N Engl J Med* 2008;359(11):1116–1127. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0802656>.
25. Burtneess B., Goldwasser M.A., Flood W. et al. Phase III randomized trial of cisplatin plus placebo compared with cisplatin plus cetuximab in metastatic/recurrent head and neck cancer: an Eastern Cooperative Oncology Group study. *J Clin Oncol* 2005;23(34):8646–8654. <https://doi.org/10.1200/JCO.2005.02.4646>.
26. Guigay J., Aupérin A., Fayette J. et al. Cetuximab, docetaxel, and cisplatin versus platinum, fluorouracil, and cetuximab as first-line treatment in patients with recurrent or metastatic head and neck squamous-cell carcinoma (GORTEC 2014–01 TPExtreme): a multicentre, open-label, randomised, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2021;22(4):463–475. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(20\)30755-5](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(20)30755-5).

И. Ю. Недолужко

На всех этапах лечения онкологических пациентов алиментарная поддержка имеет крайне важное значение. При всех прочих равных условиях следует отдавать предпочтение энтеральному питанию по сравнению с парентеральным, так как оно более физиологично, в 8–10 раз дешевле, не требует строгих стерильных условий, а также снижает риск бактериальной транслокации и бактериемии. Тем не менее, у пациентов с опухолевым поражением области головы и шеи самостоятельное энтеральное питание может быть затруднено вследствие непосредственного сужения верхних отделов пищеварительного тракта или нарушения функции глотания на фоне опухолевого процесса или ранее перенесенного оперативного вмешательства.

Доступ к просвету желудочно-кишечного тракта пациента для энтерального питания возможен с сохранением анатомической целостности органов (использование назогастральных или назоэнтеральных зондов) или с выполнением специальных хирургических вмешательств — формированием различных соустьев — стом. Назогастральные или назоюнальные зонды, как правило, не предназначены для длительного использования (не более 30 суток), так как их длительное стояние повышает риск развития осложнений, таких как пролежни пищевода, трахеопищеводные свищи, кровотечения (по ходу зонда), аспирационная пневмония.

Если энтеральное питание необходимо осуществлять длительно (свыше 4 недель), то целесообразно рассматривать вопрос об установке гастростомы вне зависимости от степени недоедания. Контролируемая адекватная нутритивная поддержка через стому необходима для адекватного восполнения потребностей организма в питательных веществах и поддержания нормального метаболизма.

Решение о формировании гастростомы в каждом случае следует принимать индивидуально с учетом потребностей пациента, основного диагноза и ожидаемой продолжительности жизни. Целью комплексного лечения является не только улучшение питания и увеличение про-

должительности жизни, но и обеспечение качества жизни, уровень которого необязательно коррелирует с улучшением питания. За 40 лет методика установки гастростомы прошла эволюцию от открытого оперативного вмешательства к эндоскопическому. Эндоскопическое формирование гастростомы на сегодняшний день признано наиболее подходящим малоинвазивным вариантом обеспечения физиологического кормления. Перкутанная эндоскопическая гастростомия (ПЭГ) становится все более популярной благодаря своей эффективности, безопасности, простоте эксплуатации и относительно невысокой стоимости.

Несмотря на безопасность и преимущества ПЭГ, решение об установке гастростомы должно приниматься консилиумом врачей (онкоконсилиумом) с тщательным отбором пациентов. Эффективное питание через гастростому имеет целесообразность только у пациентов с сохраненной функцией пищеварительной системы. Первичной целью искусственного питания через стому является коррекция нутритивной недостаточности и остановка прогрессирующей потери веса, проведении регидратации. Вторым целевым значением является улучшение качества жизни пациентов, связанного с нарушением перорального питания.

Установка ПЭГ является наиболее оправданной операцией, когда период энтерального питания превышает 4 недели, а ожидаемая продолжительность жизни пациентов составляет более 2 месяцев.

При наличии медицинских показаний, для эндоскопической установки гастростомы не существует ограничений по возрасту и весу. При необходимости гастростоме возможно установить даже крайне истощенному пациенту с индексом массы тела более 60 кг/м². В настоящее время наличие операций на брюшной полости в анамнезе также не является противопоказанием выбора эндоскопического метода установки. В литературе появляется все больше сообщений об успешном наложении ПЭГ у пациентов с ожирением, асцитом первой и второй степени и потребностью в перитонеальном диализе.

зе. Перкутанная эндоскопическая гастростома может быть установлена и у беременных, даже несмотря на существующий риск повреждения матки и травму плода.

При наличии стеноза верхних отделов возможно проведение установки гастростомы с использованием ультратонкого эндоскопа, либо после бужирования. Наличие язв и эрозий вне зоны гастростомии не является противопоказанием для ПЭГ, однако влияет на характер медикаментозной терапии в послеоперационном периоде.

В настоящее время выделяют два основных типа гастростомических трубок. Первый тип гастростом (стандартная гастростомическая трубка) представляет собой длинные силиконовые трубки. Дистальный конец гастростомы, располагающийся после установки в просвете желудка, имеет широкое дисковидное воронкообразное расширение, называемое внутренним бампером. При тракции оно обеспечивает плотный контакт стенки желудка с брюшиной передней брюшной стенки. Для осуществления постоянного плотного контакта бампера с наружной части брюшной стенки на гастростому монтируется аналогичное по строению дисковидное устройство — антибампер (рис. 11.1, А).

Стабильное положение гастростомы обеспечивается компрессией тканей в области прохо-

ждения гастростомической трубки через толщу передней брюшной стенки при помощи антибампера, который фиксируется с использованием съемных пластиковых зажимов.

Второй тип гастростом — это низкопрофильные гастростомы, которые индивидуально подбираются по размеру в зависимости от толщины передней брюшной стенки. Фиксация гастростомы осуществляется путем тщательного подбора ее длины на этапе установки и раздувания внутреннего баллона, напоминающего устройство катетера Фоллея. Наружная часть трубки оснащена замком, при помощи которого на время кормления осуществляется герметичное присоединение стандартных систем для энтерального питания. В перерывах между кормлениями наружное отверстие в гастростомической трубке закрывается.

Выбор гастростомы зависит в основном от предпочтений пациента или его родственников. Тем не менее, низкопрофильная гастростома имеет ряд преимуществ. За счет ее небольших размеров внешняя часть гастростомы практически не выступает над поверхностью тела, незаметна под одеждой, тем самым улучшая качество жизни у пациентов ведущих активный образ жизни.

Существует 2 метода установки перкутанной эндоскопической гастростомы: метод «протя-

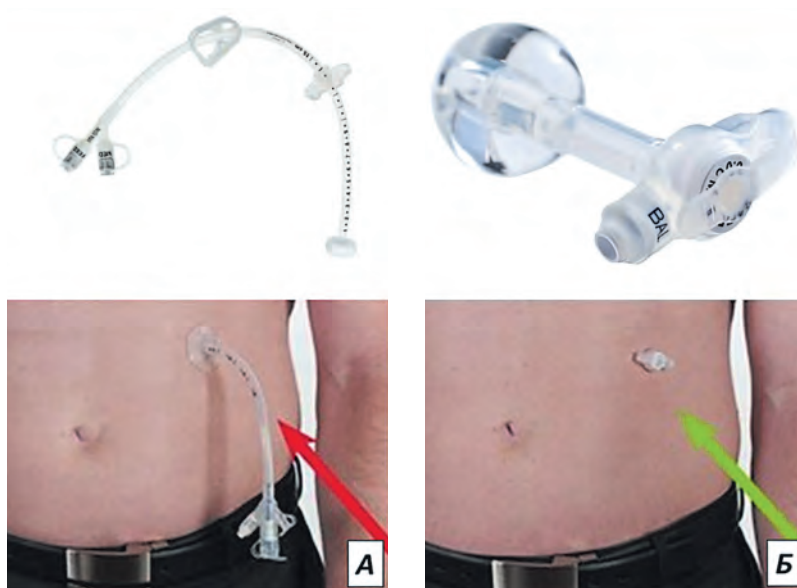


Рисунок 11.1

Стандартная (А) и низкопрофильная (Б) гастростомы

гивания» (pull) и метод «проталкивания» (push). Принципиальной особенностью pull-методики является необходимость проведения бамперной части гастростомы через ротовую полость и просвет пищевода, что в случаях опухолевого поражения данной области может быть технически затруднительно, сопровождается повышенным риском кровотечения за счет повреждения опухоли и противоречит принципам абластики. Таким образом, пункционная (push) методика является наиболее предпочтительной и безопасной.

Несмотря на то, что установка перкутанной эндоскопической гастростомы является мининвазивной операцией, любое хирургическое вмешательство сопряжено с риском развития осложнений. Уровень осложнений, ассоциированных с ПЭГ, варьирует от 8 до 30 % по данным разных авторов, а такие тяжелые осложнения, как внутрибрюшное кровотечение, перфорация и перитонит встречаются менее чем в 0,5 % случаев.

Важнейшей частью ведения пациентов с гастростомой является правильный послеоперационный уход. После установки гастростомы необходимо обрабатывать область гастростомы и «бамперы» с помощью водорастворимого дезинфектанта. Требуется ежедневное обследование области стомы на предмет выявления признаков инфицирования. Окклюзионные повязки поверх гастростомы противопоказаны, так как

они могут способствовать развитию пролежней и грануляций на коже, а также инфицированию. Чтобы предотвратить обтурацию трубки, гастростоме следует промывать водой до и после каждого кормления и введения лекарственных средств. Для профилактики развития «бампер-синдрома» и предотвращения нарастания грануляционной ткани вокруг стомы необходимо ежедневно поворачивать гастростомическую трубку вокруг своей оси. Раз в две недели нужно проверять содержимое баллона. С помощью шприца жидкость удаляется, а затем вновь баллон заполняется до первоначального объема.

Таким образом, питание через перкутанную эндоскопическую гастростому является предпочтительным способом для пациентов с нарушенным естественным приемом пищи. Эндоскопическая установка гастростомы становится все более популярной из-за ее эффективности, безопасности и относительно низкой стоимости. Несмотря на мининвазивность и простоту установки ПЭГ, операция должна выполняться опытными врачами в специализированных стационарах. Для предотвращения, выявления и лечения ранних осложнений необходимо учитывать индивидуальные особенности пациента. В свою очередь, специалисты должны проводить пациентам и/или лицам, обеспечивающим за ними уход инструктаж по использованию гастростомы.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Blumenstein, I. Gastroenteric tube feeding: techniques problems and solutions / I. Blumenstein, Y.M. Shastri, J. Stein // *World Journal of Gastroenterology* – 2014. – Vol. 20(26). – P. 8505–8524.
2. Born, P. Buried bumper – The endoscopic approach / P. Born, J. Winker, A. Jung, H. Strebel // *Arab Journal of Gastroenterology* – 2014. – Vol. 15(2). – P. 82–84.
3. Cui, N. Clinical Features and Advantages of a Novel Percutaneous Endoscopic Gastrostomy Method / N. Cui, Y. Zhao, J. Cao. *Med Sci Monit.* – 2019. – № 25. – P. 9651–9657.
4. Frigal-Ruiz, A.B. Percutaneous Endoscopic Gastrostomy / A.B. Frigal-Ruiz, A.J. Lucendo // *Gastroenterology Nursing* – 2015. – Vol. 38(5). – P. 354–366.
5. Halil, R. Percutaneous Endoscopic Gastrostomy Feeding Is Beneficial in Patients With Advanced Dementia / R. Halil, A. Muhammed // *Asia Pac J Clin Nutr.* – 2019. – Vol. 28(4). – P. 695–700.
6. Lang, K. Percutaneous Endoscopic Gastrostomy Tube Placement in Patients With Head and Neck Cancer Treated With Radiotherapy / K. Lang, R. AlShafie, S. Akbaba, R. Koschny [et al.] // *Cancer Manag. Res.* – 2020. – № 12 – P. 127–136.
7. Lipp, A. Systemic antimicrobial prophylaxis for percutaneous endoscopic gastrostomy / A. Lipp, G. Lusardi // *The Cochrane Data base of Systematic Reviews* – 2013. – № 11. – CD 005571.

8. Lucendo, A.J. *Percutaneous Endoscopic Gastrostomy: An Update on Its Indications, Management, Complications, and Care* / J.A. Lucendo, A.B. Frigal-Ruiz // *Rev. Esp. Enferm. Dig.* – 2014. – Vol. 106(8). – P. 529–539.
9. Pereira Bravo, J.G. *Percutaneous Endoscopic Versus Surgical Gastrostomy in Patients With Benign and Malignant Diseases: A Systematic Review and Meta-Analysis* / J.G. Pereira Bravo, I. Edson, A. Kondo, D.T. Hourneaux de Moura // *Clinics (Sao Paulo)* – 2016 – Vol. 71(3) – P. 169–178.
10. Pih, G.Y. *Risk Factors for Complications and Mortality of Percutaneous Endoscopic Gastrostomy Insertion* / G.Y. Pih, H.K. Na, J.Y. Ahn, K.W. Jung [et al.] // *BMC Gastroenterol.* – 2018. – Vol. 18(1) – P. 101.
11. Pih, G.Y. *Clinical Outcomes of Percutaneous Endoscopic Gastrostomy in the Surgical Intensive Care Unit* / G.Y. Pih, H.K. Na, S. Hong, J.Y. Ahn [et al.] // *Clin. Endosc.* – 2020. – № 196. – P. 2234–2400.
12. Shangab, M.O.M. *Prediction of risk of adverse events related to percutaneous endoscopic gastrostomy: a retrospective study* / M.O.M. Shangab, N.A. Shaikh. // *Ann Gastroenterol.* – 2019. – Vol. 32(5). – P. 469–475.
13. Strijbos, D. *Percutaneous Endoscopic Versus Radiologic Gastrostomy for Enteral Feeding: A Retrospective Analysis on Outcomes and Complications* / D. Strijbos, D. Keszthelyi, P. Lennard, L. Gilissen [et al.] // *Endosc. Int Open* – 2019. – Vol. 7(11). – P. 1487–1495.
14. Vincenzi, F. *Risk of Tumor Implantation in Percutaneous Endoscopic Gastrostomy in the Upper Aerodigestive Tumors* / F. Vincenzi, G. De Caro, F. Gaiani, F. Fornaroli, [et al.] // *Acta Biomed.* – 2018. – Vol. 89(8-S). – P. 117–121.
15. Kumar, S. *Percutaneous Endoscopic Gastrostomies – Higher Complication Rates and Preventable Admissions in Western NSW* / S. Kumar, G. Chu // *Scientific Journal of Research and Reviews* – 2020. – Vol. 2(4). DOI: 10.33552 / SJRR.2020.02.000543.

СОДЕРЖАНИЕ

Глава 1.	Факторы риска, эпидемиология и особенности стадирования распространенных карцином ротоглотки (C10), гортаноглотки (C13) и гортани (C32)	3
Глава 2.	Особенности диагностики и контроля эффективности лечения опухолей рото-, гортаноглотки и гортани	14
Глава 3.	Осложненное течение плоскоклеточного рака ротоглотки, гортаноглотки и гортани. Лечебная тактика и перспективы	29
Глава 4.	Хирургическое лечение опухолей ротоглотки. Реконструкция и реабилитация	46
Глава 5.	Хирургическое лечение и реабилитация больных с местно-распространенным плоскоклеточным раком гортаноглотки	71
Глава 6.	Хирургическое лечение и реабилитация больных с местно-распространенным плоскоклеточным раком гортани	88
Глава 7.	Роль индукционной химиотерапии с последующей лучевой терапией в лечении местно-распространенных карцином ротоглотки, гортаноглотки и гортани	106
Глава 8.	Особенности клинического течения и прогноз двух биологических подтипов рака ротоглотки. Стратегии деэскалации консервативного лечения при p16-позитивных карциномах	117
Глава 9.	Лучевая терапия и радиосенсибилизация	127
Глава 10.	Хирургическое лечение рецидивов плоскоклеточного рака головы и шеи (ротоглотки, гортаноглотки, гортани)	137
Глава 11.	Нутритивная поддержка	146

АВТОРСКИЙ КОЛЛЕКТИВ

1. **Алиева Севил Багатуровна** — ведущий научный сотрудник отделения радиотерапии НМИЦ онкологии им. Н. Н. Блохина, врач-радиотерапевт, д. м. н.
2. **Андреяшкина Ирина Ивановна**, ведущий научный сотрудник научного отдела общей онкологии ГБУЗ «МКНЦ им. А. С. Логинова» ДЗМ, заместитель главного внештатного специалиста-онколога ДЗМ, д. м. н.
3. **Голубев Павел Вячеславович** — врач-онколог химиотерапевтического отделения № 2 ГБУЗ «ГКБ им. С. С. Юдина ДЗМ», к. м. н.
4. **Долов Магомед Мустапович** — врач радиотерапевт отделения радиотерапии, Московский Международный Онкологический Центр
5. **Загорюлько Алексей Иванович** — заведующий отделением рентгенхирургических методов диагностики и лечения — врач по рентгенэндоваскулярным диагностике и лечению ГБУЗ «ГКБ им. С. С. Юдина ДЗМ», к. м. н.
6. **Кашкарова Ирина Алексеевна** — руководитель научно-образовательного центра ГБУЗ «ГКБ им. С. С. Юдина ДЗМ»
7. **Кожанов Андрей Леонидович** — врач-онколог отделения опухолей головы и шеи № 3 ГБУЗ «ГКБ им. С. С. Юдина ДЗМ», к. м. н.
8. **Кожанов Леонид Григорьевич** — врач-онколог отделения опухолей головы и шеи № 3 ГБУЗ «ГКБ им. С. С. Юдина ДЗМ», д. м. н.
9. **Кравцов Сергей Анатольевич** — заведующий отделением опухолей головы и шеи № 3 ГБУЗ «ГКБ им. С. С. Юдина ДЗМ», профессор кафедры хирургической стоматологии и челюстно-лицевой хирургии РУДН, д. м. н.
10. **Недолужко Иван Юрьевич** — заведующий отделением оперативной эндоскопии ГБУЗ МКНЦ им. А. С. Логинова ДЗМ
11. **Покатаев Илья Анатольевич** — руководитель службы химиотерапевтического лечения ГБУЗ «ГКБ им. С. С. Юдина ДЗМ», д. м. н.
12. **Стативко Олеся Алексеевна** — заведующий химиотерапевтическим отделением № 4 ГБУЗ «ГКБ им. С. С. Юдина ДЗМ»
13. **Троценко Иван Дмитриевич** — исполнительный директор Московского онкологического общества, с. н. с. научного отдела общей онкологии ГБУЗ МКНЦ им. А. С. Логинова ДЗМ, к. м. н.
14. **Феоктистова Полина Сергеевна** — заведующий химиотерапевтическим отделением № 1 ГБУЗ МКНЦ им. А. С. Логинова ДЗМ, доцент кафедры клинической онкологии ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента РФ, к. м. н.
15. **Яковлева Лилия Павловна** — руководитель центра диагностики и лечения опухолей головы и шеи НМИЦ онкологии им. Н. Н. Блохина, хирург-онколог, к. м. н.

