

**ЕРЕВАНСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ  
ИМ. М. ГЕРАЦИ**

**КАРАМЯН НЕРСЕС САМВЕЛОВИЧ**

**ПУТИ УЛУЧШЕНИЯ РЕЗУЛЬТАТОВ ЛЕЧЕНИЯ  
ПЛОСКОКЛЕТОЧНОГО РАКА ВЕРХНИХ ОТДЕЛОВ  
ВОЗДУХОПИЩЕВАРИТЕЛЬНОГО ТРАКТА**

**Онкология – 14.00.08; Медицинская радиология – 14.00.11**

**Диссертационная работа  
на соискание ученой степени  
доктора медицинских наук**

**Научный консультант:  
член-корр. НАН РА  
д. м. н., профессор  
А. М. ГАЛСТЯН**

**Ереван 2015**

## СОДЕРЖАНИЕ

<b>ВВЕДЕНИЕ</b> .....	4
<b>ГЛАВА I. Обзор и анализ использованной литературы</b> .....	14
1.1 Этиологические факторы развития ЗН ВОВПТ.....	14
1.2 Особенности клинического распространения.....	15
1.3 Аспекты диагностики.....	16
1.4 Принципы лечения ЗН ВОВПТ.....	17
1.4.1 Хирургическое лечение ЗН ВОВПТ.....	17
1.4.2 Основные принципы радиотерапии и ее роль в лечении ЗН ВОВПТ.....	19
1.4.3 Химиотерапия в лечении ЗН ВОВПТ.....	51
<b>ГЛАВА II Характеристика использованных методов лечения и контингента больных</b> .....	60
2.1 Клиническая характеристика исследованного контингента больных.....	60
2.2 Диагностика, предлучевая подготовка и проведение процедур облучения.....	65
2.3 Применяемые методы фракционирования дозы при облучении больных со ЗН ВОВПТ и их сочетание с химиотерапией.....	69
2.4. Профилактика и лечение специфических лучевых повреждений (ЛП).....	75
2.5. Цитогенетические показатели лимфоцитов крови, как индикаторы радиочувствительности.....	76
2.6. Методы математического статистического анализа.....	77
<b>ГЛАВА III Результаты лечения больных с первично выявленными ЗН “верхнего” этажа ВОВПТ</b> .....	80
3.1 Результаты лечения больных с опухолями “верхнего” этажа воздухопищеварительного тракта.....	81
3.2 Показатели выживаемости больных со ЗН носоглотки в зависимости от метода лечения.....	84
3.3 Показатели выживаемости больных ЗН полости носа и параназальных синусов.....	91
<b>ГЛАВА IV Результаты лечения больных ЗН “среднего” этажа ВОВПТ</b> .....	101

4.1 Показатели выживаемости больных ЗН ротовой полости в зависимости от метода лечения.....	103
4.2 Показатели ОБ у больных со ЗН ротоглотки.....	110
<b>ГЛАВА V</b> Результаты лечения больных со ЗН, локализованными в “нижнем” этаже.....	118
5.1 Результаты лечения больных раком гортани.....	120
5.2 Результаты лечения больных раком гортаноглотки.....	138
<b>ГЛАВА VI</b> Частота возникновения лучевых повреждений, их прогнозирование, профилактика и лечение в динамике радиотерапии.....	148
<b>ЗАКЛЮЧЕНИЕ</b> .....	163
<b>ВЫВОДЫ</b> .....	177
<b>ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ</b> .....	180
<b>СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ</b> .....	182
<b>Приложение 1:</b> Список использованных аббревиатур.....	205
<b>Приложение 2:</b> Наиболее известные международные шкалы токсичности.....	206
<b>Приложение 3:</b> Прогностическая шкала на внешнем электронном носителе (DVD)	
<b>Приложение 4:</b> Протоколы диагностики и лечения больных ЗН <b>ВОВПТ</b> на внешнем электронном носителе (DVD)	

## ВВЕДЕНИЕ

### Актуальность проблемы

Начиная со второй половины 20 века печальное лидерство смертности во всем мире взяли на себя несколько болезней (сердечно-сосудистые, онкологические, болезни обмена веществ и т. д.), объединенные под названием хронические неинфекционные или неконтактные заболевания (ХНЗ), от которых умирают 85% всех людей в мире, в том числе, и в Армении [14, 15]. Не останавливаясь на других ХНЗ, отметим, что количество больных со злокачественными новообразованиями (ЗН) перманентно увеличивается в абсолютном большинстве стран, что зависит и от степени экономического развития страны. Например, в США и странах ЕС смертность от ЗН стала уменьшаться.

Несмотря на это, панический страх населения перед злокачественными новообразованиями не уменьшается. Данные проведенных в США и Великобритании исследований [237, 220, 99, 189] показали, что население больше боится заболеть ЗН, чем убийств, терроризма, катаклизм и т.д. Понятно, что в странах с низким и средне-низким уровнем дохода, где с возрастанием показателей заболеваемости увеличиваются и показатели смертности, страх и тревога перед злокачественными новообразованиями у населения более выражен.

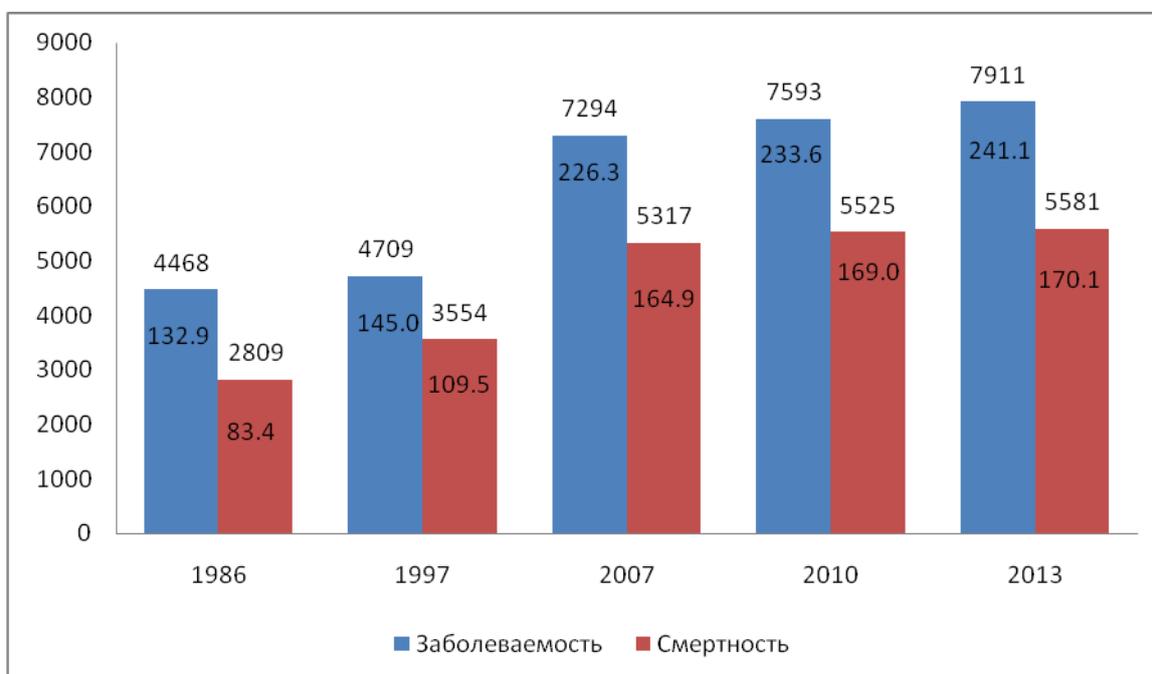
Согласно данным, опубликованным Международного Агентства по Исследованию Рака (IARC), заболеваемость злокачественными новообразованиями в мире к 2015 году достигнет 15 миллионов новых случаев рака в год, а к 2030 году превысит отметку 21 миллионов, причем две трети из них будет приходиться на развивающиеся страны. В то же самое время, благодаря успехам современной медицины, около половины из этих больных может быть радикально излечена [151].

Одной из основных причин роста заболеваемости злокачественными новообразованиями является удлинение средней продолжительности жизни в большинстве стран, что на фоне уменьшения рождаемости приводит к старению населения. Не составляет исключения и РА [148]. Средний возраст населения в РА также возрос до 74 лет ([www.healthinfo.am](http://www.healthinfo.am)). На диаграмме 1 приводятся данные по динамике заболеваемости и

смертности (в абсолютных и интенсивных показателях) онкологических больных в РА за последние более четверти века.

Диаграмма 1

Заболееваемость и смертность больных со злокачественными новообразованиями в Армении (1986 – 2013)



Над столбцами приведены абсолютные цифровые значения, внутри столбцов – интенсивные показатели заболеваемости и смертности больных со ЗН на 100000 населения.

Все приведенные эпидемиологические показатели основаны на данных канцер-регистра НЦО МЗ РА, которые служат материалом и для информационного-аналитического центра МЗ РА.

Наряду с увеличением заболеваемости злокачественными новообразованиями во всем мире увеличивается соответственно и смертность (за исключением наиболее экономически развитых стран, объединивших усилия в борьбе с этим злом). Интересно отметить, что 55% расходов на лечение ЗН приходится на США, где живут только 5% больных со злокачественными новообразованиями [78] и где на нужды здравоохранения в 2010 году было выделено 17% от внутреннего валового продукта. По данным ВОЗ (2009) 72% смертей от ЗН приходится на страны с низким и средне-низким уровнем дохода, к которым относится и РА, где на нужды здравоохранения предполагалось на 2013 год выделить 1,8% от внутреннего валового продукта. Смертность от злокачественных новообразований

колеблется и в зависимости от локализации процесса. Наибольшее количество смертей зарегистрировано при раке легкого, желудка, печени, кишечника, молочных желез и т.д.

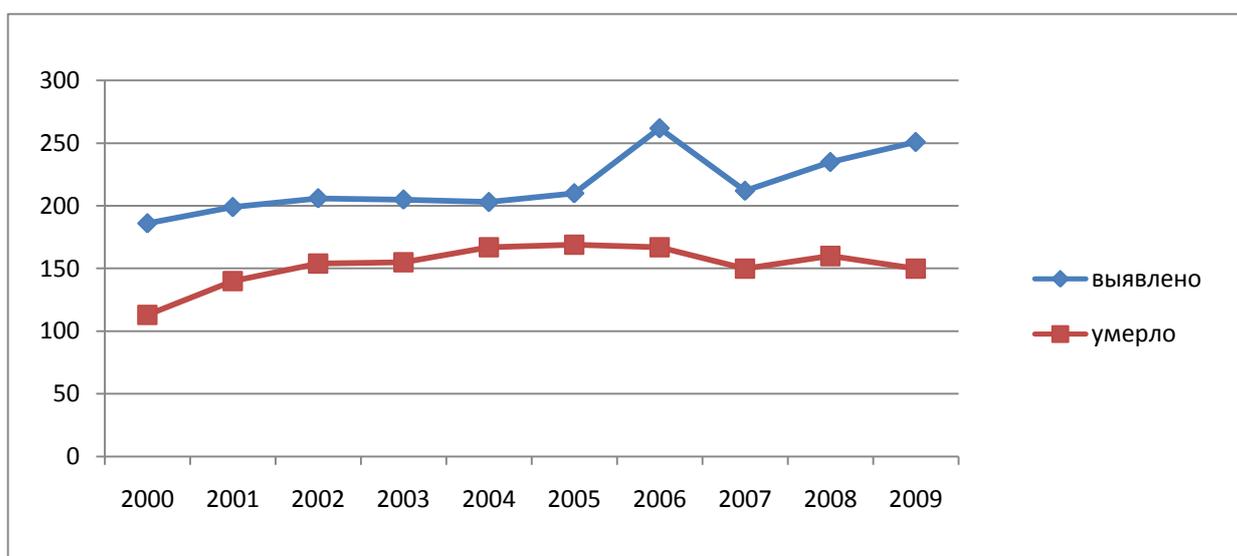
Злокачественные новообразования верхних отделов воздухо-пищеварительного тракта (ВОВПТ) не входят в число наиболее распространенных опухолей и показатели смертности от них менее удручающи по сравнению с раком легкого, желудка, печени и т. д. Частота заболеваемости раком ВОВПТ и темпы ее роста в мире за последние два десятилетия относительно стабилизировались, однако выявлено их четкое различие между развитыми странами и странами развивающимися, где заболеваемость продолжает расти.

По данным Международного Агентства по Исследованию Рака (IARC) за 2012 год, из наиболее распространенных локализаций ВОВПТ, рак гортани в структуре общей злокачественной заболеваемости в мире занял 18-е место среди развитых стран и 16-е среди развивающихся стран (68 тыс. против 103 тыс.), а среди мужчин рак гортани занял 13-е место и 11-е место соответственно (60 тыс./89 тыс.), а рак различных отделов глотки – 14-е и 12-е места соответственно (43 тыс./71 тыс.) [151].

В графике 1 приводятся абсолютные показатели по выявляемости ЗН указанных локализаций и смертности от них в РА в динамике за 10 лет (за годы проведения настоящего исследования).

График 1

Количество выявленных и умерших больных раком ВОВПТ по годам



Ниже приводятся другие данные, полученные из источников IARC:

Таблица 1

Интенсивные показатели заболеваемости и смертности ВОВПТ в мире и в Армении  
по патологиям на 100000 нас. (2012)

<i>Патологии</i>	<i>Всего</i>		<i>Среди мужчин</i>	
	<i>в мире</i>	<i>в Арм.</i>	<i>в мире</i>	<i>в Арм.</i>
<i>Гортань</i>	<i>2.1 (1.1)</i>	<i>6.3 (2.6)</i>	<i>3.9 (2.0)</i>	<i>13.2 (5.5)</i>
<i>Губа, ротовая полость</i>	<i>4.0 (1.9)</i>	<i>3.6 (1.2)</i>	<i>5.5 (2.7)</i>	<i>6.7 (2.4)</i>
<i>Носоглотка</i>	<i>1.2 (0.7)</i>	<i>0.6 (0.3)</i>	<i>1.7 (1.0)</i>	<i>1.2 (0.6)</i>
<i>Рото-, гортаноглотка</i>	<i>1.9 (1.3)</i>	<i>0.9 (0.6)</i>	<i>3.2 (2.2)</i>	<i>1.8 (1.3)</i>
<i>Всего</i>	<i>9.2 (5.0)</i>	<i>11.4 (4.7)</i>	<i>14.3 (7.9)</i>	<i>22.9 (9.8)</i>

В скобках приведены показатели смертности

Как свидетельствуют приведенные данные, и в РА за 10 предыдущих лет отмечается увеличение количества вновь выявленных больных с локализацией опухоли в ВОВПТ, с относительной стабилизацией показателей смертности за последние 3 года. Кроме того, показатели заболеваемости и смертности больных раком гортани, в отличие от других локализаций, в РА значительно превышают среднемировые показатели, особенно, среди мужчин.

Плоскоклеточный рак органов головы и шеи (ПРГШ), по данным различных авторов, составляет 5 – 6% от общего числа всех злокачественных заболеваний. В целом, к настоящему моменту, в мире ежегодно регистрируется около 560000 новых больных ПРГШ, а смертность от него составляет 355 000 больных в год [151]. Подавляющая его часть приходится на долю органов, образующих верхние этажи воздухо-пищеварительных путей – носоглотку, полость носа и придаточных пазух, ротоглотку, ротовую полость, гортаноглотку, гортань. Большинство авторов объединяет рак этих локализаций в одну группу заболеваний, учитывая сложную и тесную взаимосвязь анатомических структур, этиопатогенетические факторы, особенности течения заболевания, отличающегося скоростью местного роста, частым и быстрым регионарным метастазированием, морфологические характеристики опухолей этих локализаций, 90% которых составляет плоскоклеточный рак различной степени дифференциации. Сходны также принципы лечения, а также ответ опухолей на проводимое консервативное лечение.

Лечение больных опухолями ВОВПТ представляет собой серьезную проблему, зачастую требующую применения всех имеющихся в арсенале медицины доступных средств. К сожалению, более 50% больных на момент установления диагноза находятся в запущенной стадии заболевания, что заведомо снижает эффективность проводимого лечения [270]. При ранних стадиях, как правило, можно добиться хороших непосредственных и отдаленных результатов с помощью хирургического или лучевого метода. Но на III – IV стадиях заболевания необходимо применение комбинированного или комплексного лечения. Положение усугубляется и тем, что определенная часть этого контингента обращается в хирургические клиники неонкологического профиля, где возможности адекватного стадирования и обеспечения преемственности различных методов лечения ограничены, что приводит к высокой частоте рецидивирования.

Учитывая склонность злокачественных опухолей ВОВПТ к местному росту, в основном, лимфогенному метастазированию, нехарактерное отдаленное метастазирование (лишь 5% больных к моменту установления диагноза), основными методами лечения данной патологии являются методы локо-регионарного воздействия, то есть хирургический и/или лучевой. Химиотерапия, по данным многочисленных исследований, не оказывает существенного положительного влияния на показатели выживаемости, ни в качестве самостоятельного метода, ни в качестве адъювантного или неoadъювантного компонента терапии.

К сожалению, в большинстве случаев, применение хирургического метода в необходимых объемах приводит к калечащим последствиям и стойкой инвалидизации больного, резко снижая качество его жизни. К тому же, нередко проведение радикального хирургического вмешательства технически невозможно из-за местной распространенности процесса, прорастания опухоли в близлежащие структуры и связи с критическими органами [54].

Частота проведения радиотерапии (РТ) в качестве основного или самостоятельного лечения ЗН ВОВПТ в развитых странах достигает 70 – 90% (в зависимости от локализации опухоли), что подтверждает неоспоримость значимости РТ и отсутствие эффективной альтернативы этому методу лечения [125].

Проведенные за последние годы исследования выявили значительное улучшение результатов лечения при сочетании радиотерапии с химиотерапией, применяемой синхронно

(одновременно), с использованием локально-пространственной кооперации независимых агентов для модифицирования и потенцирования действия ионизирующей радиации. Такое сочетание позволило добиться некоторой редукции доз облучения и химиотерапии, с улучшением результатов лечения, не уступающих хирургическому, но с высоким уровнем сохранения органа и функции, в том числе и при запущенных стадиях заболевания.

Обзор последних литературных данных выявляет наметившуюся в настоящее время тенденцию к проведению при опухолях ВОВПТ органосохранного лечения, с обеспечением хороших результатов отдаленной выживаемости и максимальным сохранением качества жизни таких больных. В этом плане наибольшее значение приобретает: усовершенствование техники органосохранных операций с применением пластических и реконструктивных технологий; выбор оптимальных режимов сочетания радио- и химиотерапии, с соблюдением всех требований, необходимых для гарантии качества лучевой и химиотерапии; использование различных групповых и индивидуальных предиктивных факторов, необходимых для оптимизации схемы лечения и оценки ожидаемой эффективности запланированного лечения [159].

С другой стороны, одной из немаловажных нерешенных проблем является проблема возникновения мукозитов в динамике РТ и химиотерапии, их профилактики и лечения [263, 316]. По данным Т. Сонис [292], опубликованным в 2004 году, от осложнений мукозитов ВОВПТ и желудочно-кишечного тракта в США ежегодно умирают от 6 до 30% больных со злокачественными новообразованиями. Помимо этого удручающего факта, развитие мукозитов приводит к вынужденному прерыванию курса лечения, к снижению суммарной очаговой дозы РТ и курсовой дозы химиопрепаратов, что негативно сказывается на эффективности лечения. Применение новых высокотехнологичных методов РТ, разработка и применение новых, весьма дорогих радиопротекторных соединений позволило снизить частоту и степень повреждающего действия ионизирующего излучения на спинной мозг, слюнные железы и т.д., но на проблему возникновения и лечения мукозитов новейшие технологии РТ и радиопротекторы не оказали радикального влияния. Оказывая положительное влияние на некоторые аспекты качества жизни больных с опухолями ВОВПТ, новые методы и фармпрепараты не оказывают выраженного положительного влияния на продолжительность жизни этих больных, частоту возникновения, снижение

степени тяжести и лечения мукозитов. Необходимо отметить высокую стоимость предложенных фармпрепаратов и их выраженные побочные эффекты.

Таким образом, в настоящее время проблема эффективного излечения больных со злокачественными опухолями ВОВПТ, наряду с проблемой предотвращения и лечения мукозитов, остаются нерешенными, что подтверждает актуальность предлагаемого исследования. Особенно актуальным становятся такие исследования в странах с низким уровнем доходов, где сроки обновления аппаратного парка весьма растянуты, а приобретение новейших радиопротекторных соединений весьма проблематично ввиду их дороговизны. Поэтому, в указанных странах, становится актуальным и вопрос изыскания резервных возможностей повышения эффективности лечения при низком уровне финансирования здравоохранения [230].

#### Цель и задачи исследования

Основной целью проведенного исследования является повышение эффективности РТ в лечении больных со ЗН ВОВПТ.

Для достижения изложенной цели были поставлены следующие задачи:

- Оценить эффективность применяемых в РА методов лечения ЗН ВОВПТ, для чего провести анализ результатов выживаемости при всех методах лечения больных со ЗН ВОВПТ в НЦО за 2000-2009 годы для сравнения их эффективности
- Выявить оптимальный режим фракционирования при куративной РТ различных локализаций ВОВПТ, обеспечивающий наибольшую эффективность в сочетании с наименьшей токсичностью
- Определить величину разовой и курсовой дозы химиопрепаратов для обеспечения приемлемой терпимости нормальных тканей, без снижения эффективности лечения при синхронной химиолучевой терапии
- Разработать новый комплекс лечебно-профилактических мероприятий, направленный на снижение частоты и степени выраженности острых лучевых повреждений
- Определить алгоритм рекомендуемых исследований до и после окончания лечебных мероприятий

- Очертить показания и противопоказания к применению хирургического, консервативных методов лечения или их комбинаций при ЗН ВОВПТ
- Создать рекомендуемый протокол обследования, лечения и прослеживания больных со злокачественными новообразованиями ВОВПТ, с подробным освещением вопросов по радиационной онкологии, адаптированный для стран с низким и средним уровнем дохода
- На основе наиболее значимых прогностических критериев создать шкалу по ожидаемой эффективности лечения, вероятности рецидива, возникновения мукозитов

#### Научная новизна исследования

Подтверждено преимущество разработанного эскалационного режима фракционирования перед стандартным при проведении куративного курса РТ при определенных локализациях опухолей головы и шеи.

Предложена новая схема химиолучевого лечения, с разными режимами фракционирования разовой дозы, с привязкой химиотерапии (ХТ) к определенному этапу РТ с уменьшенными дозами химиопрепаратов.

Разработана и внедрена в клиническую практику новая высокоэффективная пропись лекарственных растений для профилактики и лечения мукозитов.

Оценена значимость некоторых предложенных нами прогностических критериев и целесообразность их применения для определения эффективности различных консервативных методов лечения, вероятности возврата заболевания и определения индивидуальной радиочувствительности. Полученные результаты способствовали созданию оценочной шкалы по расчету прогнозируемой вероятности эффективности лечения, ожидаемых негативных проявлений в динамике лечения.

На основании анализа эффективности лечения разными методами больных с 2000 по 2009 годы в НЦО предложен алгоритм комбинированно-комплексного лечения больных с опухолями ВОВПТ, составивший основу разработанного и рекомендуемого протокола диагностики, лечения этих больных, адаптированного для стран с низким и средним уровнем дохода.

#### Практическая значимость работы

Доказана медицинская и экономическая эффективность эскалационного режима фракционирования дозы (в динамике куративного курса РТ) при опухолях, локализованных

в различных отделах ВОВПТ, что позволяет рекомендовать эскалационный режим фракционирования дозы к внедрению и в другие отделения радиотерапии.

Применение уменьшенных, потенцирующих курсовых доз химиопрепаратов в сочетании с РТ не только повышает эффективность лечения, но и экономически более целесообразно, что немаловажно для РА.

Внедрение в клиническую практику высокоэффективной прописи лекарственных растений, с целью профилактики и лечения мукозитов, дает возможность закончить курс лечения без вынужденных перерывов и подвести к опухоли запланированную суммарную очаговую дозу. Данное обстоятельство позволяет повысить эффективность РТ и способствует укорочению курса лечения, улучшению качества жизни, уменьшая дозополитирующую зависимость от степени выраженности мукозитов, препятствуя присоединению вторичной инфекции с увеличением затрат на все проявления инфекции и мукозитов.

Созданная нами оценочная шкала по расчету прогностической вероятности эффективности лечения дает возможность перед началом предполагаемого лечения оценить его эффективность и при необходимости – откорректировать без применения методов математического моделирования, что делает его применение весьма доступным.

Разработка протокола диагностики и лечения больных со ЗН ВОВПТ даст возможность ЛОР-специалистам правильно ориентироваться в вопросах стадирования заболевания и выбора последовательности методов лечения.

### Внедрение в практику

Разработанный режим фракционирования применяется в отделении радиационной онкологии НЦО и в онкологическом диспансере г. Гюмри с 1994 г. не только при ЗН ВОВПТ, но и при других локализациях.

Получен патент на новую пропись лекарственных растений для профилактики и лечения мукозитов, которая одобрена комитетом по этике НЦО МЗ РА для применения в клинике. Данная пропись используется и в отделении лучевой терапии онкологического диспансера г. Гюмри. Указанной прописью заинтересованы и некоторые зарубежные страны, но ее внедрение и применение в этих странах связаны с большими финансовыми затратами.

Оценочная шкала применяется в НЦО и внедрена в практику диспансера г. Гюмри.

Протокол диагностики и лечения больных со ЗН ВОВПТ будет размещен на сайте Ассоциации армянских радиационных онкологов и радиологов для свободного пользования. Имеется надежда на издание протоколов (печатная версия) по радиационной онкологии по всем локализациям ЗН, после их утверждения соответствующими структурами.

#### Апробация работы

Работа была утверждена на заседании Ученого Совета НЦО МЗ РА за № 6 от 12.12.2008 года и апробирована на Ученом Совете НЦО 24 ноября 2014 г. До этого работа была заслушана на заседании ассоциации армянских радиационных онкологов и радиологов, совместно с ассоциацией онкологов с ЛОР-онкологами.

Фрагменты работы были опубликованы и доложены на следующих международных конференциях: на VI и VII съездах онкологов и радиологов стран СНГ; на 1 международной конференции МАГАТЭ в Вене (2009) и других международных форумах.

#### Публикации по теме

По теме работы опубликовано 27 статей и тезисов в материалах съездов и конференций, в основном, с международным участием. Получено 5 патентов на изобретении. Всего имеется 82 публикации вместе с патентами.

## ГЛАВА I

### Обзор и анализ использованной литературы

Рак органов головы и шеи составляет примерно 6% от числа всех злокачественных новообразований. Несмотря на относительно невысокий удельный вес среди всех онкологических заболеваний, проблема лечения рака органов головы и шеи становится особенно актуальной, учитывая преобладание больных в запущенных стадиях заболевания, которые очень часто резко снижают качество жизни пациента из-за выраженного косметически деформирующего, функционального и социально-психологического воздействия на больных, что нередко происходит не только вследствие прогрессирования заболевания, но и проведенного калечащего лечения.

Успехи современной медицины за последние 20 лет позволили добиться значительного улучшения результатов лечения данной патологии за счет лучшего понимания молекулярной генетики опухолевого роста, механизмов лимфогенного метастазирования, а также эпидемиологических и этиологических факторов, за счет большого прогресса в вопросах диагностики (методы КТ, МРТ, ПЭТ диагностики, морфологические и эндоскопические технологии), а также за счет внедрения новых методов лечения и их комбинирования [131].

Тем не менее, лечение ЗН ВОВПТ до сих пор представляет сложную проблему, требует применения мультидисциплинарного подхода и поиска новых путей повышения его эффективности [309].

#### 1.1 Этиологические факторы развития ЗН ВОВПТ

Роль загрязнения окружающей среды и повышения содержания в ней канцерогенов приобретает все большее значение с каждым годом. Причем большинство поллютантов, проникающих в организм, проходят через ВОВПТ. Курение и употребление алкоголя обладают наиболее важным значением в развитии ПРГШ, однако, большое влияние имеют также и другие факторы: канцерогены, содержащиеся в окружающей среде, профессиональные вредности, диета, вирусные инфекции, генетические факторы [94].

Употребление табака в разных формах (курение или жевание) является важным этиологическим фактором рака ВОВПТ. До 90% больных раком ВОВПТ отмечают в анамнезе курение. Совместное с курением применение алкоголя повышает частоту заболеваемости, в связи с увеличением абсорбции канцерогенов через мукозу. По некоторым данным, интенсивное применение этих двух факторов может повысить риск заболевания более чем в 30 раз [131].

Имеются также некоторые данные о генетической предрасположенности некоторых больных, которые необязательно являются курильщиками. Мутагенная чувствительность, проявляющаяся в снижении врожденной репарационной способности ДНК при повреждении свободными радикалами, рассматривается как фактор риска, особенно при наличии недостаточности витаминов С и Е [281].

За последние годы появляется все больше публикаций, доказывающих значение вирусной инфекции в развитии ПРГШ, причем не только в области носоглотки, но и в других отделах ВОВПТ [255, 154, 258]. Имеются также работы, где показана четкая разница в заболеваемости между сельскими и урбанизированными районами [57]. Значительный интерес представляют публикации по взаимосвязи гормонального статуса больных с заболеваемостью раком головы и шеи [12, 21, 22, 39, 45, 233], а также с эффективностью проводимого при этом лечения. Особое значение в таких случаях приобретают тиреоидные и половые гормоны, чей статус может иметь и прогностическое значение [32, 45, 20, 248, 278].

## 1.2 Особенности клинического распространения

Знание особенностей опухолевого роста и путей метастазирования играет большое значения для успешного лечения злокачественных опухолей. Характерной особенностью многих опухолей ВОВПТ является то, что они обычно прогрессируют в четко определенной последовательности: от маленькой первичной опухоли к большему поражению и затем к лимфогенному метастазированию. Имеется четкая корреляция между размерами опухоли и частотой метастазов в лимфатических узлах для опухолей гортани и ротовой полости. С другой стороны, доказано, что частота регионарных метастазов при раке носоглотки и ротоглотки бывает одинаковой при T1 и T4 поражениях. В связи с указанным фактом,

основным источником метастазов в области шеи с “невыявленным первичным очагом” являются носоглотка и ротоглотка.

Отдаленное метастазирование не так характерно для ЗН ВОВПТ и наблюдается примерно в 5% случаев при установлении диагноза. Чаще всего гематогенные метастазы наблюдаются уже при наличии обширного лимфатического поражения и не обуславливают тяжесть клинической картины не являясь основной причиной смерти, несмотря на то, что отдаленные оккультные метастазы выявляются в 40% случаях при аутопсии у больных, умерших от ПРГШ [131].

Таким образом, основной задачей клинициста при ЗН ВОВПТ является достижение именно локо-регионарного контроля над опухолью, для чего требуется обеспечение ранней диагностики, адекватного стадирования, радикализма лечения с привлечением специалистов, имеющих соответствующую квалификацию и опыт работы с данной патологией.

### 1.3 Аспекты диагностики

Для правильной организации процесса “менеджмента” онкологических больных огромное значение имеет грамотное и рациональное использование имеющегося в наличии всего спектра диагностических обследований, которые необходимы не только для установления диагноза, то есть установления самого факта наличия злокачественного процесса, но и для того, чтобы тщательно установить степень местного и регионарного распространения, оценить стадию процесса, без чего не может быть правильно определен объем и последовательность запланированного лечения.

Помимо методов визуального обследования, при опухолях ВОВПТ все шире применяются современные радиологические методы [299]. Проведение КТ или МРТ с контрастированием необходимо, учитывая склонность ПРГШ к инвазии в окружающие структуры. Данные КТ становятся особенно важными, если планируется лучевая терапия [8]. Применение УЗИ с высокочувствительным датчиком позволяет провести дифференциальную диагностику между пораженными л/узлами и реактивно увеличенными, что встречается нередко из-за сопутствующего воспалительного процесса. Особенно информативным является ПЭТ-КТ исследование, относящееся уже к методам

“функциональной” диагностики, так как позволяет достоверно определить наличие опухоли и степень ее распространенности местно и по всему организму, а также, при необходимости, выявить зону наиболее гипоксичного участка опухоли [279, 119, 102]. Это обстоятельство должно учитываться при проведении радиотерапии, так как недостаточно оксигенированные опухолевые клетки являются наиболее радиорезистентными и требуют подведения более высоких доз облучения.

Кроме непосредственно диагностики и стадирования, указанные методы широко применяются по ходу лечения и после его завершения, для оценки степени регрессии опухоли и непосредственной эффективности проведенной терапии, а также для своевременного выявления рецидива заболевания или отдаленных метастазов. Доказано, что отдаленные результаты лечения (общая и безрецидивная выживаемость больных) находятся в непосредственной зависимости от степени достигнутого локорегионарного контроля над опухолью. Современные методы диагностики используются также для определения прогностических критериев достижения контроля над опухолью (определение объема опухоли до лечения с помощью КТ) [158, 130].

#### 1.4 Принципы лечения ЗН ВОВПТ

##### 1.4.1 Хирургическое лечение ЗН ВОВПТ

В большинстве случаев при раке головы и шеи выбор варианта лечения первичной опухоли и регионарных метастазов лежит между лучевой терапией, операцией или их комбинацией [212, 27]. Химиотерапия играет в основном вспомогательную роль.

Хирургическое лечение до сих пор является наиболее радикальным методом для эрадикации местного роста опухоли [54]. К сожалению, при рассматриваемой патологии, хирургия имеет целый ряд ограничений и недостатков. Основной причиной этого служит то обстоятельство, что большинство больных ПРГШ обращаются за помощью уже в запущенной стадии заболевания, когда уже невозможно выполнить экономную резекцию или органосохранную операцию. Поэтому, большинство оперативных вмешательств на органах головы и шеи влекут за собой необратимые функциональные и косметические

нарушения, что очень негативно сказывается на физическом и социальном качестве жизни таких больных [85].

При ограниченном опухолевом поражении (T1–T2), высокий процент излечения может быть получен при проведении какого-либо одного лечебного воздействия. При раке складочного отдела гортани T1N0M0 проведение хирургического лечения (резекции гортани) или лучевой терапии в режиме гиперфракционирования позволяют добиться безрецидивной выживаемости соответственно в 96,3% и 90,6% [16].

Одним из наиболее неинвазивных и щадящих методов хирургии при опухолях ВОВПТ является лазерная эксцизия, которая, однако, применима лишь при небольших опухолях с экзофитным ростом, как например, при ограниченных опухолях языка и голосовых складок, когда возможно сохранить функцию органа и обойтись без лучевой терапии или отсрочить ее проведение до появления рецидива опухоли [244].

У больных раком складочного отдела гортани и ограниченными формами рецидива рака эндоскопическая лазерная деструкция опухоли эффективна у 81,8% и 60% больных соответственно и может быть рекомендована как метод выбора при невозможности проведения хирургического или лучевого лечения. При более распространенных опухолевых процессах первичного и рецидивного рака гортани с вовлечением комиссуральной области и/или вестибулярного отдела и/или подскладочного отдела эндоларингеальная лазерная деструкция может быть применена с условно-радикальной или паллиативной целью, так как в 91% случаев диагностирован продолженный рост опухоли [29].

К сожалению, несмотря на значительное развитие за последнее время методов эндоскопической и реконструктивно-пластической хирургии [35], оперативное вмешательство в качестве самостоятельного метода редко может обеспечить радикализм лечения и обычно требует подключения дополнительных методов воздействия. Кроме того, специфика операций на органах ВОВПТ обычно неизбежно влечет за собой функционально-косметический ущерб для больного [1, 4, 26, 30, 37, 40, 42, 46, 77, 103, 110, 287].

Разумной альтернативой хирургическому лечению во многих случаях является радиотерапия (РТ), особенно в сочетании с параллельно проводимой химиотерапией (ХТ).

#### 1.4.2 Основные принципы радиотерапии и ее роль в лечении ЗН ВОВПТ

Первые упоминания об облучении ЗН ВОВПТ относятся к 20-ым годам прошлого столетия. Пионерами РТ в данной области являлись Coutard в Париже и Paterson в Манчестере. За эти десятилетия РТ прошла огромный эволюционный путь и, на сегодняшний день, является одним из основных методов лечения ПРГШ, как в плане самостоятельного метода, так и как компонент комбинированно-комплексного лечения.

##### *Радикальная РТ*

Термины “радикальный” или куративный курс РТ применим, когда предположительно имеется возможность уничтожить все опухолевые клетки. Для достижения этой цели обычно подводится максимальная доза, близкая к пределу толерантности здоровых тканей. Целью радикальной РТ является избежать хирургическое вмешательство. Больные в таких случаях после РТ тщательно наблюдаются для своевременного выявления остаточной опухоли или рецидива.

Как правило, радикальная РТ проводится при наличии радиочувствительных опухолей (лимфомы, носоглоточный недифференцированный рак), при нерезектабельности опухоли или неоперабельности больного, а также в случаях отказа больного от калечащей операции, т.к. во многих случаях РТ и хирургическое лечение являются альтернативными вариантами с примерно одинаковой ожидаемой эффективностью, но при этом РТ более предпочтительна в функциональном и косметическом смысле.

За последние годы радикальная РТ органов головы и шеи приобретает все большее значение по сравнению с другими самостоятельными методами лечения, что отражается в приросте процентного количества больных, направляемых на радикальное лучевое лечение [167, 24, 206, 245].

##### *Сальважная хирургия*

Риск неполного излечения и наличия остаточной опухоли после проведенной радикальной РТ довольно высок, особенно в случаях местно-распространенного процесса с массивными метастазами в регионарных лимфоузлах. Однако излечение в таких случаях еще возможно с помощью оперативного вмешательства. Такая хирургия называется сальважной

[143]. В литературе имеется ряд публикаций по запланированным шейным лимфодиссекциям и проведения сальважной хирургии после РТ [140].

Известно, что облучение негативно отражается на кровоснабжении и свойствах заживления облученных тканей. Соответственно, при сальважной хирургии риск развития постоперационных осложнений, таких как вторичное заживление, образование свища и т.д., гораздо выше, чем при электроивной хирургии [300]. Чем дольше времени проходит после облучения, тем больше риск развития осложнений со стороны сосудов и соединительной ткани после операции. Наименьший уровень осложнений отмечен в сроки до 3 месяцев после РТ. К сожалению, вопрос целесообразности проведения сальважной хирургии в такие сроки крайне проблематичен, так как не всегда к этому моменту можно определить насколько жизнеспособна опухоль, даже при проведении биопсии. Sobel и Rubin в своем исследовании показали, что достоверно верифицировать клинически и гистологически наличие персистирующей опухоли возможно только спустя 90 дней после завершения РТ [289]. В некоторых клиниках бытует практика оценивать регрессию опухоли после проведения половины или 2/3 курса РТ, для того, чтобы решить целесообразность прерывания курса РТ и применения хирургии из-за неэффективности РТ, что недопустимо, так как степень регрессии на данном этапе не может говорить об излечимости или неизлечимости конкретной опухоли с помощью консервативных методов лечения, исходя из ее индивидуальных биологических параметров.

*Комбинированное лечение с использованием хирургии и РТ (пред- и послеоперационная РТ)*

Предоперационная РТ применяется в тех случаях, когда запланировано последующее оперативное вмешательство, с целью повысить радикализм операции, предотвратить гематогенную диссеминацию периферических опухолевых клеток, облегчить радикальное удаление опухоли путем предварительного уменьшения ее размеров. Умеренная доза радиации способна воздействовать на периферические клетки опухоли, которые хорошо оксигенированы и наиболее радиочувствительны, в то время, как центральная часть опухоли будет подвержена оперативному удалению без риска послеоперационных осложнений, связанных с облучением [203]. Тактика предоперационного облучения была широко

распространена в 60-е годы прошлого столетия, однако, в настоящее время почти исчезла из практики, будучи замененной послеоперационной или радикальной РТ [225].

Обоснованием для послеоперационной РТ является то, что остаточные после условно радикальной операции опухолевые клетки по краям резекции могут быть элиминированы с помощью дополнительной РТ, проведенной в соответствующие сроки [253]. Проведенные исследования показывают преимущество послеоперационной РТ по сравнению с предоперационной в плане повышения безрецидивной выживаемости. Так, в исследовании Memorial Sloan-Kettering Cancer Centre частота местных рецидивов, у больных с нео-РТ составляла 73% против 10,5% у больных, получивших адъювантную РТ.

В США также было проведено рандомизированное проспективное мультицентрическое исследование, сравнивающее предоперационную РТ с послеоперационной (277 больных со всеми локализациями ПРГШ). Показатель локального контроля был значительно лучше (на 70%,  $p=0,04$ ) в группе послеоперационной РТ, однако существенной разницы в выживаемости выявлено не было [131]. Роль послеоперационной РТ возрастает в тех случаях, когда во время интраоперационной ревизии выявляется метастатическое поражение лимфоузлов шеи. Данные проведенного исследования показывают, что прогноз больных с метастазами в более, чем 4 лимфоузлах значительно хуже, чем у больных с меньшим количеством метастазов [320].

Другое исследование указывает на значимость сроков послеоперационной РТ. Чем раньше начинается РТ после операции, тем ниже уровень рецидивов [152].

### *Техника радиотерапии*

Существует два принципиально различных метода радиотерапии: дистанционная РТ или телетерапия, когда источник находится на определенном расстоянии (более 30 см) от тела пациента, и брахитерапия, когда источник расположен внутри или очень близко к мишени. При лечении ПРГШ, в абсолютном большинстве случаев, используется дистанционная РТ.

Для того, чтобы подвести к опухоли максимальную дозу облучения, минимизируя при этом повреждение здоровых тканей, уже несколько десятилетий используется техника многопольного облучения. Суть ее заключается в том, мишень облучается с нескольких позиций, добиваясь при этом гомогенного распределения внутри мишени, в то же самое время, окружающие здоровые ткани и так называемые “органы риска” получают в целом гораздо меньшую дозу, не превышающую толерантность ткани.

Благодаря внедрению новых технологий, радиотерапия ЗН ВОВПТ претерпела значительное развитие за последние годы [159]. Применявшиеся ранее “конвенционные” технологии с использованием полей облучения только правильной формы, были заменены “конформной” РТ, когда появилась возможность создавать поле облучения практически любой конфигурации с добавлением вокруг небольшой “зоны безопасности”. Очередным скачком в развитии РТ послужило появление IMRT, т.е. РТ с изменяемой интенсивностью облучения [236]. Благодаря этой технологии стало возможно подводить различные дозы внутри самой мишени во время одного сеанса, огибая при этом нежелательные участки. Особенно широкое применение IMRT нашло именно при лечении ПРГШ, т.к. позволяет сохранять функцию очень чувствительных к облучению околоушных слюнных желез [104]. Несмотря на ряд преимуществ IMRT, необходимо, однако, учитывать, что для его проведения требуется ряд высокотехнологичных и дорогостоящих устройств, как, например, КТ 3D-планирование, многолепестковые коллиматоры, иммобилизационные устройства и, самое главное, наличие соответствующим образом подготовленного персонала. Даже в наиболее оборудованных клиниках США процент ошибок при проведении IMRT достигает очень больших величин [315].

Курс РТ проводится с применением фракционирования дозы, что означает, что суммарная запланированная доза достигается за счет подведения меньших регулярных доз за определенный интервал времени до достижения общей запланированной дозы. Смысл фракционирования заключается в достижении большей разницы воздействия на опухоль и на нормальные ткани и достигается за счет большей репарационной способности здоровых клеток после воздействия небольших доз облучения. Кроме того, во время фракционной РТ

происходит реоксигенация опухоли и она становится более чувствительной к облучению – за счет отмирания периферийных клеток улучшается кровоснабжение центральных.

Конвенционным стандартным фракционированием считается облучение разовыми дозами 1,8 – 2,0 Гр 5 раз в неделю до суммарных доз 66 – 70 Гр, что можно назвать компромиссом между удобством и биологическими требованиями и не является идеальным. В связи с этим, было предложено множество других, так называемых альтернативных режимов фракционирования, основывающихся на тех или иных радиобиологических предположениях. Большинство из этих режимов было испытано на ПРГШ.

Повысить эффективность РТ можно лишь увеличив разницу воздействия РТ между опухолевыми клетками и здоровыми тканями. Добиться этого можно лишь двумя способами: используя оксигенационные эффекты и особенности клеточной пролиферации.

#### *Альтернативное фракционирование*

В попытках улучшения непосредственных и отдаленных результатов РТ за последние 30 лет было предложено множество схем альтернативного фракционирования, использующих различные радиобиологические свойства опухолевых клеток и здоровых тканей. Окончательные результаты мета-анализа Bourhis (6515 больных) показали преимущества альтернативного фракционирования как в 5-летней выживаемости (3%), так и в местном контроле (7%) по сравнению с конвенционной РТ [76].

Биологическое обоснование нетрадиционных методик фракционирования дозы по времени:

В начале 80-х годов двадцатого века была предложена линейно-квадратичная модель для определения биологического эквивалента дозы, базирующаяся на сопоставлении летальных и потенциально летальных повреждений в опухолевых клетках. В результате полученных данных был сделан вывод о том, что рано- и поздне реагирующие ткани по-разному отвечают на нетрадиционные режимы фракционирования дозы. Разработанная модель позволяла перерасчитывать изоэффективные суммарные дозы в зависимости от величины дозы за фракцию и количества фракций. Появилась возможность математического

обоснования и прогнозирования предлагаемых неконвенционных методик лечения, что, в свою очередь, явилось стимулом для разработки новых режимов облучения [3].

На сегодняшний день существует большое количество методик облучения опухолей головы и шеи, каждая из которых обосновывается авторами на основании тех или иных доводов и концепций радиобиологии.

Обобщая применяемые методики, за конвенционное условно принимается 5-разовое облучение в неделю, в течении 6 - 7 нед., в дозе 1,8 - 2,0 Гр за фракцию. Такое облучение, иногда, бывает расщепленным, т. е. прерывается 10 - 14 дневным запланированным перерывом (сплит-курс). Все другие вариации в количестве фракций за день или за неделю, интервалах между фракциями и общей продолжительности лечения, с соответствующими изменениями в общей дозе, считаются альтернативными [264].

Схемы альтернативного фракционирования.

Все различные типы альтернативного фракционирования можно разделить на три основных типа:

1. Гиперфракционирование - при этом обычно увеличивается общая доза, разовая значительно уменьшается, количество фракций в день множественное (две и больше), количество фракций увеличивается, общая продолжительность лечения относительно не меняется.
2. Акселерационное фракционирование - значительно укорачивается общая продолжительность лечения, разовая очаговая доза, суммарная очаговая доза и количество фракций в общем не меняются или несколько уменьшаются, а укорочение общей продолжительности лечения достигается, в основном, за счет укорочения межфракционного интервала.
3. Комбинированное акселерационное гиперфракционирование - сочетает черты первых двух [264].

Базисным обоснованием для перечисленных трех типов служит: для гиперфракционирования - использование большого количества маленьких разовых очаговых доз позволяет давать более высокую нагрузку на поздно-реагирующие нормальные ткани, не перекрывая их толерантность, это приводит к более высокой биологической эффективной

дозе на опухоль. Другой фактор - радиосенсибилизация опухолевых клеток посредством их редистрибуции и меньшей зависимости от кислородного эффекта [312].

Для акселерационного фракционирования - укорочение общей продолжительности лечения снижает возможность репопуляции опухолевых клеток во время лечения, тем самым увеличивая вероятность контроля над опухолью при данной общей дозе [62].

Для акселерационного гиперфракционирования - сочетание обоих обоснований [184].

Другими словами, при альтернативном фракционировании используется разница в репарации радиационного повреждения между опухолью и нормальными тканями (гиперфракционирование), или не допускается репопуляция опухолевых клеток путем укорочения общей продолжительности лечения при той же дозе за фракцию (акселерационное фракционирование) [2, 294].

Появление радиобиологического обоснования альтернативного фракционирования породило большое количество исследований, испытывающих нетрадиционные методики радиотерапии. Акселерационное фракционирование, гиперфракционирование, акселерационное гиперфракционирование нашли свое отображение в предлагаемых режимах, различающихся друг от друга многочисленными вариациями в величине разовой дозы, интерфракционного интервала, количестве фракций в день, величине общей дозы и т. д. Поиск среди международной англоязычной литературы выявил 63 различных режима акселерационной и/или гиперфракционной радиотерапии, применяемой для радикального лечения опухолей головы и шеи. Для упорядочивания такого количества исследований J. H. A. M. Kaanders и др. [178] разделили их на 4 большие группы, применив в качестве наиболее важного по их мнению критерия общую продолжительность лечения: 1) акселерационное фракционирование с умеренным укорочением общей продолжительности лечения и неизменной общей дозой; 2) акселерационное фракционирование с общей продолжительностью лечения  $<33$ , но  $> 17$  дней и умеренным уменьшением общей дозы; 3) акселерационное фракционирование с общей продолжительностью лечения меньшей или равной 17 дням и уменьшением общей дозы; 4) гиперфракционирование. Сравнивая результаты лечения и его токсичность во всех четырех группах, Kaanders и др. пришли к выводу, что наиболее предпочтительными в качестве альтернативного фракционирования

должны считаться режимы с умеренным укорочением общей продолжительности курса лечения (умеренная акселерация). В качестве примера ниже приводятся некоторые режимы фракционирования, включенные в исследование Kaanders.

Транс-Тасманийское исследование предлагает акселерационный режим радиотерапии больных опухолями головы и шеи III и IV стадии (14 центров, 350 больных) – две фракции в день по 1,8 Гр до 59,4 Гр за 24 дня (контроль – 70 Гр, 35 фр., разовая доза 2 Гр 1 раз в день, 49 дней без перерыва), при этом 5-летняя безрецидивная выживаемость составляла 41% против 35% в контрольной группе, а локо-региональный контроль – 52% против 47% [251].

Исследование, известное под названием “ГАРДЭ” (гиперфракционная акселерационная радиотерапия с дозой эскалацией), проводит облучение два раза в день с эскалацией разовой дозы (1,2 Гр в первые две недели, 1,4 Гр в третью и четвертую, 1,6 Гр в пятую и шестую и одна фракция в 2 Гр каждую субботу) [178].

Другой вариант акселерационного гиперфракционирования был предложен Н. Awwad и др. в качестве альтернативы конвенционному методу при лечении местнораспространенного рака гортани – 3 фракции в день по 1,6 Гр через каждые 6 часов, 46,2 Гр за 12 дней без выходных. 2-хлетний локорегиональный контроль при этом составлял 67+/-12,4% против 40,2+/-7,2% в контроле [180]. Из схем акселерационного гиперфракционирования интересной представляется также схема V-CHART, где в первый день подводится однократно доза в 2,5 Гр, а в последующие 16 дней дважды в день бесперерывно по 1,65 Гр до 55,3 Гр за 17 дней [126]. В Шанхайском университете (Т. Liu и др.) также применяли акселерационное гиперфракционирование – 2 фракции в день по 1,2 Гр до 48 Гр/4 недели, затем еще 2 недели уменьшенными полями по 2 фракции по 1,5 Гр до суммарной дозы 78 Гр за 6 недель [178].

В проводимом Delaney эксперименте курс облучения (дважды в день по 1,8 Гр) прерывался после первых 16 фракций 5 – 12-дневным перерывом с последующими 22 фракциями до общей дозы 64,8 Гр за 5 – 6 недель [120]. Примером супермультифракционирования может служить исследование Nguyen, в котором облучение проводилось 8 раз в день по 0,9 Гр до общей дозы 72 Гр за 4 недели, с перерывом 14 дней на половине курса [178]. Другое исследование – дважды в день по 2 Гр до общей дозы 66 Гр за

22 – 25 дней (Jackson) [172, 173].

Из ультракоротких курсов радиотерапии можно отметить исследования Bourhis, Gwozdz, Lindup и других, которые проводили облучение опухолей головы и шеи трижды в день с разовой дозой в диапазоне от 1,5 до 2 Гр до суммарной дозы 48 – 56 Гр. Общая продолжительность лечения при этом составляла 8 – 12 дней [80, 81, 82, 83, 84, 156, 205].

Гиперфракционный вариант облучения применялся в Раковом Центре Андерсона, где радиотерапию проводили дважды в день по 1,2 Гр с интервалом 4 часа до общей дозы 76,8 Гр. Впоследствии, из-за выраженности острых реакций в протокол были внесены изменения – увеличен интерфракционный интервал до 6 часов и уменьшена разовая доза до 1,1 Гр [116, 178].

Сходные результаты были получены J. D. Cox в рамках исследования RTOG No 8313, который провел сравнительный анализ больных раком гортани и ротоглотки, получавших лучевую терапию в режиме гиперфракционирования по 1,2 Гр два раза в день с интервалом между фракциями 4 – 8 часов. Больные были разделены на 4 группы, различающиеся друг от друга суммарными дозами (67,2 Гр, 72 Гр, 76,8 Гр и 81,6 Гр). Полный локорегиональный контроль был достигнут у 54%, 67%, 68% и 72% соответственно. Двухлетняя безрецидивная выживаемость составила 45% в четвертой группе по сравнению с 25% в первой. Очень интересен тот факт, что при этом не было выявлено зависимости степени выраженности лучевых реакций от величины общей дозы, то есть и острая, и поздняя лучевая токсичность были сопоставимы во всех четырех группах [113, 114].

В предложенных A. Ruiz, E. Brun и I. Isacu (1998) гиперфракционных исследованиях суммарная доза варьировала от 73,6 Гр до 81,6 Гр, облучение проводилось два раза в день разовой дозой от 1,15 до 1,6 Гр. Во всех трех исследованиях результаты превосходили контрольную группу [178]. Другой вариант гиперфракционирования – эскалационный сплит-курс проводился в Польше. Облучение проводилось один раз в день с увеличением разовой дозы на втором этапе радиотерапии до суммарной дозы 62,2 – 74 Гр. Однако, данное исследование не показало выгоды по сравнению со стандартной, по мнению авторов из-за наличия перерыва в лечении [178]. В более позднем исследовании СНА-СНА с

акселерационным гиперфракционированием по 1,6 Гр дважды в день до 64 Гр, также назначался перерыв в 8 дней, однако уровень мукозитов оставался высоким [217].

Интересный эксперимент, продемонстрировавший преимущество непрерывного курса перед стандартным сплит-курсом, был проведен в Финляндии. Показатель локорегионального контроля в группе с непрерывным курсом лечения на 14% превышал данные в группе сплит-курса (95% против 81%) [260, 269]. Сходные результаты были получены А. G. Robertson и др. (Шотландия), показавшими, что перерывы в лечении в 3 дня и более существенно влияют на эффективность радиотерапии [265]. Анализ 43-х исследований, проведенный Hermann наглядно продемонстрировал зависимость эффективности лечения как от незапланированных перерывов в лечении, так и от сроков начала адъювантной РТ после операции [164, 194].

Необходимо отметить, что приведенные в данной работе исследования, несмотря на некоторую давность проведения, по сегодняшний день являются наиболее авторитетными в области применения альтернативных режимов фракционирования. Нами было выделено свыше 20 исследований альтернативного фракционирования, из которых в качестве примера можно привести несколько характерных рандомизированных масштабных исследований монорadiотерапии опухолей головы и шеи, имеющих наибольшую эффективность результатов лечения и представляющих наибольший интерес.

*Обзор результатов некоторых рандомизированных исследований:*

CHART – Акселерационное гиперфракционирование (Dische, Saunders) 1997 [68, 69, 123, 124]

- 11 центров Европы, 918 б-х опухолями головы и шеи
- группа CHART - 54,0 Гр/ 36 фр., 3 р. в день/ 12 дней
- группа контроля - 66,0 Гр/ 33 фр./ 6,5 нед.

EORTC 22791 - Гиперфракционирование (Horiot) 1992 [168]

- 356 б-х (13 центров) раком орофаринкса T2-3N0-1
- группа гиперфракционирования - 80,5 Гр/ 70 фр., 2 р. в день/ 50дней
- контроль - 70,0 Гр/ 35 фр./ 50дней

EORTC 22851 – Акселерационное фракционирование (Horiot) 1997 [169]

- 511 б-х (26 центров)
- группа акселерационного фракционирования - 72 Гр/ 45 фр. 3 раза в день, со сплитом после 48 Гр/ 32 дня
- контроль - 72,0 Гр/ 36 фр./ 51 день

Исследование больницы Принцессы Маргарет (БПМ) 1996 [115, 207]

- 336 б-х
- группа БПМ - 58,0 Гр/ 40 фр., 2 раза в день/ 4 нед.
- контроль - 51,0 Гр /20 фр., один раз в день/ 4 нед

Приведенные примеры, равно как и другие альтернативные режимы фракционирования, показали существенную разницу в сравнении с конвенционным в плане локорегионального контроля. Так, исследование CHART оказалось наиболее эффективным при раке гортани, причем больше при местнораспространенных формах (местный контроль при опухолях T3 66%, при T4 73%, контрольная группа – 32% и 22% соответственно). Гиперфракционное исследование EORTC 22791 показало разницу в 5-летнем локорегиональном контроле в 18 % (56% против 38%); EORTC 22851 – разницу в 11% (61% против 50%) с 22%-ным снижением количества локорегиональных рецидивов; исследование БПМ – разницу в 12%, но только при опухолях T1-2 [196].

И у CHART, и у EORTC-22791 улучшение результатов было замечено при больших опухолях (T3-4), тогда как при БПМ оно наблюдалось при ранних стадиях. При EORTC-22851 выгода наблюдалась в любом случае или, по крайней мере, результаты не уступали контрольным.

Как видно из перечисленных выше исследований, во всех них проводится попытка укорочения общей продолжительности лечения, увеличения суммарной дозы без перекрытия толерантности нормальных тканей. В подавляющем большинстве случаев при этом предпочитается мультифракционирование, имеющее свои преимущества в плане

подведения дозы к мишени в условиях интенсифицированного облучения. Однако, несмотря на то, что мультифракционирование является более выгодным по сравнению со стандартным, на наш взгляд, оно не позволяет провести объективное сравнение в интересующем нас аспекте с режимом, в котором облучение проводится один раз в день. Ниже приводятся исследования, в которых укорочение общей продолжительности лечения достигается не за счет мультифракционирования или изменения разовой дозы, а за счет применения дополнительной фракции в выходные дни.

Исследования с графиком более 5 дней облучения в неделю

6 фракций за 6 дней в неделю - DAHANCA7 – Акселерационное фракционирование (Overgaard) 1997 [239, 240, 241]

- 209 б-х раком головы и шеи с T1-4N0-3
- группа акселерационного фракционирования - 66,0 Гр/ 33 фр./ 5,5 нед (6-я фракция в пятницу вечером или в субботу днем)
- контроль - 66,0 Гр/ 33 фр./ 6,5 нед.
- Значительное усиление острой токсичности
- Улучшение 3-хлетнего локорегионального контроля (62% против 52% в контроле и против 32% при 9,5 недельном сплит-курсе DAHANCA2)
- Изменение общей продолжительности лечения лучше влияет на высоко- и среднедифференцированные опухоли (77% против 50%), в то время как при мало дифференцированных опухолях - 65% против 55%

7 фракций за 7 дней (включая выходные) CAIR TRIAL (Maciejewski) 1996, 2012 [208, 280, 288]

- 100 б-х раком ротоглотки, ротовой полости и надголосовым раком гортани T2-4N0-1 (8% случаев T3-4)
- группа CAIR – 70.0 Гр/35 фр./35 дней
- контроль 70.0 Гр/35 фр./49 дней

- группа CAIR – в два раза выше частота выраженных острых реакций со стороны слизистой, но ни одному больному не потребовалось искусственного питания и все они закончили лечение по протоколу
- в первый же год исследования возникло 22% поздних эффектов. Их возникновение тесно коррелировало со степенью и продолжительностью предшествующих острых реакций. После снижения разовой очаговой дозы в обеих группах до 1.8 Гр и увеличения суммарной очаговой дозы соответственно на 2 – 4% никаких поздних эффектов больше не возникало.
- 3-хлетний локорегиональный контроль значительно лучше в группе CAIR (85% против 35%). Местный контроль над опухолью для Т3 составлял 92% против 37% и 67% против 28% для Т4

Таблица 2

Сравнение 6-дневного облучения с 7-дневным

Исследование	ОПЛ*	Мест. контроль (3-хлет)
DAHANCA 2	9,5 нед	32%
Контроль CAIR	7 нед	35%
DAHANCA 5 и 7	6,5 нед	52%
DAHANCA 7	5,5 нед	62%
CAIR	5 нед	85%

\*-ОПЛ – общая продолжительность лечения

Оба исследования показывают значительное влияние изменения общей продолжительности лечения (ОПЛ) на результаты лечения [207].

Расчеты показывают, что на каждый день укорочения общей продолжительности лечения приходится 1,5 – 1,7% улучшения местного контроля [2, 7, 11, 160, 223]. Сравнение общих доз у DAHANCA7 и CAIR, у которых разница в общей дозе составляет 8 Гр, показывает, что увеличение дозы на 1% приводит к улучшению локорегионального контроля в среднем на 2% [207].

В ряде исследований было продемонстрировано, что под действием лучевой терапии скорость клеточной репопуляции может увеличиваться за счет сокращения времени клеточного цикла. Данное заключение позволило прийти к выводу, что чем быстрее делятся клетки опухоли, тем короче должно быть время лечебного курса [210]. По расчетам, проведенным J. F. Fowler (1992), для опухолей с потенциальным временем удвоения равным 5 дням и коэффициентом  $\alpha/\beta = 10$  Гр, оптимальное время лечения составляет 2,5 – 4 недели. Степень повреждения поздне реагирующих тканей не зависит от продолжительности курса лучевой терапии, так как они имеют значительно более низкий уровень репопуляции и менее чувствительны к изменению общего времени лечения [144, 301].

Как видно из представленных выше исследований, укорочения общего времени лечения можно добиться различными способами: повышением дозы за фракцию, увеличением количества фракций за день или за неделю и т. д. К сожалению, уровень репопуляции быстрореагирующих нормальных тканей, к которым относится и слизистая гортани, приближается к значению опухолевых клеток, в связи с чем использование методик альтернативного фракционирования сопряжено с возрастанием частоты острых лучевых реакций [207, 67, 95]. По этой причине, часть клиницистов прибегает к введению плановых перерывов в лечении длительностью от 7 до 21 дней, либо вынужденно снижает суммарную дозу.

Отношение к расщепленным курсам в истории радиологии было неоднозначным. Однако, исходя из современных представлений о скорости клеточной репопуляции в опухоли, введение запланированных перерывов нецелесообразно, так как в этот период происходит несколько удвоений клоногенных опухолевых клеток. Таким образом, суммарная доза оказывается неадекватной для эрадикации всех опухолевых клеток. Результаты ряда клинических исследований подтвердили, что непрерывные курсы лечения эффективнее, чем расщепленные [121, 128, 166]. Так, J. Parsons [243] провел сравнение расщепленного курса лучевой терапии с непрерывным (со стандартными дозами) и подтвердил, что результаты терапии при сплит-курсе хуже как в плане локорегионального контроля, так и по показателям выживаемости. Единственным аргументом в относительную пользу расщепленных курсов в радиотерапии является купирование острых лучевых реакций

в ходе перерыва. Учитывая вышеизложенное, многие исследователи пытаются найти альтернативные решения проблемы острых лучевых реакций.

### *Механизмы биологического воздействия радиации, фактор гипоксии*

Из всех видов воздействия облучения на опухолевые клетки, наиболее важным принято считать эффект митотической смерти клетки, когда технически выжившая после облучения клетка становится неспособной к дальнейшему делению из-за повреждений ДНК и в конце-концов отмирает. Интервал между облучением и клиническими проявлениями митотической смерти зависит от пролиферативной активности опухоли. У быстро делящихся опухолей такие проявления возникают в течении нескольких дней, а у медленно растущих, например, у плеоморфной аденомы, могут появиться через несколько месяцев или лет.

Вероятность полной стерилизации опухолевых клеток с помощью радиации зависит от 4 факторов: Радиочувствительность – неотъемлемое и присущее любому типу клеток биологическое свойство. Определяется пропорцией клеток, погибающих от конкретной дозы облучения; Оксигенация – большинство злокачественных опухолей, в том числе, плоскоклеточный рак, страдают недостаточной васкуляризацией, что делает их относительно более радиорезистентными, так как при достаточной кислородной насыщенности радиочувствительность клеток может возрастать в 3 раза; Репопуляционный индекс – во время облучения выжившие клетки активируют свои репопуляционные способности, вызывая ускоренный митоз. Различные опухоли в разной степени обладают данной способностью; Размер опухоли – наиболее важный фактор, определяющий радиоизлечимость. При РТ отношение доза-эффект выражается экспоненциальной или логарифмической функцией, т.е. при возможности подведения достаточной дозы облучения теоретически возможно уничтожить любую опухоль [131, 235].

В случаях с относительно радиорезистентными опухолями, как например, аденокарцинома слюнных желез, эффект радиотерапии может проявляться лишь при небольшом количестве опухолевых клеток, скажем, после субтотальной резекции. При более чувствительных опухолях, одной из которых является плоскоклеточный рак, вероятность

излечения нерезецированной опухоли гораздо выше, хотя клинически всегда имеется большая вариабельность излечимости в индивидуальных случаях, что зависит от размеров первичной опухоли, ее пролиферативной активности, оксигенированности и т.д.

Одним из важных факторов, определяющих степень воздействия радиации, является оксигенированность тканей. Наличие жизнеспособных гипоксических клеток в опухолевой ткани, но не в здоровой, является главным препятствием для проведения РТ. Поэтому, за последние 25 лет было предпринято множество усилий для преодоления так называемого “кислородного эффекта”. Из предложенных методик наиболее интересными являлись следующие:

1. Вдыхание кислорода или углекислого газа
2. Гипербарическая оксигенация
3. Повышение уровня гемоглобина
4. Применение углекислого газа с вазодилататорами (ARCON)
5. Применение сенсibilизаторов гипоксичных клеток

Проведенные исследования выявили достоверное, но незначительное улучшение результатов лечения при применении указанных методов. Большинство из них требовали наличия громоздкого и дорогостоящего оборудования и занимали много времени, а нейтронная терапия, как оказалось, вызывает серьезные поздние лучевые реакции. Большинство из гипокси-сенсibilизаторов обладали нейротоксичностью, за исключением ниморазола (аналог метронидазола), применение которого позволило улучшить результаты местного контроля на 16% без существенных побочных реакций (Дания) [239].

#### *Воздействие РТ на нормальные ткани и ее повреждающие эффекты*

Воздействие РТ на нормальные ткани клинически проявляется в виде острых лучевых повреждений, проявляющихся в ходе РТ и сразу после нее, и поздних, появляющихся спустя месяцы или годы. Основным механизмом реакции нормальных тканей является митотическая смерть клеток. У быстро пролиферирующих тканей лучевые реакции появляются рано: в слизистой спустя 10 – 12 дней, в коже – спустя 21 день после начала РТ. Эти острые реакции полностью заживают после завершения быстрой клеточной

репопуляции. Для эндотелиальных клеток процесс заживления длится гораздо дольше, т.к. полный оборот замены клеток в этих тканях занимает несколько месяцев. Некоторые нормальные клетки не подвергаются митозу, до момента соответствующей стимуляции. К таким клеткам, например, относятся остеобласты, которые начинают делиться только после травмы для восполнения костной ткани. Вот почему, после экстракции зуба облученной челюсти нередко наступает остеонекроз вследствие митотической смерти костных клеток.

На основе многолетних наблюдений поздних лучевых реакций была выдвинута концепция толерантности нормальных тканей к РТ. В качестве толерантной определяется та доза облучения, которая может быть подведена к данному объему ткани, не вызывая неприемлемых поздних последствий. Толерантная доза различна для разных тканей, так, она очень низка для хрусталика и гонад, промежуточна для печени, легких и почек и высока для костей и хрящей. Кроме того, толерантная доза может также зависеть от величины объема облучаемой ткани [131].

#### *Побочные эффекты РТ (острые и поздние)*

Как известно, наряду с противоопухолевым эффектом, ионизирующее излучение способно вызывать ряд повреждений нормальных тканей, расположенных внутри поля облучения. Давно известный постулат о резорбции любой опухоли при подведении к ней дозы 100 Гр не применим в онкологической клинике из-за вызываемых серьезных лучевых повреждений (ЛП), которые могут привести к осложнениям вплоть до фатального исхода. Это наиболее наглядно демонстрируется, в частности, при облучении головы и шеи – комплексной области, состоящей из нескольких структур, по разному реагирующих на радиацию: слизистая оболочка, кожный покров, подкожная соединительная ткань, ткань слюнных желез, зубы и кости/хрящи [316, 317].

В зависимости от времени проявления повреждений нормальных тканей, различают следующие виды ЛП: острые – которые возникают в течении курса РТ; подострые – регистрируются сразу и в течении трех месяцев после окончания процедур облучения. ЛП, возникшие через три месяца после окончания курса РТ, классифицируются как поздние. [157]. Острые изменения, производимые РТ, наблюдаются в ротовой слизистой оболочке (эритема, изъязвление), слюнных железах (гипосаливация, изменения состава слюны),

вкусовых сосочках (потеря чувства вкуса) и коже (эритема, десквамация). Поздние изменения могут возникать во всех тканях. Несмотря на существующие на сегодняшний день протоколы по минимизации и лечению острых и поздних лучевых реакций, повреждения ткани слюнных желез и другие последствия РТ пока еще трудно поддаются лечению.

Для стандартизации оценки повреждающего действия лечебных мероприятий были созданы оценочные шкалы. Общепринятыми шкалами токсичности являются шкала, рекомендованная RTOG в 1996 году, и шкалы Common Terminology Criteria for Adverse Events (СТСАЕ), v. 3.0 и 4.0, изданные в 2003 и в 2009 годах. Шкалы СТСАЕ предназначены для определения степени тяжести реакций и осложнений после всех видов медицинских вмешательств для всех органов и систем, в том числе, и для мукозитов вследствие токсического воздействия ХТ и РТ. Эти же шкалы используются в нашем отделении с 1997 г. Для мукозитов области головы и шеи предложены и другие шкалы, оценивающие клинические симптомы и функциональные изменения [112, 308, 228]. В Приложении 2 приводится сводная таблица из наиболее авторитетных и употребляемых шкал токсичности.

К сожалению оценка степени токсичности по шкалам производится визуально, т.е. субъективно и зависит от степени подготовки врача. Мы нашли только одну публикацию, в которой авторы не только оценивают степень тяжести, но и прогнозируют вероятность возникновения мукозитов 3/4 степеней токсичности с помощью оптической когерентной томографии в динамике РТ [33].

#### *Повреждения слизистой оболочки (мукозиты)*

Практически все авторы, практикующие нестандартные режимы, сообщают о резком увеличении при этом количества и выраженности острых реакций со стороны слизистой – конфлюэнтных мукозитов. [307]. В настоящее время, развитие конфлюэнтных мукозитов является основным лимитирующим фактором для проведения альтернативного фракционирования.

Острые мукозиты являются результатом гипоплазии чешуйчатого эпителия, связанной со стерилизацией стволовых клеток слизистой и ингибцией пролиферации транспортных клеток во время облучения. Недостаток снабжения новыми клетками приводит к резкому уменьшению количества эпителиальных клеток. При снижении

клеточной насыщенности ниже критического уровня (около 70%) драматически возрастает уровень клеточной продукции выживших клеток (более, чем в 6 раз) [209,]. Ang et al. [56] показали, что сублетальное повреждение слизистой губ полностью восстанавливается в течение 3 – 4 часов, однако в условиях продолженной иррадиации повышенный уровень клеточной продукции не может долго поддерживаться, что приводит к развитию конфлюэнтного мукозита [121].

Эмпирическим путем было доказано, что при конвенциональном облучении (облучение 5 фракций в неделю по 1,8 – 2,0 Гр) конфлюэнтные мукозиты обычно возникают в течение 9 дней после достижения пороговой дозы в 20 Гр (van der Schueren и др.) [291, 314]. Интенсивность острых реакций со стороны нормальных эпителиальных тканей зависит от соотношения между эффектом клеточной гибели и уровнем репопуляции выживших стволовых клеток. После достижения пика конфлюэнтных мукозитов дальнейшее нарастание дозы и клеточной гибели не приводит к увеличению интенсивности острых реакций, а непосредственно влияет лишь на их продолжительность и период заживления. Уровень клеточной репопуляции у быстрореагирующих тканей позволяет эффективно уравновешивать эффект клеточной гибели. Withers и др. [312] показали, что в течение первых 12 – 14 дней облучения при обычном фракционировании репопуляции клоногенных эпителиальных клеток слизистой гортани не происходит, а начинается она и достигает своего максимума между третьей и седьмой неделями облучения. Расчеты Withers-а показывают, что эпителий слизистой способен компенсировать от 1,0 Гр в день, начиная с третьей недели, до 1,5 – 1,8 Гр в день в конце курса лечения, а также, что репопуляция стволовых клеток эпителия начинается раньше и более эффективна, чем репопуляция выживших клоногенных клеток опухоли, способных компенсировать до 0,6 Гр/день, начиная только с пятой недели. Репопуляционные способности слизистой гортани были хорошо продемонстрированы в упоминавшемся выше исследовании RTOG 8313 [114]. В четырех группах больных суммарная доза пошагово повышалась на 4,8 Гр - от 67,2 до 81,6 Гр. Интересно, что во всех группах острая токсичность была примерно одинаковой. Это объясняется тем, что нарастание дозы сопровождалось продлением общего времени лечения – на два дня в каждой группе, что давало стволовым клеткам дополнительную возможность

для компенсации гиперфракционирования. Данное обстоятельство может служить радиобиологическим обоснованием для эскалационных режимов фракционирования, повышающих разовую дозу к концу курса лечения [312].

Степень тяжести и токсичности резко возрастают при одновременно проведенной химиолучевой терапии, из-за неадекватной санации полости рта до начала лечения и т.д. По мере своего развития, мукозиты сопровождаются нарастанием болевого синдрома, дисфагии, ухудшением питательного статуса больного [17]. Нередко в таких случаях приходится вынужденно прерывать курс лечения до стихания клинических проявлений мукозита, а в особо тяжелых случаях устанавливается назогастральный зонд или питательная гастростома. Частота вставления гастростомической трубки зависит от степени повреждения мукозы, интенсивности боли и от локализации опухоли [261, 198]. В случае локализации опухоли в ротовой полости и гиперфарингсе, частота вставления трубки увеличивается на 12-15%, по сравнению с опухолями глотки и гипофаринкса [132]. В 12% трубки вставляются профилактически больным с мукозитом 1-2 степени и около 40% больным 3-4 степеней токсичности в динамике РТ [195, 51, 107].

Прерывание курса консервативной терапии при повышении степени повреждения слизистой до 3, 4-й градации не является единственным негативным фактором. В таких случаях продолжительность курса лечения продлевается, что, в зависимости от срока перерыва, в той или иной степени снижает эффективность проводимого лечения. На эффективность, помимо изложенного, влияет и невозможность подведения полной тумороцидной дозы, опасность продолжения сопутствующего ХТ лечения, ввиду возможного появления нейтропении и тромбоцитопении. Указанные явления могут вызвать кровотечение и способствуют возникновению системного сепсиса с дальнейшим фатальным развитием событий. Все указанные осложнения требуют назначения дополнительных медикаментозных средств и продлевают пребывание больного в клинике, что приводит к дополнительным финансовым затратам [111, 133, 134].

Указанные механизмы и клинические проявления характерны для острых ЛП. Необходимо отметить, что повреждения, возникшие при острых ЛП, обычно восстанавливаются через 2 - 4 недели после окончания РТ. Истощение регенеративного

потенциала клетки зависит не только от величины разовой и суммарной очаговой дозы, но и от объема облучения, режима фракционирования. Например, мультифракционирование с двукратным облучением в день, приводит к более быстрым и выраженным острым ЛП [129, 211, 146]. Поэтому, меняя ритм и режим облучения, можно добиться большей терпимости тканей в динамике РТ.

Учитывая вышеизложенное становится понятным, почему при проведении альтернативных методов облучения, сопровождающихся обычно интенсификацией подведения дозы и укорочением общей продолжительности лечения, количество и интенсивность острых лучевых реакций значительно возрастают [125, 179].

Проведенный анализ опубликованных в литературе 20 научных исследований дал интересные результаты. Было отобрано и сгруппировано по методике фракционирования 5 гиперфракционных режимов, 7 акселерационных, 8 режимов акселерационного гиперфракционирования и их контрольные группы с конвенционным режимом. Приведенные данные показывают увеличение частоты конфлюэнтных мукозитов III – IV ст. при альтернативных режимах [87, 207].

Таблица 3

Частота мукозитов при различных режимах радиотерапии

<b>Фракционирование</b>	<b>Частота мукозитов III-IV ст. (%)</b>
<i>Конвенционное</i>	30,6 (+-12.5)
<i>Гиперфракционирование</i>	42,1% (+-16.8)
<i>Акселерационное гиперфракционирование</i>	71,4% (+-14.7)
<i>Акселерационное</i>	81,2% (+-19.8)

Для конвенционных режимов среднее значение уровня конфлюэнтных мукозитов составляло 30,6% со стандартным отклонением +- 12,5%. Для гиперфракционных режимов показатель мукозитов был в 1,5 раза выше, и в 2 – 3 раза выше у смешанных и акселерационных режимов соответственно. Серьезные конфлюэнтные мукозиты развились более чем у половины больных в группах акселерационного гиперфракционирования и почти у всех больных с ускоренным облучением.

В исследовании EORTC 22791 было задокументировано 67% конфлюэнтных мукозитов, тот же уровень, но с запозданием заживления наблюдался при EORTC 22851, при DAHANCA - 62% и при CHART - 73%, с 30% персистентных мукозитов, длящихся более 6 недель. В исследовании "CAIR", из-за высокого процента поздних осложнений пришлось уменьшить разовую дозу с 2,0 до 1,8 Гр. При режиме "ТАРДЭ" у всех больных развились конфлюэнтные мукозиты, из-за чего исследователи были вынуждены отменить субботнюю фракцию. В эксперименте Delaney уровень конфлюэнтных мукозитов составил 94%.

Как видно, применение альтернативных методик фракционирования неизбежно ведет к увеличению частоты острых мукозитов, в связи с тем, что мукоза не может компенсировать интенсификацию дозировки выше определенного уровня. Однако, необходимо принимать во внимание тот факт, что выраженность острых реакций коррелирует с вероятностью контроля над опухолью, что неудивительно, поскольку оба они являются следствием дозы, а точнее уровня аккумуляции дозы. Данный факт очень хорошо иллюстрируется ставшей летучей фразой - "нет боли - нет пользы". С другой стороны, одним из последствий острых мукозитов является развитие впоследствии поздних лучевых осложнений. Развитие серьезных конфлюэнтных мукозитов также нередко приводит к незапланированным перерывам в лечении, что несомненно снижает общую его эффективность.

Таким образом, оптимальный терапевтический эффект может быть достигнут в том случае, если данный альтернативный режим вызывает острые повреждения слизистой на максимально высоком, но толерабельном для больного уровне облучения [207, 178].

Несмотря на огромное количество публикаций и продолжающихся исследований по вопросу предупреждения и лечения мукозитов, до сих пор не рекомендовано ни одного средства, которым возможно было радикально предупредить или быстро и эффективно вылечить мукозиты ВОВПТ.

Факторы риска развития мукозитов можно условно разделить на 2 группы: связанные с состоянием пациента до начала лечения и от методов лечения (РТ и/или ХТ). Связанных с пациентом факторов риска множество и сюда относятся: хронические заболевания полости рта с и без инфицирования; некачественный зубной протез; наличие сопутствующей вирусной инфекции особенно герпес симплекс, что свидетельствует о иммунодепрессии у

данного больного; недостаточная гигиена полости рта; применение алкоголя и табака; недоедание и обезвоживание и т.д.

Факторы риска, зависящие от методов лечения, следующие: величина разовой и суммарной очаговых доз, режим фракционирования при РТ; тип химиопрепарата, доза и график его введения; использование антидепрессантов, опиатов, седативных и антигистаминных препаратов, диуретиков; появившаяся под влиянием лечения иммуно и миелосупрессия, уменьшения секреции иммуноглобулина А; появление грибковой инфекции и т.д. [127, 165, 224, 232]. Все предложенные многочисленные рекомендации по предупреждению, снижению степени тяжести и лечению мукозитов в динамике РТ можно сгруппировать в 3х основных направлениях:

- необходимость обеспеченности современным техническим оборудованием отделений радиационной терапии для обеспечения гарантии качества лучевой терапии, от чего зависит не только эффективность РТ, но и частота и степень тяжести повреждения от ионизирующего излучения. Не приводя длинный список оборудования можно отметить только 4 из них.

Компьютерный томограф (КТ), благодаря которому на этапе предлучевой подготовки мы можем наиболее точно оценить распространенность процесса и получить его 3-х мерного изображения, с дальнейшим вводом полученных данных в 3-х мерную планирующую систему для выбора оптимального дозного распределения. КТ исследование с контрастированием дает возможность получения не только распространенности процесса, но и его объема благодаря чему возможно прогнозирование вероятностей резорбции опухоли и появления ЛП.

Наличие облучателя с многолепестковым коллиматором дает возможность облучать строго по конфигурации опухоли, этим самым уменьшая токсическое воздействие на окружающие нормальные ткани.

В случае наличия акселератора с изменяющейся интенсивностью облучения не только сохраняется преимущество многолепесткового коллиматора, но практически не облучаются такие органы, как слюнные железы, спинной мозг и т.д. при РТ ВОВПТ [50, 191, 242, 58, 271].

В случае возможности проведения протонной и ионной терапии, вопрос возникновения лучевых повреждений становится не актуальным, ввиду их практического отсутствия, т.е. наличие оборудования с различными источниками ионизирующего излучения – это кардинальное решение многих нерешенных проблем в радиационной онкологии, так как облучение адронами, ионами имеет и ряд радиобиологических преимуществ, что неоспоримо доказано и в долголетней клинической практике [101, 141]. К сожалению, указанные методы в настоящее время и в обозримом будущем не найдут массового применения из-за дороговизны лечения.

В настоящее время, благодаря современным технологиям, применяющимся на этапах предлучевой подготовки и процедур облучения, возможны выполнения всех требований гарантии качества лучевой терапии, что является основополагающим условием проведения РТ и от чего на 50% зависит эффективность проводимого лечения, снижение частоты и степени выраженности ЛП [238].

Помимо этого, применение общепринятой радиобиологической модели биологического эквивалента дозы (БЭД), основанной на математическом аппарате линейно-квадратичной модели, дает возможность прогнозирования вероятности возникновения ЛП. Накопленный в течении многих десятков лет практический опыт нескольких поколений радиотерапевтов, включая опыт и нашего отдела, совместно с использованием концепции БЭД с применением математического аппарата линейно-квадратичной модели [28, 145, 147, 138, 276] и других объективных факторов дает возможность с большой долей вероятности прогнозировать резорбцию опухоли и возникновение ЛП. В случае определения высокого риска развития выраженных ЛП, необходимо с первого дня РТ начать профилактические мероприятия по предупреждению и снижению степени тяжести ЛП для предотвращения вынужденного перерыва, что однозначно снижает эффективность проведенного лечения.

- во-вторых, физические методы воздействия: рекомендуется с профилактической и лечебной целью применять низкоинтенсивное лазерное облучение [64, 190]. Облучение проводят в условиях нахождения облучаемой области под действием постоянного магнитного поля [5, 6]. С целью снижения степени тяжести мукозитов и их лечения предложено экстракорпоральное облучение аутокрови больного ультрафиолетовыми лучами [13]. Самым эффективным

методом профилактики и лечения ранних и поздних осложнений при РТ является гипербарическая оксигенация, которая эффективна не только при мукозитах, но и других повреждающих проявлений ионизирующего излучения [227, 63].

Наиболее простой из физических методов воздействия – криотерапия, которая проводится с помощью ледяных чипсов, которые особенно эффективны при болюсном назначении 5-фторурацила [267, 277].

- в-третьих, применение фармакологических препаратов. Основным методом профилактики и лечения мукозитов и их осложнений являются фармпрепараты, которых за последние десятилетия синтезировано и предложено для клинического применения большое количество, что свидетельствует об их недостаточной эффективности. Особенно интенсифицировались изыскания связанные с синтезированием радиопротекторов после начала применения ядерного оружия и ядерных технологий в науке, энергетике, производстве и в медицине. Получение эффективного радиопротектора, выходит за рамки тех отраслей в которых применяются ядерные технологии - это вопрос и национальной безопасности.

Предложенные фармпрепараты для лечения, профилактики и минимизации токсичности мукозитов, подразделяются на препараты системного и местного воздействия [306, 257, 200]. Рекомендуемый на сегодняшний день ведущими и наиболее авторитетными организациями [246, 182, 66, 313, 106] стандартный комплекс профилактики и лечения мукозитов в ходе РТ включает следующие основные мероприятия и лекарственные средства (все приведенные ниже рекомендации относятся к 1 и 2а категориям достоверности): санация полости рта перед началом РТ (лечение кариеса, пародонтоза, гингивитов, стоматитов, экстракция зубов); соблюдение правил личной ротовой гигиены и режима питания в ходе РТ, многократные местные полоскания соляными, бикарбонатными и противовоспалительными растворами; применение анестетиков по мере необходимости, вплоть до опиоидов [145].

Контроль мукозитов в динамике РТ с ежедневной оценкой состояния слизистой со стороны лечащего врача или медицинской сестры.

Как уже было сказано, вопрос активной профилактики и лечения мукозитов является особенно актуальным для снижения их интенсивности до толерабельного для больного уровня, с целью предотвращения прерывания курса облучения [79]. Тем не менее, исходя из

полученных нами литературных данных, этому вопросу в международной практике уделяется недостаточное, на наш взгляд, внимание. Предлагаемые методики ведения больных с лучевыми мукозитами носят односторонний характер и ограничиваются, как правило, применением антисептических жидкостей. При развитии же мукозитов III – IV степени, с выраженным болевым синдромом, больных просто переводят на назогастральное питание, стараясь при этом не прерывать курса облучения [52].

В настоящее время ведутся работы по применению в качестве защитного средства таких препаратов, как амифостин – селективный цитопротектор, сукральфат (антацидное обволакивающее средство), GM-CSF (фактор, стимулирующий колонии гранулоцитарных макрофагов), антибактериальные комплексы, однако, ни одна из этих работ не демонстрирует существенной эффективности предлагаемых средств.

Так, например, опубликованы результаты нескольких исследований по профилактике и лечению мукозитов, изучающих эффективность сукральфата, препарата, который широко применяется как антацид при лечении язвенной болезни желудка [137, 202, 142].

Согласно другой теории, грам-отрицательные бактерии и дрожжевые колонии, населяющие верхний этаж пищеварительного тракта, также могут быть вовлечены в патогенез радиационных мукозитов. В целом ряде исследований предлагаются различные антибактериальные комплексы, предназначенные для элиминации этих микроорганизмов [177]. Так, с этой целью предлагается комплекс, включающий Полимиксин Е, тобрамицин и амфотерицин, либо смесь, состоящая из бацитрацина, клотримазола и гентамицина [199, 298].

Другой предлагаемый агент – бензидамина гидрохлорид, нестероидное средство, обладающее анальгезирующим, противовоспалительным и антибактериальным свойствами. В небольшом исследовании из 43 больных данный препарат продемонстрировал некоторое уменьшение интенсивности мукозитов [66]. Другое рандомизированное исследование из 66 больных показало уменьшение перерывов в лечении при применении кортикостероидов [135]. Еще один препарат, который возможно найдет свое применение при лечении мукозитов – GM-CSF, фактор, стимулирующий колонии гранулоцитарных макрофагов, также показавший свою эффективность в двух исследованиях [253].

Palifermin - recombinant keratinocyte growth factor (KGF), способствует ускоренному восстановлению эпителиальных клеток, уменьшает их апоптоз, оказывает на них и цитопротективное действие. Указанные свойства помогают в предотвращении и лечении орального мукозита. Палифермин стал первым препаратом, который после двойного слепого исследования был одобрен для профилактики и лечения мукозитов. Эффективность палифермина была оценена на 212 пациентах со ЗН, у которых степень тяжести, продолжительность выраженного мукозита была значительно и достоверно уменьшена после приема палифермина. [74, 78, 268].

В категории радиопротекторов наиболее перспективным считается протестированный в целом ряде исследований разработанный в лабораториях Пентагона амифостин – органический тиофосфат, селективно защищающий нормальные ткани от цитотоксического воздействия химио- и радиотерапии [74, 79, 92, 93, 98, 99, 204, 274, 304, 282, 310, 311, 318, 296]. После многочисленных исследований был одобрен как радиопротектор для уменьшения явлений ксеростомии у больных раком ВОВПТ, получающих РТ и для уменьшения частоты нефротоксичности при назначении цисплатины. Были выявлены цитопротективные свойства аминофостина, поэтому было рекомендовано продолжить исследования для выявления его действия на частоту и степень токсичности мукозитов. Первичное цитопротективное свойство аминофостина обусловлено его способностью уничтожать и выводить специфический реактивный кислород, известный патогенетический фактор повреждения не только мукозы. Понятно, что действие аминофостина обусловлено широким диапазоном биологических взаимодействий, в том числе, реактивно-свободных тиоловых групп, его антиоксидантными свойствами и т.д. Действие амифостина на мукозиты изучалось экспериментально на разнообразных опухолях и клинически при воздействии ХТ и РТ. Получены разноречивые результаты. При исследовании 50 пациентов с ПРГШ, получающих ХТ и РТ была доказана профилактическая и лечебная эффективность амифостина. Разноречивость результатов по определению эффективности амифостина связана, в основном, с графиком его приема. В исследовании 177 пациентов в динамике РТ была выявлена закономерность. Амифостин был эффективен при его введении за 10-15 минут до начала сеанса РТ. При более позднем введении эффект отсутствовал. [155, 273,

183]. В исследовании I фазы Amrein применение амифостина позволило повысить дозу паклитаксела в сочетании с РТ [53].

Цистеин и глютамин – аминокислоты, которые играют важную роль в заживлении ран. Поэтому они давно применяются (местно, орально, внутривенно) для профилактики и лечения мукозитов с полученными смешанными результатами. [186, 275]. Последние исследования подтвердили эффективность приема глютамина в профилактических целях при его назначении пациентам, проходящих курс химиолучевого лечения.

Из предложенных иммуномодулирующих агентов для местного применения наиболее широкое распространение получили препараты, содержащие человеческий иммуноглобулин А, который уменьшает степень тяжести мукозитов у пациентов, получающих только РТ, но не эффективен при сочетанном химиолучевом лечении [221].

К сожалению, практически все перечисленные исследования не обладают должным масштабом и носят односторонний характер, а испытываемые ими препараты в отдельности не настолько эффективны, чтобы позволить интенсификацию фракционирования без увеличения острой токсичности. Согласно исследованию Al-Othman и др. [52] из 934 больных 235 (25%) были переведены на назогастральное питание в первые 3 месяца после начала лучевого лечения. Проведенный нами поиск среди англо- и русскоязычных публикаций последних лет не выявил ни одной работы, предлагающей комплекс мероприятий, направленных на снижение частоты и интенсивности лучевых мукозитов.

В приведенном кратком обзоре мы попытались показать важность предотвращения и лечения мукозитов, их влиянием на эффективность проводимого лечения и повышения его стоимости. Поэтому мы давно и успешно занимаемся вопросами создания прописи из сбора лекарственных трав для предупреждения и лечения мукозитов. Некоторые наши изыскания оформлены в виде патентов на изобретение. Себестоимость предложенных сборов не превышают 40\$ за курс лечения.

### *Потеря чувства вкуса*

Изменения чувства вкуса относятся к ранним реакциям организма на облучение и часто предшествуют появлению мукозитов. У большинства больных в ходе РТ развивается

частичная или полная потеря вкуса. Уменьшение чувствительности происходит экспоненциально до экспоненциальной дозы около 30 Гр, после чего происходит полная утрата чувства. Потеря всех вкусовых ощущений наблюдается редко. Рецепторы, воспринимающие острое и кислое, являются более чувствительными к РТ, чем рецепторы, воспринимающие соленое и сладкое. Потеря чувства вкуса – не только результат воздействия РТ на вкусовые сосочки, но и является следствием уменьшения слюнного потока, уменьшением защитных свойств слюны против бактерий, грибков, изменений кислотности и изменением ионного состава слюны, имеющего значение для чувства вкуса [293].

Потеря чувства вкуса, обычно, преходящее явление. У большинства больных способность к ощущению вкуса возвращается постепенно в течение года после РТ, хотя может и занимать гораздо больше времени. Неоднородна также и степень реабилитации. У некоторых больных до конца жизни сохраняется частичная функция вкусовых рецепторов.

Изменения чувства вкуса отрицательно влияют на питательный статус больного и приводят к потере веса в связи с ухудшением аппетита и извращением вкусовых ощущений, вызывающих отвращение к пище [293].

### *Слюнные железы*

Ткань слюнных желез, несмотря на свой относительно медленный клеточный цикл, относится к рано реагирующим на радиацию. До сих пор не совсем выяснено, что приводит к таким выраженным количественным и качественным изменениям слюнных желез: непосредственное воздействие радиации на секреторные и протоковые клетки или вторичный эффект от поражения васкулярных структур, повышения проницаемости капилляров, интерстициального отека, воспалительной инфильтрации [109, 226].

В зависимости от расположения полей облучения, быстрое уменьшение слюнного потока наблюдается в течение первой недели облучения, после чего его количество ступенчато сокращается до 10% от нормы и меньше. Имеется предположение, что окончательная степень гипосаливации, вызванной РТ, зависит от индивидуальных

особенностей пациента. Установлено, что у больных, имеющих высокий исходный уровень слюнного потока, уменьшение его во время облучения происходит в меньшей степени.

Проведенные исследования околоушных слюнных желез показали, что средняя доза облучения желез коррелирует со степенью редукции слюнного потока. Это согласуется с параллельной независимой архитектурой функциональных субединиц (то есть, например, ацинус функционирует независимо от других субединиц). Диапазон дозы, вызывающей значительное уменьшение слюнного потока, составляет 26 – 39 Гр.

Помимо уменьшения количества слюны происходят и качественные изменения ее состава. К ним относятся уменьшение рН и буферной емкости, изменения электролитного уровня, иммунной и неиммунной антибактериальной систем. В среднем рН уменьшается с 7,0 до 5,0. Уменьшение буферной емкости связано с уменьшением бикарбоната. Наблюдается увеличение содержания соды, хлоридов, кальция и магния. Концентрация иммунопротеинов, лизоцима и лактоферина увеличивается, однако, она не компенсирует уменьшение слюнного потока, что приводит к значительному иммунопротеиновому дефициту. Как следствие этих изменений происходит изменение микрофлоры ротовой полости у облученных больных.

Слюна является важным защитным компонентом для ротовой полости [234]. Количественные и качественные изменения слюны приводят облученного больного к ряду проблем, являющихся как прямым, так и непрямым следствием поражения слюнных желез. Ротовые функции (речь, жевание, глотание) страдают из-за недостаточной влажности поверхности мукозы и недостаточного смачивания пищи. Повышается механическая травматизация мукозы. Хроническая сухость во рту причиняет значительный дискомфорт. Как результат изменений слюнного состава и количества слюны, развивается радиационный кариес с периодонтальной инфекцией. В дополнение ко всему, в ткани слюнных желез, в отличие от других тканей, изменения носят как ранний, так и поздний, затяжной характер [305]. Все перечисленное делает ксеростомию одним из наиболее нежелательных побочных эффектов, который не всегда можно избежать, поскольку слюнные железы попадают в объем облучения при многих локализациях опухолей головы и шеи. Вместе с тем, доказано, что ксеростомия, несмотря на все свои нежелательные проявления, не так сильно отражается на

качестве жизни больных [263, 176]. Кроме того, исследование, проведенное Braam, показало интересные результаты относительно возможного частичного восстановления функции слюнных желез спустя годы после облучения [86].

Наиболее эффективным средством против снижения функции слюнных желез является его профилактика, поскольку при возникновении хронической гипосаливации лечение ее может заключаться лишь в стимуляции остаточной секреторной емкости слюнных желез. На сегодняшний день, наиболее успешным способом профилактики гипосаливации является тщательное компьютерное планирование с применением трехмерной конформальной техники, позволяющей максимальное щажение ткани околушных и подчелюстных слюнных желез.

Следующим по своей потенциальной эффективности является применение сиалогогов, из которых наиболее широко применяется пилокарпин, стимулирующий функцию остаточной ткани слюнных желез. Недостатком его является то, что эффект от приема пилокарпина прекращается с прекращением приема, то есть больной вынужден применять его в течение всей жизни. Более продолжительный эффект пилокарпина наблюдался при назначении его до начала РТ, в ходе ее и в течение 3 месяцев после РТ. Однако, эффект этот был показан только у тех больных, у которых хотя бы часть слюнной железы выпадала из поля облучения.

Из других сиалогогов, стимулирующих слюнную секрецию, можно выделить вкусовые и тактильные (имеющие кислый или острый вкус), фармакологические (карбахол, цевимелин и др.) [247]. Разрабатываются различные смеси и субституты, стимулирующие слюновыделение или заменяющие слюну и уменьшающие сухость во рту. Они применяются в виде полосканий, орошений, ингаляций и т. д. Разработаны комплексные слюнные субституты на основе карбоксиметилцеллюлозы или муцина с добавкой флюорида [219].

#### *Биология и этиология остеорадионекроза*

Одним из наиболее серьезных поздних ЛП при облучении ВОВПТ является остеорадионекроз [91]. В нормальной костной ткани взрослого человека большинство клеток находится в состоянии покоя митоза. Лишь небольшая их часть делится, обновляя костную

ткань. При повреждении ее во время травмы происходит активация пролиферации остеобластов из периостной ткани. Облучение смертельно повреждает некоторые остеокласты и остеобласты, которые продолжают свою жизнь до момента митоза, когда наступает митотическая смерть. Жизнь клетки может продолжаться годы после облучения, до тех пор, пока она не активируется вследствие травмы. После РТ начинается также длительный процесс истончения и ослабления костной ткани, связанный с остеопорозом и нарушением васкуляризации.

При облучении ПРГШ гораздо чаще поражается нижняя челюсть, чем верхняя, что связано с тем, что нижняя челюсть обладает более высокой плотностью и больше поглощает радиацию. Кроме того, у многих больных ПРГШ имеется возрастное ухудшение кровоснабжения нижней челюсти [303].

Частота возникновения остеорадионекроза зависит от величины поглощенной дозы. В исследовании Bedwinek (1976) количество остеорадионекроза нижней челюсти составляло 0% в группе до 60 Гр, 1,8% в группе до 70 Гр и 9% в группе, где больные получили выше 70 Гр на нижнюю челюсть [61]. Применение современного 3Д компьютерного планирования и современной супервольтажной техники облучения позволяет значительно снизить частоту остеорадионекрозов.

Риск возникновения остеорадионекроза у людей, у которых уже нет зубов на момент облучения в три раза меньше, что связано с удалением зубов в пострadiационный период. Удаление зуба на момент, когда уже идет дeваскуляризация и остеопороз облученной костной ткани связано с высоким риском развития некроза после активации остеобластов, в связи с полученной травмой.

Риск развития остеоанекроза также повышен у больных, страдающих алкоголизмом и со вторичной инфекцией в ротовой полости. Для тех больных ПРГШ, у которых имеется вовлечение в процесс костной ткани и требуется подведение высоких доз к кости, возникновение остеоанекроза практически неизбежно впоследствии.

Лечение остеорадионекроза только консервативное, т.к. любое хирургическое вмешательство вызовет только дальнейшую активацию процесса некроза. Чаще всего в таких случаях применяются различные антисептические средства и антибиотики, в частности,

тетрациклинового ряда. В последние годы, для лечения остеорадионекроза предложены и другие методы, такие, как гипербарическая оксигенация и применение ультразвука [214, 63, 227, 162]. В особо резистентных и персистентных случаях приходится прибегать к обширному хирургическому лечению.

#### 1.4.3 Химиотерапия в лечении ЗН ВОВПТ

Роль ХТ в лечении ЗН ВОВПТ остается до сих пор спорной, несмотря на многочисленные и интенсивные исследования в этом направлении. Было доказано, что ХТ, как отдельный компонент лечения, не может оказывать радикального влияния на его результаты. Стандартом лечения всегда считались местные методы воздействия в различных комбинациях, а ХТ оставалась в резерве для лечения рецидивов и отдаленных метастазов в паллиативных целях [108]. Однако, за последние годы целый ряд рандомизированных исследований сумел показать возросшую роль ХТ в лечении нерезектабельного ПРГШ, особенно, в плане сочетания ХТ с РТ. В этих исследованиях ХТ отводится роль дополнительного действующего агента при основном местном лечении (хирургия и/или РТ), особенно в случаях с местно-распространенным процессом или когда целью лечения является сохранение органа. Несмотря на полученные обнадеживающие результаты, четкая роль ХТ в комплексном лечении ЗН ВОВПТ до сих не определена и не найден оптимальный режим лечения, что говорит о необходимости продолжения исследований в этом направлении.

Оценивая эффективность ХТ, следует учитывать не только отдаленные результаты выживаемости, но также положительный ее вклад в качество жизни больного – уменьшение боли и других симптомов, нормализация жевательной функции, уменьшение потери веса и др. При назначении того или иного метода паллиативного лечения необходимо руководствоваться следующими важными критериями: ожидаемое уменьшение симптоматики, токсичность метода, удобство его применения и цена. В этом контексте некоторые из химиопрепаратов вполне себя оправдывают при назначении во время рецидивов и метастазов заболевания.

При комплексном лечении ХТ может применяться в следующих вариантах: неoadъювантно, адъювантно и конкурентно. Наиболее часто применяемыми препаратами при ХТ ЗН ВОВПТ являются: цисплатин, карбоплатин, метотрексат, блеомицин, 5-фторурацил, гидроксирея, ифосфамид, паклитаксел и доцетаксел, гемцитабин.

#### *Неoadъювантная ХТ (неoХТ)*

Потенциальным основным преимуществом неoХТ является то, что неповрежденное другими методами лечения кровеносное русло обеспечивает лучшую доставку препарата к опухоли, в результате, благодаря достигнутой регрессии может уменьшится запланированный объем операции или опухоль перейдет из нерезектабельного состояния в резектабельное;

Начиная с 70-х годов прошлого столетия многими авторами активно исследовалась роль неoХТ в комплексном лечении ПРГШ, испытывая различные схемы и дозировки препаратов.

Ниже в таблице приведены результаты наиболее крупных рандомизированных исследований III фазы по применению неoХТ:

Таблица 4

Результаты применения неoadъювантной ХТ при раке ВОВПТ

Автор	Кол-во больных	Схема	Регресс	Местная терапия	Выгода в выживаемости
Toohill et al	60	PF×3	85 (19% CR)	S+R	Не было
Schuller et al	158	PMBV ×3	70	S+R	Не было, но отмечено уменьшение отдал. мтс
Richard et al	222	VcB	48 (6% CR)	S+/-R	Не было, но отмечено уменьшение местных рецидивов
DVALCSG	332	PF×2	98 (49% CR)	R+S	Не было, но отмечено уменьшение отдал. мтс; у 66% сохранение органа
Depondt et al	324	CbF	57		Не было
Paccagnella et al	237	PF×4	70 (29% CR)	S+R	Было только у неоперабельных б-х
Fonseca et al	79	PF×4	49	S+R	Не было
Lefebvre et al	202	PF		S	Не было, но отмечено уменьшение отдал. мтс

D: доксорубин; P: цисплатин; F: 5-фторурацил; M: метотрексат; Vc: винкристин; B: блеомицин; Epi: эпирубицин; Cb: карбоплатин; S: хирургия; R: радиотерапия; CR: полная регрессия

Приведенные в таблице данные говорят о том, что несмотря на порой значительный непосредственный результат в виде уменьшения размеров опухоли, применение неоХТ не влияло на общую выживаемость больных в целом, более того, прогрессирование процесса в большинстве случаев начиналось в кратчайшие сроки после завершения ХТ [131].

Основными предикторами более благоприятных результатов для неоХТ являлись факторы Т и N опухоли, расположение ее в носоглотке и ротовой полости, общее удовлетворительное состояние больного. В будущем другие исследования могут выявить и другие предикторы, чтобы лучше определить показания для неоХТ, а также новые комбинации препаратов. Некоторые из приведенных в таблице исследований были сфокусированы на применении неоХТ с целью сохранения органа и в этом аспекте были получены неплохие результаты. Так, в исследовании DVALCSG из 166 больных, получивших неоХТ, только 38% в дальнейшем была проведена ларингэктомия [122].

Несмотря на малообнадёживающие результаты применения неоХТ, в настоящее время проводится ряд исследований индукционной ХТ с применением препаратов новых поколений, особенно, при раке носоглотки [283, 322, 272, 174, 175, 185, 319, 215, 254].

#### *Адьювантная ХТ (аХТ)*

Несмотря на хирургию и послеоперационную РТ только 30% б-х с местно-распространенными опухолями ВОВПТ живут более 5 лет. Примерно у 20% больных развиваются отдаленные метастазы, а у 10 – 20% появляются вторые опухоли. Целью аХТ является эрадикация очагов микрометастазов, а проведение в послеоперационном периоде позволяет не откладывать радикальное хирургическое лечение для больных с местно-распространенным, но резектабельным процессом. К сожалению, на сегодняшний день опубликовано очень мало рандомизированных исследований III фазы по аХТ ПРГШ. Данные по этим исследованиям приведены в таблице 5.

Ни в одном из приведенных исследований не было найдено улучшения выживаемости при проведении адьювантной ХТ после операции. С другой стороны, было обнаружено, что проведение адьювантной ХТ вместе с РТ может значительно улучшить результаты лечения [131]. Мета-анализ 54 рандомизированных исследований показал, что проведение

конкурентной РТ-ХТ в послеоперационном периоде повышает общую выживаемость на 12,1% [222].

Таблица 5

Результаты применения адьювантной ХТ при раке ВОВПТ

Автор	Кол-во больных	Схема	Выгода в выживаемости
Domenge et al <sup>68</sup>	287	СМВ vs только РТ	Было хуже
Laramore et al <sup>67</sup>	499	С+F+РТ vs РТ	Не было
Head and Neck contracts <sup>60</sup>	462	Без СТ vs neoadjuvant С vs neoadjuvant С+ adjuvant С	Не было, но отмечено уменьшение отдал.мтс
Huang et al <sup>102</sup>	126	МВVL	Не было
Taylor et al <sup>86</sup>	95	МС+РТ	Не было
Ervin et al <sup>97</sup>	114	СМВ (neoadjuvant+/-adjuvant)	Не было
С: цисплатин; М: метотрексат; В: блеомицин; F: 5-фторурацил; V: винбластин; L: лейковорин; РТ: радиотерапия; СТ: химиотерапия			

*Конкурентная радио-химиотерапия (РТ-ХТ)*

За последние годы все больше ширится применение полихимиотерапии при опухолях головы и шеи в виде параллельного компонента при радиотерапии, с использованием радиомодифицирующих свойств химических агентов, что повышает эффективность лучевой терапии, как основного вида лечения данной патологии, улучшая и непосредственные, и отдаленные результаты [49, 181, 252, 55, 19, 34]. Обоснованием для сочетанного применения химио- и радиотерапии служит то, что оба этих компонента являются независимыми активными методами лечения и их совместное применение дает дополнительный потенциал для синергизма (т. е. химиотерапевтическая радиосенсибилизация). К тому же, сочетанное лечение укорачивает общую продолжительность лечения и оказывает потенциальный эффект на микрометастазы.

По отчетам “Survey of US community cancer specialists” (2001) доля сочетанной с лучевой химиотерапии при лечении опухолей головы и шеи выросла с 4% в 1996 году до 39% в 2000, а доля индукционной химиотерапии снизилась с 61% до 31% соответственно.

Выделяют следующие факторы, за счет которых повышается терапевтический потенциал при комбинации химио- и лучевой терапии [218]:

1. пространственная кооперация (понятие введено G. Steel и M. Pechar в 1979 году для объяснения механизма взаимодействия лучевой и химиотерапии, при котором цитостатики используются для эрадикации отдаленных метастазов);
2. повышение опухолевого ответа с минимальным увеличением повреждения нормальных тканей или без него, при этом суммарный противоопухолевый эффект при использовании комбинации больше, чем ожидаемый при использовании цитостатика и радиотерапии в отдельности;
3. уменьшение повреждения нормальных клеток без снижения противоопухолевого эффекта.

Возможные механизмы взаимодействия между облучением и цитостатиками на клеточном уровне могут иметь несколько вариантов [213]:

- подавление репарации сублетальных повреждений;
- снижение скорости восстановления после потенциально летальных повреждений;
- изменение клеточной кинетики за счет увеличения пропорции онкоцитов, находящихся в фазах клеточного цикла, чувствительных к радиотерапии;
- уменьшение размеров опухоли, что приводит к улучшению ее кровоснабжения и уменьшению числа опухолевых клеток, находящихся в состоянии гипоксии. Ведущую роль при этом играет лучевая терапия, являющаяся методом локального воздействия. Следствием уменьшения размеров новообразования при облучении является лучшее проникновение цитостатиков к опухолевым клеткам, что в результате приводит к повышению эффективности комбинированной терапии. И наоборот, уменьшение объема опухоли под действием химиопрепаратов позволяет сократить объем облучения и тем самым снизить побочные эффекты радиотерапии в отношении нормальных тканей.

Первыми препаратами, использовавшимися в комбинации с лучевым лечением при раке головы и шеи, были блеомицин и метотрексат [213]. Однако, оба цитостатика резко увеличивали токсичность лучевой терапии, поэтому в настоящее время с радиотерапией используются редко.

С начала 90-х годов большое значение при лечении опухолей данной локализации приобрели препараты платины и пиримидиновые антиметаболиты. Препараты платины при их одновременном применении с радиотерапией ингибируют репарацию сублетальных и потенциально летальных повреждений, уменьшают фракцию гипоксических клеток. Из группы пиримидиновых соединений наиболее часто применяется 5-фторурацил, что связано с большей доступностью и эффективностью этого препарата. С позиций радиобиологии 5-фторурацил является соединением, изменяющим клеточную кинетику и синхронизирующим опухолевые клетки в фазах цикла, более чувствительных к лучевому воздействию [98].

На сегодняшний день проводится большое количество исследований, испытывающих сочетанное применение различных комбинаций химиопрепаратов с лучевым лечением, в том числе и с альтернативным фракционированием [65, 197, 170, 59, 73, 149, 231, 193]. Среди используемых препаратов преобладают, в основном, препараты платины с 5-фторурацилом, хотя встречаются и другие схемы: митомицин С/5-FU, схемы, включающие препараты типа навельбин, лейковорин, ифосфамид, паклитаксел, доцетаксел, гемцитабин, гидроксимочевина [284, 163, 295, 90, 285, 187]. Имеются, также, работы по применению сочетанной внутриартериальной ХТ [192, 266, 171]. Все эти исследования сообщают об улучшении результатов локорегионального контроля и выживаемости, правда, вместе с резким увеличением острой токсичности при сочетанном лечении. Такое повышение токсичности, как правило, приводит к компромиссному проведению одного из компонентов, т. е. использованию монокимиотерапии вместо полихимиотерапии, уменьшению доз химиопрепаратов или проведению неоптимальной радиотерапии (например сплит-курсов) [66]. Вообще, говоря о комбинированном химиолучевом лечении рака гортани, приходится констатировать, что ни один из известных химиотерапевтических препаратов не обладает избирательной активностью по отношению к данной локализации и плоскоклеточному раку

в целом. А возрастающая при этом острая и поздняя токсичность требует серьезной коррекции и существенно отображается на качестве жизни пациентов [150].

Три проведенных мета-анализа показали, что вклад химиотерапии в дополнение к куративной РТ строго зависит от последовательности их применения. Сочетанное применение химиотерапии с РТ показало абсолютное улучшение 5-летней выживаемости примерно на 10%, в отличие от адъювантного или неадъювантного назначения химиотерапии [72].

Исследованию роли сочетанной радиохимиотерапии в сохранении органа при местнораспространенном ПРГШ было специально посвящено рандомизированное контролируемое исследование RTOG (Radiation Therapy Oncology Group). 547 больных с резектабельным местнораспространенным раком головы и шеи были рандомизированы в три группы. В контрольной группе больные получали индукционную химиотерапию с последующей РТ. Вторая группа – сочетанная с цисплатином (3 курса по 100 мг/м<sup>2</sup> на 1, 22 и 43 дни) РТ и третья группа – только РТ. Во всех 3 группах РТ проводилась по 2 Гр до 70 Гр. Уровень сохранения органа был значительно выше во второй группе – 84% против 72 и 67%. Показатели 2-х и 5-летней безрецидивной выживаемости были значительно лучше в первых двух группах по сравнению с третьей, а показатели общей выживаемости существенно друг от друга не отличались. Уровень острой токсичности был наиболее высоким при химиолучевом лечении, но показатели поздней токсичности были примерно одинаковыми во всех трех группах (Forastiere, 2003) [139].

Несколько позже был проведен метаанализ исследований по химио- и лучевой терапии ПРГШ (MACN-CN), объединивший 17853 больных. Были проанализированы результаты 87 рандомизированных проспективных исследований. Согласно полученным данным, проведение сочетанной химиолучевой терапии являлось наиболее выгодным методом лечения ПРГШ по сравнению с другими методами и достоверно улучшало 5-летнюю выживаемость больных на 8%. В то же самое время, несмотря на масштабность исследования, не был найден оптимальный режим временного сочетания ХТ с РТ, подбор доз и препаратов. Было лишь высказано предположение о том, что более дробное применение ХТ меньшими разовыми дозами параллельно с РТ, может привести к

повышению эффективности лечения [249, 250]. В 2004 г опубликованы результаты другого мета-анализа (9 рандомизированных исследований – 1753 больных), сравнивавшего различные варианты сочетания ХТ с РТ: неадьювантная ХТ, адьювантная, конкурентная и конкурентная с адьювантной. Наилучшие результаты были продемонстрированы при конкурентной РТ-ХТ с последующей адьювантной ХТ [60].

К схожим выводам приводит также обзорное исследование Zaccrisson с соавторами (2003), которое, несмотря на обширность исследованного материала (20893 больных), все же не дает стандартных рекомендаций по применению ХТ-РТ из-за гетерогенности контингента больных [321].

Сравнительный анализ эффективности хирургического лечения (+РТ) с сочетанным химиолучевым у больных раком гортаноглотки III – IV стадии практически не выявил разницы в исследовании Soo [290].

За последние несколько лет был проведен ряд исследований, тестирующих различные режимы альтернативного фракционирования в сочетании с ХТ. Несмотря на увеличение частоты острых реакций, практически все они демонстрируют преимущество альтернативных режимов [88].

Результаты вышеприведенных исследований показывают, что сочетанная химиолучевая терапия более выгодна, чем индукционная химиотерапия или только РТ при лечении ЗН ВОВПТ и должна рассматриваться как стандартный метод лечения для больных в стадии T3, N0-3 и T4 с относительно небольшим объемом опухоли [181]. В зависимости от первоначальной стадии N, должна выполняться плановая лимфодиссекция шейных лимфоузлов. Больным, предпочитающим сохранение органа, которые по различным причинам не могут перенести интенсивную комбинированную терапию, должна проводиться куративная монорадикотерапия с применением альтернативных режимов фракционирования. Риск развития местного рецидива и необходимости сальважной операции при этом несколько больше, но отдаленные результаты лечения почти не отличаются от таковых при сочетанной терапии.

В заключении необходимо также отметить, что за последние годы ведется интенсивный поиск новых агентов, способных увеличить эффективность лечения при их

сочетании с РТ. Результаты целого ряда проведенных исследований демонстрирует высокую эффективность таргетных биопрепаратов, как например, цетуксимаб, gefитиниб, отличающихся также относительно низкой токсичностью. [44, 188, 302, 105, 201, 286, 216]. Рост опухоли обычно сопровождается гиперэкспрессией рецепторов эпидермального фактора роста (EGFR). Применение антител, блокирующих эти рецепторы, сенсibiliзирует опухолевые клетки к лучевому воздействию. Цетуксимаб и его аналоги – это химерические моноклональные антитела, связывающиеся с EGFR, что предотвращает активацию рецептора эндогенными лигандами. Вследствие этого уменьшается пролиферативная активность опухоли, усиливается апоптоз, ангиогенез, уменьшается инвазивность и склонность к метастазированию. Цетуксимаб хорошо синергирует с РТ и при назначении с платиновыми химиопрепаратами повышает их эффективность, в том числе, и при платиново-резистентном или метастатическом раке ГШ [76, 161, 262, 96, 100].

Опубликовано также несколько работ, свидетельствующих о прогностической значимости предлечебного уровня EGFR у больных ЗН ВОВПТ. Высокий уровень EGFR у таких больных говорит о высоких репопуляционных свойствах опухоли и требует выбора более агрессивного метода лечения, в связи с более высоким риском рецидива заболевания [135, 136, 255, 256, 70].

В целом, исходя из данных, приведенных в исследовании Budach V. и др. (2010), можно сказать, что применение Цетуксимаба и его аналогов в сочетании с ХТ и РТ стало стандартом лечения в крупнейших европейских странах при местно-распространенном ЗН ВОВПТ [89].

## ГЛАВА II

### Характеристика использованных методов лечения и контингента больных

#### 2.1 Клиническая характеристика исследованного контингента больных

В настоящее исследование рекрутировано 1235 первично выявленных больных, получавших лечение по поводу ЗН ВОВПТ в НЦО с 2000 по 2009 годы. Мужчин насчитывалось 1105, женщин – 130, соотношение мужчин к женщинам (м/ж) составляло 8,5/1. Больные находились в возрасте от 5 до 92 лет. При группировании по возрасту применялся принцип декадности.

Медиана возраста у 1235 первично выявленных больных равнялась 60 годам. Наиболее часто пациенты зарегистрированы в возрасте 61 – 70 лет. Таковых было 411 (33,3%). Если медиана возраста у 1105 мужчин также равнялась 60 годам, то женщины были на 6 месяцев моложе и их медиана возраста равнялась 59,5 годам.

За период наблюдения над 1235 первично выявленными больными, у 160 (12,9%) из них после лечения зарегистрирован рецидив заболевания. Еще 38 больных с возвратом заболевания поступили в НЦО, после прохождения лечения до 2000 г. и/или лечившиеся в других клиниках. Мужчин было 146, женщин 14 с соотношением м/ж до 10,4/1. У 160 больных с рецидивом заболевания медиана возраста составила 56 лет и у них возврат заболевания чаще всего, в 65 (32,8%) случаях, наблюдался в возрасте 51 – 60 лет.

Общее состояние больных оценивалось по шкале Карнофского и у 85% контингента находилось в пределах 70 - 90%. В Ереване проживали 519 больных, а в регионах – 716. Их средняя ожидаемая продолжительность жизни соответственно равнялась 60,4 и 59,4 годам. Несмотря на разницу всего на один год, отличие в показателях общей выживаемости (ОВ) статистически достоверно.

Отмечается большой разброс, более чем в 3 раза, интенсивных показателей заболеваемости ЗН ВОВПТ по марзам РА. Наиболее наглядна разница между двумя соседними марзами, находящимися в одинаковых геоклиматических условиях – от 16,83 в Араратском марзе до 50,96 в Армавирском. Данный факт требует отдельного рассмотрения, тем более, что по другим локализациям злокачественных опухолей такой разницы нет.

Больные были сгруппированы по принципу принадлежности к одной и той же анатомической области и “этажности” локализации опухоли. В первую группу были рекрутированы 220 (17,81%) больных с локализацией опухоли в носоглотке, полости носа и придаточных пазухах. Для краткости и удобства употребления названия групп, в дальнейшем данная группа будет обозначена как группа больных со ЗН “верхнего” этажа. Вторая группа состояла из 245 (19,84%) больных со ЗН слизистой ротовой полости, языка и ротоглотки (в дальнейшем группа больных со ЗН “среднего” этажа). Самая большая по численности пациентов оказалась третья группа из 770 (62,35%) больных с локализацией ЗН в гортани и гортаноглотке (в дальнейшем группа больных со ЗН “нижнего” этажа).

Общепринятое клинико-анатомическое стадирование опухолей ВОВПТ несколько различается в зависимости от локализации опухоли и, например, IV стадия при некоторых локализациях подразделяется на 2 или 3 подстадии. Однако, мы приводим данные по основным клиническим стадиям без дифференциации на подстадии (подробно о TNM классификации и стадировании смотри приложение). Главенствующей причиной отказа от дифференциации на подстадии – их отсутствие в обработанных историях болезни, ввиду недостаточности объективных аппаратных данных, например, КТ или МРТ с контрастированием.

В представленной работе, для определения стадий ЗН ВОВПТ, за основу были приняты рекомендации последней, 7 версии Американского объединенного комитета рака (American Joint Committee on Cancer (AJCC), переработанной и опубликованной в 2010 году.

Таблица 6

Распределение больных по стадиям в зависимости от локализации опухоли

<i>Локализация и стадии</i>	<i>I</i>	<i>II</i>	<i>III</i>	<i>IV</i>	<i>Всего</i>
<i>“верхний” этаж</i>	<b>3</b> 1,4%	<b>16</b> 7,3%	<b>113</b> 51,4%	<b>88</b> 40%	<b>220</b> 17,8%
<i>“средний” этаж</i>	<b>13</b> 5,3%	<b>37</b> 15,1%	<b>116</b> 47,3%	<b>79</b> 32,2%	<b>245</b> 19,8%
<i>“нижний” этаж</i>	<b>52</b> 6,75%	<b>201</b> 26,1%	<b>346</b> 44,9%	<b>171</b> 22,2%	<b>770</b> 62,4%
<i>Всего</i>	<b>68</b> 5,5%	<b>254</b> 20,6%	<b>575</b> 46,5%	<b>338</b> 27,4%	<b>1235</b>

Наиболее часто, в 62,3% случаев, опухоль была локализована в гортани и гортаноглотке, наименьшее количество случаев – в носоглотке, полости носа и придаточных пазухах (в 17,8% случаях). Факт преобладания пациентов в III – IV стадиях (около 74%), их минимальное количество в I стадии, особенно, при локализации опухоли в носоглотке и полости носа (1,4%), свидетельствует об имеющихся нерешенных проблемах в вопросах профилактики, скрининга, ранней диагностики ЗН и доступности квалифицированной медицинской помощи.

Таблица 7

Распределение больных ЗН ВОВПТ в зависимости от метода лечения

Метод лечения	ХЛ	РТ	ХТ	Комплекс.	Комб.
<b>Всего 1235</b>	214 (17,3%)	569 (46,1%)	12 (0,97%)	225 (18,2%)	215 (17,4%)

\*ХЛ – хирургическое лечение; РТ – радиотерапия; ХТ – химиотерапия

Несмотря на то, что большинство больных находилось в запущенной стадии заболевания, более половины из общего числа – 795 пациентов, получили только один метод лечения (64,37%). Из 1235 пациентов с первично выявленными ЗН только хирургическое лечение получили 214 (17,3%) больных, куративную радиотерапию (РТ) – 569 (46%), только химиотерапию (ХТ) – 12 (0,97%). Остальные 440 получили комбинированно/комплексное лечение. При этом, РТ, как компонент комбинированно/комплексного лечения, была применена в 438 случаях (99,5%), хирургия – в 237 случаях (53,9%), а ХТ, в том или ином предназначении – в 203 случаях (46,1%). Больные, получившие комбинированное или комплексные методы лечения, фигурируют в двух и даже в трех группах, исходя из полученного метода лечения.

Отмечается резкое уменьшение локальных методов воздействия при рецидивах, с почти сорокакратным (в %) увеличением назначений ХТ и увеличением частоты (почти на 15%) применения комплексных методов лечения. Из 225 первичных больных, получивших комплексное лечение, в 114 случаях было назначено синхронное химиолучевое лечение (СХЛЛ) в нашей модификации. В 102 случаях СХЛЛ назначалась с целью куративного лечения и в 12 случаях на послеоперационном этапе.

Из 160 больных с рецидивом, распределение больных по локализации опухоли было следующим:

Распределение больных с рецидивом опухолей ВОВПТ в зависимости от их локализации

<i>Локализация</i>	<i>“Верхний”этаж</i>	<i>“Средний” этаж</i>	<i>“Нижний” этаж</i>
<i>Количество</i>	36 (16,4%) из 220	20 (8,2%) из 245	104 (13,5%) из 770

Как показывают приведенные данные, наиболее часто рецидив зафиксирован у больных с локализацией опухоли в “верхнем” и в 2 раза меньше в “среднем” этажах.

Ввиду того, что в русскоязычной литературе нет единодушной интерпретации понятий комбинированного и комплексного методов лечения, а в зарубежной литературе просто используется термин “мультимодальное лечение”, в данной работе использовались определения этих терминов тех авторов, с кем совпадает наша точка зрения [9, 31]. В дальнейшем тексте под комбинированным лечением будет подразумеваться применение двух локорегиональных методов воздействия на опухоль, например, хирургия и РТ в любой последовательности. Комплексное лечение включает в себя комбинацию локорегионального и системного методов воздействия на опухоль, например, хирургическое лечение или РТ с дополнительной ХТ на одном из этапов лечебного процесса. В определение комплексного лечения входит и применение 3 - 4 методов лечения, но с обязательным условием их местного и системного воздействия. Эти же методы могут быть назначены одновременно, параллельно, например, РТ с ХТ или с гормонотерапией. Чтобы отдифференцировать понятие комплексного метода от предложенного нами алгоритма и режима введения химиопрепаратов в динамике РТ, мы пользуемся в представленной работе термином синхронное химиолучевое лечение (СХЛЛ), отличия которого от стандартного комплексного химиолучевого метода лечения будут даны ниже.

По величине опухоли и ее распространенности (фактор Т) и по нодальному статусу (фактор N) больные распределены следующим образом (ввиду отсутствия, в большинстве случаев, объективных данных о местном распространении неопластического процесса и наличии метастатического поражения регионарных лимфатических узлов разделение на подстадии по факторам Т и N не проводилось). Ввиду отсутствия больных с символами Т<sub>0</sub> и

Tis в приведенных диаграммах и таблицах эти колонки с указанными символами отсутствуют.

Диаграмма 2

Распределение первично выявленных больных в зависимости от символа Т

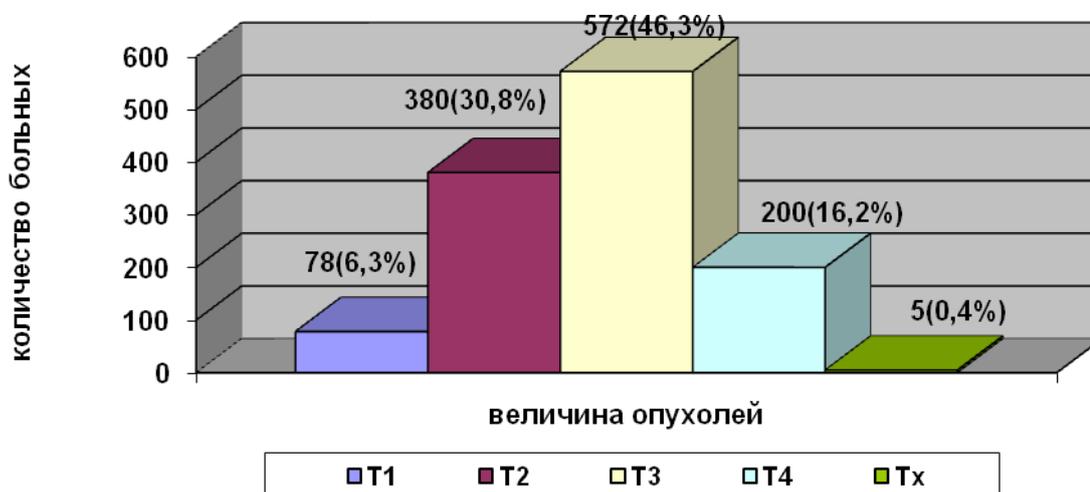
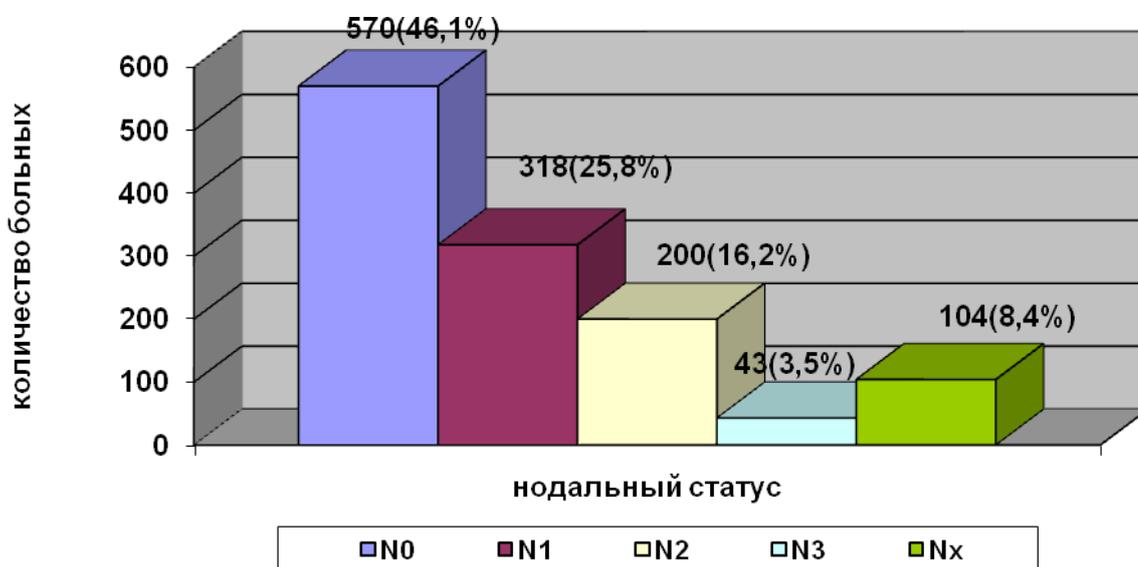


Диаграмма 3

Распределение первично выявленных больных по нодальному статусу



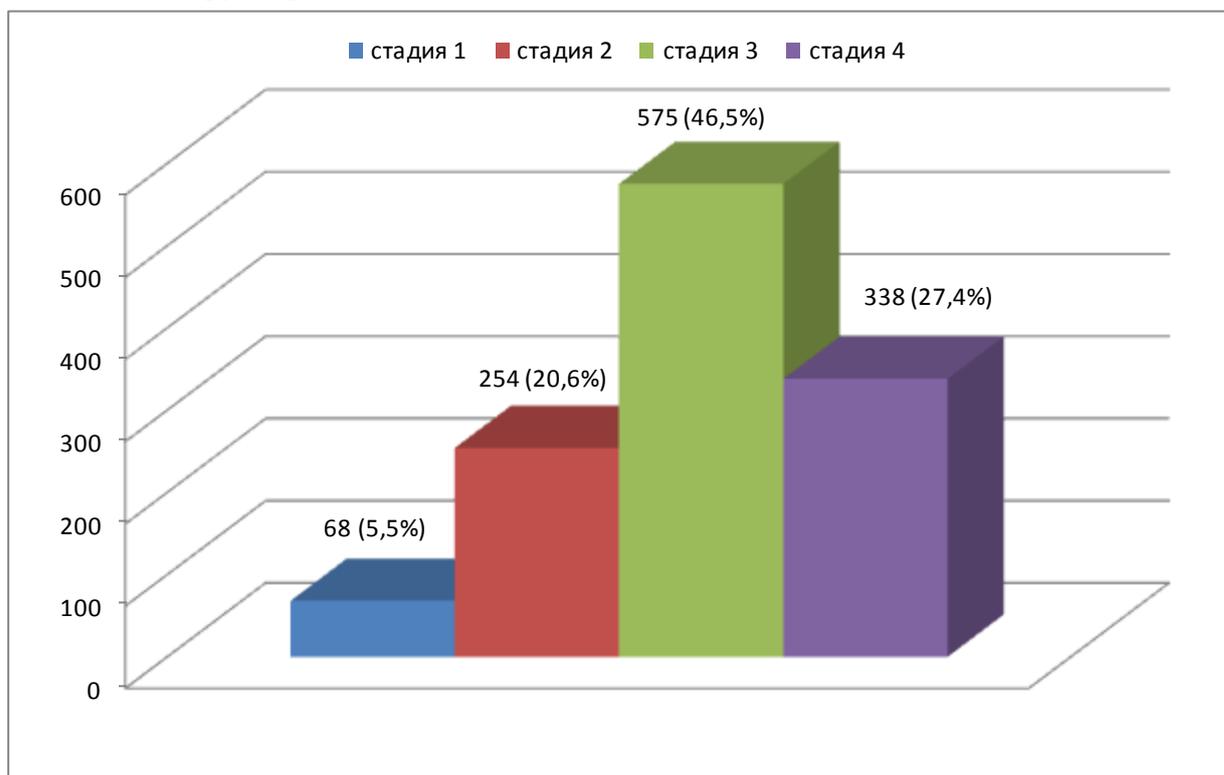
Как явствует из приведенных на диаграммах 2 и 3 данных, больных с символом T<sub>1</sub> было всего 78 (6,31%), а с символом T<sub>2</sub> – 380 (30,77%). Большое количество больных с T<sub>3</sub> – 572 (46,3%) и T<sub>4</sub> – 200 (16,19%), свидетельствует о преобладании пациентов с местнораспространенным процессом. С нодотрицательным статусом было 570 (46,15%)

больных и у значительного количества – 104 (8,4%) больных нодальный статус морфологически и клинически не был уточнен.

Ниже приведено также распределение больных по клиническим стадиям:

Диаграмма 4

Группирование по стадиям заболевания 1235 больных ЗН ВОВПТ



По морфологической структуре у 1104 (89,3%) больных выявлен плоскоклеточный рак разной степени дифференциации и злокачественности. В 55 (4,5%) случаях зарегистрирована лимфоэпителиома, как одна из форм раннего недифференцированного плоскоклеточного рака, причем в 28 случаях в возрасте до 30 лет. Аденокарцинома выявлена у 20 (1,6%) больных. У остальных 29 больных были выявлены редкие формы гистоструктур опухолей ВОВПТ – гемангиоперицитома, саркома, юношеская ангиофиброма и т.п. У 27 больных, ввиду скудности материала при цитологическом исследовании были выявлены только злокачественные клетки, без дифференциации их морфологического типа.

## 2.2 Диагностика, предлучевая подготовка и проведение процедур облучения

Тактика лечения больных со ЗН ВОВПТ определяется коллегиально (онколог - хирург, радио- и химиотерапевт, морфолог) на комиссии по госпитализации или мультидисциплинарной, а в сложных случаях созывается консилиум или решение принимается на общей клинической конференции.

Рисунок 1



Выбор оптимального метода лечения основывается на данных физикального, лабораторного, аппаратного методов исследования для выяснения основополагающего фактора – распространенности неопластического процесса. Для этого необходимо: собрать тщательный анамнез с количественной фиксацией вредных привычек; отметить потерю в весе, произвести физикальный осмотр с оценкой общего состояния больного и затрудненности дыхания и т.д; затем перейти к визуально–инструментальным методам обследования – непрямая ларингоскопия, фиброорориноларингоскопия со взятием биоптата для морфологического исследования и т.д.; аппаратные методы в качестве неинвазивных методов диагностики (КТ, МРТ, УЗИ, ПЭТ, ОФЭКТ) широко применяются при всех локализациях опухолей ВОВПТ. При наличии увеличенных лимфатических узлов в области шеи полезным может оказаться ПЭТ, ОФЭКТ и УЗИ области шеи с применением высокочувствительного датчика и дуплексного сканирования, чтобы оценить степень вовлеченности в процесс магистральных кровеносных сосудов. Конечно, необходимости обязательного проведения всех вышеперечисленных методов диагностики нет. Они назначаются по рекомендациям, приведенным в диагностических протоколах, и исходя из

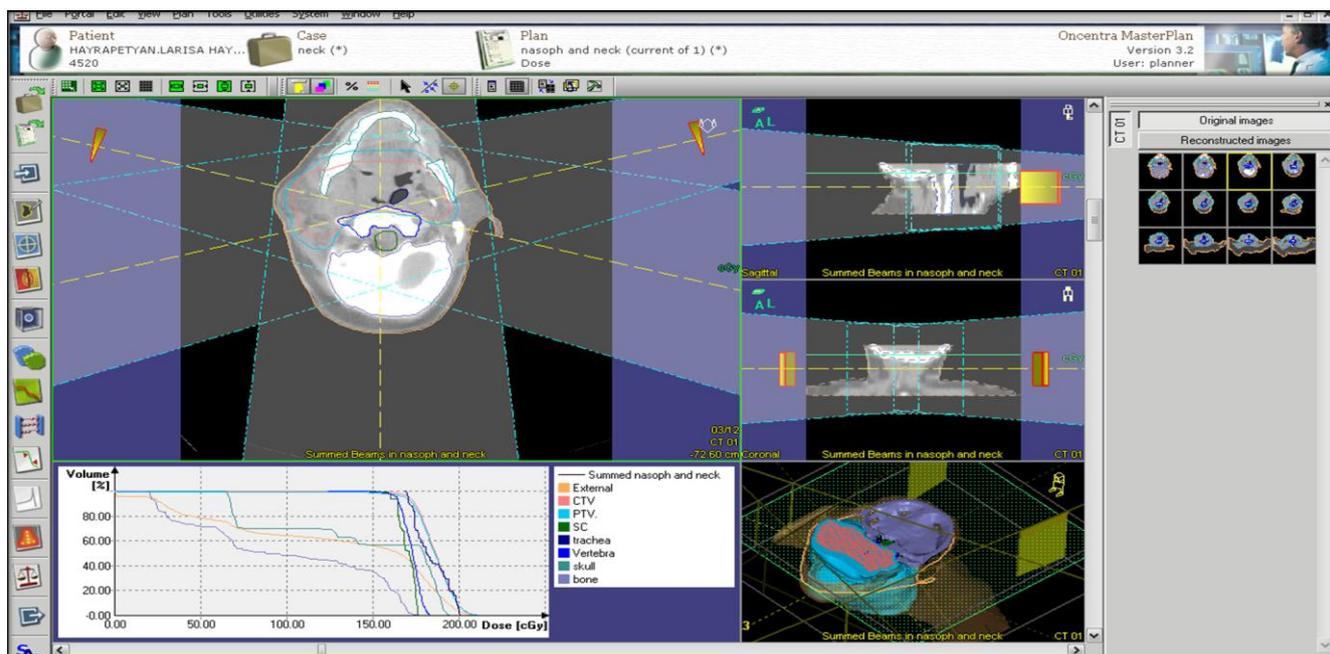
технической доступности аппаратного парка. После установления диагноза и корректного стадирования процесса пациент направляется в соответствующее профильное отделение по рекомендации комиссии по госпитализации.

В случае поступления в отделение радиационной онкологии, больной проходит ряд дополнительных процедур, необходимых для обеспечения гарантии качества лучевой терапии и планирования РТ. С этой целью необходимо проведение КТ исследования, даже если КТ или МРТ до этого были проведены. Основное отличие диагностического КТ от КТ, проводимого для планирования, заключается в проведении исследования при перпендикулярном положении гантри, на плоском диагностическом столе с включенными лазерными центраторами, с использованием того же иммобилизационного оборудования и в той же позиции больного, что и при процедурах облучения.

Полученные данные пересылаются на планирующую компьютерную систему, с помощью которой рассчитывается оптимальный вариант облучения и распределение поглощенной дозы в опухолевой и окружающих ее здоровых тканях, а также в органах “риска”. Для этого на КТ мониторинг изображении радиационным онкологом выделяются: визуально определяемый объем опухоли (Gross Tumor Volume – GTV), клинический объем облучения (Clinical Treatment Volume – CTV), планируемый объем облучения опухоли (Planned Treatment Volume – PTV), лечебный объем облучения (Treated Volume – TV). На этом же изображении отмечаются органы “риска” для расчета поглощенных ими доз и предотвращения превышения их минимальных толерантных доз. С этой целью получают также гистограмму “объем – доза” для расчета поглощенной дозы в единице объема.

До и после получения данных дозного распределения, больной проходит исследование на симуляторе, с целью коррекции полей облучения и нанесения кожных меток “тату” по границе полей облучения. После получения необходимых данных по поглощенным самой опухолью и органами “риска” дозам, полученный план обсуждается в присутствии всех врачей и медицинского физика. В готовом виде лечебный план облучения представлен на рисунке 2.

## Лечебный план дозного распределения фотонного пучка и гистограмма больной раком гортани



На представленном изображении приведен фрагмент трехмерного плана облучения больной Айрапетян Л., 63 лет, с диагнозом рак гортани, с T3N1M0.

В правой части изображения видно количество срезов, отобранных для планирования. Расстояние между срезами (т.н. шаг) составляет 1 см. В левом верхнем углу показан один из коронарных срезов крупным планом, на котором видна схема планируемого облучения и объемы CTV и PTV. Схема облучения также показана рядом в других проекциях в трехмерном виде. В левом нижнем углу графически представлена величина дозы при данном варианте облучения, приходящая на различные объемы: не только на CTV и PTV, но и на органы риска – спинной мозг, трахею, нижнюю челюсть, головной мозг и т.д.

Полученные параметры переносятся в лучевую карту, что дает возможность беспрепятственной замены лучевого технолога и служит юридическим документом адекватности проводимого лечения. Кроме того, все современные аппараты дистанционной лучевой терапии снабжены верификационными системами, с регистрацией всех физикотехнических параметров и режима облучения данного больного, что исключает субъективные ошибки персонала.

При проведении первого сеанса РТ присутствие врача обязательно. С помощью портальной системы верификации (если она есть) лучевой технолог проверяет совмещения

нанесенных кожных меток на пациенте с полученным рентгенологическим изображением, основываясь на ориентиры костных структур. После чего начинается процедура облучения, которые проходят под аудио- и видеоконтролем.

Перед каждым сеансом лучевой технолог внимательно осматривает кожу и слизистую ротовой полости больного. Это необходимо для раннего выявления радиодерматотоксичности, мукозитов и принятия необходимых мер, что даст возможность не делать вынужденного перерыва в лечении и повысить ее эффективность. С этой же целью в динамике РТ периодически определяются показатели периферической крови, ЭКГ и т.д.

Выполнение всех требований гарантии качества лучевой терапии необходимо не только на этапе предлучевой подготовки. Их надо неукоснительно ежедневно соблюдать и на этапе проведения процедур РТ. Основная погрешность связанная с выполнением гарантии качества лучевой терапии на этапе облучения это физико-технические погрешности, связанные с неточностями при поставке дозы. Такую же погрешность могут вызвать резкое уменьшение массы тела, выраженный кашлевой рефлекс, вздутие брюшной полости, физиологическая амплитуда движения облучаемого органа в результате дыхания, перистальтики и т.д., что приводит к изменению топки мишени. Самое современное оборудование РТ будет бесполезно, если не обеспечить неподвижность пациента.

В нашем исследовании количество больных, получивших РТ в виде куративного или нео/адыювантных курсов, составляло 784 человек. К сожалению, далеко не всем из них РТ была проведена в соответствии с требованиями гарантии качества лучевой терапии, изложенными выше. Данный факт объясняется, в первую очередь, недостаточным техническим обеспечением отделения лучевой терапии в первые годы исследования, а также тем, что определенная часть больных оказывалась не в состоянии проведения КТ-топометрии в связи с финансовыми затруднениями. Из всех 795 больных, получивших РТ, только 306 больным (38,5%) было проведено предлучевое планирование с использованием КТ данных. Подавляющее большинство из них составляли больные с локализацией опухоли в “среднем” этаже, получившие куративный курс РТ.

### 2.3 Применяемые методы фракционирования дозы при облучении больных со ЗН ВОВПТ и их сочетание с химиотерапией

Данные, полученные в эксперименте и рассчитанные с помощью математического моделирования, не всегда могут быть рекомендованы для внедрения в клиническую практику. Понятно, что подводимые к опухоли 100 Гр в эксперименте могут привести к осложнениям, несовместимым с жизнью при применении в практике. Только РТ с применением адронов и ионов может преодолеть существующий на сегодняшний день дозолIMITИРУЮЩИЙ барьер в 75 и более Гр.

В настоящее время, при облучении больных ПРГШ на аппаратах дистанционной РТ, в зависимости от стадии и локализации процесса, к опухоли подводится доза фотонного пучка от 60 до 75 Гр, которая может оказать тумороцидный эффект [23]. Если учесть факт появления мукозитов уже через 6 – 10 сеансов облучения, становится понятной проблематичность проведения непрерывного куративного курса РТ состоящего из 30 – 38 сеансов. Исходя из анатомо-топографических особенностей, локализации опухоли, высоких тумороцидных доз и большого объема облучения, повреждается не только слизистая ВОВПТ и кожные покровы, но и попадающие в зону облучения органы и системы, так называемые органы “риска”. Поэтому, чтобы избежать тяжелых поздних лучевых осложнений со стороны органов “риска”, для них были определены минимальные и максимальные толерантные дозы (ТД). Минимальная и максимальная ТД обозначается следующими символами: ТД (5/5) – означает вероятность возникновения в 5% случаях тяжелых лучевых повреждений в течении 5 лет после окончания РТ; максимальная ТД (50/5) – показывает возможность появления у 50% больных тяжелых лучевых повреждений в последующие 5 лет после курса РТ.

Сводные данные таблицы 9 показывают широкий спектр ожидаемых поздних повреждений даже при минимальных значениях ТД, которая не обладает тумороцидным эффектом, что приводит к конфликту целей, поставленных перед радиационным онкологом. Первоочередной целью врача является эрадикация опухолевой массы с подведением к ней дозы, не превышающей максимальную ТД. Вторая цель не менее важна – защита окружающих опухоль нормальных тканей и органов от повреждающего действия РТ, для чего подведенная к опухоли доза не должна превышать минимальный уровень ТД, которая не достигает тумороцидной величины.

## Минимальные и максимальные толерантные дозы для органов “риска”

<b>Органы и ткани</b>	<b>Осложнения</b>	<b>ТД 5/5 (Гр)</b>	<b>ТД 50/5 (Гр)</b>
Хрусталик	Катаракта	6	12
Слюнные железы	Ксеростомия	45	150
Щитовидная железа	Гипотиреозидизм	30	45
Роговица	Кератит	50	60
Среднее ухо	Серозный отит	50	70
Спинальный мозг (10 см)	Миелопатия	50	60
Сетчатка	Ретинит	55	70
Вестибулярный аппарат	Синдром Меньера	60	70
Слизистая оболочка	Изъязвление	65	75
Кость	Перелом	65	75
Головной мозг (25%)	Энцефалопатия	70	80

В таблице приведены данные тех органов и тканей, которые попадают в проекцию полей облучения при РТ ПРГШ.

Для минимизации токсического воздействия ионизирующего излучения на органы “риска”, с возможностью подведения оптимальной тумороцидной дозы, необходимо выполнение требований для обеспечения гарантии качества лучевой терапии, что возможно при наличии комплекса средств, включающего в себя аппаратуру и оборудование для этапов предлучевой подготовки и процедур облучения.

Для обеспечения подведения тумороцидной дозы при облучении ПРГШ фотонами, можно применять и радиомодификацию различными методами, в том числе, и фармпрепаратами, которые являются затратной частью лечения. Единственный метод для предупреждения и снижения степени выраженности лучевых повреждений, не требующий дополнительного финансирования, является выбор альтернативного (нестандартного) режима фракционирования дозы облучения, который способствует повышению эффективности лечения. С этой целью за последние десятилетия было разработано множество разнообразных режимов альтернативного фракционирования. Их основополагающее отличие от стандартного (конвенционного) фракционирования

заключается в изменении разовой очаговой дозы, ритма облучения и сокращения общей продолжительности лечения, что является определяющим фактором в повышении эффективности лечения. Подробные данные об этом феномене приведены в первой главе. Для наглядности подтверждения изложенного, о влиянии продолжительности курса РТ на ее эффективность приведем радиобиологическую модель биологически эквивалентной дозы (БЭД) с использованием математического аппарата линейно-квадратичной модели и введением временного фактора в следующем виде:

$$\text{БЭД опухоли ткани} = nd [1 + d/(\alpha/\beta)] - kT$$

В данном выражении фактор  $n$  принимается за количество фракций за данный период лечения,  $d$  – это подведенная доза за 1 фракцию,  $\alpha$  и  $\beta$  – табличная радиобиологическая характеристика рано и поздно реагирующих тканей на воздействие ионизирующего излучения.  $T$  – продолжительность курса лечения в днях. Коэффициент  $k$  – зависит от скорости удвоения объема опухоли и фактора  $\alpha$ , который отображает радиобиологическую характеристику опухоли данного индивидуума. В итоге коэффициент  $k$  показывает ту часть подведенной дозы, которая тратится на подавление пролиферации и репопуляции поврежденных клеток при последнем облучении.

S. Bentzen и др. [71] еще в 1991 году доказали, что из каждых 2 Гр, подведенных к опухоли, от 0.5 до 1.3 Гр тратится на компенсацию пролиферации опухолевых клеток, за отрезок времени, который превышает 8 часовый интервал между двумя сеансами облучения. Проведенный анализ результатов многочисленных экспериментальных и клинических исследований показал, что для  $k$  величина 0.6 Гр/сутки является приемлемой оценкой уменьшения в результате репопуляции доставленной к опухоли дозы, и его можно использовать для оценок альтернативных режимов лечения.

Таким образом, значение  $k \times T$  показывает количество дозы, теряемой в динамике РТ на компенсацию пролиферации сублетально поврежденных клеток. Поэтому величина значения БЭД обратно пропорциональна длительности лечения. Необходимо отметить, что вышеприведенная формула БЭД применима для опухолевой ткани с соотношением  $\alpha/\beta = 10$  и имеет массу модификаций, в том числе,

с учетом времени потенциального удвоения опухоли, времени редистрибуции и репопуляции, степени реоксигенации опухолевых клеток, линейной потери энергии и т.д. Нужно учесть и факт резкого сокращения периода репопуляции, т.е. ускорения роста опухоли в 15 – 20 раз в динамике РТ [210].

С помощью рассчитанной БЭД мы можем выбрать оптимальный режим фракционирования, одновременно рассчитать вероятность резорбции опухоли и вероятность осложнений нормальных тканей. Для вычисления вероятности резорбции опухоли применяются, в основном, принцип распределения Пуассона, Вейбула, метод Клеппера и т.д., в которых не обязательно знание величины БЭД. Мы использовали расчеты вероятности резорбции опухоли с применением значения БЭД, т.е. на основе линейно-квадратичной модели, формула которой выглядит следующим образом:

$$ВРО = \exp(-N \exp(-\alpha БЭД))$$

где ВРО - вероятность резорбции опухоли, а N - изначальное, до лечения, количество клоногенных клеток в опухоли.

Для проведения расчетов были сделаны следующие предположения: в объеме опухоли 1 см<sup>3</sup>, содержится 10<sup>9</sup> клеток, количество клоногенных клеток составляет приблизительно 1 % от всех содержащихся в опухоли и равно N=10<sup>7</sup>. Табличные значения  $\alpha$  выбираются в зависимости от радиочувствительности опухолей. Приведенная формула показывает прямую зависимость вероятности резорбции опухоли от величин БЭД, а значит и СОД. Наибольшая вероятность резорбции опухоли наблюдается при мульти и эскалационном режимах фракционирования с повышением СОД до 70 – 75 Гр, при которых вероятность резорбции опухоли возрастает почти до 90%.

Именно эти данные послужили обоснованием для применения в нашей повседневной практике, в зависимости от целей РТ, 2 режимов фракционирования. В случае проведения куративного курса РТ, применялся режим умеренной акселерации, который мы назвали эскалационным режимом фракционирования дозы (ЭФ). Суть данного метода заключается в следующем: курс облучения начинается со стандартных разовых доз 1,8 – 2,0 Гр, с ритмом облучения одна фракция в день, 5 – 6 дней в неделю. По ходу курса лечения проводилась постепенная пошаговая еженедельная эскалация доз, с доведением до 2,5 или 3 Гр. Таким

образом достигалось укорочение общей продолжительности лечения на 5 – 6 дней, что, по мнению Kaanders [178] является наиболее предпочтительным с точки зрения эффективности.

Данный режим мы предпочли мультифракционированию исходя из следующих причин: при эскалационном режиме специфические лучевые повреждения возникают позже и менее выражены; вероятность резорбции опухоли при обоих режимах практически одинакова; имеется меньшая нагрузка на оборудование и персонал, что означает большую экономическую целесообразность и т.д.

При проведении адьювантного курса РТ мы назначали стандартный режим фракционирования исходя из следующих соображений: в случае абластичности проведенной операции опухолевые клетки в поле облучения должны отсутствовать, поэтому проблемы их репопуляции и редистрибуции автоматически снимаются, а вместе с этим, вопрос об укорочении курса РТ становится не актуальным; при монотонном подведении РОД с ритмом облучения 5 дней в неделю вероятность и степень выраженности ЛП уменьшается; эффективность адьювантной РТ не снижается и т.д.

Теоретически ожидаемы три результата при мультимодальном воздействии двух или нескольких агентов: аддитивность, когда результат совместного действия агентов равен сумме эффектов каждого из них, независимо от последовательности их применения; синергизм, когда результат совместного их применения превосходит эффект, ожидаемый от аддитивного действия; потенцирование, когда действие одних агентов, как и при синергизме, усиливается другими, которые сами по себе (в отличие от синергизма) наблюдаемого эффекта не вызывают. Таким образом, радиосенсибилизация является разновидностью эффекта синергизма и потенцирования, и представляет собой лишь один из многих вариантов повышения и управления радиочувствительностью.

При проведении куративного курса РТ, с целью повышения ее эффективности, у 114 больных был применен метод СХЛЛ, модифицированный нами. Суть модификации метода состоит в том, что ХТ назначалась в последние 2 – 3 недели курса РТ (продолжительность РТ 6-7 недель), когда опухолевые клетки становятся более радиорезистентными, из-за оставшихся на данном временном этапе в живых, в основном, гипоксических опухолевых клеток, и когда стихают явления мукозита. Следующее отличие состоит в дозировке введенного химиопрепарата, который

расчитывается, основываясь не на размерах площади тела, а в стандартной дозировке, которая намного меньше общепринятых доз и сама по себе не может оказать тумороцидного воздействия, а в сочетании с РТ повышает показатели эффективности РТ, в чем и проявляется, в данном случае, потенцирующее свойство химиопрепаратов.

#### 2.4. Профилактика и лечение специфических лучевых повреждений (ЛП)

В I главе были приведены литературные данные о механизмах и частоте возникновения мукозитов под влиянием ионизирующего излучения, об известных методах лечения и профилактики, общепринятые шкалы степеней токсичности. По единодушному мнению многочисленных авторов, проблема профилактики и лечения мукозитов и других ЛП, насчитывающая более 100 лет, до сих пор не решена, несмотря на предложенные многочисленные методы и фармпрепараты. Некоторые из них, исходя из их стоимости, не могут быть использованы во всех странах, а из-за вызываемых побочных явлений – не у всех пациентов. Поэтому, в течение последних 12 лет, мы пытаемся создать лечебно-профилактический комплекс, обладающий приемлемой стоимостью, и выработать алгоритм его назначения для основных ЛП.

Первым шагом в предупреждении возникновения ЛП, особенно для профилактики мукозитов, является своевременное выявление нарушения целостности покровных тканей, их воспаления с инфильтрацией, обязательная санация полости рта перед началом процедур облучения ЗН ВОВПТ. В качестве мер профилактики мукозитов и дерматитов, помимо общепринятых методов (орошение ротовой полости солевым и карбонатными растворами, отварами лекарственных трав, антибиотики, антигрибковые препараты, энзимотерапия и т.д.), мы использовали и предложенные нами сборы лекарственных растений и их масляные экстракты [47].

Предложенный нами ранее комплекс лечебно-профилактических мероприятий в отношении токсического воздействия ионизирующего излучения, оказался эффективен в вопросах предупреждения возникновения ЛП и лечения мукозитов I степени токсичности. Но при более выраженной токсичности, предложенные нами средства были малоэффективны в лечебном аспекте. Этих ограничений лишен предложенный нами новый сбор

лекарственных трав [25, 48], который оказался эффективным и при лечении мукозитов II, III степеней, что проявлялось в резком укорочении срока вынужденного перерыва.

Предложенный нами комплекс профилактики и лечения мукозитов применялся в 153 случаях (19,24% от общего числа больных, получивших РТ). Мукозиты II, III степени были зарегистрированы соответственно в 268 (33,7%) и 131 (16,5%) случаях. Количество больных с вынужденным перерывом или с неполным курсом РТ составило 434 (54,6%).

## 2.5. Цитогенетические показатели лимфоцитов крови, как индикаторы радиочувствительности

Была предпринята попытка определения индивидуальной радиочувствительности для прогнозирования эффективности РТ и возникновения ЛП. С этой целью проведено исследование цитогенетического статуса лимфоцитов в венозной крови у 177 больных с ЗН в динамике РТ. Больные со ЗН были, в основном, с локализацией опухоли в ВОВПТ, легком, молочной железе и т.д. Больные с лимфопролиферативными заболеваниями не были включены в исследуемую группу. В течении 10 лет цитогенетические исследования проводились в лаборатории цитогенетики (заведующий – к.б.н. А.С. Погосян) НИИ радиационной медицины и ожогового центра. Контрольная группа состояла из спортсменов, больных с заболеваниями желудочно-кишечного тракта и почек. Помимо них, в контрольную группу вошли и сотрудники отделения лучевой терапии НЦО МЗ РА без выявленных соматических заболеваний и имеющие стаж работы с источниками ионизирующего излучения более 10 лет.

Исследование цитогенетического статуса лимфоцитов периферической крови проводилось по общепринятой методике, рекомендованной в том числе и МАГАТЭ [117] в 1,2 мл цельной венозной крови с некоторыми модификациями. Определялись: пролиферативная активность лимфоцитов в % после их стимуляции ФГА, количество хромосомных aberrаций обоих типов, пloidизм лимфоцитов. Особое внимание уделялось выявлению анеуплоидных, а именно, тетраплоидных (4n) лимфоцитов. В многочисленных исследованиях [36, 97, 259] было доказано, что наличие 4n клеток и другие цитогенетические показатели могут служить прогностическим критерием исхода заболевания и радиочувствительности опухолевых клеток. С этой же целью определяли пролиферативную активность лимфоцитов [18].

Общеизвестно, что частота возникновения хромосомных aberrаций служит биологическим индикатором поглощенной организмом дозы радиации [10, 38, 41, 43]. Полученные нами результаты по определению хромосомных aberrаций в динамике РТ, в основном, подтверждают эту точку зрения.

## 2.6. Методы математического статистического анализа

Статистика является математической дисциплиной и применяется с незапамятных времен появления государственности для учета и расчета вероятностей возникновения различных событий, как в вопросах, связанных с государственной безопасностью, так и природных, социальных явлений, медикобиологических процессов и т.д. В настоящее время основная задача статистических процедур в медицине и, в частности, в онкологии – извлечение из представленных эмпирических данных новых медико-биологических знаний для их предоставления врачу-клиницисту с возможностью их использования в практической деятельности.

Статистическая обработка полученных нами результатов проведена с помощью пакета коммерческих программ SPSS – 11,5 версии, в которой есть все статистические возможности, необходимые для биометрических исследований. А для анализа наступивших событий, с помощью того же пакета программ, предусмотрены метод Каплан – Майера, таблицы дожития и регрессионная модель Кокса. Эти статистические процедуры наиболее подходят для обработки результатов, полученных в клинике. Статистическое сравнение полученных результатов проводилось с помощью логранкового теста.

Во всех случаях, проведение статистических процедур в онкологии имеет цель определения эффективности лечения, одним из показателей которой является расчет прогнозируемой общей выживаемости (ОВ). Под термином ОВ подразумевается продолжительность жизни больного с момента установления диагноза (некоторые авторы за точку отсчета ОВ принимают время появления жалоб) до его смерти или окончания периода наблюдения (цензурированный или лимитированный интервал). В случае расчета ОВ не учитывается причина смерти больного, которая может не быть связана со злокачественным процессом, поэтому ОВ не может служить

корректным показателем эффективности антибластоматозного лечения и его показатели выглядят хуже показателей скорректированной выживаемости (COB). При определении COB фиксируется смерть, наступившая только в результате опухолевого процесса. Но в данном случае не учитывается время появления возврата заболевания, что также является важным показателем эффективности лечения, т.к. и после регистрации возврата заболевания больной живет определенное время, поэтому необходимо определение и безрецидивной или безсобытийной выживаемости (БВ). Расчет БВ производится со дня окончания лечения до наступления любого события: возврата заболевания, смерти или окончания лимитированного периода наблюдения. Однако, самым достоверным показателем эффективности тумороцидного лечения является скорректированная безрецидивная выживаемость (СБВ), когда дифференцируется причина смерти.

К сожалению, в нашем исследовании мы пользовались показателями ОВ и БВ, ввиду отсутствия данных по COB и СБВ. В последнее десятилетие используют и другой, не менее важный для пациента фактор при оценке эффективности лечения, а именно, качество жизни после проведенного лечения. С этой целью используют интегральный показатель «сохраненные годы качественной жизни» - QALY (quality adjusted life years). Для оценки качества жизни пациентов разработаны многочисленные опросники, корректное заполнение которых зависит от многих субъективных факторов. Ввиду простоты заполнения, популярностью пользуется однодневный опросник EQ-5D.

Для анализа наступления событий мы использовали метод Каплан – Мейера, таблицы дожития и регрессионную модель Кокса – для изучения зависимости риска наступления события (в данном исследовании событие – смерть) от ряда факторов, характеризующих течение заболевания. Однако, ввиду широкой амплитуды разброса введенных параметров, больших величин стандартной ошибки в сравниваемых группах использование модели Кокса далеко не всегда позволяло корректно оценить полученные данные. Данные полученные с применением расчета по Каплан – Мейеру и таблицами дожития были практически аналогичны. Ввиду того, что метод Каплан – Мейера имеет более богатую палитру параметров выживаемости в дальнейшем мы приводим только показатели ОВ, полученные методом Каплан – Мейера. На основании полученных данных появилась возможность создать оценочную шкалу в виде таблицы, с целью оптимального

определения алгоритма и эффективности того или иного метода лечения. Таблица составлена таким образом, что при введении дополнительных данных, ее функциональные возможности могут перманентно расширяться. Такие таблицы могут быть применены на всех уровнях учреждений здравоохранения вне зависимости от степени их технической оснащенности.

### ГЛАВА III

#### Результаты лечения больных с первично выявленными ЗН “верхнего” этажа ВОВПТ

Из числа первично выявленных 1235 больных ЗН ВОВПТ только хирургическое лечение назначено в 214 (17,3%) случаях. В 215 (17,4%) случаях больным проведено комбинированное лечение (т.е. проведение курса РТ до или после хирургии). Химиотерапии без комплексного применения с другими методами лечения подверглись лишь 12 (0,97%) больных. Куративный курс РТ назначен в 569 (46,1%) случаях и 225 больным проведен комплексный метод лечения, в том числе СХЛЛ было назначено 114 больным.

Таблица 10

Частота применяемых методов лечения в зависимости от “этажа” локализации ЗН

#### ВОВПТ

<i>Локализации по этажам/методы</i>	<i>Только РТ /Комбинированное</i>	<i>Только хирургия</i>	<i>Комплексное лечение</i>	<i>Только ХТ</i>
<i>“верхний”- 220</i>	<i>100/24 (45,45%/10,9%)</i>	<i>1 (0,45%)</i>	<i>90 (40,9%)</i>	<i>5 (2,27%)</i>
<i>“средний”- 245</i>	<i>155/29 (64,1%/11,8%)</i>	<i>3 (1,2%)</i>	<i>55 (22,4%)</i>	<i>3 (1,22%)</i>
<i>“нижний”- 770</i>	<i>314/162(40,8%/21%)</i>	<i>210(27,3%)</i>	<i>80 (10,4%)</i>	<i>4 (0,51%)</i>
<i>Всего 1235</i>	<i>569/215 (46,1%/17,4%)</i>	<i>214 (17,33%)</i>	<i>225 (18,1%)</i>	<i>12 (0,97%)</i>

\*-В числителе количество получивших только РТ, в знаменателе количество больных получивших комбинированное лечение.

\*\* - В группе “верхний” этаж рекрутированы больные с локализацией ЗН в носоглотке, полости носа и параназальных синусах. В группу “средний” этаж рекрутированы больные с локализацией опухоли в ротовой полости и ротоглотке. В группу “нижний” этаж вовлечены больные со ЗН гортани и гортаноглотки. Подробнее во второй главе.

Обращает на себя внимание недостаточная хирургическая активность при локализации опухоли в “верхнем” и “среднем” этажах. Отмечается также изменение соотношения частоты примененных методов лечения в зависимости от “этажа” локализации опухоли.

Показатели общей выживаемости больных со ЗН ВОПТ в зависимости от “этажности” локализации опухоли

<i>Показатели ОВ</i>	<i>“верхний” этаж</i>	<i>“средний” этаж</i>	<i>“нижний” этаж</i>
<i>Численность больных</i>	220	245	770
<i>Количество выживших</i>	110 (50%)	100 (40,82%)	420 (54,55%)
<i>Количество умерших</i>	110	145	350
<i>Средняя ожидаемая продолжительность жизни в месяцах</i>	57,0*	47,7*	65,8*
<i>Стандартная ошибка</i>	3,7	3,4	2,1
<i>Медиана жизни в месяцах</i>	30,7	19,1	55,2
<i>95% доверительный интервал</i>	49,7 – 64,3	40,9 – 54,4	61,7 – 69,8
<i>Лимитированное время наблюдения в месяцах</i>	117,7	117,8	121,7

\*- разность статистически достоверна

Отмечаются статистически значимые низкие показатели ОВ при опухолях, локализованных в “среднем” этаже.

Приведенные здесь и далее диагнозы по локализациям и стадиям заболевания соответствуют таковым в изученных историях болезней и при их обработке не изменены.

### 3.1 Результаты лечения больных с опухолями “верхнего этажа” воздухоносного тракта

Исследуемая группа состояла из 220 больных с локализацией опухоли в носоглотке (130), полости носа и параназальных синусах (90) медиана возраста которых равнялась 54,5 годам. Группа состояла из 163 (74,1%) мужчин, с медианой возраста 55 лет. Аналогичный

показатель у 57 (25,9%) женщин составлял 51 год. Соотношение мужчин к женщинам (м/ж) равнялось 2,85/1.

Таблица 12

Распределение по нодальному статусу больных со ЗН “верхнего этажа”

<b>Нодальный статус /метод лечения</b>	<b><i>N<sub>0</sub></i></b>	<b><i>N<sub>1</sub></i></b>	<b><i>N<sub>2</sub></i></b>	<b><i>N<sub>3</sub></i></b>	<b><i>N<sub>x</sub></i></b>
<i>Вся группа – 220</i>	70 (31,8%)	42 (19,1%)	53 (24,1%)	18 (8,2%)	37 (16,8%)
<i>РТ - 100</i>	40 (40%)	25 (25%)	15 (15%)	7 (7%)	13 (13%)
<i>Комбинированный – 24</i>	14 (58,3%)	1 (4,2%)	1 (4,2%)	2 (8,3%)	6 (25%)
<i>Комплексный – 47</i>	11 (23,4%)	8 (17%)	16 (34%)	4 (8,5%)	8 (17%)
<i>СХЛЛ - 43</i>	4 (9,3%)	6 (13,95%)	21 (48,8%)	5 (11,7%)	7 (16,3%)

Наименьшее количество больных с нодположительным статусом было в группе получивших комбинированное лечение – 16,64% (не считая *N<sub>x</sub>*), а в группе получивших РТ, таковых было соответственно 47%, т.е. почти в 3 раза больше. Аналогичные данные получены при определении величины Т.

Таблица 13

Частота распределения больных со ЗН “верхнего этажа” в зависимости от символа Т и метода лечения

<b>Величина Т/метод</b>	<b><i>T1</i></b>	<b><i>T2</i></b>	<b><i>T3</i></b>	<b><i>T4</i></b>	<b><i>T<sub>x</sub></i></b>
<i>Вся группа – 220</i>	8(3,6%)	41(18,6%)	95(43,2%)	73(33,2%)	3(1,4%)
<i>РТ – 100</i>	5(5%)	11(11%)	49(49%)	35(35%)	-
<i>Комбинированный – 24</i>	-	9(37,5%)	10(41,7%)	4(16,7%)	1 (4,1%)
<i>Комплексный – 47</i>	-	10(21,3%)	18(38,3%)	17(36,2%)	2(4,2%)
<i>СХЛЛ – 43</i>	3(7%)	8(18,6%)	17(39,5%)	15(34,9%)	-

\*-В *стадиях* *T<sub>0</sub>* и *T<sub>is</sub>* больных выявлено не было, поэтому в таблице эти колонки отсутствуют.

Из приведенных данных явствует, что из больных, получивших куративную РТ, у 84 (84%) зафиксирован местнораспространенный процесс, т.е. стадии Т3 и Т4. При

комбинированном лечении в аналогичных стадиях находились 58,4% больных. Данные вышеприведенных таблиц (по системе TNM) созвучны с данными распределения больных по клиническо-анатомической стадии заболевания.

Таблица 14

Распределение по стадиям заболевания больных со ЗН “верхнего” этажа в зависимости от метода лечения

<i>Стадии заболевания</i>	<i>Все методы - 220</i>	<i>РТ - 100</i>	<i>Комбинированный - 24</i>	<i>Комплексный - 47</i>	<i>СХЛЛ - 43</i>
<i>I</i>	3 (1,4%)	3 (3%)	-	-	-
<i>II</i>	16 (7,3%)	4 (4%)	8 (33,3%)	3 (6,4%)	-
<i>III</i>	113(51,3%)	53 (53%)	10 (41,7%)	23 (48,9%)	24 (55,8%)
<i>IV</i>	88 (40%)	40 (40%)	6 (25%)	21 (44,7%)	19 (44,2%)
<i>Медиана возраста</i>	<i>54,5 лет</i>	<i>63 года</i>	<i>57,5лет</i>	<i>49 лет</i>	<i>53 года</i>

\*-В таблице не приведены данные 5 больных получивших химиотерапию и больного получившего только хирургическое лечение

Как свидетельствуют данные трех таблиц, в наиболее благоприятной клинической ситуации находились больные, получившие комбинированное лечение, что отразилось и на показателях выживаемости. Обращает на себя внимание большая разница медиан возраста, у больных, получивших разные методы лечения, достигающая 14 лет.

Таблица 15

Показатели общей выживаемости больных с локализацией ЗН в “верхнем” этаже в зависимости от стадии заболевания

<b>Показатели ОВ/стадии заболевания</b>	<b>I</b>	<b>II</b>	<b>III</b>	<b>IV</b>
<i>Численность больных</i>	3	16	113	88
<i>Количество выживших</i>	3 (100%)	13(81,25%)	58 (51,3%)	36 (40,9%)
<i>Количество умерших</i>	-	3	55	52
<i>Средняя продолжительность жизни</i>	-	88,0	59,9	43,6
<i>Стандартная ошибка</i>	-	11,0	5,1	5,6
<i>Медиана жизни</i>	-	-	32,3	17,7
<i>95% доверительный интервал</i>	-	66,5 - 109,5	50,0 - 69,9	32,7 - 54,6
<i>Лимитированное время наблюдения</i>	67,0	109,7	111,7	114,2

Получены ожидаемые данные об обратной пропорциональности стадии заболевания и показателей ОВ.

### 3.2 Показатели выживаемости больных со ЗН носоглотки в зависимости от метода лечения

В данную подгруппу вошли 130 пациентов с локализацией опухоли в носоглотке. Женщин было 34 (26,2%) с медианой возраста равной 49,5 годам. Количество мужчин равнялось 96 (73,8%), а медиана возраста повысилась до 53 лет, такова же была медиана во всей подгруппе больных из 130 пациентов. Соотношение м/ж составило 2,8/1. Хирургическое лечение проведено у 12 (9,2%) больных, с последующей РТ у 11. Куративный курс РТ получили 52 (40,8%) больных. СХЛЛ получили в 31 (23,8%) случае. Еще 30 (23,1%) больных получили комплексное лечение. Пятерым больным (3,8%) назначили только химиотерапию.

Таблица 16

Распределения больных ЗН носоглотки по нодальному статусу, в зависимости от метода лечения

<b>Статус/метод лечения</b>	<b>No</b>	<b>N<sub>1</sub></b>	<b>N<sub>2</sub></b>	<b>N<sub>3</sub></b>	<b>Nx</b>
<i>Вся группа – 130</i>	22 (16,9%)	20 (15,4%)	51 (39,2%)	18(13,8%)	19(14,6%)
<i>РТ – 52</i>	13 (25%)	13 (25%)	15 (28,8%)	7 (13,5%)	4 (7,7%)
<i>Комбинированный – 11</i>	4 (36,4%)	-	1(9%)	2 (18,2%)	4 (36,4%)
<i>СХЛЛ – 31</i>	2 (6,45%)	2(6,45%)	19 (61,3%)	5 (16,1%)	3 (9,7%)
<i>Комплексный – 30</i>	2 (6,7%)	3 (10%)	16 (53,3%)	4 (13,3%)	5 (16,7%)
<i>Химиотерапия – 5</i>	-	2 (40%)	-	-	3 (60%)

\*-Еще 1 больной получил только хирургическое лечение

Данные таблицы свидетельствуют о более благоприятной, в клиническом аспекте, ситуации в подгруппе больных, получивших адъювантный курс РТ (комбинированное

лечение). Особенно неблагоприятная ситуация зафиксирована в подгруппах больных, получивших СХЛЛ и комплексное лечение.

Таблица 17

Распределение больных ЗН носоглотки в зависимости от величины символа T и метода лечения

<i>Статус/метод лечения</i>	<i>T<sub>1</sub></i>	<i>T<sub>2</sub></i>	<i>T<sub>3</sub></i>	<i>T<sub>4</sub></i>	<i>T<sub>x</sub></i>
<i>Вся группа - 130</i>	5(3,8%)	29(22,3%)	62(47,7%)	32(24,6%)	2(1,5%)
<i>РТ – 52</i>	2(3,8%)	6(11,5%)	29(55,8%)	15(28,8%)	-
<i>Комбинированный – 11</i>	-	6(54,5%)	4(36,4%)	-	1(9,1%)
<i>СХЛЛ – 31</i>	3(9,6%)	7(22,6%)	14(45,2%)	7(22,6%)	-
<i>Комплексный – 30</i>	-	7(23,3%)	14(46,6%)	8(26,7%)	1(3,3%)
<i>Химиотерапия - 5</i>	-	2(40%)	1(20%)	2(40%)	-

Данные настоящей, предыдущей и последующей таблиц созвучны и подтверждают пессимистический факт наличия у большинства больных местнораспространенного процесса, особенно в подгруппе больных, получивших только РТ.

Таблица 18

Распределение больных ЗН носоглотки по стадиям в зависимости от метода лечения

<i>Стадия/метод</i>	<i>I</i>	<i>II</i>	<i>III</i>	<i>IV</i>
<i>Вся группа – 130</i>	-	14 (10,8%)	69 (53,1%)	47(36,1%)
<i>РТ – 52</i>	-	3(5,8%)	29(55,7%)	20(38,5%)
<i>Комбинированный – 11</i>	-	5(45,4%)	4(36,4%)	2(18,2%)
<i>СХЛЛ – 31</i>	-	-	20(64,5%)	11(35,5%)
<i>Комплексный – 30</i>	-	3(10%)	15(50%)	12(40%)
<i>Химиотерапия – 5</i>	-	2(40%)	1(20%)	2(40%)

Таким образом, из 130 больных с ЗН носоглотки 116 (89,2%) находились в III и IV стадиях заболевания. В тех же стадиях находились более 94% больных, получивших

куративную РТ, что негативно отражается на показателях выживаемости. От 90 до 100% больных, получивших комплексное лечение и СХЛЛ, также находились в III и IV стадиях заболевания.

Таблица 19

Показатели общей выживаемости больных ЗН носоглотки в зависимости от метода лечения

<i>Показатели ОБ / метод</i>	<i>Вся группа</i>	<i>РТ</i>	<i>Комбинированный</i>	<i>СХЛЛ</i>	<i>Комплексный</i>
<i>Численность больных</i>	130	52	11	31	30
<i>Количество выживших</i>	65 (50%)	23(44,2%)	8 (72,3%)	24(77%)	8(26,7%)
<i>Количество умерших</i>	65	29	3	7	22
<i>Средняя продолжител. жизни</i>	57,9	55,8	83,7	62,4	42,9
<i>Стандартная ошибка</i>	4,8	6,9	12,3	10,6	7,4
<i>Медиана жизни</i>	31,2	31,2	-	-	22,9
<i>95% доверительный интервал</i>	48,5 – 67,2	42,2 – 69,4	59,6 – 107,8	41,7 – 83,1	28,4 – 57,4
<i>Лимитированный срок наблюдения</i>	117,7	114,2	109,2	98,8	106,3
<i>Медиана возраста в годах</i>	53	63	59	51	48,5

\*-при использовании пакета SPSS версии 11,5 медиана продолжительности жизни рассчитывается только при куммулятивной выживаемости ниже 50%

Несмотря на наглядную разницу практически всех показателей выживаемости по методам лечения, она статистически не значима. Обращают на себя внимание высокие показатели ОБ в подгруппе больных, получивших СХЛЛ, несмотря на то, что все они находились в III и IV стадиях болезни. Более короткий период наблюдения после СХЛЛ обусловлен его активным применением в отделении только после 2003 года.

Помимо расчета актуарильной выживаемости мы провели расчет выживаемости тех же подгрупп и по таблицам дожития. Ввиду аналогичности полученных данных с расчетами по Каплан-Майеру мы их не приводим. Для детализации полученных данных мы определили 1, 3, 5 летнюю выживаемость исследованных подгрупп. Выбор общепринятых отрезков

наблюдения обусловлен и тем, что после 5 лет наблюдения показатель смертности практически не меняется.

Таблица 20

Погодовая 5 летняя выживаемость больных ЗН носоглотки в зависимости от метода лечения

<b>Метод лечения/месяца</b>	<b>0 – 12 мес.</b>	<b>13 – 24 мес.</b>	<b>25 – 36 мес.</b>	<b>37 – 60 мес.</b>
<i>Вся группа – 130</i>	<i>107 (82,3%)</i>	<i>81 (62,3%)</i>	<i>72(55,4%)</i>	<i>68(52,3%)</i>
<i>РТ – 52</i>	<i>41(78,8%)</i>	<i>30(57,7%)</i>	<i>27(51,9%)</i>	<i>24(46,2%)</i>
<i>Комбинированный - 11</i>	<i>9(81,8%)</i>	<i>9(81,8%)</i>	<i>9(81,8%)</i>	<i>9(81,8%)</i>
<i>СХЛЛ – 31</i>	<i>-</i>	<i>26(83,9%)</i>	<i>24(77,4%)</i>	<i>24(77,4%)</i>
<i>Комплексный – 30</i>	<i>24(80%)</i>	<i>14(46,7%)</i>	<i>10(33,3%)</i>	<i>9(30%)</i>

За последующие 5 лет в подгруппе получивших РТ скончался только 1 больной. В подгруппе больных, получивших комбинированное лечение, получены аналогичные данные. Из получивших СХЛЛ в последующие годы потерь не было, а после комплексного лечения за указанный период скончался еще 1 больной. Таким образом абсолютное большинство летальных исходов регистрируются в течении первых 36-60 месяцев после окончания лечения, с резким уменьшением их количества в последующие годы.

С целью попытки интерпретации приведенного факта мы провели анализ выявления скорости и частоты возврата заболевания, т.к. больные ЗН ВОВПТ погибают обычно от рецидива. За наблюдаемый период времени возврат заболевания зарегистрирован у 25 (19,2%) из 130 пациентов со ЗН носоглотки.

Таблица 21

Время регистрации возврата заболевания и их количество в зависимости от проведенного метода лечения.

<b>Метод лечения/количество /месяца</b>	<b>0 – 12</b>	<b>13 – 24</b>	<b>25 – 36</b>	<b>37 – 60</b>
<i>Вся группа - 25 (19,2% )из 130</i>	<i>16 (64%)</i>	<i>3 (12%)</i>	<i>2 (8%)</i>	<i>3 (12%)</i>
<i>РТ - 9 (17,3%) из 52</i>	<i>7 (77,8%)</i>	<i>-</i>	<i>1 (11%)</i>	<i>1 (11%)</i>
<i>Комбинированное - 3(27,3%) из 11</i>	<i>-</i>	<i>-</i>	<i>1 (33,3%)</i>	<i>2 (66,6%)</i>
<i>СХЛЛ – 5 (16,1%) из 31</i>	<i>4 (80%)</i>	<i>1 (20%)</i>	<i>-</i>	<i>-</i>
<i>Комплексное – 8(26,7%) из 30</i>	<i>5 (62,5%)</i>	<i>2 (25%)</i>	<i>-</i>	<i>1 (12,5%)</i>

Из всех подгрупп только у одного больного, получившего комбинированное лечение, возврат заболевания зафиксирован после 60 месяцев наблюдения. В данной подгруппе в первые 24 месяца возврата заболевания не наблюдалось, хотя в первый же год летальный исход наблюдался в 2 случаях. Наименьшее количество возвратов заболевания зафиксировано в подгруппах больных после СХЛЛ и куративного курса РТ.

С целью определения влияния наличия рецидива на показатели выживаемости мы рассчитали показатели ОВ и безрецидивной выживаемости (БВ), а также параметры выживаемости в подгруппе больных только с рецидивом.

Таблица 22

Показатели общей выживаемости у больных ЗН носоглотки с и без возврата заболевания

<i>Параметры выживаемости</i>	<i>Показатели ОВ всей группы</i>	<i>Показатели БВ</i>	<i>Больные с рецидивом</i>
<i>Численность больных</i>	130	105	25
<i>Количество выживших</i>	65 (50%)	55 (52,3%)	10 (40%)
<i>Количество умерших</i>	65	50	15
<i>Средняя ожидаемая продолжительность жизни</i>	57,9	59,0	55,3
<i>Стандартная ошибка</i>	4,8	5,5	8,8
<i>Медиана жизни</i>	31,2	31,2	36,8
<i>95% доверительный интервал</i>	48,5 – 67,2	48,2 – 68,8	38 – 72
<i>Лимитированное время наблюдения</i>	117,7	117,7	111,7

Данные вышеприведенных двух таблиц позволяют констатировать статистически незначимую разницу в показателях ОВ и БВ исследуемых подгрупп, и практическое отсутствие случаев возврата заболевания после 60 месяцев наблюдения, чем можно объяснить незначительное количество смертельных исходов в эти сроки.

Нами определена сравнительная эффективность двух разных режимов облучения (стандартный и ЭФ) при куративной РТ. При незначительной разнице показателей ОВ в пользу ЭФ она была далека от статистической достоверности ввиду больших величин стандартной ошибки в обеих подгруппах.

Нами определено и влияние режимов фракционирования на степень регрессии опухоли.

Таблица 23

Влияние режима фракционирования на степень регрессии опухоли больных ЗН носоглотки

<i>Степень регрессии/фракционирование</i>	<i>0*</i>	<i>&lt;50%</i>	<i>&gt;50%</i>	<i>Полная резорбция</i>	<i>ОПР**</i>
<i>Стандартное – 10</i>	-	6 (60%)	4 (40%)	-	4 (40%)
<i>Эскалационное – 39</i>	-	8 (20,5%)	25 (64,1%)	6 (15,4%)	31 (79,5%)

\*-Под 0 степени регрессии подразумеваются больные у которых регресс опухоли был менее 25%, или без видимого эффекта, или больные у которых зарегистрировано прогрессирование заболевания.

\*\*-ОПР-общий показатель регрессии полученный в результате суммирования показателей полной и >50% резорбций. Еще 3 больных получили РТ в ином режиме фракционирования

Данные таблицы 23, по показателям полной и общей резорбции, свидетельствуют о неоспоримом преимуществе ЭФ. Почти трехкратное преимущество выявлено и в подгруппе больных с регрессией опухоли менее 50%.

Таблица 24

Показатели ОВ больных ЗН носоглотки в зависимости от степени резорбции

<b>Показатели ОВ/ степень резорбции</b>	<b>0</b>	<b>&lt;50%</b>	<b>&gt;50%</b>	<b>Полная резорбция</b>
<i>Численность больных</i>	-	16	29	7
<i>Количество выживших</i>	-	8(50%)	13(44,8%)	4 (57,1%)
<i>Количество умерших</i>	-	8	16	2
<i>Средняя продолжительность жизни</i>	-	57,9	54,2	64,4
<i>Стандартная ошибка</i>	-	13,4	9,3	11,2
<i>Медиана продолжительности жизни</i>	-	36,8	31,2	39,6
<i>95% доверительный интервал</i>		31,7 – 84,1	35,9 – 72,5	36,4 – 86,2
<i>Лимитированный срок наблюдения</i>		114,2	113,5	114,3

Из 52 больных, получивших курс РТ, 17 (32,7%) не удалось закончить лечение в запланированном объеме и графике, ввиду вынужденных перерывов длительностью более 10 процедурных дней у 14 больных. Трое пациентов самостоятельно прервали лечение, без медицинских показаний, при СОД 48 – 52 Гр.

Таблица 25

Показатели ОВ больных ЗН носоглотки в зависимости от отклонений от курса РТ

<b>Параметры выживаемости</b>	<b>Без отклонения</b>	<b>С отклонением</b>
<i>Численность больных</i>	35	17
<i>Количество выживших</i>	16 (45,7%)	7 (41,2%)
<i>Количество умерших</i>	19	10
<i>Ожидаемая продолжительность жизни</i>	59,8	29,7
<i>Стандартная ошибка</i>	8,5	4,6
<i>Медиана продолжительности жизни</i>	46,4	23,6
<i>95% доверительный интервал</i>	43,2 – 76,4	20,7 – 38,7
<i>Лимитированное время наблюдения</i>	114,2	52,9

Несмотря на почти двухкратное превышение показателей средней и медианы продолжительности жизни, а также 95% доверительного интервала в подгруппе больных, прошедших курс РТ без отклонения от запланированного графика, разность между показателями обеих подгрупп статистически была пограничной с достоверной. Данное преимущество наглядно видно и при сравнении лимитированного времени наблюдения.

Расчеты показателей ОВ производились в зависимости от разных факторов, в том числе, и от возраста.

Таблица 26

Показатели ОВ больных ЗН носоглотки, в зависимости от возрастного фактора

<i>Показатели ОВ/возраст</i>	<i>До 54 лет</i>	<i>54 и более лет</i>
<i>Численность больных</i>	69	61
<i>Количество выживших</i>	35 (50,7%)	30 (49,2%)
<i>Количество умерших</i>	34	31
<i>Средняя ожидаемая продолжительность жизни</i>	61,5	52,7
<i>Стандартная ошибка</i>	6,5	6,7
<i>Медиана продолжительности жизни</i>	31,2	31,2
<i>95% доверительный интервал</i>	48,7 – 74,2	39,5 – 65,8
<i>Лимитированный срок наблюдения</i>	117,7	113,9

Получены статистически незначимые, но граничащие с достоверностью данные о преимуществе показателей ОВ больных более молодого возраста. Аналогичный расчет проведен больным, получившим курс РТ, медиана жизни которых равнялась 62 годам.

Таблица 27

ОВ больных ЗН носоглотки, получивших только РТ, в зависимости от возрастного фактора

<i>Показатели ОВ/возраст</i>	<i>62 и менее лет</i>	<i>63 и более лет</i>
<i>Численность больных</i>	25	27
<i>Количество выживших</i>	13 (52%)	10 (37%)
<i>Количество умерших</i>	12	17
<i>Средняя ожидаемая продолжительность жизни</i>	66,1	46,2
<i>Стандартная ошибка</i>	10,2	9,0
<i>Медиана продолжительности жизни</i>	-	23,7
<i>95% доверительный интервал</i>	46,1 – 86,0	28,5 – 63,9
<i>Лимитированный срок наблюдения</i>	114,2	113,9

Несмотря на более наглядную разницу на 15% в количестве выживших молодых пациентов разность статистически незначима.

Были также определены показатели ОВ в зависимости от пола.

Таблица 28

Показатели ОВ в зависимости от пола у больных со ЗН носоглотки, получивших РТ

<i>Показатели ОВ/пол</i>	<i>Женский</i>	<i>Мужской</i>
<i>Численность больных</i>	<i>14</i>	<i>38</i>
<i>Количество выживших</i>	<i>12(85,7%)</i>	<i>11(29,95%)</i>
<i>Количество умерших</i>	<i>2</i>	<i>27</i>
<i>Средняя ожидаемая продолжительность жизни</i>	<i>103,5</i>	<i>37,4</i>
<i>Стандартная ошибка</i>	<i>7,3</i>	<i>7,0</i>
<i>Медиана продолжительности жизни</i>	<i>-</i>	<i>18,3</i>
<i>95% доверительный интервал</i>	<i>89,2 – 117,9</i>	<i>23,7 – 51,2</i>
<i>Лимитированный срок наблюдения в месяцах</i>	<i>117,9</i>	<i>114,2</i>

Выявлена выраженная тенденция к значительному улучшению параметров выживаемости представителей женского пола с разницей граничащей с достоверностью.

### 3.3 Показатели выживаемости больных ЗН полости носа и параназальных синусов.

В данную группу рекрутированы 90 больных. У 50 из них опухоль была локализована в полости носа и у 40 в параназальных синусах. При ретроспективном анализе историй болезней, где часто отсутствуют данные современных объективных методов исследований, корректное определение локализации первичной опухоли и границ ее распространения особенно затруднительно. Главная причина этого – тесная взаимосвязь анатомических структур, особенно, при местнораспространенных процессах с переходом опухоли на соседние структуры, когда нивелируются анатомические ориентиры разграничивающие структуры ВОВПТ. Исходя из изложенного и ввиду малочисленности подгрупп, тем более при их дальнейшей разбивке с локализацией ЗН в полости носа и параназальных синусах, а также по стадиям, методам лечения, режимам фракционирования, частоте рецидивов и т.д., проведение статистических процедур становилось не корректным. Появлялись подгруппы с количеством пациентов численностью менее 4 больных. Поэтому мы их объединили в одну подгруппу, состоящую из 90 пациентов с локализацией ЗН в полости носа и параназальных

синусов. Медиана возраста в подгруппе составляла 58 лет. Мужчин было 67, женщин – 23, с соотношением м/ж 2,9/1, с медианой возраста соответственно 56 и 60 лет. Из них куративный курс РТ получили 48 (53,3%) больных, с медианой возраста равной 61,5 годам. СХЛЛ получили 12 (13,3%) пациентов с медианой возраста 56 лет, комбинированное – 13 (14,4%) с медианой возраста – 55 лет, комплексное лечение получили 17 (18,9%) больных, медиана возраста которых равнялась 50 годам.

Таблица 29

Распределение больных со ЗН полости носа и параназальных синусов в зависимости от метода лечения и нодального статуса.

<b>Нодальный статус/метод</b>	<b>No</b>	<b>N1</b>	<b>N2</b>	<b>N3</b>	<b>Nx</b>
<i>Вся группа - 90</i>	48 (53,3%)	22 (24,4%)	2 (2,2%)	-	18 (20%)
<i>РТ - 48</i>	27 (56,25%)	12 (25%)	-	-	9 (18,7%)
<i>Комбинированный - 13</i>	10 (76,9%)	1 (7,7%)	-	-	2 (15,4%)
<i>СХЛЛ - 12</i>	2 (16,7%)	4 (33,3%)	2 (16,7%)	-	4 (30%)
<i>Комплексный - 17</i>	9 (52,9%)	5 (29,4%)	-	-	3 (17,6%)

Если в подгруппе больных с локализацией ЗН носоглотки с нулевым нодальным статусом было всего 17%, то в исследуемой подгруппе их численность повысилась до 53%.

Таблица 30

Распределение больных со ЗН полости носа и параназальных синусов в зависимости от символа Т и метода лечения.

<b>Величина Т*/лечение</b>	<b>T1</b>	<b>T2</b>	<b>T3</b>	<b>T4</b>	<b>Tx</b>
<i>Вся группа - 90</i>	3 (3,3%)	12 (13,3%)	33 (36,7%)	41(45,5%)	1(1,1%)
<i>РТ - 48</i>	3 (6,25)	5 (10,4%)	20 (41,7%)	20 (41,7%)	-
<i>Комбинированный - 13</i>	-	3 (23,1%)	6 (46,1%)	4 (30,8%)	-
<i>СХЛЛ - 12</i>	-	1 (8,3%)	3 (25%)	8 (66,7%)	-
<i>Комплексный - 17</i>	-	3 (17,6%)	4 (23,5%)	9 (52,9%)	1(5,9%)

\*-ввиду отсутствия больных с символом T0 и Tis, в таблице эти колонки отсутствуют.

Как видно из приведенных данных, величина символа Т у более 82% больных соответствовала стадии T3 и T4.

Таблица 31

Распределение больных со ЗН полости носа и параназальных синусов в зависимости от клиническо-анатомической стадии заболевания и метода лечения

<i>Стадии/лечение</i>	<i>I</i>	<i>II</i>	<i>III</i>	<i>IV</i>
<i>Вся группа - 90</i>	<i>3 (3,3%)</i>	<i>12 (13,3%)</i>	<i>34 (37,8%)</i>	<i>41 (45,5%)</i>
<i>РТ - 48</i>	<i>3 (6,2%)</i>	<i>5 (10,4%)</i>	<i>20 (41,7%)</i>	<i>20 (41,7%)</i>
<i>Комбинированный - 13</i>	<i>-</i>	<i>3 (23,1%)</i>	<i>4 (30,8%)</i>	<i>6 (46,1%)</i>
<i>СХЛЛ - 12</i>	<i>-</i>	<i>1(8,3%)</i>	<i>3 (25%)</i>	<i>8 (66,7%)</i>
<i>Комплексный - 17</i>	<i>-</i>	<i>3 (17,6%)</i>	<i>5 (29,4%)</i>	<i>9 (52,9%)</i>

Данные вышеприведенных трех таблиц однозначно свидетельствуют о высокой частоте местнораспространенного процесса (свыше 80%) у больных со ЗН полости носа и параназальных синусов.

Таблица 32

Показатели ОВ в зависимости от метода лечения у больных со ЗН полости носа и параназальных синусов

<i>Показатели ОВ/лечение</i>	<i>РТ</i>	<i>Комбинированный</i>	<i>СХЛЛ</i>	<i>Комплексное</i>
<i>Численность больных</i>	<i>48</i>	<i>13</i>	<i>12</i>	<i>17</i>
<i>Количество выживших</i>	<i>24(50%)</i>	<i>8(61,5%)</i>	<i>8(66,7%)</i>	<i>5 (29,4%)</i>
<i>Количество умерших</i>	<i>24</i>	<i>5</i>	<i>4</i>	<i>12</i>
<i>Средняя ожидаемая продолжительн. жизни</i>	<i>54,8</i>	<i>64,7</i>	<i>19,3</i>	<i>29,8</i>
<i>Стандартная ошибка</i>	<i>6,8</i>	<i>12,6</i>	<i>3,5</i>	<i>8,0</i>
<i>Медиана жизни</i>	<i>32,3</i>	<i>-</i>	<i>-</i>	<i>17,7</i>
<i>95% доверительный интервал</i>	<i>41,5 -68,1</i>	<i>40,1 – 89,4</i>	<i>12,5 – 26,2</i>	<i>14,1 – 45,6</i>
<i>Лимитированный срок наблюдения</i>	<i>103,3</i>	<i>100,7</i>	<i>48,6</i>	<i>94,5</i>
<i>Медиана возраста</i>	<i>61,5</i>	<i>55</i>	<i>56</i>	<i>50</i>

Ввиду позднего старта применения СХЛЛ, лимитированный срок наблюдения данной подгруппы больных самый короткий.

Погодовая 5 летняя выживаемость больных ЗН полости носа и параназальных синусов в зависимости от метода лечения

<i>Месяцы/методы</i>	<i>0 – 12</i>	<i>13 – 24</i>	<i>25 – 36</i>	<i>37 – 60</i>
<i>Вся группа – 90</i>	<i>66 (73,3%)</i>	<i>54 (60%)</i>	<i>45 (50%)</i>	<i>45(50%)</i>
<i>РТ – 48</i>	<i>36 (75%)</i>	<i>30 (62,5%)</i>	<i>24(50%)</i>	<i>24(50%)</i>
<i>Комбинированный - 13</i>	<i>10 (76,9%)</i>	<i>8 (61,5%)</i>	<i>8(61,5%)</i>	<i>8(61,5%)</i>
<i>СХЛЛ – 12</i>	<i>8 (66,7%)</i>	<i>8(66,7%)</i>	<i>8(66,7%)</i>	<i>8(66,7%)</i>
<i>Комплексный – 17</i>	<i>12 (70,6%)</i>	<i>8 (47%)</i>	<i>5 (29,4%)</i>	<i>5(29,4%)</i>

Практически, после 36 месяцев наблюдения потерь больных не наблюдалось, а в подгруппе больных получивших СХЛЛ, смерть больных зарегистрирована только в течении первого года после окончания лечения.

Вызывает практический интерес вопрос частоты и срока возникновения рецидивов в зависимости от проведенного метода лечения. Из 90 больных данной подгруппы возврат заболевания за период наблюдения зарегистрирован в 11 (12,2%) случаев с отличием по времени регистрации и метода лечения.

Таблица 34

Частота и срок возникновения рецидива у больных ЗН полости носа и параназальных синусов в зависимости от метода лечения

<i>Время/частота</i>	<i>0 – 12</i>	<i>13 – 24</i>	<i>25 – 36</i>	<i>37 – 60</i>
<i>Вся группа – 11(12,2%) из 90</i>	<i>5 (45,4%)</i>	<i>3 (27,8%)</i>	-	<i>3 (27,8%)</i>
<i>РТ – 7(14,6%) из 48</i>	<i>2 (28,6%)</i>	<i>2 (28,6%)</i>	-	<i>3 (42,5%)</i>
<i>Комбинированный -2 (15,4%) из 13</i>	<i>1 (50%)</i>	<i>1 (50%)</i>		-
<i>СХЛЛ – 1(8.3%)из 12</i>	<i>1 (100%)</i>	-	-	-
<i>Комплексный – 1 (5,9%) из 17</i>	<i>1 (100%)</i>	-	-	-

В исследуемой подгруппе наименьшее количество возврата заболевания отмечается у больных, получивших в том или ином сочетании химиотерапию. Данные по определению показателей ОВ и БВ приведены в следующей таблице.

Показатели ОВ и БВ у больных ЗН полости носа и параназальных синусов

<b>Параметры выживаемости</b>	<b>ОВ</b>	<b>С рецидивом</b>	<b>БВ</b>
<i>Численность больных</i>	90	11	79
<i>Количество выживших</i>	45(50%)	4 (36,4%)	41(51,9%)
<i>Количество умерших</i>	45	7	38
<i>Средняя продолжительность жизни</i>	51,0	43,1	52,7
<i>Стандартная ошибка</i>	5,1	9,7	5,6
<i>Медиана продолжительности жизни</i>	28,3	27,6	31,6
<i>95% доверительный интервал</i>	40,9 – 61,1	24,0 – 62,1	41,7 – 63,6
<i>Лимитированный срок наблюдения</i>	103,3	88,2	103,3

Несмотря на выраженную тенденцию улучшения показателей выживаемости в подгруппе больных без рецидива, разность между показателями трех подгрупп статистически незначима.

Нами рассчитаны показатели выживаемости в зависимости от многих факторов, в том числе, и от режима фракционирования дозы (стандартного и эскалационного).

Таблица 36

Показатели ОВ в зависимости от режима фракционирования у больных ЗН полости носа и параназальных синусов.

<b>Параметры выживаемости</b>	<b>Стандартный</b>	<b>Эскалационный</b>
<i>Численность больных</i>	18	30
<i>Количество выживших</i>	6(33,3%)	18 (60,0%)
<i>Количество умерших</i>	12	12
<i>Средняя ожидаемая продолжительность жизни</i>	36,3	64,0
<i>Стандартная ошибка</i>	8,4	8,5
<i>Медиана продолжительности жизни</i>	19,7	-
<i>95% доверительный интервал</i>	19,8 – 52,8	47,2 – 80,7
<i>Лимитированный срок наблюдения</i>	87,6	103,3

Отмечается выраженная тенденция к улучшению по всем параметрам, характеризующим выживаемость, при куративной РТ в эскалационном режиме фракционирования.

В динамике курса РТ, в результате возникновения лучевых повреждений разных степеней тяжести, часть больных закончила лечебный курс с отклонением от запланированного графика. Таких больных зарегистрировано 28 (58,3%), в том числе у 21 больного они возникли после РТ в эскалационном режиме фракционирования. Несмотря на лучевые повреждения, в основном, 0 и I степеней токсичности, 35 из 48 больных закончили курс без отклонения от графика, у 9 был сделан вынужденный перерыв длительностью более 10 процедурных дней, в 3 случаях из-за лучевых повреждений СОД не удалось довести до 60 и выше Гр. В одном случае, не по медицинским показаниям, курс РТ был прерван после 44 Гр.

Таблица 37

Показатели ОВ больных ЗН полости носа и параназальных синусов в зависимости от отклонения от запланированного лечебного графика РТ

<b>Параметры выживаемости</b>	<b>Без отклонения</b>	<b>С отклонением</b>
<i>Численность больных</i>	35	13
<i>Количество выживших</i>	21(60,0%)	3 (23,1%)
<i>Количество умерших</i>	14	10
<i>Средняя ожидаемая продолжительность жизни</i>	63,8	29,1
<i>Стандартная ошибка</i>	7,9	9,3
<i>Медиана продолжительности жизни в месяцах</i>	-	14,2
<i>95% доверительный интервал</i>	48,3 – 79,2	11,0 – 25,7
<i>Лимитированное время наблюдения</i>	103,3	88,2

Получены ожидаемые и наглядные данные об улучшении показателей ОВ в подгруппе больных, получивших курс РТ без отклонения от запланированного графика лечения. Несмотря на неоспоримое, более чем в два раза, превосходство параметров выживаемости в первой подгруппе больных, разность статистически была незначимой.

Проведен также расчет показателей выживаемости в зависимости от степени регрессии опухоли и режима фракционирования.

Таблица 38

Степень регрессии опухоли и режим фракционирования РТ больных со ЗН полости носа и параназальных синусов

<b>Регресс/режим</b>	<b>0</b>	<b>&lt;50%</b>	<b>&gt;50%</b>	<b>Полная резорбция</b>	<b>ОПР</b>
<i>СФ – 18</i>	2 (11,1%)	6 (33,3%)	8 (44,4%)	2 (11,1%)	10(55,5%)
<i>ЭФ – 30</i>	-	9 (30%)	18 (60%)	3 (10%)	21 (70%)

Приведенные данные еще раз подтверждают преимущество ЭФ перед СФ.

Показатели ОВ в зависимости от степени регрессии опухоли после курса РТ.

<i>Параметры выживаемости</i>	<i>Регрессия 0</i>	<i>Регрессия &lt;50%</i>	<i>Регрессия &gt;50%</i>	<i>Полная регрессия</i>
<i>Численность больных</i>	2	15	26	5
<i>Количество выживших</i>	-	6 (40,0%)	15 (57,7%)	3 (60,0%)
<i>Количество умерших</i>	2	9	11	2
<i>Средняя ожидаемая продолжительность жизни</i>	-	34,8	63,1	48,8
<i>Стандартная ошибка</i>	-	8,5	9,1	12,4
<i>Медиана жизни</i>	-	12,3	-	-
<i>95% доверительный интервал</i>	-	7,5 – 55,7	45,4 – 80,9	20,8 – 70,0
<i>Лимитированный срок наблюдения</i>	9,5	77,8	103,3	69,0

Получены ожидаемые результаты улучшения показателей ОВ по мере увеличения степени регрессии. Уменьшение лимитированного времени наблюдения после полной резорбции ЗН связано с тем, что такого результата мы смогли добиться в последние 5 – 6 лет перед окончанием срока наблюдения, т.е. с коротким периодом наблюдения, что отразилось и на показателе средней ожидаемой продолжительности жизни, несмотря на лучший показатель количества выживших. Расчет выживаемости по методу Каплан – Майера дает возможность статистической обработки и на малом числе наблюдений. Однако, статистические процедуры желательно проводить на большем числе наблюдений.

Определены показатели ОВ в зависимости от возраста. Ввиду того, что медиана возраста больных со ЗН полости носа и параназальных синусов равна 58 годам, больные были разделены на дополнительные 2 подгруппы больных: 58 и менее лет, 59 и более лет.

Таблица 40

Показатели ОВ больных ЗН полости носа и параназальных синусов  
в зависимости от возраста

<b>Параметры выживаемости</b>	<b>58 и менее лет</b>	<b>59 и более лет</b>
<i>Численность больных</i>	47	43
<i>Количество выживших</i>	26(55,3%)	19(44,2%)
<i>Количество умерших</i>	21	24
<i>Средняя ожидаемая продолжительность жизни</i>	55,0	45,4
<i>Стандартная ошибка</i>	6,9	7,3
<i>Медиана продолжительности жизни</i>	32,9	21,3
<i>95% доверительный интервал</i>	41,5 – 68,5	31,0 – 59,8
<i>Лимитированный срок наблюдения</i>	100,7	103,3

Полученные данные свидетельствуют о более высоких результатах у лиц более молодого возраста как и при большинстве случаев исследованных локализациях опухолей. Аналогичная статистическая процедура проведена и для больных ЗН полости носа и параназальных синусов, получивших РТ, медиана возраста которых возросла до 61,5 лет.

Таблица 41

Показатели ОВ и возраст больных ЗН полости носа и параназальных синусов,  
получивших РТ

<b>Параметры выживаемости</b>	<b>62 и менее лет</b>	<b>63 и более лет</b>
<i>Численность больных</i>	24	24
<i>Количество выживших</i>	15 (62,5%)	9 (37,5%)
<i>Количество умерших</i>	9	15
<i>Средняя ожидаемая продолжительность жизни</i>	65,7	41,7
<i>Стандартная ошибка</i>	8,7	9,3
<i>Медиана продолжительности жизни</i>	-	21,3
<i>95% доверительный интервал</i>	48,6 – 82,8	23,6 – 59,9
<i>Лимитированный срок наблюдения</i>	99,6	103,3

В подгруппе больных, получивших куративную РТ, разность в параметрах выживаемости в зависимости от возраста более наглядна, чем у всей подгруппы, но без статистической значимости.

Таблица 42

Показатели ОВ больных ЗН полости носа и параназальных синусов в зависимости от пола

<b>Параметры выживаемости</b>	<b>Женский</b>	<b>Мужской</b>
<i>Численность больных</i>	23	67
<i>Количество выживших</i>	10 (43,5%)	35(52,2%)
<i>Количество умерших</i>	13	32
<i>Средняя ожидаемая продолжительность жизни</i>	47,1	51,2
<i>Стандартная ошибка</i>	9,7	5,9
<i>Медиана продолжительности жизни</i>	21,3	30,7
<i>95% доверительный интервал</i>	28,0 – 66,2	39,6 – 62,7
<i>Лимитированный срок наблюдения</i>	103,3	100,7
<i>Медиана возраста</i>	60,0	56,0

В отличие от подгруппы больных со ЗН носоглотки, в исследуемой подгруппе показатели ОВ выше у мужчин. Необходимо отметить, что это единственная из исследованных нами локализаций с преимуществом показателей ОВ у мужчин. Однотипный расчет произведен и в подгруппе больных, получивших РТ.

Таблица 43

Показатели ОВ больных ЗН полости носа и параназальных синусов  
после курса РТ в зависимости от пола

<b>Параметры выживаемости</b>	<b>Женщины</b>	<b>Мужчины</b>	<b>Все РТ</b>
<i>Численность больных</i>	14	34	48
<i>Количество выживших</i>	6 (42,9%)	18 (52,9%)	24 (50%)
<i>Количество умерших</i>	8	16	24
<i>Средняя ожидаемая продолжительность жизни</i>	48,8	55,5	54,8
<i>Стандартная ошибка</i>	12,2	7,8	6,8
<i>Медиана продолжительности жизни</i>	27,6	33,8	32,3
<i>95% доверительный интервал</i>	25,0 - 72,7	40,2 – 70,8	41,5 – 68,1
<i>Лимитированный срок наблюдения</i>	103,3	99,6	103,3
<i>Медиана возраста</i>	67,5	60	63

Несмотря на самую высокую среди всех подгрупп медиану возраста больных, получивших РТ – 61,5 лет, внутри самой подгруппы выявлена существенная разница медианы возраста среди женщин и мужчин. Соответственно она равнялась 67,5 и 60 годам, что может быть одним из факторов более лучших результатов у мужчин.

В подгруппе с опухолями “верхнего” этажа в 5 (2,3%) случаях больные в прошлом лечились по поводу ЗН разных локализаций: 2 случая рака легкого, 1 больной страдал саркомой Юинга, зафиксировано по одному случаю рака толстого кишечника и базалиомы. Все случаи подтверждены медицинской документацией. В основной популяции нашей республики злокачественными новообразованиями страдают около 0,26%.

Кратко резюмируя полученные данные у больных ЗН “верхнего” этажа ВОВПТ отметим лишь некоторые. Несмотря на отсутствие статистически значимой разницы более оптимистичные показатели выживаемости получены в подгруппах больных, получивших комбинированный метод лечения и СХЛЛ, что подтверждает известный постулат о необходимости мультимодального лечения в онкологии. Наименьшее частота возврата заболевания выявлена после СХЛЛ. Не имея преимуществ (по показателям выживаемости) над СФ, ЭФ имеет наглядное, но статистически незначимое превосходство при определении степени регрессии. Показано влияние возрастного, гендерного и других факторов на ОВ во всей подгруппе и отдельно по локализациям, так и по методам лечения. Из исследованных 6 локализаций только при ЗН полости носа показатели выживаемости у мужчин превосходили показатели ОВ женщин.

## ГЛАВА IV

### Результаты лечения больных ЗН “среднего” этажа ВОВПТ

В эту группу были рекрутированы 245 первично выявленных больных с раком слизистой полости рта, языка, небных миндалин, ротоглотки. Среди этих больных куративная РТ была проведена 155 (63,3%) пациентам, СХЛЛ проведено 24 (9,8%) больным, комбинированное лечение – 29 (11,8%), комплексное – 31 (12,6%). Только хирургическое лечение получили 3 больных и еще 3 получили только ХТ. Медиана возраста всех больных равнялась 60 годам. Мужчин было 192, женщин – 53, с медианой возраста соответственно равной 60,5 и 60 годам. Соотношение м/ж составляло 3,6/1.

Ниже приведено распределение больных по нодальному статусу.

Таблица 44

Нодальный статус больных ЗН “среднего” этажа, в зависимости от метода лечения

<i><b>Нодальный статус</b></i>	<i><b>N<sub>0</sub></b></i>	<i><b>N<sub>1</sub></b></i>	<i><b>N<sub>2</sub></b></i>	<i><b>N<sub>3</sub></b></i>	<i><b>N<sub>x</sub></b></i>
<i>Вся группа – 245</i>	84 (34,3%)	71 (29%)	56 (22,85%)	5 (2,04%)	21 (8,6%)
<i>РТ – 155</i>	54 (34,8%)	52 (33,5%)	31 (20,7%)	3 (1,9%)	15(9,7%)
<i>Комбинированный -29</i>	20 (69%)	4 (10%)	3 (13,8%)	1 (3,4%)	1 (3,4%)
<i>Комплексный – 31</i>	7 (12,7%)	22 (40%)	20 (36,4%)	1 (1,8%)	5 (9,1%)
<i>СХЛЛ - 24</i>	3 (12,5%)	8 (33,3%)	10 (41,7%)	1 (4,2%)	2(8,3%)

Наибольшее количество больных с нодотрицательным статусом было в подгруппе получивших комбинированное лечение – 69%, которое превышало, по данному показателю, другие подгруппы от 2 до 5 и более раз.

Таблица 45

Распределение больных со ЗН “среднего” этажа ВОВПТ в зависимости от размера опухоли

<i><b>T*/метод</b></i>	<i><b>T1</b></i>	<i><b>T2</b></i>	<i><b>T3</b></i>	<i><b>T4</b></i>	<i><b>T<sub>x</sub></b></i>
<i>Вся группа – 245</i>	14 (5,7%)	80 (32,6%)	123(50,2%)	27(11%)	1(0,4%)
<i>РТ – 155</i>	5 (3,2%)	51(32,9%)	82(52,9%)	17(10,9%)	-
<i>Комбинированный - 29</i>	7(24,1%)	14 (48,3%)	7 (24,1%)	1 (3,5%)	-
<i>Комплексный – 31</i>	-	8 (25,8%)	18 (58,1%)	4 (12,9%)	1 (3,3%)
<i>СХЛЛ - 24</i>	-	4 (16,7%)	15 (62,5%)	5 (20,8%)	-

\*Ввиду отсутствия больных со статусом T<sub>0</sub> и T<sub>is</sub> данные колонки в таблице отсутствуют.

Если больных в подгруппе получивших комбинированное лечение с статусом Т3 и Т4 было около 28%, то в остальных подгруппах их число достигало 83%.

Таблица 46

Распределение по стадиям заболевания больных со ЗН “среднего” этажа ВОВПТ, в зависимости от метода лечения.

<i>Стадии заболевания</i>	<i>Вся группа - 245 больных</i>	<i>РТ-155 больных</i>	<i>Комбинирован. -29 больных</i>	<i>Комплексное 31 больных</i>	<i>СХЛЛ - 24 больных</i>
<i>I*</i>	<i>13 (5,3%)</i>	<i>4 (2,6%)</i>	<i>7 (24,1%)</i>	<i>-</i>	<i>-</i>
<i>II</i>	<i>37 (15,1%)</i>	<i>23 (14,8%)</i>	<i>11 (37,9%)</i>	<i>2 (8,45%)</i>	<i>-</i>
<i>III</i>	<i>116 (47,3%)</i>	<i>81 (52,2%)</i>	<i>7 (24,1%)</i>	<i>15 (48,4%)</i>	<i>13 (54,2%)</i>
<i>IV</i>	<i>79 (32,2%)</i>	<i>47 (30,3%)</i>	<i>4 (13,8%)</i>	<i>14 (45,2%)</i>	<i>11(45,8%)</i>
<i>Медиана возраста</i>	<i>60</i>	<i>64</i>	<i>57</i>	<i>58</i>	<i>58,5</i>

\*Двое больных в I и в II стадиях получили только хирургическое лечение. Еще 3 больных получили только ХТ.

Данные трех таблиц (N 44, 45, 46) подчеркивают клинически более благоприятную ситуацию, в которой находились больные перед комбинированным лечением, что проявляется и в показателях ОВ этих больных.

Ввиду наличия нескольких анатомических локализаций опухоли в “среднем” этаже (слизистая полости рта, десен, разных отделов языка, небных миндалин, ротоглотки ...), при обработке их данных необходимо дальнейшее их разделение по стадиям, методу лечения, режиму облучения, возрасту и т.д., в связи с чем создаются подгруппы с незначительным количеством наблюдений (от 2 до 7), что влияет на корректность проведения статистических процедур. Поэтому, все локализации, входящие в “средний” этаж ВОВПТ, нами были разбиты на две большие подгруппы – опухоли ротовой полости и опухоли ротоглотки. Ниже приводятся сборные показатели ОВ больных раком «среднего этажа» ВОВПТ.

Показатели ОВ больных со ЗН “среднего” этажа в зависимости от метода лечения

<i><b>ОВ / метод</b></i>	<i><b>РТ</b></i>	<i><b>Комбинированный</b></i>	<i><b>Комплексный</b></i>	<i><b>СХЛЛ</b></i>
<i>Численность больных</i>	155	29	31	24
<i>Количество выживших</i>	58 (37,4%)	20 (69%)	5(16,1%)	13 (54,2%)
<i>Количество умерших</i>	97	9	26	11
<i>Средняя ожидаемая продолжительность жизни</i>	46,1*	76,5	21,4*	35,7
<i>Стандартная ошибка</i>	4,2	9,5	3,7	7,0
<i>Медиана жизни</i>	15,3	-	14,2	23,1
<i>95% доверительный интервал</i>	37,8 - 54,3	57,8 - 95,1	14,2 - 28,6	22,1 - 49,4
<i>Лимитированное время наблюдения</i>	117,8	113,7	68,9	71,6

\*-разность статистически достоверна. В графе РТ приведены данные больных получивших только РТ. 3 больных получили только хирургическое лечение. В группу получивших комбинированное лечение рекрутированы больные с пред- и послеоперационным курсом РТ.

#### 4.1. Показатели выживаемости больных ЗН ротовой полости в зависимости от метода лечения.

Данную подгруппу составили 113 больных, медиана возраста которых равнялась 59 годам. Мужчин было 91, женщин – 22, с медианой возраста соответственно 59 и 60 лет. Соотношение мужчин к женщинам равнялась 4,1/1. Из 113 пациентов куративный курс РТ был проведен в 70 (61,9%) случаях, в 8 (7,1%) случаях проведено СХЛЛ, комбинированное лечение получили 18 (15,9%) больных. Комплексное лечение было назначено 14 (12,4%) больным. Двум больным проводилась только ХТ и одному проведено хирургическое лечение. Данные о распределении больных в зависимости от нодального статуса и метода лечения приведены в следующей таблице.

Таблица 48

Распределение больных ЗН ротовой полости по нодальному статусу и методу лечения.

<i>N статус/лечение</i>	<i>No</i>	<i>N1</i>	<i>N2</i>	<i>N3</i>	<i>Nx</i>
<i>Вся группа – 113</i>	<i>51 (45,1%)</i>	<i>31 (27,4%)</i>	<i>17 (15%)</i>	<i>-</i>	<i>14 (12,4%)</i>
<i>РТ – 70</i>	<i>31(44,3%)</i>	<i>21 (30%)</i>	<i>8 (11,4%)</i>	<i>-</i>	<i>10 (14,3%)</i>
<i>Комбинированный – 18</i>	<i>16 (88,9%)</i>	<i>2 (11,1%)</i>	<i>-</i>	<i>-</i>	<i>-</i>
<i>Комплексный – 14</i>	<i>2 (14,3%)</i>	<i>6 (42,9%)</i>	<i>3 (21,4%)</i>	<i>-</i>	<i>3 (21,4%)</i>
<i>СХЛЛ - 8</i>	<i>1 (12,5%)</i>	<i>3 (37,5%)</i>	<i>3 (37,5%)</i>	<i>-</i>	<i>1 (12,5%)</i>

Как и в предыдущих исследованных подгруппах, наибольшее количество больных в нодотрицательном статусе составили те, кто получил комбинированное лечение.

Таблица 49

Распределение больных ЗН ротовой полости по Т статусу и методу лечения.

<i>T/методы</i>	<i>T1</i>	<i>T2</i>	<i>T3</i>	<i>T4</i>	<i>Tx</i>
<i>Вся группа – 113</i>	<i>11 (9,7%)</i>	<i>50 (44,2%)</i>	<i>38 (33,6%)</i>	<i>13 (11,5%)</i>	<i>1 (0,9%)</i>
<i>РТ – 70</i>	<i>3 (4,3%)</i>	<i>32 (45,7%)</i>	<i>25 (35,7%)</i>	<i>10 (14,3%)</i>	<i>-</i>
<i>Комбинированный – 18</i>	<i>7 (38,9%)</i>	<i>9 (50%)</i>	<i>2 (11,1%)</i>	<i>-</i>	<i>-</i>
<i>Комплексный – 14</i>	<i>-</i>	<i>6 (42,8%)</i>	<i>5 (35,7%)</i>	<i>2 (14,3%)</i>	<i>1 (7,2%)</i>
<i>СХЛЛ – 8</i>	<i>-</i>	<i>2 (25%)</i>	<i>5 (62,5%)</i>	<i>1 (12,5%)</i>	<i>-</i>

В подгруппе больных, получивших куративную РТ и СХЛЛ, в Т3 и Т4 стадиях было от 50 до 75% пациентов, в то время, как это количество уменьшилось до 11% в подгруппе больных, где им проводилась операция с последующей РТ.

Таблица 50

Распределение больных ЗН ротовой полости по стадии заболевания и методу лечения.

<i>Стадия/метод</i>	<i>I</i>	<i>II</i>	<i>III</i>	<i>IV</i>
<i>Вся группа – 113</i>	<i>10 (8,8%)</i>	<i>45 (39,8%)</i>	<i>31 (27,4%)</i>	<i>27 (23,9%)</i>
<i>РТ – 70</i>	<i>2 (2,8%)</i>	<i>31 (44,3%)</i>	<i>22 (31,4%)</i>	<i>15 (21,4%)</i>
<i>Комбинированный – 18</i>	<i>7 (38,9%)</i>	<i>8 (44,4%)</i>	<i>1 (5,5%)</i>	<i>2 (11,1%)</i>
<i>Комплексный – 14</i>	<i>-</i>	<i>4 (28,6%)</i>	<i>5 (35,7%)</i>	<i>5 (35,7%)</i>
<i>СХЛЛ – 8</i>	<i>-</i>	<i>2 (25%)</i>	<i>3 (37,5%)</i>	<i>3 (37,5%)</i>

Обращает на себя внимание факт превышения количества больных в 3 – 5 раза с местнораспространенным процессом в подгруппах, получивших РТ, комплексное и СХЛЛ по сравнению с подгруппой больных, которые получили комбинированное лечение.

Таблица 51

Показатели ОВ больных ЗН ротовой полости в зависимости от метода лечения

<b>Параметры выживаемости</b>	<b>РТ</b>	<b>Комбинир.</b>	<b>Комплексное</b>	<b>СХЛЛ</b>
Численность больных	70	18	14	8
Количество выживших	19 (27,1%)	13 (72,2%)	1 (7,1%)	4 (50%)
Количество умерших	51	5	13	4
Средняя ожидаемая продолжительность жизни	28,7*	75,7	15,3*	33,3
Стандартная ошибка	4,4	10,1	2,4	10,3
Медиана жизни	11,2	-	13,2	23,1
95% доверительный интервал	20,0 – 37,3	55,8 – 95,6	10,5 – 20,1	13,1 – 53,6
Лимитированный срок наблюдения	97,7	103,7	31,4	71,6
Медиана возраста в годах	61,5	58,5	54,5	59,5

\*разность показателей данных подгрупп статистически значима

Как и во всех подгруппах с различной локализацией опухоли, медиана возраста больных, которым назначена РТ была наиболее высокой с максимальной разницей в 7 лет.

Пятилетняя годовая выживаемость приведена в следующей таблице.

Таблица 52

Пятилетняя годовая выживаемость больных в месяцах с ЗН ротовой полости в зависимости от метода лечения

<b>Выжившие/метод</b>	<b>0 – 12 мес.</b>	<b>13 – 24</b>	<b>25 – 36</b>	<b>37 – 60</b>
Вся группа – 113	71 (62,8%)	47 (41,6%)	42 (37,2%)	40 (34,4%)
РТ – 70	36 (51,4%)	22 (31,4%)	22 (31,4%)	20 (28,6%)
Комбинированный – 18	17 (94,4%)	15 (83,3%)	14 (77,8%)	14 (77,7%)
Комплексный – 14	9 (64,6%)	4 (28,6%)	0	0
СХЛЛ – 8	7 (87,5%)	5 (62,5%)	4 (50,0%)	-

Наихудшие результаты актуарильной и годовой выживаемости получены в подгруппах больных после комплексного лечения и РТ. После 5 лет наблюдения по одной потере больных были после куративной РТ и комбинированного лечения. Относительно высокие показатели ОВ получены в подгруппах больных после комбинированного лечения и СХЛЛ. Нами исследованы также частота и время появления рецидивов после всех применяемых методов лечения.

Таблица 53

Частота и время регистрации возврата заболевания у больных ЗН полости рта в зависимости от проведенного метода лечения.

<b>Количество/срок</b>	<b>0 – 12</b>	<b>13 – 24</b>	<b>25 – 36</b>	<b>37 – 60</b>
<i>Вся группа – 9 (7,9%) из 113</i>	6 (66,7%)	3 (33,3%)	-	-
<i>РТ - 7(10%) из 70</i>	6 (85,7%)	1 (14,3%)	-	-
<i>Комбинированный – 1(5,55%) из 18</i>	-	1 (100%)	-	-
<i>Комплексный – 1(7,1%) из 14</i>	-	1 (100%)	-	-
<i>СХЛЛ – 0 из 8</i>	-	-	-	-

Столь малое количество возвратов заболевания, на наш взгляд, результат неполной регистрация количества рецидивов, т.к. часть больных после выявления рецидива обращалась в другие клиники. Обращает на себя внимание возникновение всех случаев возврата заболевания в первые два года после окончания лечения.

Расчитаны показатели ОВ и БВ в подгруппах больных с рецидивом заболевания и без него.

Таблица 54

Показатели ОВ, БВ в подгруппе больных со ЗН ротовой полости и с рецидивом.

<b>Параметры выживаемости</b>	<b>ОВ всей группы</b>	<b>БВ в подгруппе без рецидива</b>	<b>ОВ в подгруппе с рецидивом</b>
<i>Численность больных</i>	113	104	9
<i>Количество выживших</i>	38 (33,6%)	36 (34,6%)	2 (22,2%)
<i>Количество умерших</i>	75	68	7
<i>Средняя ожидаемая продолжительность жизни</i>	35,4*	36,3*	30,9
<i>Стандартная ошибка</i>	4,0	4,3	11,7
<i>Медиана жизни</i>	14,5	14,2	19,1
<i>95% доверительный интервал</i>	27,5 – 43,3	27,8 – 44,81	18,0 – 63,8
<i>Лимитированный срок наблюдения</i>	103,7	103,7	93,8

\*- разность между двумя подгруппами статистически значима, несмотря на отсутствие наглядной разницы.

В подгруппе больных с рецидивом ввиду их малочисленности, большой величины стандартной ошибки и разных сроков наблюдения показатели медианы продолжительности жизни и 95% доверительного интервала были выше, хотя по количеству выживших и продолжительности наблюдения преимущество принадлежит подгруппе больных без рецидива.

Таблица 55

Влияние режима фракционирования на показатели ОВ больных со ЗН полости рта.

<i>Параметры выживаемости</i>	<i>Стандартное фракционирование</i>	<i>Эскалационное фракционирование</i>
<i>Численность больных</i>	20	50
<i>Количество выживших</i>	4 (20%)	15 (30,0%)
<i>Количество умерших</i>	16	35
<i>Средняя продолжительность жизни</i>	26,5	29,7
<i>Стандартная ошибка</i>	6,3	5,5
<i>Медиана продолжительности жизни</i>	14,5	10,3
<i>95% доверительный интервал</i>	14,2 – 38,8	18,9 – 40,4
<i>Лимитированный срок наблюдения</i>	83,9	97,7

По всем показателям ОВ, кроме ожидаемой медианы продолжительности жизни, преимущество имеют больные после ЭФ. Полученные данные разности граничат с достоверностью.

Определена и степень регрессии опухоли при двух режимах фракционирования дозы.

Таблица 56

Степень и частота регрессии опухоли при стандартном и эскалационном режимах фракционирования больных ЗН ротовой полости

<i>Регрессия/режим</i>	<i>0</i>	<i>&lt;50%</i>	<i>&gt;50%</i>	<i>Полная резорбция</i>	<i>ОПР</i>
<i>Стандартный - 20</i>	2 (10%)	10 (50%)	6 (30%)	2 (10%)	8 (40%)
<i>Эскалационный – 50</i>	1 (2%)	11 (22%)	30 (60%)	8 (16%)	38 (76%)

Влияние на степень регрессии опухоли еще раз показывает преимущество эскалационного режима фракционирования дозы перед стандартным режимом.

Таблица 57

Показатели ОВ и степень резорбции опухоли больных ЗН полости рта после РТ

<i>Параметры ОВ/регрессия</i>	<i>0</i>	<i>&lt; 50%</i>	<i>&gt;50%</i>	<i>Полная резорбция</i>
<i>Численность больных</i>	3	21	36	10
<i>Количество выживших</i>	0	4 (19,1%)	12 (33,3%)	3 (30%)
<i>Количество умерших</i>	3	17	24	7
<i>Средняя ожидаемая продолжительность жизни</i>	4,2	26,3	32,8	26,4
<i>Стандартная ошибка</i>	1,4	7,2	6,7	8,2
<i>Медиана продолжительности жизни</i>	4,3	11,0	10,6	14,2
<i>95% доверительный интервал</i>	1,5 – 7,0	12,1 – 40,4	19,7 – 46,0	9,8 – 41,5
<i>Лимитированный срок наблюдения</i>	7,2	93,8	97,7	96,3

Факт снижения параметров ОВ при полной резорбции опухоли, как и при локализации опухоли в носоглотке, вызывает интерес к интерпретации данного факта и может быть обусловлен некорректной, субъективной оценкой степени регрессии.

ОВ рассчитана и в зависимости от влияния на нее фактора возраста. Ввиду того, что медиана возраста исследуемой подгруппы равнялась 59 годам, подгруппа была разделена еще на две: в возрасте 59 и менее лет; 60 и более лет.

Таблица 58

Показатели ОВ больных ЗН ротовой полости в зависимости от возраста.

<i>Параметры выживаемости / возраст</i>	<i>59 и менее лет</i>	<i>60 и более лет</i>
<i>Численность больных</i>	57	56
<i>Количество выживших</i>	20 (35,1%)	18 (32,1%)
<i>Количество умерших</i>	37	38
<i>Средняя ожидаемая продолжительность жизни</i>	37,2	30,4
<i>Стандартная ошибка</i>	5,1	5,5
<i>Медиана продолжительности жизни</i>	16,0	13,3
<i>95% доверительный интервал</i>	27,2 – 47,3	19,5 – 41,2
<i>Лимитированный срок наблюдения</i>	93,8	103,7

Несмотря на превосходство по всем показателям ОВ у больных более молодого возраста, статистически достоверной разницы не выявлено.

Помимо определения показателей ОВ в зависимости от возраста при всех методах лечения, аналогичные расчеты сделаны и для подгруппы больных, которым была назначена

РТ. Медиана возраста у данной когорты больных равнялась 61,5 лет, поэтому она разделена на подгруппы с возрастом 61 и менее лет, 62 и более лет.

Таблица 59

Показатели ОВ больных ЗН ротовой полости, получивших РТ, в зависимости от возраста

<i>Параметры выживаемости / возраст</i>	<i>61 и менее лет</i>	<i>62 и более лет</i>
<i>Численность больных</i>	35	35
<i>Количество выживших</i>	11 (31,4%)	8 (22,9%)
<i>Количество умерших</i>	24	27
<i>Средняя ожидаемая продолжительность жизни</i>	31,4	24,1
<i>Стандартная ошибка</i>	6,5	5,2
<i>Медиана продолжительности жизни</i>	10,6	12,5
<i>95% доверительный интервал</i>	18,6 – 44,2	13,8 – 34,3
<i>Лимитированный срок наблюдения</i>	93,8	97,7

Как и в общей подгруппе, и после курса РТ преимущество по выживаемости имели больные более молодого возраста.

Определено влияние гендерного фактора на показатели ОВ.

Таблица 60

Зависимость показателей ОВ от фактора пола у всех больных ЗН ротовой полости

<i>Параметры выживаемости / пол</i>	<i>Женщины</i>	<i>Мужчины</i>
<i>Численность больных</i>	22	91
<i>Количество выживших</i>	15 (68,2%)	23 (25,3%)
<i>Количество умерших</i>	7	68
<i>Средняя ожидаемая продолжительность жизни</i>	69,4	27,1
<i>Стандартная ошибка</i>	10,3	3,1
<i>Медиана продолжительности жизни</i>	-	12,9
<i>95% доверительный интервал</i>	49,2 – 89,6	20,1 – 34,1
<i>Лимитированный срок наблюдения</i>	103,7	97,7

Более чем двукратное превосходство всех показателей ОВ у женщин перед подгруппой мужчин не выявило статистически значимой разницы. Аналогичный расчет проведен и в подгруппе больных, получивших РТ.

Показатели ОВ у женщин и мужчин со ЗН полости рта после курса куративного РТ

<i>Параметры выживаемости / пол</i>	<i>Женщины</i>	<i>Мужчины</i>
<i>Численность больных</i>	9	61
<i>Количество выживших</i>	6 (66,7%)	13 (21,3%)
<i>Количество умерших</i>	3	48
<i>Средняя ожидаемая продолжительность жизни</i>	63,0	23,1
<i>Стандартная ошибка</i>	14,1	4,1
<i>Медиана продолжительности жизни</i>	-	10,6
<i>95% доверительный интервал</i>	35,4 – 90,6	15,7 – 31,9
<i>Лимитированный срок наблюдения</i>	93,8	97,7

Как и при всех методах лечения, так и после курса РТ неоспоримое преимущество по параметрам выживаемости отмечено у женщин.

#### 4.2 Показатели ОВ у больных со ЗН ротоглотки

В данную подгруппу рекрутировано 132 больных с медианой возраста 62 года.

Мужчин было 101 (76,5%), с медианой возраста равной 63 годам и у 31 женщин медиана возраста составила 61 год, с соотношением м/ж 3,2/1.

В этой подгруппе РТ получили 85 (64,4%) пациентов и СХЛЛ – 16 (12,1%), комбинированное лечение – 11 (8,3%) больных, комплексное – 17 (12,9%). В 2 (1,5%) случаях проведена только операция и одному больному назначена только ХТ.

По нодальному статусу распределение больных было таковым.

Таблица 62

Распределение больных со ЗН ротоглотки по нодальному статусу и методу лечения.

<i>N/методы лечения</i>	<i>No</i>	<i>N1</i>	<i>N2</i>	<i>N3</i>	<i>Nx</i>
<i>Все методы – 132</i>	33 (25%)	48 (36,4%)	39 (29,5%)	5 (3,8%)	7 (5,3%)
<i>РТ – 85</i>	23 (27%)	31 (36,5%)	23 (27%)	3 (3,5%)	5 (5,9%)
<i>Комбинированный – 11</i>	4 (36,4%)	4 (36,4%)	1 (9,1%)	1 (9,1%)	1 (9,1%)
<i>Комплексный – 17</i>	2 (11,8%)	8 (47%)	7 (41,2%)	-	-
<i>СХЛЛ – 16</i>	2 (12,5%)	5 (31,2%)	7 (43,7%)	1 (6,25%)	1 (6,25%)

Двое больных получивших только хирургическое лечение были с нодотрицательным статусом и больной с назначением только ХТ был в N2 стадии.

Исходя из метода лечения и величины символа Т, распределение больных было следующим.

Таблица 63

Распределение по символу Т и методу лечения больных ЗН ротоглотки

<i><b>Т/метод</b></i>	<i><b>Т1</b></i>	<i><b>Т2</b></i>	<i><b>Т3</b></i>	<i><b>Т4</b></i>
<i>Все методы – 132</i>	<i>3 (2,3%)</i>	<i>30(23%)</i>	<i>85(64,4%)</i>	<i>14(10,6%)</i>
<i>РТ – 85</i>	<i>2(2,4%)</i>	<i>18(21,2%)</i>	<i>57 (67%)</i>	<i>7(8,2%)</i>
<i>Комбинированный – 11</i>	<i>-</i>	<i>5(45,5%)</i>	<i>5(45,5%)</i>	<i>1(9%)</i>
<i>Комплексный – 17</i>	<i>-</i>	<i>2(11,8%)</i>	<i>13(76,6%)</i>	<i>2(11,8%)</i>
<i>СХЛЛ – 16</i>	<i>-</i>	<i>2(12,5%)</i>	<i>10(62,5%)</i>	<i>4(25%)</i>

Ввиду отсутствия больных с символами Тis и Тх соответствующие столбцы в таблице не приведены.

Таблица 64

Стадии заболевания и распределение больных ЗН ротоглотки в зависимости от метода лечения

<i><b>Стадии/метод</b></i>	<i><b>I</b></i>	<i><b>II</b></i>	<i><b>III</b></i>	<i><b>IV</b></i>
<i>Все методы - 132</i>	<i>3 (2,3%)</i>	<i>24 (18,2%)</i>	<i>53 (40,1%)</i>	<i>52 (39,4%)</i>
<i>РТ – 85</i>	<i>2 (2,4%)</i>	<i>15 (17,6%)</i>	<i>36 (42,3%)</i>	<i>32 (37,6%)</i>
<i>Комбинированный – 11</i>	<i>-</i>	<i>5(45,4%)</i>	<i>4(36,4%)</i>	<i>2(18,2%)</i>
<i>Комплексный – 17</i>	<i>-</i>	<i>1 (5,9%)</i>	<i>7 (41,2%)</i>	<i>9 (52,9%)</i>
<i>СХЛЛ – 16</i>	<i>-</i>	<i>2 (12,5%)</i>	<i>6 (37,5%)</i>	<i>8 (50%)</i>

Удручающие данные по распространенности процесса получены в подгруппах больных, которым было назначено комплексное лечение и СХЛЛ. Данные трех таблиц созвучны и взаимно дополняют друг друга.

Таблица 65

Показатели ОВ больных ЗН ротоглотки в зависимости от стадии заболевания

<b>Параметры выживаемости /стадии</b>	<b>I</b>	<b>II</b>	<b>III</b>	<b>IV</b>
<i>Численность больных</i>	3	24	53	52
<i>Количество выживших</i>	3 (100%)	16 (66,7%)	21 (39,6%)	22 (42,3%)
<i>Количество умерших</i>	-	8	32	30
<i>Средняя продолжительность жизни</i>	61,0	54,1	54,2	37,8
<i>Стандартная ошибка</i>	7,9	6,2	7,1	6,4
<i>Медиана продолжительности жизни</i>	-	-	27,1	13,9
<i>95% доверительный интервал</i>	-	42,0 – 66,3	40,3 – 68,1	25,2 – 50,3
<i>Лимитированный срок наблюдения</i>	114,5	75,2	117,8	99,8

Несмотря на большее количество выживших в IV стадии по сравнению с III, по всем остальным параметрам выживаемости они ниже.

Таблица 66

Показатели ОВ больных ЗН ротоглотки в зависимости от метода лечения

<b>Параметры ОВ/метод</b>	<b>РТ</b>	<b>Комбинир.</b>	<b>Комплексный</b>	<b>СХЛЛ</b>
<i>Численность больных</i>	85	11	17	16
<i>Количество выживших</i>	39(45,9%)	7 (63,6%)	4 (23,5%)	9 (56,2%)
<i>Количество умерших</i>	46	4	13	7
<i>Средняя продолжительность жизни</i>	57,0	73,2	26,5	33,7
<i>Стандартная ошибка</i>	5,9	15,1	6,1	8,3
<i>Медиана жизни</i>	24,0	-	14,2	22,9
<i>95% доверительный интервал</i>	45,5 – 68,6	43,6 – 102,9	14,5 – 38,4	17,5 – 49,9
<i>Лимитированный срок наблюдения</i>	117,8	113,7	68,9	66,6
<i>Медиана возраста</i>	65	53	60	57,5

Как и в предыдущих исследованных подгруппах, лучшие показатели ОВ получены у больных после комбинированного лечения, у которых отмечается наиболее низкая медиана возраста. Наряду с актуарильной выживаемостью рассчитана годовая пятилетняя выживаемость.

Таблица 67

Пятилетняя годовая выживаемость больных ЗН ротоглотки в зависимости от метода лечения

<i>Месяца/метод</i>	<i>0 – 12</i>	<i>13 – 24</i>	<i>25 – 36</i>	<i>37 – 60</i>
<i>Все методы – 132</i>	88 (66,7%)	72 (54,5%)	67 (50,7%)	65 (49,2%)
<i>РТ – 85</i>	57 (67%)	45 (52,9%)	42 (49,4%)	40 (47%)
<i>Комбинированный – 11</i>	9 (81,8%)	9 (81,8%)	8 (72,7%)	8 (72,7%)
<i>Комплексный – 17</i>	9 (52,9%)	6 (35,3%)	5 (29,4%)	4 (23,5%)
<i>СХЛЛ -16</i>	10 (62,5%)	9 (56,2%)	9 (56,2%)	9 (56,2%)

После 5 лет наблюдений было утеряно по одному больному в подгруппах больных после РТ и комбинированного лечения. В остальных подгруппах до конца наблюдения потерь больше не было, а после СХЛЛ уже после 12 месяцев потерь больных не наблюдалось, несмотря на то, что в данной подгруппе более 87% больных до лечения находились в III и IV стадиях заболевания.

В исследуемой подгруппе возврат заболевания зарегистрирован в 11(8,3%) случаях за период от 1 до 43 месяцев.

Таблица 68

Время и частота возврата заболевания у больных ЗН ротоглотки в зависимости от метода лечения

<i>Метод лечения</i>	<i>0 – 12</i>	<i>13 – 24</i>	<i>25 – 36</i>	<i>37 – 60</i>
<i>Все методы – 11 из 132</i>	6 (54,5%)	3 (27,3%)	1(9,1%)	1(9,1%)
<i>РТ – 5 (5,9%) из 85</i>	2 (40%)	2 (40%)	-	1 (20%)
<i>Комбинированный – 1(9,1%) из 11</i>	1 (100%)	-	-	-
<i>Комплексный – 3 (17,6%) из 17</i>	3 (100%)	-	-	-
<i>СХЛЛ – 2 (12,5%) из 16</i>	-	1(50%)	-	1 (50%)

Более 80% всех случаев возврата заболевания приходились на первые 2 года после окончания лечения. В одном случае у больного возврат заболевания зафиксирован через месяц после окончания лечения, что, по нашему мнению, должно рассматриваться как продолженный рост опухоли.

Расчитаны показатели выживаемости во всей подгруппе в зависимости от наличия или отсутствия рецидива (ОВ и БВ).

Таблица 69

Показатели ОВ и БВ в зависимости от рецидива заболевания у больных ЗН ротоглотки.

<b>Параметры выживаемости</b>	<b>Вся подгруппа</b>	<b>Без рецидива</b>	<b>С рецидивом</b>
<i>Численность больных</i>	132	121	11
<i>Количество выживших</i>	62 (46,9%)	57 (47,1%)	5 (45,4%)
<i>Количество умерших</i>	70	64	6
<i>Средняя ожидаемая продолжительность жизни</i>	55,6	55,1	52,6
<i>Стандартная ошибка</i>	4,8	5,1	11,9
<i>Медиана продолжительности жизни</i>	24,0	23,8	29,9
<i>95% доверительный интервал</i>	46,1 – 65,1	45,2 – 65,1	29,2 – 76,1
<i>Лимитированный срок наблюдения</i>	117,8	117,8	97,7

Ввиду малого количества зарегистрированных рецидивов (8,3%) у больных со ЗН ротоглотки, разница между общей и безрецидивной выживаемостью незначительна и статистически недостоверна. Из-за малого количества пациентов, большой величины стандартной ошибки, показатели медианы продолжительности жизни и верхнего предела 95% доверительного интервала в подгруппе больных только с рецидивом оказались выше со сравнимаемыми. По всем остальным параметрам в подгруппе больных только с рецидивом, они уступали со сравнимаемыми.

Таблица 70

Показатели ОВ у больных ЗН ротоглотки в зависимости от режима фракционирования

<b>Показатели ОВ/режим фракционирования</b>	<b>Стандартный</b>	<b>Эскалационный</b>
<i>Численность больных</i>	32	51
<i>Количество выживших</i>	15 (46,9%)	23 (45,1%)
<i>Количество умерших</i>	17	28
<i>Средняя ожидаемая продолжительность жизни</i>	55,6	52,2
<i>Стандартная ошибка</i>	9,7	6,7
<i>Медиана жизни</i>	24	24
<i>95% доверительный интервал</i>	36,5 – 74,7	39,1 – 65,3
<i>Лимитированный срок наблюдения</i>	117,8	105,6

Еще 2 больных получили курс РТ в режиме мультифракционирования.

Приведенные данные не дают наглядной и статистически значимой разницы между СТ и ЭФ.

Из-за возникшего мукозита был дан вынужденный перерыв длительностью более 10 дней в динамике курса РТ 21 (15,9%) больному, при этом 16 из них получали ЭФ. Еще один больной получил сплит-курс РТ, т.е. с запланированным перерывом, 12 больных получили неполный курс РТ, которым удалось подвести около 80% от запланированной СОД. Курс РТ считался прерванным если больные получили менее 70% от СОД. Таковых было 2. Один из них, после подведения СОД 18 Гр, из-за острого нарушения кровоснабжения миокарда был переведен в кардиологическую клинику. Второй, после 44 Гр, прервал курс РТ из-за семейных проблем. Все указанные 35 (41,2%) пациентов составили подгруппу получивших РТ с отклонением от запланированного лечебного графика.

Таблица 71

Показатели ОВ у больных со ЗН ротоглотки получивших курс РТ с и без отклонения от запланированного графика.

<i>Параметры выживаемости / график</i>	<i>Без отклонения</i>	<i>С отклонением</i>
<i>Численность больных</i>	49	35
<i>Количество выживших</i>	23 (46,9%)	16 (45,7%)
<i>Количество умерших</i>	26	19
<i>Средняя ожидаемая продолжительность жизни</i>	60,8	51,3
<i>Стандартная ошибка</i>	7,6	9,4
<i>Медиана продолжительности жизни</i>	32,8	23,7
<i>95% доверительный интервал</i>	45,9 – 75,7	32,9 – 69,7
<i>Лимитированный срок наблюдения</i>	117,4	117,8

Отмечается некоторое преимущество по показателям ОВ, особенно, по параметрам продолжительности жизни и 95% доверительного интервала в подгруппе больных, закончивших курс РТ без отклонения от запланированного графика.

Произведен расчет выживаемости и в зависимости от фактора возраста. Имея ввиду медиану продолжительности жизни, которая равнялась 62 годам подгруппа была разделена на больных в возрасте 62 и менее лет, а также на подгруппу 63 и более лет.

Таблица 72

Показатели ОВ у больных ЗН ротоглотки в возрасте до 62 и 63 и более лет

<i>Параметры выживаемости / возраст</i>	<i>62 и менее лет</i>	<i>63 и более лет</i>
<i>Численность больных</i>	67	65
<i>Количество выживших</i>	33 (49,2%)	29 (44,6%)
<i>Количество умерших</i>	34	36
<i>Средняя ожидаемая продолжительность жизни</i>	55,6	54,0
<i>Стандартная ошибка</i>	6,7	6,7
<i>Медиана продолжительности жизни</i>	23,8	27,1
<i>95% доверительный интервал</i>	42,5 – 68,7	40,9 – 67,1
<i>Лимитированный срок наблюдения</i>	113,7	117,8

Как и при всех ранее определенных показателях ОВ, они были выше у более молодых пациентов. При исследовании влияния фактора пола на показатели ОВ получены следующие данные.

Таблица 73

Показатели ОВ у мужчин и женщин со ЗН ротоглотки

<i>Параметры выживаемости / пол</i>	<i>мужчины</i>	<i>женщины</i>
<i>Численность больных</i>	101	31
<i>Количество выживших</i>	44 (43,6%)	18 (58,1%)
<i>Количество умерших</i>	57	13
<i>Средняя ожидаемая продолжительность жизни</i>	51,7	66,6
<i>Стандартная ошибка</i>	5,5	9,4
<i>Медиана продолжительности жизни</i>	21,1	-
<i>95% доверительный интервал</i>	41,0 – 62,4	48,2 – 85,1
<i>Лимитированный срок наблюдения</i>	117,8	113,1

Выявлены более лучшие показатели ОВ у женщин, без дифференциации методов лечения.

Таблица 74

Показатели ОВ у мужчин и женщин со ЗН ротоглотки после курса РТ

<i>Параметры выживаемости / пол</i>	<i>Мужчины</i>	<i>Женщины</i>
<i>Численность больных</i>	62	23
<i>Количество выживших</i>	25 (40,3%)	14 (60,9%)
<i>Количество умерших</i>	37	9
<i>Средняя ожидаемая продолжительность жизни</i>	52,0	68,6
<i>Стандартная ошибка</i>	6,7	11,2
<i>Медиана продолжительности жизни</i>	21,1	-
<i>95% доверительный интервал</i>	38,6 – 65,1	46,7 – 90,5
<i>Лимитированный срок наблюдения в месяцах</i>	117,8	113,1

Из приведенных в таблице данных видна выраженная тенденция к значительному улучшению всех параметров выживаемости у женщин, по сравнению с подгруппой мужчин после курса РТ. Разница между подгруппами достигла 20% по сравнению с 15% приведенными в предыдущей таблице.

У больных с локализацией опухоли в “среднем” этаже ВОВПТ у одного больного в прошлом зарегистрирована опухоль другой локализации, подтвержденная медицинской документацией.

Резюмируя полученные данные у больных ЗН “среднего” этажа ВОВПТ остановимся на некоторых из них. Несмотря на отсутствие статистически значимой разницы более оптимистичные показатели выживаемости получены в подгруппах больных, получивших комбинированный метод лечения и СХЛЛ, у них же отмечается наименьшая частота возврата заболевания, особенно при локализации ЗН в полости рта. ЭФ имеет наглядное, но статистически незначимое превосходство над СФ при определении степени регрессии. Показано влияние возрастного, гендерного (показатели ОВ выше у молодых), и других факторов на ОВ во всей подгруппе, по локализациям и по методам лечения. Выявлено увеличение медианы возраста по сравнению с предыдущей исследованной группы с 55 до 60 лет и изменение соотношения мужчины/женщины с 2,85/1 до 3,6/1.

## ГЛАВА V

### Результаты лечения больных со ЗН, локализованных в “нижнем” этаже

Данная группа больных была наиболее многочисленной и состояла из 770 больных (медиана возраста 62 года) с локализацией ЗН в гортани и гортаноглотке. Мужчин было 750, женщин 20 с соотношением 37,5/1. Больных с локализацией опухоли в гортани было 658 и в гортаноглотке 112. Распределение больных по нодальному статусу приведено в следующей таблице.

Таблица 75

Распределение больных со ЗН “нижнего” этажа в зависимости от нодального статуса и метода лечения

<i>Нодальный статус /метод</i>	<i>N<sub>0</sub></i>	<i>N<sub>1</sub></i>	<i>N<sub>2</sub></i>	<i>N<sub>3</sub></i>	<i>N<sub>x</sub></i>
<i>Все методы – 770</i>	<i>416 (16,9%)</i>	<i>197 (15,4%)</i>	<i>91 (39,2%)</i>	<i>20(13,8%)</i>	<i>46 (14,6%)</i>
<i>РТ – 314</i>	<i>103 (32,8%)</i>	<i>124 (39,5%)</i>	<i>46 (14,6%)</i>	<i>11 (3,5%)</i>	<i>30( 9,55%)</i>
<i>Хирургия - 210</i>	<i>178 (84,8%)</i>	<i>23 (10,95%)</i>	<i>6 (2,85%)</i>	-	<i>3(1,4%)</i>
<i>Комбинированный - 62</i>	<i>112 (69,1%)</i>	<i>32 (19,75%)</i>	<i>13 (8,02%)</i>	-	<i>5 (3,1%)</i>
<i>Комплексный - 33</i>	<i>8 (6,6%)</i>	<i>5 (10%)</i>	<i>12 ( 53,3%)</i>	<i>5 (13,3%)</i>	<i>3 (16,7%)</i>
<i>СХЛЛ - 47</i>	<i>14 (6,4%)</i>	<i>11 (6,4%)</i>	<i>13 (61,4%)</i>	<i>4 (16,2%)</i>	<i>5 (9,7%)</i>

В подгруппах больных, получивших хирургическое лечение в качестве самостоятельного или комбинированного метода лечения, в нодотрицательном статусе зарегистрированы 85 и 69%, соответственно. В подгруппах, получивших комплексное или химиолучевое лечение, процент больных в нодотрицательном статусе снизился приблизительно до 6,5%.

Распределение по символу Т больных со ЗН “нижнего” этажа в зависимости от метода лечения

<i>Т/метод лечения</i>	<i>T1</i>	<i>T2</i>	<i>T3</i>	<i>T4</i>	<i>Tx</i>
<i>Все методы-770</i>	<i>56 (7,3%)</i>	<i>259 (33,6%)</i>	<i>354 (45,9%)</i>	<i>100 (13%)</i>	<i>1 (0,1%)</i>
<i>РТ – 314</i>	<i>15 (4,8%)</i>	<i>74 (23,6%)</i>	<i>172 (54,8%)</i>	<i>53 (16,8%)</i>	<i>-</i>
<i>Хирургия – 210</i>	<i>24 (11,4%)</i>	<i>107 (51%)</i>	<i>67 (31,9%)</i>	<i>12 (5,7%)</i>	<i>-</i>
<i>Комбинированный– 155</i>	<i>15 (9,7%)</i>	<i>54 (34,8%)</i>	<i>73 (47,1%)</i>	<i>12 (5,7%)</i>	<i>1 (0,6%)</i>
<i>Комплексный – 33</i>	<i>-</i>	<i>6 (18,2%)</i>	<i>20 (60,6%)</i>	<i>7 (21,2%)</i>	<i>-</i>
<i>СХЛЛ -47</i>	<i>2 (4,2%)</i>	<i>14 (29,8%)</i>	<i>18 (38,3%)</i>	<i>13 (27,7%)</i>	<i>-</i>

Однотипные данные распределения больных по стадиям заболевания приведены в таблице 77

Таблица 77

Распределение по стадиям заболевания больных со ЗН “нижнего” этажа в зависимости от метода лечения

<i>Стадия/метод</i>	<i>РТ - 314</i>	<i>ХЛ - 210</i>	<i>Комбинир. 162</i>	<i>Комплекс. 33</i>	<i>СХЛЛ - 47</i>
<i>I</i>	<i>13 (4,1%)</i>	<i>24 (11,4%)</i>	<i>14 (8,6%)</i>	<i>-</i>	<i>1 (2,1%)</i>
<i>II</i>	<i>47(14,9%)</i>	<i>99 (47,1%)</i>	<i>44 (27,2%)</i>	<i>2 (6,1%)</i>	<i>9 (19,1%)</i>
<i>III</i>	<i>166(52,9%)</i>	<i>71(33,8%)</i>	<i>82 (50,6%)</i>	<i>12(36,3%)</i>	<i>14 (29,8%)</i>
<i>IV</i>	<i>88 (28%)</i>	<i>16 (7,6%)</i>	<i>22 (13,6%)</i>	<i>19 (57,6%)</i>	<i>23 (48,9%)</i>
<i>Медиана возраста</i>	<i>66</i>	<i>59</i>	<i>58</i>	<i>56</i>	<i>60</i>

Данные таблиц 75, 76, 77 подтверждают друг друга и свидетельствуют о клинически благоприятной ситуации, в которой находились больные со ЗН “нижнего” этажа, получившие хирургическое и комбинированное лечение.

В исследуемой группе проведено наибольшее количество только хирургических вмешательств – 210 (27,3%) и еще в 155 (20,1%) после операции был назначен адьювантный курс РТ. Семерым больным РТ (0,9%) была назначена на предоперационном этапе лечения. Куративный курс РТ получили 314 (40,8%) больных, в 47 (6,1%) случаях назначена СХЛЛ. Больных, получивших комплексное лечение было 33 (4,3%). Четырем (0,5%) больным назначено только ХТ.

Приведенные данные, как и в предыдущих исследуемых группах, констатируют грустный факт о регистрации ничтожного количества больных в первой стадии заболевания.

В то же самое время, наиболее часто в III и IV стадиях заболевания регистрировались больные, получившие РТ и комплексное лечение, соответственно в 81 и 94% случаях.

Как и в предыдущих группах наиболее высокая медиана возраста зафиксирована у больных, получивших только РТ – 66 лет, что на 7 лет превышает аналогичный показатель группы больных, получивших хирургическое лечение, и на 8 лет медиану возраста больных, получивших комбинированное лечение. Как следует из приведенных данных по возрасту, во всех исследуемых группах наивысшая медиана возраста наблюдается у больных, которым назначен куративный курс РТ. Данный феномен, на наш взгляд, является следствием дифференцированного отбора сохранных больных ЛОР хирургами и отсутствия информации у пациентов о других методах лечения, их эффективности и т.д.

### 5.1 Результаты лечения больных раком гортани

Больных раком гортани было 658. Из них мужчин 642 с медианой возраста равной 62 годам. Женщин оказалось всего 16 с медианой возраста 63 года. Соотношение количества мужчин к женщинам было наиболее высоким и составило 40/1. При ознакомлении с национальными и периодически публикуемыми всемирными эпидемиологическими данными Globocan такого соотношения нами не обнаружено. Исследуемая группа была самой многочисленной, что позволило произвести дополнительные статистические процедуры, в том числе, и только по хирургическому лечению, которое проведено у 197 (30%). При этом частота назначения и объем оперативных вмешательств широко варьировали в зависимости от локализации опухоли.

Таблица 78

Зависимость частоты и объема операции от локализации опухоли у больных РГ\*

<i>Локализация/объем частота</i>	<i>Органосохранные операции</i>	<i>Ларингэктомии</i>
<i>Верхний отдел (47 б-х)</i>	<i>0</i>	<i>9(19,1%)</i>
<i>Средний отдел (326)</i>	<i>75(23%)</i>	<i>59 (18,1%)</i>
<i>Верхний+средний отделы (268)</i>	<i>3 (1,1%)</i>	<i>41(15,3%)</i>
<i>Средний +нижний отделы (4)</i>	<i>0</i>	<i>3 (75%)</i>
<i>Все отделы (13)</i>	<i>0</i>	<i>7(53,9%)</i>
<i>Всего 658</i>	<i>78 (11,9 %)</i>	<i>119 (18,1%)</i>

\*после указания локализации в скобках приведено общее число больных при данной локализации.

Практически только у 3 больных при локализации опухоли в верхнем и верхне-среднем отделах гортани проведены органосохранные операции и в 50 случаях проведена ларингэктомия. Органосохранные операции в 51 (65,4%) случаях сопровождались одно или двухсторонней лимфодиссекцией и 33 (42,3%) больным был назначен адьювантный курс РТ. При ларингэктомии лимфодиссекция проведена 99 (83,2%) больным и в 105 (88,2%) случаях проведена послеоперационная РТ.

Куративный курс РТ получили 250 (38%) больных и СХЛЛ в 33 (5%) случаях, комбинированное лечение получили 150 (22,8%) больных, из них 7 больным РТ проведена на предоперационном этапе лечения. Комплексное лечение было назначено в 26 (3,9%) случаях. Данные по распределению больных со ЗН гортани по нодальному статусу в зависимости от метода лечения приведены в нижеследующей таблице.

Таблица 79

Распределение больных раком гортани по нодальному статусу в зависимости от метода лечения

<i>N/метод</i>	<i>N0</i>	<i>N1</i>	<i>N2</i>	<i>N3</i>	<i>Nx</i>
<i>Все методы - 658</i>	<i>390 (59,3%)</i>	<i>158 (24%)</i>	<i>63 (9,6%)</i>	<i>12 (1,8%)</i>	<i>35 (5,3%)</i>
<i>РТ - 250</i>	<i>96 (38,4%)</i>	<i>96 (38,4%)</i>	<i>28 (11,2%)</i>	<i>7 (2,8%)</i>	<i>23 (9,2%)</i>
<i>Хирургия – 197</i>	<i>169 (85,8%)</i>	<i>20 (10,1%)</i>	<i>6 (3%)</i>	-	<i>2 (1%)</i>
<i>Комбинированный-143</i>	<i>98 (68,5%)</i>	<i>30 (20,9%)</i>	<i>10 (6,9%)</i>	-	<i>5 (3,5%)</i>
<i>Комплексный– 26</i>	<i>6 (23,1%)</i>	<i>5 (19,2%)</i>	<i>9 (34,6%)</i>	<i>3 (11,5%)</i>	<i>3 (11,5%)</i>
<i>СХЛЛ – 33</i>	<i>14 (42,4%)</i>	<i>6 (18,2%)</i>	<i>9 (27,3%)</i>	<i>2 (6,1%)</i>	<i>2 (6,1%)</i>

\*еще 7 больных получили неoadьювантный курс РТ и 2 только ХТ

Наибольшее количество больных с нодотрицательным статусом, как и предполагалось, зарегистрировано в подгруппах, получивших хирургическое и комбинированное лечение.

Исходя из величины символа Т и в зависимости от метода лечения распределение больных приведено в следующей таблице.

Распределение больных в зависимости от метода лечения и величины символа Т

<i>Т/метод</i>	<i>T1</i>	<i>T2</i>	<i>T3</i>	<i>T4</i>	<i>Tx</i>
<i>Все методы-658</i>	56 (8,5%)	253 (38,4%)	293 (44,5%)	55 (8,4%)	1 (0,1%)
<i>РТ – 250</i>	15 (6%)	72 (28,8%)	136 (54,4%)	27 (10,8%)	-
<i>Хирургия – 197</i>	24 (12,2%)	106 (53,8%)	58 (29,4%)	9 (4,6%)	-
<i>Комбинированный-143</i>	15 (10,4%)	52 (36,3%)	66 (46,2%)	9 (6,3%)	1 (0,7%)
<i>Комплексный-26</i>	-	6 (23,1%)	17 (65,4%)	3 (11,5%)	-
<i>СХЛЛ -33</i>	2 (6,1%)	13 (39,4%)	12 (36,4%)	6 (18,1%)	-

\*Ввиду отсутствия больных в стадиях T<sub>0</sub> и T<sub>is</sub>, соответствующие колонки в таблице отсутствуют.

Больных, получивших хирургическое лечение с T1 было 12,2%, а при РТ 6%. Данный факт, также как и состояние нодального статуса непосредственным образом влияет на показатели ОВ.

В следующей таблице приведены данные распределения больных ЗН гортани по стадиям заболевания.

Таблица 81

Распределение больных раком гортани по стадиям заболевания и методам лечения

<i>Стадия/метод</i>	<i>I</i>	<i>II</i>	<i>III</i>	<i>IV</i>
<i>Все методы-658</i>	52 (7,9%)	244 (37,1%)	254 (38,6%)	108 (16,4%)
<i>РТ – 250</i>	13 (5,2%)	70 (28%)	117 (46,8%)	50 (20%)
<i>Хирургия – 197</i>	24 (12,2%)	164 (83,2%)	9 (4,6%)	-
<i>Комбинированный – 143</i>	15 (10,5%)	118 (82,5%)	9 (6,3%)	1 (0,7%)
<i>Комплексный – 26</i>	-	3 (11,5%)	9 (34,6%)	14 (53,8%)
<i>СХЛЛ – 33</i>	1 (3%)	11 (33,3%)	8 (24,2%)	13 (39,4%)

Данные последних трех таблиц созвучны и свидетельствуют о более благоприятных клинических стадиях заболеваний тех подгрупп больных, которые получили хирургическое лечение в качестве самостоятельного или комбинированного метода лечения. Больных, которые получили только хирургию в III и IV стадиях было всего 4,6%, а при куративном курсе РТ процент таких больных возрастает почти до 70% от числа всех больных раком гортани.

Показатели ОВ больных раком гортани в зависимости от стадии заболевания

<b>Параметры выживаемости</b>	<b>I</b>	<b>II</b>	<b>III</b>	<b>IV</b>
Численность больных	52	244	254	108
Количество выживших	43 (82,7%)	157 (64,3%)	140 (55,1%)	42 (38,9%)
Количество умерших	9	87	114	66
Средняя ожидаемая продолжительность жизни	97,0	77,5	66,2	40,1
Стандартная ошибка	6,2	3,5*	3,6*	5,2
Медиана жизни	-	-	54,0	14,6
95% доверительный интервал	84,9 – 109,2	70,7 – 84,3	59,1 – 73,3	29,9 – 50,3
Лимитиров. срок наблюдения	118,0	119,8	121,1	116,6

\*разность статистически значима

Получены предсказуемые результаты о негативном влиянии повышения стадии заболевания на показатели ОВ.

Показатели ОВ больных ЗН гортани в зависимости от метода лечения

<b>ПОВ/метод</b>	<b>РТ</b>	<b>Хирургия</b>	<b>Комбинир.</b>	<b>Комплексный</b>	<b>СХЛЛ</b>
Численность больных	250	197	143	26	33
Количество выживших	101 (40,4%)	145 (73,6%)	110 (76,9%)	10 (38,5%)	14 (42,4%)
Количество умерших	149	52	33	16	19
Средняя продолжительн. жизни	51,5*	89,2*	86,0*	42,3	31,2
Стандартная ошибка	3,5	3,6	4,3	7,3	5,4
Медиана жизни	21,3	-	-	34,2	17,9
95% доверительный интервал	44,7 – 58,3	82,1 – 96,4	77,7 – 94,4	28,0 – 56,7	20,6 – 41,7
Лимитирован. срок наблюдения	120,8	121,1	114,7	94	74,5
Медиана возраста	66	59	58	56	56

\*разность статистически значима

Полученные данные еще раз свидетельствуют о лучших показателях ОВ в тех подгруппах, где количество больных с местнораспространенным процессом было минимальным, т.е. у больных, получивших хирургическое и комбинированное лечение. Внутри самой группы больных после хирургического лечения параметры выживаемости отличались в зависимости от объема операции. Среди тех больных, которым было проведено комбинированное лечение, медиана интервала между операцией и началом адъювантной РТ составляла 37 дней.

Таблица 84

Показатели ОВ больных раком гортани в зависимости от объема операции

<b>Органосохраняющие операции</b>	<b>Ларингэктомия</b>
Количество больных – 78	119
Количество выживших – 65 (83,3%)	80 (67,2%)
Количество умерших - 12	38
Средняя ожидаемая продолжит. жизни в месяцах - 97,0	80,9
Стандартная ошибка - 5,1	4,4
Ожидаемая медиана жизни в месяцах -	-
95% доверительный интервал в месяцах 89,2 – 104,9	73,6 - 87,9
Лимитированное время наблюдения – 116,6	121,1

Такое наглядное преимущество по выживаемости в подгруппе больных после органосохраняющих операций обусловлено не объемом операции, а стадией заболевания. Из числа больных, которым проведена ларингэктомия, около 70% больных находилось в III и IV стадиях. Больных с органосохраняющими операциями в аналогичных стадиях зарегистрировано лишь 6%.

Расчитана и пятилетняя годовая выживаемость больных раком гортани.

Таблица 85

Годовая 5-летняя выживаемость больных РГ в зависимости от проведенного лечения

<b>Методы/месяца</b>	<b>0 – 12</b>	<b>13 – 24</b>	<b>25 – 36</b>	<b>37 – 60</b>
Вся группа – 658	542 (82,4%)	447 (67,9%)	417 (63,4%)	392 (59,6%)
РТ – 250	172 (68,8%)	127 (50,8%)	114 (45,6%)	101 (40,4%)
Хирургия – 197	188 (95,4%)	167 (84,8%)	159 (80,7%)	152 (77,1%)
Комбинированный – 143	133 (93%)	117 (81,8%)	113 (79%)	112 (78,3%)
Комплексный – 26	18 (69,2%)	15 (57,7%)	13 (50%)	11 (42,3%)
СХЛЛ – 33	26 (78,8%)	17 (51,5%)	14 (42,4%)	-

Наибольшие потери больных зафиксированы в первые 36 месяцев после окончания лечения и продолжались, в основном, до 60 месяцев. Практически после указанного срока

потери были минимальны. Начиная с 61 месяца и до конца наблюдения потери были следующие: после курса РТ потерь не было; семь больных, получивших хирургическое лечение скончались в течении 71-90 месяцев после окончания лечения; еще двое скончались после комбинированного лечения, начиная с 65 по 75 месяцев, и один больной, получивший комплексное лечение, умер через 70 месяцев после окончания лечения. В подгруппе больных, получивших синхронное химиолучевое лечение, потерь после 36 месяцев не зафиксировано.

Данные по времени возникновения рецидивов и частоте возникновения приведены в нижеследующей таблице.

Таблица 86

Частота и время возникновения рецидивов у больных раком гортани в зависимости от метода лечения

<b>Метод/время</b>	<b>0 – 12</b>	<b>13 – 24</b>	<b>25 – 36</b>	<b>37 – 60</b>
<i>Все методы – 91(13,8%) из 658</i>	<i>62 (68,1%)</i>	<i>14(15,4%)</i>	<i>11(12,1%)</i>	<i>3(3,3%)</i>
<i>РТ – 24 (9,6%) из 250</i>	<i>15(62,5%)</i>	<i>5(20,8%)</i>	<i>2(8,3%)</i>	<i>1(4,2%)</i>
<i>Хирургия – 39 (19,8%) из 197</i>	<i>26(66,7%)</i>	<i>3(7,7%)</i>	<i>9(23,1%)</i>	<i>1(2,5%)</i>
<i>Комбинированный – 15 (10,5%) из 143</i>	<i>11(73,3%)</i>	<i>4(26,7%)</i>	-	-
<i>Комплексный – 5 (19,2%) из 26</i>	<i>3(60%)</i>	<i>1(20%)</i>	-	<i>1(20%)</i>
<i>СХЛЛ-4 (12,1%) из 33</i>	<i>3(75%)</i>	<i>1(25%)</i>	-	-

\*Еще у 2 (100%) из 2 больных после ХТ и у 2 (28,6%) из 7 после неоадьювантного курса РТ зарегистрирован рецидив заболевания.

Как свидетельствуют данные таблицы абсолютное большинство возврата заболевания зарегистрировано в первые 36 месяцев после окончания лечения (из 91 больного с рецидивом у 87-95,6%). При обработке историй болезней не всегда было понятным является ли поставленный диагноз – рецидивом, особенно зарегистрированные в первые 6 месяцев после окончания лечения, или это продолженный рост опухоли. У одного из больных после курса РТ рецидив был выявлен спустя 88 месяцев после лечения.

Данные по ОВ и безрецидивной выживаемости (БВ) приведены в следующей таблице.

Показатели ОВ и БВ в подгруппе в целом и у больных с рецидивом раком гортани

<b>Показатели выживаемости</b>	<b>ОВ</b>	<b>БВ</b>	<b>Больные с рецидивом</b>
Численность больных	658	567	91
Количество выживших	382 (58,1%)	356 (62,8%)	26 (28,6%)
Количество умерших	276	211	65
Средняя продолжительность жизни	69,6*	74,8*	42,9*
Стандартная ошибка	2,3	2,4	4,4
Медиана продолжительности жизни	-	-	28,5
95% доверительный интервал	65,2 – 74,0	70,0 – 79,6	34,3 – 51,5
Лимитированный срок наблюдения	121,1	121,1	120,8
Медиана возраста	62	62	58

\*разность статистически значима

Полученные по всем параметрам выживаемости данные были намного выше в подгруппе больных без рецидива заболевания по сравнению с подгруппой, где были собраны больные с возвратом заболевания и лучше показателей всей группы больных раком гортани. Обращает внимание более молодой возраст больных с рецидивом заболевания.

Таблица 88

Показатели ОВ больных раком гортани после куративного курса РТ  
в зависимости от режима фракционирования

<b>Параметры ОВ</b>	<b>Стандартное</b>	<b>Эскалационное</b>
Численность больных	48	200
Количество выживших	15 (31,5%)	84 (42%)
Количество умерших	33	116
Средняя ожидаемая продолжительность жизни	45,3	52,2
Стандартная ошибка	7,1	4,0
Медиана продолжительности жизни	17,9	22,0
95% доверительный интервал	31,4 – 59,3	44,5 – 60,0
Лимитированный срок наблюдения	119,9	120,8

\*еще двое больных получили РТ в режиме мультифракционирования

Все параметры выживаемости в подгруппе, получивших РТ в режиме ЭФ, имеют наглядную тенденцию к улучшению параметров выживаемости, по сравнению с подгруппой получивших облучение в режиме стандартного фракционирования, что подтверждается данными нижеследующей таблицы.

Таблица 89

Степень регрессии опухоли при различных режимах фракционирования

<i>Режим/регрессия</i>	<i>0</i>	<i>&lt; 50%</i>	<i>&gt;50%</i>	<i>Полная резорбция</i>	<i>ОПР*</i>
<i>Стандартный – 48</i>	<i>11 (22,9%)</i>	<i>13 (27,1%)</i>	<i>18 (37,5%)</i>	<i>6 (12,5%)</i>	<i>24 (50%)</i>
<i>Эскалационный - 200</i>	<i>3 (1,5%)</i>	<i>31 (15,5%)</i>	<i>127 (63,5%)</i>	<i>39 (19,5%)</i>	<i>166 (83%)</i>

\*ОПР – общий показатель регрессии полученный в результате суммирования показатели полной и >50% регрессий

Особенно наглядна разница при 0 степени регрессии и по ОПР.

Данные по влиянию фактора степени регрессии на показатели ОВ приведены в таблице N 90.

Таблица 90

Показатели ОВ в зависимости от степени регрессии опухоли после куративного курса РТ в эскалационном режиме фракционирования

<i>Параметры ОВ/регрессия</i>	<i>0</i>	<i>Менее 50%</i>	<i>50 и более %</i>	<i>100%</i>
<i>Численность больных</i>	<i>3</i>	<i>31</i>	<i>127</i>	<i>39</i>
<i>Количество выживших</i>	<i>0</i>	<i>8 (25,8%)</i>	<i>53 (41,7%)</i>	<i>23 (58,97%)</i>
<i>Количество умерших</i>	<i>3</i>	<i>23</i>	<i>74</i>	<i>16</i>
<i>Средняя продолжительность жизни</i>	<i>-</i>	<i>36,3</i>	<i>50,7</i>	<i>66,0</i>
<i>Стандартная ошибка</i>	<i>-</i>	<i>7,0</i>	<i>5,1</i>	<i>7,0</i>
<i>Медиана жизни</i>	<i>-</i>	<i>19,7</i>	<i>17,4</i>	<i>-</i>
<i>95% доверительный интервал</i>	<i>-</i>	<i>22,5 – 50,1</i>	<i>40,8 – 60,6</i>	<i>52,4 – 79,7</i>
<i>Лимитированный срок наблюдения</i>	<i>3,7</i>	<i>107,6</i>	<i>120,8</i>	<i>108,2</i>

Отмечается четко выраженная тенденция улучшения показателей ОВ при повышении степени регрессии опухоли. Получена разность, статистически граничащая с достоверной.

Получены предсказуемые данные без статистически значимой разницы. Отсутствие лечебного эффекта с прогрессированием заболевания после курса РТ зафиксировано у 16 больных (5,1%), из которых за первые 12 месяцев после лечения умерли 9 (56%). Больных с регрессией опухоли менее 50% было 67 (21,3%), у 29 (43,3%) из них смерть зарегистрирована в течении 12 месяцев. Наиболее большой по численности была подгруппа больных с регрессией опухоли более 50% - 180 (57,3%). Из этой подгруппы в первый год после лечения скончались 59 (32,8%). У 51(16,2%) больного зарегистрирована полная резорбция опухоли, из которых 27 (52,9%) прожили весь срок наблюдения, практически 10 лет. В первый год после окончания лечения умерло 7 больных (13,7%), а 28 (54,9%) прожили более 5 лет. Из 43 больных в II, III и IV стадиях, после СХЛЛ полная резорбция зарегистрирована у 6 (13,95%) больных. Частота полной резорбции опухоли была взаимосвязана со стадией заболевания, т.е. распространенностью опухолевого процесса.

Таблица 91

Частота полной резорбции опухоли у больных ЗН “нижнего” этажа после курса РТ в зависимости от стадии заболевания

<i>Стадия заболевания</i>	<i>I</i>	<i>II</i>	<i>III</i>	<i>IV</i>
<i>Количество больных с полной резорбцией</i>	<i>10 (77%) из 13</i>	<i>26(36,6%) из 71</i>	<i>14 (9,8%) из 142</i>	<i>1(1,1%) из 88</i>

Приведенные данные однозначно свидетельствуют о зависимости резорбции опухоли от стадии заболевания, что подтверждается и показателями ОВ больных в разных стадиях заболевания. Уменьшение количества полных резорбций более чем в 2 раза наступает уже после первой стадии заболевания, а после второй наблюдается резкий спад степени резорбции опухоли.

Несмотря на наименьшее скончавшихся больных с полной резорбцией опухоли в течении 12 месяцев после курса РТ, возникает вопрос о причине их смерти. Трудно

предположить настолько агрессивный возврат заболевания после полной резорбции опухоли, приведший к столь быстрой гибели больного от онкопатологии. Данный факт можно объяснить не только с точки зрения отсутствия данных по скорректированной выживаемости, немаловажную роль здесь играют корректное определение стадии заболевания и методологические погрешности при определении степени регрессии опухоли. Так как проблемы, связанные с правильным определением стадии заболевания, были уже освещены, остановимся только на немаловажном вопросе корректного определения степени регрессии опухоли, от чего, в определенной степени, зависит исход заболевания, а значит судьба больного.

Во-первых, степень регрессии опухоли в динамике РТ обязательно неоднократно оценивалась, что было необходимо не только для местного контроля опухоли, но и с целью определения начала появления и степени тяжести мукозитов. Степень регрессии опухоли и состояние слизистой визуально оценивалась и в последний день окончания курса РТ. В этот срок из-за отежных изменений слизистой, наступающих под воздействием ионизирующего излучения, нет возможности при визуальном осмотре, без морфологического и других объективных методов подтверждения, корректно определить степень ее регрессии. Контрольная и заключительная оценки давались ЛОР-онкологами. Более корректно определять степень регрессии ЗН можно через 3 – 4 недели после окончания курса РТ, когда стихают проявления острых лучевых повреждений – мукозитов. Однако, к сожалению, в абсолютном большинстве случаев, больные не являлись в эти сроки на контрольный осмотр к ЛОР-онкологу (из-за отсутствия жалоб, отдаленности пунктов постоянного проживания, транспортных и бытовых расходов у иногородних, которые составляли 58% от количества больных, сезона сельскохозяйственных работ, семейных обстоятельств и т.д.). Данный факт влиял на объективность полученной информации о степени резорбции опухоли и препятствовал раннему выявлению признаков продолженного роста или рецидива, своевременному лечению, в том числе сальважной хирургии, реоблучению, которые или назначались редко (кроме ХТ) или в отсроченный временной промежуток, тем самым снижая эффективность лечебных мероприятий.

Кроме того, имеет большое значение фактор репопуляции остаточной опухоли, что зависит от количества сохранившихся после облучения клоногенных клеток. К примеру, если после курса РТ объем опухоли предположительно уменьшился в 10 раз, это означает наличие 10% опухолевых клеток от их изначального количества, то есть, если больной страдает эндофитной формой роста рака гортани объемом один кубический см, то в данном случае после РТ объем опухоли регрессирует до 1 мм. Понятно, что такой объем эндофитной опухоли практически невозможно регистрировать современными методами визуализации, особенно при отеке слизистой гортани при окончании курса РТ. Однако, даже в таком маленьком объеме опухоли остается порядка  $10^6$  клоногенных клеток (учитывая тот факт, что в  $1\text{ см}^3$  опухолевой ткани содержится  $10^9$  клеток, из которых количество клоногенных составляет 1%), которые начинают быстро репопулировать после окончания курса РТ, вызывая продолженный рост опухоли.

Поэтому, важно осматривать больного не только в день окончания РТ, но и через 3-4 недели после ее окончания с обязательным КТ исследованием с внутривенным контрастированием, с регулярностью каждые 3 месяца в течении 1 года после завершения курса лечения. Указанную периодичность необходимо нарушить при появлении новых жалоб со стороны больного. В случае выявления сомнительного участка в пораженной ранее неопластическим процессом зоне, необходимо проведение морфологического и других объективных методов диагностики (см. приложение N 4). Раннее выявление продолженного роста опухоли после окончания куративного курса РТ открывает широкие возможности для применения эффективной сальважной хирургии, при которой объем операции часто ограничивается удалением только опухоли или лимфатического узла.

После проведения куративного курса РТ нередко появляется возможность проведения операции ранее неоперабельной опухоли, при ее резорбции  $>50\%$  и ее ограничении в пределах одной анатомической области. Отличия неоадьювантного курса РТ с последующим хирургическим лечением от сальважной хирургии после куративного курса РТ заключаются в следующем: при неоадьювантном курсе РТ облучение проводится в режиме стандартного фракционирования и величина СОД доводится до 40-50 Гр, что практически и теоретически

явно недостаточно для значительной, тем более полной регрессии неоперабельной опухоли. Через 4-6 недели проводится операция. За указанный промежуток времени, вследствие ускоренной репопуляции, размер опухоли может превысить ее первоначальный объем, что затрудняет проведение радикальной операции, исключает выполнение органосохранных и функционально щадящих операций, повышается вероятность появления occultных метастатических очагов.

Поэтому, при выявлении после куративной РТ остаточной опухоли, можно рекомендовать, несмотря на некоторые технические трудности, проведение сальважной хирургии, не откладывая сроки выполнения операции, или реоблучение с ХТ, с целью предотвращения увеличения размеров опухоли, не допуская манифестации неопластического процесса. Таким образом, наряду с неоадьювантным и адьювантным способами применения РТ, фактически появляется третья методика комбинированного лечения - куративная РТ + сальважная операция, которая может применяться при наличии резидуальной опухоли после куративной РТ и может своей эффективностью полностью вытеснить неоадьювантный курс РТ. Дополнение к куративному курсу РТ сальважной операции созвучно и основополагающему закону онкологии об улучшении результатов при мультимодальном лечении.

В клинической практике нередко приходится сталкиваться и с другой ситуацией, при которой применение оперативного вмешательства сразу после куративного курса РТ оправдано и может привести к значительному улучшению показателей ОВ. Как известно, большинство ЗН ВОВПТ обладают склонностью к раннему лимфогенному метастазированию, даже при относительно небольших размерах первичной опухоли (T1-T2). При этом, наличие массивных конгломератов пораженных лимфатических узлов в области шеи (N2-N3), автоматически относит таких больных в IV стадию заболевания и является прогностически неблагоприятным фактором для проведения лучевого или химиолучевого лечения, вследствие пониженной радиочувствительности опухолевых клеток конгломерата, находящихся в состоянии гипоксии. Именно гипоксичные метастатические клетки чаще всего являются причиной последующего рецидива, в то время, как первичная опухоль полностью подвергается регрессии. В связи с этим, многие авторы рекомендуют для достижения полного локо-регионарного контроля проведение сальважной шейной лимфодиссекции в короткие сроки после куративной РТ или химиолучевой терапии, а

некоторые из них вообще проводят запланированную селективную шейную лимфодиссекцию после РТ, независимо от результатов лечения. Таким образом достигается полный контроль не только над первичной опухолью, но и над метастатически пораженными лимфоузлами, с сохранением качества последующей жизни больного.

Немаловажное значение для результатов лечения имеет динамика курса лечебного процесса, при котором необходимо придерживаться запланированного графика курса РТ, отклонение от которого, в том числе, невозможность подведения запланированной СОД имеет негативные последствия. Из 250 больных, получивших куративный курс РТ, 154 (61,6%) закончили лечение без отклонения от запланированного графика, 48 (19,2%) с вынужденными перерывами более 10 дней в связи с возникновением мукозитов, 30 (12%) больным подведенная доза составила 70 – 80% от запланированной СОД и у 12 (4,8%) курс РТ был прерван по следующим причинам: в 4 случаях в связи с отрицательной динамикой сопутствующей сердечно-сосудистой патологии; у одного больного развилась стойкая гипергликемия с высокой концентрацией глюкозы; в одном случае у больного после перенесенной вирусной инфекции выявлена пневмония. Все они были переведены в соответствующие специализированные отделения. В одном случае развилось кровотечение из вен пищевода и пятеро больных самостоятельно прервали лечение без медицинских показаний. Еще 6 больных получили сплит-курс (курс РТ с запланированным перерывом после 35-40 Гр).

Таблица 92

Показатели ОВ больных раком гортани в зависимости от отклонений от запланированного графика РТ

<b>Параметры ОВ</b>	<b>Без отклонения</b>	<b>С отклонением</b>	<b>Сплит-курс</b>
<i>Численность больных</i>	154	90	6
<i>Количество выживших</i>	73 (47,4%)	26 (28,9%)	2 (33,3%)
<i>Количество умерших</i>	81	64	4
<i>Средняя ожидаемая продолжительность жизни</i>	57,8	41,4	35,9
<i>Стандартная ошибка</i>	4,6	5,2	10,9
<i>Медиана продолжительности жизни</i>	28,8	15,5	15,8
<i>95% доверительный интервал</i>	48,8 – 66,8	31,2 – 51,6	14,5 – 57,3
<i>Лимитированный срок наблюдения</i>	120,8	119,9	69,4

Естественно, что лучшие показатели ОВ получены у больных, закончивших курс РТ в запланированном порядке и не продленном, как при сплит-курсе облучения.

Исходя из многочисленных литературных данных о влиянии кислорода на эффективность консервативных методов лечения, мы также рассчитали показатели ОВ в

зависимости от содержания гемоглобина. Ввиду того, что гемоглобин неоднократно определялся в динамике лечения без четко определенных сроков после начала РТ, которая по-разному влияет на содержание гемоглобина, в зависимости от величины поглощенной дозы, мы приводим данные содержания гемоглобина только до начала РТ.

Таблица 93

Показатели ОВ больных раком гортани после РТ в зависимости от уровня гемоглобина

<i>ОВ/уровень Hb г/л</i>	<i>&lt;90</i>	<i>90 –109</i>	<i>110 -129</i>	<i>130 и &gt;</i>
<i>Численность больных</i>	4	16	93	122
<i>Количество выживших</i>	0	4 (25%)	41 (45%)	48 (39,34%)
<i>Количество умерших</i>	4	12	52	74
<i>Средняя ожидаемая продолжительность жизни в месяцах</i>	18,4	30,2	53,8	51,8
<i>Стандартная ошибка</i>	6,9	10,6	5,8	4,8
<i>Медиана продолжительности жизни</i>	12,6	7,5	28,8	23,3
<i>95% доверительный интервал</i>	4,8 – 32,0	9,4 – 51,1	42,4 – 65,1	42,3 – 61,2
<i>Лимитированное время наблюдения</i>	34,2	104,4	119,4	120,8

В клинической лаборатории НЦО нижняя граница нормального содержания Hb составляет 130 г/л. Поэтому мы рассматривали содержание гемоглобина в нормальных пределах и более подробно при более низких показателях. Несмотря на перманентное улучшение показателей ОВ параллельно с увеличением уровня гемоглобина, при достижении значений Hb > 130 наблюдалось уменьшение показателей ОВ, которые, однако, превышали таковые у больных с анемией. Приведенный факт мы связываем с преобладанием лиц в указанной подгруппе с медианой возраста ниже 62 лет. Помимо вышеприведенных показателей мы рассчитали также однолетнюю выживаемость в зависимости от уровня Hb. В первых двух подгруппах при содержании Hb до 109 в течении 12 месяцев после окончания курса РТ умерло 13 (65%) из 20, т.е. продолжали жить только семеро. В третьей подгруппе в первый год умерли 31(33,3%) из 93 пациентов, а 62 из них остались живы. В последней подгруппе в первый год умерли только 31(25,4%) из 122 пациентов, в чем проявлялось единственное преимущество перед третьей подгруппой.

Определены параметры выживаемости и в зависимости от гендерной принадлежности.

Показатели ОВ у больных раком гортани в зависимости от пола

<i>Показатели ОВ/пол</i>	<i>Мужчины</i>	<i>Женщины</i>
<i>Численность больных</i>	642	16
<i>Количество выживших</i>	371 (57,8%)	11 (68,7%)
<i>Количество умерших</i>	271	5
<i>Средняя ожидаемая продолжительность жизни</i>	69,3	81,6
<i>Стандартная ошибка</i>	2,3	13,2
<i>Медиана продолжительности жизни</i>	-	-
<i>95% доверительный интервал</i>	64,8 – 73,7	55,7 – 107,4
<i>Лимитированный срок наблюдения</i>	121,1	119,3

Статистически незначимое преимущество по ОВ было на стороне женщин.

Мы определили и влияние фактора возраста на ОВ. Медиана возраста больных в исследуемой группе была равна 62 годам. Поэтому группа больных раком гортани была разделена на две подгруппы: больные в возрасте до 62 лет и в возрасте 62 и более лет.

Таблица 95

Показатели ОВ больных раком гортани в зависимости от возраста

<i>Параметры выживаемости</i>	<i>До 62 лет</i>	<i>62 и более лет</i>
<i>Численность больных</i>	325	333
<i>Количество выживших</i>	215 (66,1%)	167 (50,1%)
<i>Количество умерших</i>	110	166
<i>Средняя ожидаемая продолжительность жизни</i>	79,5*	59,6*
<i>Стандартная ошибка</i>	3,1	3,2
<i>Медиана продолжительности жизни</i>	-	38,7
<i>95% доверительный интервал</i>	73,4 – 85,6	53,4 – 65,8
<i>Лимитированный срок наблюдения</i>	120,8	121,1

\*разность статистически значима

С высокой степенью статистической достоверности преимущество имеют больные более молодого возраста. Такая большая разница в показателях ОВ в зависимости от возраста, подтолкнула нас к решению опеделить аналогичные параметры в группе больных РГ, получивших куративный курс РТ. Медиана возраста в данной группе равнялась 66 годам и группа была разделена на подгруппы 66 и менее лет и подгруппа больных, чей возраст равнялся 67 и более годам.

Таблица 96

Показатели ОВ больных раком гортани, получивших РТ, в зависимости от возраста

<i>Параметры выживаемости</i>	<i>66 и менее лет</i>	<i>67 и более лет</i>
<i>Численность больных</i>	124	126
<i>Количество выживших</i>	44 (35,5%)	60 (47,6%)
<i>Количество умерших</i>	80	66
<i>Средняя ожидаемая продолжительность жизни</i>	48,7	54,1
<i>Стандартная ошибка</i>	4,7	5,2
<i>Медиана продолжительности жизни</i>	20,9	20,0
<i>95% доверительный интервал</i>	39,5 – 57,9	43,9 – 64,2
<i>Лимитированный срок наблюдения</i>	120,8	119,8

Полученные данные отличались от результатов предыдущих исследованных подгрупп, что послужило основанием для определения влияния фактора возраста и при других методах лечения. Во всех исследуемых группах референсной точкой являлась медиана возраста, которая у больных, получивших хирургическое лечение, равнялось 59 годам.

Таблица 97

Показатели ОВ больных раком гортани, получивших хирургическое лечение, в зависимости от возраста

<i>Параметры выживаемости</i>	<i>Менее 59 лет</i>	<i>59 и более лет</i>
<i>Численность больных</i>	91	106
<i>Количество выживших</i>	75 (82,4%)	70 (66%)
<i>Количество умерших</i>	16	36
<i>Средняя ожидаемая продолжительность жизни</i>	98,5	79,6
<i>Стандартная ошибка</i>	4,5	5,2
<i>Медиана продолжительности жизни</i>	-	-
<i>95% доверительный интервал</i>	89,6 – 107,4	69,3 – 90,0
<i>Лимитированный срок наблюдения</i>	119,0	121,1

Отмечается выраженная тенденция к улучшению всех параметров выживаемости у более молодых больных раком гортани.

В группе больных, получивших адъювантный курс РТ, медиана возраста равнялась 58 годам.

Таблица 98

Показатели ОВ больных раком гортани, получивших адъювантный курс РТ, в зависимости от возраста

<i>Параметры выживаемости</i>	<i>Менее 58 лет</i>	<i>58 и более лет</i>
<i>Численность больных</i>	69	74
<i>Количество выживших</i>	56 (81,2%)	54 (72,9%)
<i>Количество умерших</i>	13	20
<i>Средняя ожидаемая продолжительность жизни</i>	85,8	80,7
<i>Стандартная ошибка</i>	5,1	6,3
<i>Медиана продолжительности жизни</i>	-	-
<i>95% доверительный интервал</i>	75,8 – 95,8	68,3 – 93,0
<i>Лимитированный срок наблюдения</i>	106,8	114,7

Как и в группе больных, получивших только хирургическое лечение, в данной группе, где больные после хирургии получили и адъювантный курс РТ, статистически незначимое преимущество по параметрам выживаемости имела подгруппа с более молодым контингентом.

Таким образом, при всех методах лечения, кроме куративной РТ, в подгруппах больных с более молодым возрастом выявлена выраженная тенденция к улучшению показателей ОВ, по сравнению с подгруппами более пожилых больных.

Парадоксальный, на первый взгляд, факт улучшения показателей ОВ с увеличением возраста только у больных раком гортани, получивших РТ (медиана их возраста составляла 66 лет), мы попытались объяснить возрастными изменениями андрогенного и всего эндокринного статуса больных. В основном, эти изменения объясняют биологически и физиологические обоснованные проявления возрастных изменений у мужчин и только при локализации опухоли в гортани.

Не вдаваясь в частные вопросы геронтологии, вкратце остановимся на влиянии тестостерона на мужской организм. Общеизвестно и давно доказано влияние андрогенов практически на все системы жизнеобеспечения (ЦНС, сердечно-сосудистая система, мочеполовая, опорно-двигательная), в том числе, и на систему воспроизводства. Выполняя свои необходимые функциональные воздействия еще на эмбриональной стадии развития плода и в молодом возрасте, выработка и концентрация тестостерона с возрастом физиологически уменьшается, приводя к многим патологическим процессам у пожилых мужчин. Снижение выработки тестостерона, по данным различных исследователей, начинается уже в 30 - 40 летнем возрасте. В течение года и ежегодно концентрация общего тестостерона снижается на 1- 2% от уровня 25 летнего здорового мужчины, а его биологически активная форма – на 2 - 3% в год. Общепринятой терминологии возрастного андрогенного дефицита не существует. В 2003 году был предложен термин «поздноначавшийся гипогонадизм», или «LOH-синдром» (Late-Onset Hypogonadism), который наиболее распространен. В настоящее время широко используется и термин «синдром андрогенодефицита у мужчин старшей возрастной группы», или «ADSOM-синдром» (Androgen Deficiency Syndrome of the Older Male).

Физиологическое, возрастное снижение концентрации тестостерона имеет не только общебиологическое значение, но сопровождается, к сожалению, рядом негативных проявлений, которые приводят к патологическим изменениям практически всех систем организма человека. Однако, на наш взгляд, снижение концентрации тестостерона имеет и позитивное значение при раке гортани, т.к. результаты опубликованных исследований свидетельствуют о стимулирующей роли тестостерона на частоту возникновения рака гортани. При этом, если повышенное содержание тестостерона способствует возникновению рака гортани, то эстрогены препятствуют этому процессу. Данный факт используется и для прогнозирования возврата заболевания, исходя из соотношения андростерон/эстрадиол. В случае превышения соотношения величиной 3, с высокой степенью вероятности ожидается

рецидив заболевания. У контингента больных с наступившим рецидивом, в 75% случаях в опухолевой ткани обнаруживаются рецепторы андрогенов. Именно поэтому, мужскому контингенту больных раком гортани рекомендуется назначение гормонотерапии для подавления секреции тестостерона, что повышает эффективность лечения и способствует профилактике рецидива. Косвенно, нашу точку зрения подтверждает и молодой возраст больных с более частым возвратом заболевания, ввиду отсутствия в этом возрасте выраженных инволютивных процессов в эндокринной, в частности, в гипофизарно-гонадной системе, прогрессирующих с возрастом. Данные, приведенные в таблице 94 о различии гендерного влияния на показатели выживаемости, косвенно подтверждают наше объяснение о влиянии тестостерона на показатели выживаемости, ввиду отсутствия проблем, связанных с возрастной инволюцией андрогенного статуса у женщин.

#### 5.2 Результаты лечения больных раком гортаноглотки

В исследованную группу было рекрутировано 112 больных, у которых медиана возраста составила 62 года. Из них мужчин было 108 (96,4%) и женщин 4 (3,6%), с медианой возраста соответственно равной 61,5 и 62 годам. Соотношение м/ж 27/1. Куративный курс РТ получили 64 (57,1%) больных, СХЛЛ - 7 (6,3%), в 13 (11,6%) случаях больные получили хирургическое лечение. Органосохранных операций проведено не было. В 12 (10,7%) случаях назначен адъювантный курс РТ. Комплексное лечение получили 14 (12,6%), и 2 больных получили только ХТ.

По нодальному статусу распределение больных приведено в следующей таблице.

Таблица 99

Распределение по нодальному статусу больных ЗН ротоглотки в зависимости от проведенного лечения

<b>Статус/метод</b>	<b>N0</b>	<b>N1</b>	<b>N2</b>	<b>N3</b>	<b>Nx</b>
<i>Все методы – 112</i>	26 (23,2%)	39(34,8%)	28 (25%)	8 (7,1%)	11 (9,8%)
<i>РТ – 64</i>	7 (10,9%)	28 (43,7%)	18 (28,1%)	4 (6.3%)	7 (10,9%)
<i>Хирургия – 13</i>	9 (69,2%)	3 (23,1%)	-	1 (7,7%)	-
<i>Адъювантный – 12</i>	8 (66,7%)	1 (8,3%)	3 (25%)	-	-
<i>Комплексный – 7</i>	2 (28,6%)	-	3 (42,8%)	2 (28,6%)	-
<i>СХЛЛ–14</i>	-	5 (35,7%)	4 (28,6%)	2 (14,3%)	3 (21,4%)

Полученные данные схожи со всеми предыдущими, т.е. больные получившие хирургическое лечение, в том числе и адьювантную РТ, находились в более благоприятной клинической ситуации ( в неотрицательном статусе было около 70% пациентов).

Таблица 100

Величина опухоли (символ Т)\* и метод лечения

<i><b>Т/метод</b></i>	<i><b>T1</b></i>	<i><b>T2</b></i>	<i><b>T3</b></i>	<i><b>T4</b></i>
<i>Все методы – 112</i>	-	6 (5,3%)	61 (54,5%)	45 (40,2%)
<i>РТ – 64</i>	-	2 (3,1%)	36 (56,2%)	26 (40,6%)
<i>Хирургия – 13</i>	-	1 (7,7%)	9 (69,2%)	3 (23,1%)
<i>Адьювантный – 12</i>	-	2 (16,7%)	7 (58,3%)	3 (25%)
<i>Комплексный – 7</i>	-	-	3 (42,8%)	4 (57,2%)
<i>СХЛЛ–14</i>	-	1 (7,1%)	6 (42,8%)	7 (50%)

\*ввиду отсутствия зарегистрированных больных в T0 и Tis стадиях колонки с указанными стадиями в таблице отсутствуют.

В нижеследующей таблице приведены данные по распределению больных по стадиям заболевания в связи с примененными методами лечения.

Таблица 101

Распределение больных ЗН гортаноглотки в зависимости от стадии и метода лечения

<i><b>Стадия/метод</b></i>	<i><b>I</b></i>	<i><b>II</b></i>	<i><b>III</b></i>	<i><b>IV</b></i>
<i>Все методы – 112</i>	-	5 (4,5%)	44 (39,3%)	63 (56,2%)
<i>РТ – 64</i>	-	1 (1,6%)	25 (39,1%)	38 (59,3%)
<i>Хирургия – 13</i>	-	1 (7,7%)	9 (69,2%)	3 (23,1%)
<i>Адьювантный -12</i>	-	2(16,6%)	5 (41,7%)	5 (41,7%)
<i>Комплексный – 7</i>	-	-	2 (28,6%)	5 (71,4%)
<i>СХЛЛ– 14</i>	-	1 (7,1%)	3 (21,4%)	10 (71,4%)

Как и при рассмотренных других локализациях опухоли данные таблиц 99, 100, 101 тесно переплетены.

О влиянии стадий заболевания на показатели ОВ свидетельствуют результаты следующей таблицы.

Показатели ОВ в зависимости от стадии заболевания

<i>Параметры выживаемости</i>	<i>I</i>	<i>II</i>	<i>III</i>	<i>IV</i>
<i>Численность больных</i>	-	5	44	63
<i>Количество выживших</i>	-	2 (40%)	18 (40,9%)	18 (28,6%)
<i>Количество умерших</i>	-	3	26	45
<i>Средняя ожидаемая продолжительность жизни</i>	-	54,8	58,6	34,3
<i>Стандартная ошибка</i>	-	23,4	7,4	5,9
<i>Медиана продолжительности жизни</i>	-	39,0	41,3	10,8
<i>95% доверительный интервал</i>	-	8,8 – 100,7	44,1 – 73,0	22,7 – 45,9
<i>Лимитированный срок наблюдения</i>	-	100,7	117,6	116,2

Ввиду малого количества наблюдений во второй стадии заболевания и большой величины стандартной ошибки, полученные данные по второй стадии статистически некорректны. Расчитаны показатели ОВ и при всех примененных методах лечения.

Таблица 103

Показатели ОВ в зависимости от метода лечения

<i>Параметры ОВ</i>	<i>РТ</i>	<i>ХЛ</i>	<i>Адьювантный</i>	<i>Комплексный</i>	<i>СХЛЛ</i>
<i>Численность больных</i>	64	13	12	7	14
<i>Количество выживших</i>	15 (23,4%)	6 (46,1%)	7 (58,3%)	3 (42,9%)	7 (50%)
<i>Количество умерших</i>	49	7	5	4	7
<i>Средняя продолжит. жизни</i>	34,2*	75,2	69,1	29,0	16,1*
<i>Стандартная ошибка</i>	4,9	13,5	13,1	9,4	4,3
<i>Медиана жизни</i>	16,3	51,0	-	10,8	13,6
<i>95% доверительный интервал</i>	24,6 – 43,8	48,8 – 101,0	43,4 – 94,8	10,7 – 47,4	7,7 – 24,5
<i>Лимитирован. срок наблюдения</i>	107,9	110,4	107,4	57,5	37,7
<i>Медиана возраста</i>	62,5	59	56,5	56	64

\*разность статистически значима

Только в группе ЗН гортаноглотки у больных, получивших РТ, медиана возраста была не наивысшей среди больных, получивших другие методы лечения.

Помимо актуарильного расчета ОВ определено и годовое количество выживших больных раком гортаноглотки в течении 5 лет после окончания лечения.

Таблица 104

Пятилетняя выживаемость больных раком гортаноглотки в зависимости от проведенного метода лечения

<b>Методы лечения</b>	<b>0 – 12</b>	<b>13 – 24</b>	<b>25 – 36</b>	<b>37 – 60</b>
<i>Все методы – 112</i>	70 (62,5%)	54 (48,2%)	49 (43,7%)	46 (41,1%)
<i>РТ – 64</i>	39 (60,9%)	27 (42,2%)	22 (34,4%)	18 (28,1%)
<i>Хирургия – 13</i>	10 (76,9%)	9 (69,2%)	9 (69,2%)	8 (61,5%)
<i>Адьювантный – 12</i>	9 (75%)	8 (66,7%)	8 (66,7%)	5 (41,7%)
<i>Комплексный – 7</i>	3 (42,8%)	3 (42,8%)	3 (42,8%)	3 (42,8%)
<i>СХЛЛ – 14</i>	9 (64,3%)	7 (50%)	7 (50%)	7 (50%)

После 60 месяцев наблюдения по 3 больных скончались после РТ и хирургии. Таким образом, только 5,3% больных раком гортаноглотки скончались через 5 лет после окончания лечения.

Как и при всех исследованных группах и у больных ЗН гортаноглотки определена частота и время появления рецидива.

Таблица 105

Частота и сроки появления рецидивов у больных ЗН ротоглотки в зависимости от полученного метода лечения

<b>Метод/месяцы</b>	<b>0 – 12</b>	<b>13 – 24</b>	<b>25 – 36</b>	<b>37 – 60</b>
<i>Все методы – 13(11,6%) из 112</i>	7 (53,8%)	4 (30,8%)	1 (7,7%)	1 (7,7%)
<i>РТ – 8(12,5%) из 64</i>	2 (25%)	4 (50%)	1 (12,5%)	1 (12,5%)
<i>Хирургия – 3(23,1%) из 13</i>	3 (100%)	-	-	-
<i>Адьювантный – 2(16,7%) из 12</i>	2 (100%)	-	-	-
<i>Комплексный – 7</i>	-	-	-	-
<i>СХЛЛ - 14</i>	-	-	-	-

Несмотря на наибольшее количество случаев с местнораспространенным процессом в подгруппах больных, получивших комплексное и СХЛЛ, рецидивы у них зафиксированы не были. Расчитаны показатели и БВ и ОВ в подгруппе больных с рецидивом.

Таблица 106

Показатели ОВ и БВ у больных ЗН гортанглотки

<i>Параметры выживаемости</i>	<i>ОВ</i>	<i>БВ</i>	<i>Больные с рецидивом</i>
<i>Численность больных</i>	112	99	13
<i>Количество выживших</i>	38 (33,9%)	38 (38,4%)	0
<i>Количество умерших</i>	74	61	13
<i>Средняя продолжительность жизни</i>	44,7	48,3	24,6
<i>Стандартная ошибка</i>	4,7	5,2	6,8
<i>Медиана продолжительности жизни</i>	19,6	19,6	19,0
<i>95% доверительный интервал</i>	35,6 – 53,9	38,1 – 58,5	11,2 – 38,0
<i>Лимитированный срок наблюдения</i>	117,6	117,6	91,0

Получены ожидаемые результаты, разница которых особенно наглядна по параметрам количества выживших и 95% доверительного интервала при сравнении с подгруппой больных с возвратом заболевания.

Как и в других группах больных определена сравнительная эффективность СФ и ЭФ.

Таблица 107

Показатели ОВ больных ЗН гортаноглотки в зависимости от режима фракционирования

<i>Параметры выживаемости</i>	<i>Стандартный</i>	<i>Эскалационный</i>
<i>Численность больных</i>	13	48
<i>Количество выживших</i>	2 (15,4%)	12 (25%)
<i>Количество умерших</i>	11	36
<i>Средняя ожидаемая продолжительность жизни</i>	27,2	36,7
<i>Стандартная ошибка</i>	9,9	5,7
<i>Медиана продолжительности жизни</i>	12,7	17,0
<i>95% доверительный интервал</i>	7,8 – 46,5	25,5 – 47,9
<i>Лимитированный срок наблюдения</i>	107,9	107,4

Несмотря на преимущество всех параметров выживаемости в подгруппе больных, получивших РТ в эскалационном режиме, разность статистически недостоверна.

Определена также степень регрессии опухоли в зависимости от режима фракционирования.

Таблица 108

Режим фракционирования дозы в динамике курса РТ и степень регрессии опухоли

<i>Регресс/режим фракционирования</i>	<i>0</i>	<i>&lt;50%</i>	<i>&gt;50%</i>	<i>Полная резорбция</i>	<i>ОПР</i>
<i>Стандартный – 13</i>	<i>1 (7,7%)</i>	<i>7 (53,8%)</i>	<i>5 (38,5%)</i>	<i>-</i>	<i>5 (38,5%)</i>
<i>Эскалационный – 51</i>	<i>2 (3,9%)</i>	<i>15(29,4%)</i>	<i>29(56,9%)</i>	<i>5(9,8%)</i>	<i>34(66,7%)</i>

Помимо улучшения параметров выживаемости при эскалационном режиме фракционирования, из приведенных данных явствует, что при данном режиме фракционирования намного лучше (66,7%) и показатели степени регрессии опухоли.

Таблица 109

Показатели ОВ и степень регрессии опухоли у больных ЗН гортаноглотки

<i>Параметры ОВ/регресс</i>	<i>0</i>	<i>&lt;50%</i>	<i>&gt;50%</i>	<i>Полная резорбция</i>
<i>Численность больных</i>	<i>3</i>	<i>22</i>	<i>34</i>	<i>5</i>
<i>Количество выживших</i>	<i>0</i>	<i>3 (13,6%)</i>	<i>10 (29,4%)</i>	<i>2 (40%)</i>
<i>Количество умерших</i>	<i>3</i>	<i>20</i>	<i>24</i>	<i>3</i>
<i>Средняя продолжительность жизни</i>	<i>16,1</i>	<i>17,1</i>	<i>42,4</i>	<i>46,0</i>
<i>Стандартная ошибка</i>	<i>4,1</i>	<i>5,0</i>	<i>7,2</i>	<i>17,6</i>
<i>Медиана жизни</i>	<i>14,3</i>	<i>12,3</i>	<i>24,5</i>	<i>40,4</i>
<i>95% доверительный интервал</i>	<i>13,6 – 18,5</i>	<i>7,4 – 26,8</i>	<i>28,5 – 56,4</i>	<i>11,5 – 80,5</i>
<i>Лимитированный срок наблюдения</i>	<i>18,9</i>	<i>78,2</i>	<i>107,9</i>	<i>107,6</i>

Исследованы также показатели ОВ при проведении курса РТ в запланированном режиме и графике облучения – 45 больных (70,3%), и с отклонением от него – 18 (29,7%) больных. Из 18 больных 14 получили от 70 до 80% от запланированного СОД. Курс РТ был прерван у

одного больного после 4 сеансов облучения из-за начинающегося стеноза, в связи с чем больной был отправлен на хирургическое лечение. Еще трое самостоятельно прервали курс РТ в связи с возникновением болевого синдрома.

Таблица 110

Показатели ОВ в зависимости от отклонений от запланированного курса РТ

<b>Параметры выживаемости</b>	<b>Без отклонения</b>	<b>С отклонением*</b>
<i>Численность больных</i>	45	18
<i>Количество выживших</i>	13 (28,9%)	2 (11,1%)
<i>Количество умерших</i>	32	16
<i>Средняя ожидаемая продолжительность жизни</i>	40,7	16,1
<i>Стандартная ошибка</i>	6,3	3,9
<i>Медиана продолжительности жизни</i>	19,1	8,6
<i>95% доверительный интервал</i>	28,4 – 52,9	8,6 – 23,7
<i>Лимитированный срок наблюдения</i>	107,9	59,0

\*-один больной получил РТ в режиме сплит-курса

Отмечается выраженная тенденция улучшения показателей ОВ при облучении больных в запланированном объеме. Еще один больной получил сплит курс.

Медиана возраста больных ЗН гортаноглотки была равной 62 годам, что было принято за референсную точку ниже и выше которой определялись показатели ОВ больных.

Таблица 111

Показатели ОВ и возраст больных ЗН гортаноглотки

<b>Параметры выживаемости</b>	<b>Менее 62 лет</b>	<b>62 и более лет</b>
<i>Численность больных</i>	55	57
<i>Количество выживших</i>	22 (40%)	16 (28,1%)
<i>Количество умерших</i>	33	41
<i>Средняя ожидаемая продолжительность жизни</i>	47,1	42,7
<i>Стандартная ошибка</i>	7,1	6,1
<i>Медиана продолжительности жизни</i>	22,8	19,1
<i>95% доверительный интервал</i>	33,2 – 61,0	30,7 – 54,6
<i>Лимитированный срок наблюдения</i>	117,1	117,6

Аналогичный расчет проведен больным получивших куративную РТ, медиана возраста которых равнялась 62,5 годам.

Таблица 112

Показатели ОВ и возраст больных ЗН гортаноглотки, получивших РТ

<i>Параметры выживаемости</i>	<i>62 и менее лет</i>	<i>63 и более лет</i>
<i>Численность больных</i>	32	32
<i>Количество выживших</i>	5 (15,6%)	10 (31,2%)
<i>Количество умерших</i>	27	22
<i>Средняя ожидаемая продолжительность жизни</i>	24,9	42,8
<i>Стандартная ошибка</i>	5,0	7,8
<i>Медиана продолжительности жизни</i>	14,3	17,0
<i>95% доверительный интервал</i>	15,0 – 34,7	27,5 – 58,1
<i>Лимитированный срок наблюдения</i>	91,0	107,9

Как и при локализации ЗН в гортани и при данной локализации показатели ОВ наглядно более высокие в подгруппе больных более старшего возраста и только у пациентов, получивших куративный курс РТ.

Несмотря на малое количество женщин в данной подгруппе были определены параметры выживаемости и в зависимости от гендерной принадлежности.

Таблица 113

Показатели ОВ и пол

<i>Параметры выживаемости</i>	<i>Мужчины</i>	<i>Женщины</i>
<i>Численность больных</i>	108	4
<i>Количество выживших</i>	36 (33,3%)	2 (50%)
<i>Количество умерших</i>	72	2
<i>Средняя ожидаемая продолжительность жизни</i>	44,5	37,0
<i>Стандартная ошибка</i>	4,7	16,7
<i>Медиана продолжительности жизни</i>	19,6	4,1
<i>95% доверительный интервал</i>	35,3 – 53,7	40,3 – 69,7
<i>Лимитированный срок наблюдения</i>	117,6	70,4

Несмотря на больший процент выживших женщин, по всем остальным параметрам выживаемости они уступают подгруппе мужчин, что связано с малым числом и большой величиной стандартной ошибки.

Из 1235 первично выявленных больных ЗН ВОВПТ 215 получили комбинированное лечение, из которых только 12 (5,6%) пациентам был назначен дооперационный курс РТ.

Таблица 114

Показатели ОВ больных ЗН ВОВПТ, получивших адъювантный и неоадъювантный курсы РТ

<i>Параметры выживаемости</i>	<i>Адъювантный</i>	<i>Неоадъювантный</i>
<i>Численность больных</i>	203	12
<i>Количество выживших</i>	148 (72,9%)	7 (58,3%)
<i>Количество умерших</i>	55	5
<i>Средняя ожидаемая продолжительность жизни</i>	81,5	73,8
<i>Стандартная ошибка</i>	3,7	13,7
<i>Медиана продолжительности жизни</i>	-	-
<i>95% доверительный интервал</i>	74,3 – 88,7	46,8 – 93,7
<i>Лимитированный срок наблюдения</i>	114,7	113,7

Данные таблицы 114 подтверждают правомочность уменьшения количества назначений неоадъювантного курса РТ при ЗН ВОВПТ за последние два десятка лет.

Семь (0,91%) больных “нижнего” этажа до заболевания лечились по поводу ЗН других локализаций, что доказано медицинской документацией: рак легкого – 2 случая, базалиома кожи – 2 больных, рак нижней губы 1 больной, рак желудка и мочевого пузыря по 1 случаю. Частота выявленных ранее ЗН других локализаций в группе больных “нижнего” этажа превышает частоту возникновения ЗН среди населения Армении.

Данные по сопутствующим соматическим заболеваниям в данной работе не приводятся, ввиду обширности их списка. Таким образом из 1235 больных с первично выявленными опухолями ВОВПТ в предыдущие годы (до диагностирования опухолей

ВОВПТ) ЗН других локализаций были выявлены чаще, чем в основной популяции населения РА (у 13 больных – 1,05%).

При кратком обобщении полученных результатов больных ЗН “нижнего” этажа ВОВПТ обращает на себя внимание факт наименьшего количества выживших после всех методов лечения, в том числе, и после РТ при локализации ЗН в гортаноглотке, по сравнению с другими локализациями опухоли. Несмотря на высокие показатели ОВ больных после ХЛ у них же зарегистрировано наибольшая частота возврата заболевания. Например, при локализации опухоли в гортаноглотке частота возврата заболевания после ХЛ достигла 23%, а после СХЛЛ возврата заболевания зарегистрировано не было. Наилучшие показатели ОВ получены после комбинированного и хирургического методов лечения. Относительно невысокие показатели ОВ после РТ связаны с большой частотой больных с местнораспространенным неопластическим процессом. В III и IV стадиях заболевания ХЛ получили 41% больных и 81% получили РТ, что не могло не отразиться на показателях ОВ. Еще раз подтверждены многие факторы влияющие на показатели ОВ при РТ, в том числе, и отрицательное воздействие на показатели ОВ предшествующей РТ ургентной трахеотомии. Исследованы и другие, в том числе гендерные и возрастные факторы. В отличии от других локализаций у больных раком “нижнего” этажа ВОВПТ показатели ОВ, только после РТ, улучшаются с возрастанием возраста. Также отмечается увеличение медианы возраста до 62 лет, а соотношение мужчин к женщинам резко увеличилось до 37,5/1.

## ГЛАВА VI

### **Частота возникновения лучевых повреждений, их прогнозирование, профилактика и лечение в динамике радиотерапии**

Основным дозолимитирующим фактором в РТ является токсическое влияние ионизирующего излучения на организм человека, его повреждающее действие на отдельные органы, системы и ткани. За почти 120 лет существования РТ, человечество научилось бороться со многими лучевыми повреждениями, которые, в зависимости от проекции зон облучения анатомических областей, бывают разными. Несмотря на синтезирование многих препаратов, применение различных физических и химических методов протекции, разработку и внедрение современного высокотехнологичного оборудования, указанная проблема до конца не решена и является не только медикобиологической, экономической, но и проблемой национальной безопасности.

Одним из нерешенных до сих пор вопросов остается возникновение мукозитов при облучении больных раком головы и шеи, пищевода, прямой кишки и т.д. Доказательством сказанному могут служить ранее приведенные данные по США (Sonis S.T. 2004), которые свидетельствуют о смертельном исходе 6 – 30% больных с мукозитами. В настоящей работе приводятся данные о частоте мукозитов, дерматитов в динамике РТ, методах их профилактики и лечения только у больных со ЗН ВОВПТ. Важность предотвращения и лечения мукозитов, помимо возможного фатального исхода, обусловлена четырьмя основными факторами: возможность подведения к опухоли тумороцидной дозы, с увеличением вероятности резорбции опухоли, а значит с улучшением ОВ; предотвращение вынужденного перерыва в динамике РТ, способствующее повышению эффективности лечения; улучшение качества жизни пациента, проявляющееся, в основном, борьбой с болевыми ощущениями и затрудненным прохождением пищи, в связи с чем, многим больным до начала РТ проводят назогастральный зонд или лапароскопическим методом ставят гастростому; предотвращение увеличения стоимости лечения, за счет продления курса лечения и затрат на приобретение препаратов.

В первой главе работы приведен подробный анализ данных литературы по этиопатогенетическим механизмам возникновения и развития мукозитов, их профилактике и методам лечения. При облучении больных с ЗН ВОВПТ, помимо мукозитов, у части больных возникал и лучевой дерматит (дерматотоксичность) различных степеней тяжести. Другие острые проявления радиотоксичности, такие как болевой синдром, затрудненное глотание, гипосаливация, потеря вкусовых ощущений и т.д., также как и остальные токсические проявления ионизирующего излучения (кроме гематотоксичности), редко приводили к прерыванию курса РТ. Общеизвестное токсическое проявление ионизирующего излучения на гемопоэз у исследуемого контингента встречалось редко, в основном, у больных с предшествующей курсу РТ химиотерапией или у получающих СХЛЛ. Поэтому здесь рассматриваются данные по частоте возникновения и степени токсичности только мукозитов и дерматитов, которые являются основными причинами вынужденных перерывов в динамике курса РТ.

Из 1235 первично выявленных больных куративный курс РТ назначен 569 больным, в том числе 87 больным после наложения трахеостомы. Модифицированный нами метод СХЛЛ получили 114 больных и 215 больных - комбинированное лечение. Частота возникновения мукозитов и дерматитов именно у этих 898 больных послужили базовым контингентом для исследования частоты и степени тяжести токсического воздействия ионизирующего излучения. Данные 12 больных, получивших только химиотерапию и 111 пациентов с мукозитами, и радиодерматотоксичностью, возникших в динамике комплексного лечения, в данное исследование не включены. Ретроспективная оценка токсическо-повреждающего воздействия ионизирующего излучения в динамике комплексного лечения невозможна, ввиду многофакторности его возникновения и сложности оценки вклада ХТ в развитие токсичности, тем более, если в других отделениях степень повреждения не оценивалась.

Степень тяжести мукозитов оценивалась по шкале токсичности RTOG 1994г. Шкала кроме нулевой степени имеет еще 4 градации, последняя IV степень нами не зарегистрирована и обычно заканчивается фатально. Степень токсичности оценивалась визуальным способом с субъективной описательной оценкой.

Степень токсического проявления ионизирующего излучения на слизистую и кожу при РТ  
ЗН ВОВПТ по шкале токсичности RTOG 1994г

<i>Степень токсичности</i>	<i>0</i>	<i>I</i>	<i>II</i>	<i>III</i>
<i>Слизистая ВОВПТ</i>	<i>Кратковременный дискомфорт</i>	<i>Гиперемия с безболезненными изъязвлениями или слабая болезненность</i>	<i>Болезненная гиперемия, отек или изъязвления, мешающие приему пищи</i>	<i>Болезненная гиперемия, отек или изъязвления, мешающие приему пищи</i>
<i>Кожа лица и шеи</i>	<i>Кратковременный зуд, гиперемия</i>	<i>Сухая десквамация</i>	<i>Влажная ограниченная десквамация</i>	<i>Сливающаяся влажная десквамация</i>

Токсические проявления ионизирующего излучения 0 – III степеней были выявлены практически у всех больных. Только 4 (0,45%) из 898 больных удалось завершить курс РТ без явлений ЛП. Четвертая степень токсичности не была зарегистрирована. Мукозиты начинали проявляться через 7 – 15 дней после начала РТ в виде жалоб на дискомфорт в ротовой полости, гиперемии слизистой, с дальнейшим возникновением боли при глотании слюны и пищи, затрудненное прохождение пищи, сухость во рту, общую слабость, потерю вкусовых восприятий, появление псевдофибринозного налета с и без изъязвлений, с и без присоединения бактериальной или грибковой инфекции, возникновения сепсиса и т.д.

Во всей когорте из 894 больных мукозиты 0 степень токсичности была выявлена у 133 (14,9%) пациентов. При этом, из 133 больных с нулевой степенью токсичности, наибольшее количество наблюдалось у больных в динамике куративного курса РТ без трахеостомии – 83 (62,4% от 133 больных) случая. Среди больных, получавших РТ после наложения трахеостомы, 0 степень токсичности была зарегистрирована всего в 9 (10,3% от их общего числа) случаях. В динамике СХЛЛ количество больных с нулевой степенью токсичности равнялось 18 (15,8%) и при комбинированном лечении – 23 (10,7%). Ввиду того, что нулевая степень токсичности проявлялась в виде кратковременной гиперемии и

неманифестированным дискомфортом и исчезала через 2 – 3 дня без дополнительного лечения, а четвертой степени токсического воздействия зарегистрировано не было, в таблице 116 приведены данные частоты возникновения мукозитов только I - III степеней токсичности у 761 больного. Первая степень токсичности зарегистрирована у 362 (47,6%) больных, вторая степень – у 268 (35,2%) и третья степень зафиксирована у 131 (17,2%) больных. Частота и степень токсичности мукозитов отличались в зависимости от цели и этапа проведения РТ.

Таблица 116

Частота и степень токсичности выявленных мукозитов у больных ЗН ВОВПТ в динамике РТ

<i>Степень токсичности/ количество</i>	<i>КРТ</i>	<i>КРТ после трахеостомии</i>	<i>СХЛЛ</i>	<i>Комбинированный</i>
<i>I</i>	209 (52,4%)	33 (42,8%)	41 (42,7%)	79 (41,1%)
<i>II</i>	134 (33,6%)	27 (35,1%)	36 (37,5%)	71 (36,9%)
<i>III</i>	56 (14%)	17 (22,1%)	19 (19,8%)	39 (22%)
<i>Всего</i>	399	77	96	189

КРТ – куративный курс РТ. Разность статистически незначима

Как явствуют приведенные данные, при назначении курса РТ после хирургических вмешательств и при ее сочетании с химиотерапией, частота выявленных мукозитов второй и, особенно, третьей степени возрастают. Данный факт можно объяснить ухудшением местного кровотока после хирургического вмешательства, раздражающим влиянием трахеостомной трубки, в результате чего появляются местные воспалительные реакции, обработкой операционной раны химически активными веществами, в том числе содержащими йод и спирт, недостаточно полной санацией ротовой полости перед РТ, что очень важно, так как в 75,4% случаях бактериологических исследований у них высеиваются патогенные микробы и грибки. О токсическом влиянии химиопрепаратов на покровы слизистой оболочки известно давно. При их сочетанном назначении с РТ, ввиду

аддитивности взаимодействия двух токсических агентов, возрастает частота мукозитов II и III степеней.

В связи с возникновением мукозитов у 313 (41,1%) из 761 больного был сделан вынужденный перерыв длительностью от 3 до 14 процедурных дней, общей продолжительностью от 5 до 18 дней. На самом деле кратковременных перерывов продолжительностью 2-3 дня было больше, в связи с выходными днями, национальными и церковными праздниками или вызванные семейными обстоятельствами. Особенно длительный вынужденный перерыв возникает в течении Новогодних и Рождественных праздников до 10-11 дней. Необходимо отметить в виде напоминания, что каждый день продления курса лечения снижает эффективность РТ приблизительно на 1 – 1,5%. Из-за ухудшения комфортности жизни или общего состояния у 21 (2,75%) больного курс РТ был прерван по их инициативе или по медицинским показаниям. В том числе у одного из них по поводу острого мозгового нарушения кровообращения и у второго из-за острой коронарной недостаточности. Оба были переведены в специализированные клиники.

С целью избежания вынужденного перерыва в динамике РТ, 83 больным с профилактической целью назначались общепринятые средства: полоскание ротовой полости отварами лекарственных трав, содовым и солевым растворами, декатилен, вобензим, пилокарпин, при необходимости антибиотики и антигрибковые препараты, и т.д. Из 83 больных 29 получали с профилактической целью предложенный нами отвар из прописи лекарственных растений (ПЛР) [47]. Все они закончили куративный курс РТ без вынужденного перерыва. Предложенная нами ранее пропись в виде ингаляций, полосканий назначалась и с лечебной целью, однако при мукозитах 2-3 степеней она оказалась неэффективной. С 2009 года у 26 больных мы применили новую пропись лекарственных растений, которая оказывает выраженный лечебный эффект у всех больных при мукозитах различной степени тяжести и укорачивает вынужденный перерыв до 2 – 3 дней, тем самым способствуя повышению эффективности РТ [48].

Предложенная нами пропись включает в себе общеизвестные лекарственные растения, не включенные в Красную книгу РА, не запрещенные к применению фарминспекцией, широко распространенные в РА, и добавку-специю, также часто

применяемую с пищей и без ограничений поступающую в продажу. В литературных источниках описания каких-либо побочных явлений при применении ингредиентов предложенной прописи не обнаружено. Несмотря на это, были проведены некоторые “in vitro” исследования по определению возможных негативных проявлений предложенной прописи, хотя при их применении в клинике побочных явлений выявлено не было. Совместно с лабораторией вирусологии и иммунологии НЦО МЗ РА (зав. д.б.н. З.Р. Погосян) на культуре клеток SK-N-MC были исследованы: токсическое действие предложенной нами прописи; выявлены популяционные показатели в виде снижения пролиферативной активности и снижения количества митозов; выявлено опосредованное воздействие на иммунологические показатели путем стимуляции индукции цитокинов и разрушение монослоя клеточной культуры при разведении в концентрации 1:1. Возможно предположить, что способность лекарственных растений разрушать монослой клеточной культуры, является тем инструментом, благодаря которому разрушается и псевдофибринозный налет, образующийся при мукозитах II и III степеней токсичности. При этом, предложенная ПЛР, обладая некоторым иммуномодулирующим свойством, в то же самое время снижает пролиферативную активность и количество митозов, т.е. не обладает канцерогенным и токсическим действием, и другими неприемлемыми для пациентов негативными последствиями [25].

Помимо мукозитов, в динамике РТ, регистрировалась и повреждающее воздействие ионизирующего излучения на кожный покров. Всего дерматотоксичность зарегистрирована у 726 (80,8%) больных. Из них в 331 (45,6%) случаев зафиксирована 0 степень по шкале токсичности, во время которой отмечалась временная гиперемия кожи, что не требовало дополнительных лечебных мероприятий. Четвертая степень токсичности не наблюдалась, поэтому в таблице 117 приведены данные по частоте возникновения дерматотоксичности только I - III степеней у 395 больных в зависимости от целей проведения РТ. Первая степень дерматотоксичности отмечена у 177 (44,8%) больных, вторая степень у 126 (31,9%) и третья степень у 92 (23,3%) больных.

Частота возникновения радиодерматотоксичности у больных со ЗН ВОВПТ в динамике РТ

<i>Степень токсичности / количество</i>	<i>Куративная РТ</i>	<i>Куративная РТ, после трахеостомии</i>	<i>СХЛЛ</i>	<i>Комбинированное</i>
<i>I</i>	86 (48,6%)*	22(12,49%)	38 (21,46%)	31 (17,51%)
<i>II</i>	26 (19,69%)	31 (23,48%)	28(21,21%)	41(32,5%)
<i>III</i>	18 (19,56%)	21(22,82%)	24(26,08%)	29(31,52%)
<i>Всего**</i>	399 /130 = 3,1	77 / 74 = 1,04	96 / 90 = 1,06	189 / 101= 1,87

\*-Процентное соотношение рассчитано от общего числа больных с данной степенью радиодерматотоксичности. \*\*-В графе “всего” в числителе количество больных с мукозитами, в знаменателе – количество больных с дерматотоксичностью и их соотношение.

Необходимо отметить, что при II и III степени токсичности мукозитов они, практически всегда, параллельно сопровождалась радиодерматотоксичностью, при профилактике которых уменьшалась также степень тяжести и частота возникновения самих мукозитов. Наиболее низкое соотношение количества возникших мукозитов к лучевым дерматитам было в группах больных после трахеостомии, при комбинированном и в динамике химиолучевого лечения, что свидетельствует о влиянии хирургического вмешательства и химиопрепаратов на частоту возникновения и степень токсичности мукозитов и лучевых дерматитов. Данный эффект подтверждается приведенными данными о частоте радиодерматотоксичности и степени ее выраженности в таблице 117.

Наиболее распространенной из подострых и поздних лучевых повреждений оказалась ксеродермия (гипосаливация), которая являлась следствием облучения околоушных слюнных желез. Как известно, околоушные слюнные железы отвечают за выработку почти 80% всей слюны ротовой полости. При облучении большей части слюнной железы в дозе уже в 20 Гр наблюдается стойкая и долговременная потеря функции железы, т.к. ее нормальная ткань является одной из самых радиочувствительных. К сожалению, при облучении большинства ЗН органов головы и шеи конвенционными способами, избежать

попадания околоушных слюнных желез в проекцию полей облучения практически невозможно (только при использовании более современных технологий, например IMRT, РАПИД и т.д.). Явления стойкой ксеродермии (в период 6 – 12 месяцев после РТ) нами были отмечены у 176 (44,1%) больных, получавших куративную РТ. При этом в данную группу вошли практически все больные, у которых в течение РТ были отмечены мукозиты II – III степени.

Из других поздних лучевых повреждений за все время наблюдения было зарегистрировано у 3 больных. У всех троих, в результате радиоостеонекроза был диагностирован патологический перелом нижней челюсти. В одном случае патологический перелом нижней челюсти был диагностирован спустя 1,5 месяца после окончания курса РТ во время хирургической экстракции зуба. При тех же обстоятельствах патологический перелом был диагностирован у второго больного, но уже спустя 6 месяцев после окончания курса РТ. Третьему пациенту после двукратных рецидивов рака языка, вынуждено было назначено реоблучение и спустя месяц после реоблучения был зафиксирован патологический перелом нижней челюсти. Первые 2 случая еще раз подтверждают необходимость санации полости рта до начала РТ, в том числе, при необходимости, экстракции зубов, не подлежащих консервативному лечению. По поводу других проявлений поздних лучевых повреждений обращений к нам не было.

Частота и степень тяжести мукозитов при воздействии ионизирующего излучения, помимо вышеприведенных факторов, в первую очередь, зависит от тканевой и индивидуальной радиочувствительности организма. От тканевой радиочувствительности и индивидуальной радиочувствительности организма зависит не только частота и степень токсического влияния ионизирующего излучения, но и самое главное – эффективность РТ. Если тканевая радиочувствительность, в том числе различных гистоструктур опухолевой ткани, на основании почти 120-ти летнего эмпирического опыта радиотерапевтов четко определена, то с выявлением индивидуальной радиочувствительности организма, ввиду многофакторности ее составляющей, до сих остаются многие вопросы.

С целью выявления индивидуальной радиочувствительности организма мы попытались использовать цитогенетические показатели (пролиферативную активность, частоту возникновения хромосомных аббераций, выявление тетраплоидных клеток) лимфоцитов периферической крови. Мы исходили из предположения, основанного на данных многочисленных публикаций, о возможности определения индивидуальной радиочувствительности организма на основе применения вышеуказанных цитогенетических показателей (ЦП), которые могут служить и прогностическими критериями эффективности РТ. Цель определения ЦП заключалась в том, чтобы попробовать использовать полученную разницу показателей ЦП до и через 1 одну неделю после старта курса РТ в качестве индикатора степени индивидуальной радиочувствительности организма пациента. Предполагалось использовать индикатор индивидуальной радиочувствительности для коррекции плана дальнейшей тактики ведения больного. При возможности, ЦП исследовались и через 2 - 4 недели после начала курса РТ, но уже с целью определения хромосомных аббераций и количества тетраплоидных клеток в динамике РТ в качестве прогностических критериев.

К сожалению, не у всех больных удалось определить ЦП двух и трехкратно. Каждое исследование дублировалось и полученные результаты усреднялись. Однако, в 4 случаях разница была ощутимой и не поддавалась интерпретации на основании имеющихся данных. Поэтому результаты ЦП этих больных были исключены из исследования. Еще в 16 случаях, из-за технических помарок при заборе крови, материал оказался инфицированным. Почти у 60 больных при определении ЦП через 1-4 недели после начала курса РТ количество лимфобластных клеток было резко сниженным или они отсутствовали, что также препятствовало определению ЦП. Вызывает удивление факт отсутствия лимфобластных клеток у 3 больных до начала курса РТ, которые появились через 1 неделю и их количество permanently увеличивалось в динамике курса РТ, что не согласуется с результатами, приведенными в таблице 118. Необходимо отметить, что у всех 3 больных общее количество лимфоцитов в периферической крови было в пределах нормы. Исследования, в основном, проведены с 2007 по 2010 годы в лаборатории цитогенетики (зав. лаб. к.б.н. А.С. Погосян) института медицинской радиологии и ожогового центра у 177 онкологических больных, из

них 132 с локализацией ЗН в ВОВПТ. Остальные пациенты, в основном, страдали раком молочной железы и раком легкого – 37 больных. В шести случаях ЦП определены у больных с онкогинекологической патологией - 3 и внутримозговыми опухолями - 3, и у двух больных опухоль была локализована в прямой кишке.

Таблица 118

Средние значения цитогенетических показателей лимфоцитов периферической крови 177 больных ЗН до и в динамике курса РТ

<i>Доза в Гр</i>	<i>Проллиферативная активность</i>	<i>Хромосомные aberrации в %</i>	<i>Тетраплоидные 4n клетки в %</i>
<i>До начала РТ</i>	<i>227,131</i>	<i>10,265</i>	<i>0,398</i>
<i>От 10 до 20 Гр</i>	<i>92,807</i>	<i>10,926</i>	<i>0,347</i>
<i>От 30 до 40Гр</i>	<i>41,832</i>	<i>11,829</i>	<i>0,829</i>

Полученные ЦП у больных ЗН и их изменения в динамике РТ соответствовали результатам опубликованных исследований, хотя статистической значимой разницы не выявлено.

Таблица 119

Цитогенетические показатели лимфоцитов периферической крови 132 больных ЗН ВОВПТ в динамике РТ

<i>Доза в Гр</i>	<i>Проллиферативная активность</i>	<i>Хромосомные aberrации в %</i>	<i>Тетраплоидные 4n клетки в %</i>
<i>До начала РТ</i>	<i>221,95</i>	<i>13,0</i>	<i>0,89</i>
<i>От 10 до 20 Гр</i>	<i>90,11</i>	<i>13,76</i>	<i>1,32</i>
<i>От 30 до 40 Гр</i>	<i>57,85</i>	<i>9,03</i>	<i>2,1</i>

ЦП больных со ЗН ВОВПТ отличались от приведенных в таблице 118 не только динамикой показателей хромосомных aberrаций в течении курса РТ. Отмечается и перманентное увеличение количества тетраплоидных клеток (4n), что может быть

проявлением защитного механизма при увеличении частоты хромосомных аббераций. Практически у всех больных с зарегистрированными мукозитами 2 – 3 степени токсичности, показатели пролиферативной активности через неделю после начала РТ были снижены в 2 – 8 и более раза. Факт значительного снижения пролиферативной активности (в 3 и более раза) лимфоцитов в динамике РТ, нами трактовался, как повышенная индивидуальная радиочувствительность организма этих больных. В основном, полученные результаты сопоставимы с литературными данными, которые свидетельствуют о снижении пролиферативной активности лимфоцитов при облучении организма (исключая фактор облучения микродозами) и “in vitro” культуры лимфоцитов периферической крови. Однако, в 4 случаях наблюдалось повышение пролиферативной активности, параллельно с увеличением поглощенной дозы. Полученные противоречивые результаты ЦП с амплитудой их величин в широком диапазоне не позволяют трактовать их однозначно, тем более проведенные статистические процедуры не выявили достоверно значимой зависимости показателя пролиферативной активности с вероятностью резорбции опухоли, степенью тяжести и частотой выявленных токсических проявлений ионизирующего излучения, что характеризует индивидуальную радиочувствительность организма. Наблюдалась слабо выраженная тенденция к ускорению проявлений токсичности и увеличению частоты сочетания ЛП: мукозитов и дерматотоксичности, в случаях, когда после облучения в дозе 10 - 20 Гр показатель пролиферативной активности уменьшался более, чем в 3 раза. Приведенное предположение необходимо подтвердить дальнейшими исследованиями на большем контингенте больных с применением современных технологий при определении ЦП (FISH, Comet Assay, flow cytometry).

Давно и однозначно рекомендуется использовать показатели хромосомных аббераций, их количество и виды, в качестве индикатора токсического воздействия на организм. За последние несколько десятилетий, изменение количества хромосомных аббераций применяется и в качестве биоиндикатора поглощенной дозы ионизирующего излучения, особенно у лиц, подвергнувшихся облучению при техногенных катастрофах и у ликвидаторов последствий этих аварий. По опубликованным результатам многочисленных исследований доказано, с увеличением поглощенной дозы радиации, увеличивается и

количество хромосомных aberrаций, вне зависимости от их типа. Если вернуться к полученным результатам приведенным в таблице 118, можно убедиться в подтверждении литературных данных, однако, полученные результаты ЦП у 132 больных ЗН ВОВПТ, несколько отличаются от ЦП больных с другими локализациями опухоли. Основное отличие заключается в первоначальном повышении частоты aberrаций (при облучении до 20 Гр), с дальнейшим снижением их показателя при увеличении дозы облучения. Ввиду большого разброса полученных результатов, какой-либо статистической достоверности и корреляционных закономерностей выявлено не было.

По данным лаборатории цитогенетики НИИ Медицинской Радиологии и ожогового центра, опубликованным в 2008 году [38], в их контрольную группу было рекрутировано 87 лиц и состояла она из практически здоровых людей и больных соматическими заболеваниями желудочнокишечного тракта, сердечнососудистой, мочеполовой систем и посттравматических больных. В контрольной группе усредненные показатели пролиферативной активности были выше показателей группы больных с ЗН. Однако, ни в одном случае тетраплоидных клеток у них выявлено не было. По согласованию с лабораторией цитогенетики нам разрешили воспользоваться полученными результатами их контрольной группы. Тетраплоидия была выявлена только у ликвидаторов аварии на Чернобыльской АЭС спустя 8 – 10 лет после их облучения. В качестве контрольной группы, нами предполагалось использовать и полученные результаты ЦП у 14 сотрудников отделения радиационной онкологии НЦО МЗ РА. Полученные результаты были неожиданны и не совпадали с данными исторического контроля и должны стать предметом отдельного изучения специалистов по радиационной гигиене. Во избежание некорректных выводов, тем более при малом числе наблюдений, полученные ЦП 14 наших сотрудников мы не приводим в нашем исследовании. В то же самое время из 177 исследованных онкологических больных тетраплоидные клетки обнаружены у 51 (28,8%) пациента. При этом, частота обнаружения тетраплоидных клеток зависела не только от увеличения поглощенной дозы, но и от различий в локализации опухоли. Из 132 больных ЗН ВОВПТ после определения ЦП, тетраплоидные клетки выявлены у 31(23,48%) пациентов, а у остальных 45 с ЗН других локализаций тетраплоидные клетки определены в 20 (44,44 %)

случаях, т.е. почти в 2 раза чаще. Опубликованные нами ранее данные по результатам определения ЦП у больных с ЗН, проведенному в 1999 и 2001 годах, позволили нам присоединиться к мнению тех авторов, которые предполагали использовать факт наличия тетраплоидии в качестве прогностического критерия выживаемости онкологических больных. Однако, дальнейшее наблюдение за судьбой этих больных и продолжение исследований по определению цитогенетических показателей в 2007 – 2010 годах, не подтвердили наши первоначальные предварительные выводы. По нашему мнению, повышение содержания тетраплоидных клеток является одним из проявлений компенсаторных механизмов организма, препятствующему увеличению аберрантных клеток путем прекращения их воспроизводства, т.к. тетраплоидные клетки теряют способность к размножению.

Возможно, появление тетраплоидных клеток можно использовать в качестве прогностического критерия выживаемости. Однако для данного утверждения необходимо определение и других форм анеуплоидии, и более длительный срок наблюдения за многократно большим числом больных с неопластическим процессом с выявленным анеуплоидизмом.

Таким образом, основным дозолимитирующим фактором при облучении больных ПРГШ является токсическое воздействие ионизирующего излучения, проявляющееся в виде мукозитов, дерматитов, затрудненного дыхания и глотания, дисфагии, болевых ощущений и т.д. Негативные проявления ионизирующего излучения сказываются не только на комфортности жизни этих больных, но и на эффективности проведенного лечения. Снижение вероятности резорбции опухоли происходит не только в результате вынужденного перерыва в динамике РТ, но и от невозможности подведения к опухоли запланированной суммарной очаговой дозы (СОД) и проведения адекватного химиолучевого лечения. Именно от величины СОД и режима фракционирования дозы зависит конечный результат лечения. В зависимости от стадии заболевания СОД изменяется в пределах от 60 до 75 Гр. Верхнего предела СОД можно достичь, применяя технику, обеспечивающую конформальную РТ, а при конвенционной РТ, для достижения верхнего предела СОД, необходимо еще до начала курса РТ начать применение у всех больных

профилактического или лечебного комплекса мероприятий по предупреждению и лечению мукозитов 2 – 3 степеней. Однако, в зависимости от индивидуальной радиочувствительности организма, не всегда необходимо достигать предельного уровня СОД для оказания тумороцидного эффекта. Поэтому, при определении высокой индивидуальной радиочувствительности организма, для достижения того же тумороцидного действия может понадобиться меньшая СОД, что уменьшает вероятность возникновения и степень токсичности ЛП. Особенно актуальным становится назначение профилактических мероприятий у больных в послеоперационном периоде, при сочетанном химиолучевом лечении и при выявлении повышенной индивидуальной радиочувствительности организма.

Проведенное в рамках данного исследования определение цитогенетических показателей у больных со злокачественными новообразованиями не дало ожидаемых нами результатов по возможности определения индивидуальной радиочувствительности организма и прогнозирования эффективности радиотерапии, в связи с чем можно было вообще не приводить полученные результаты в данном исследовании, тем более, что статистически значимой разницы и закономерности нами не выявлены. В основном, это связано с неоднозначностью полученных результатов, которыми, однако, пренебречь невозможно.

Большой разброс показателей и недостоверность их разниц еще не являются поводом для отрицания необходимости проведения подобных исследований, тем более, что по литературным данным получены оптимистические результаты по использованию ЦП для определения индивидуальной радиочувствительности организма и в качестве прогностических критериев возникновения токсического проявления ионизирующего излучения, по возврату заболевания, эффективности РТ, общей и безрецидивной выживаемости онкологических больных. Подтверждением, насколько важна роль индивидуальной радиочувствительности организма при определении эффективности РТ, может служить признание ее главенствующим радиобиологическим фактором при наступлении смертельного поражения клетки, а значит и резорбции опухоли. Репарация, репопуляция, редистрибуция, реоксигенация – эти 4 общепризнанных, основополагающих радиобиологических факторов (4 “Р”) являются базисными при обосновании режима

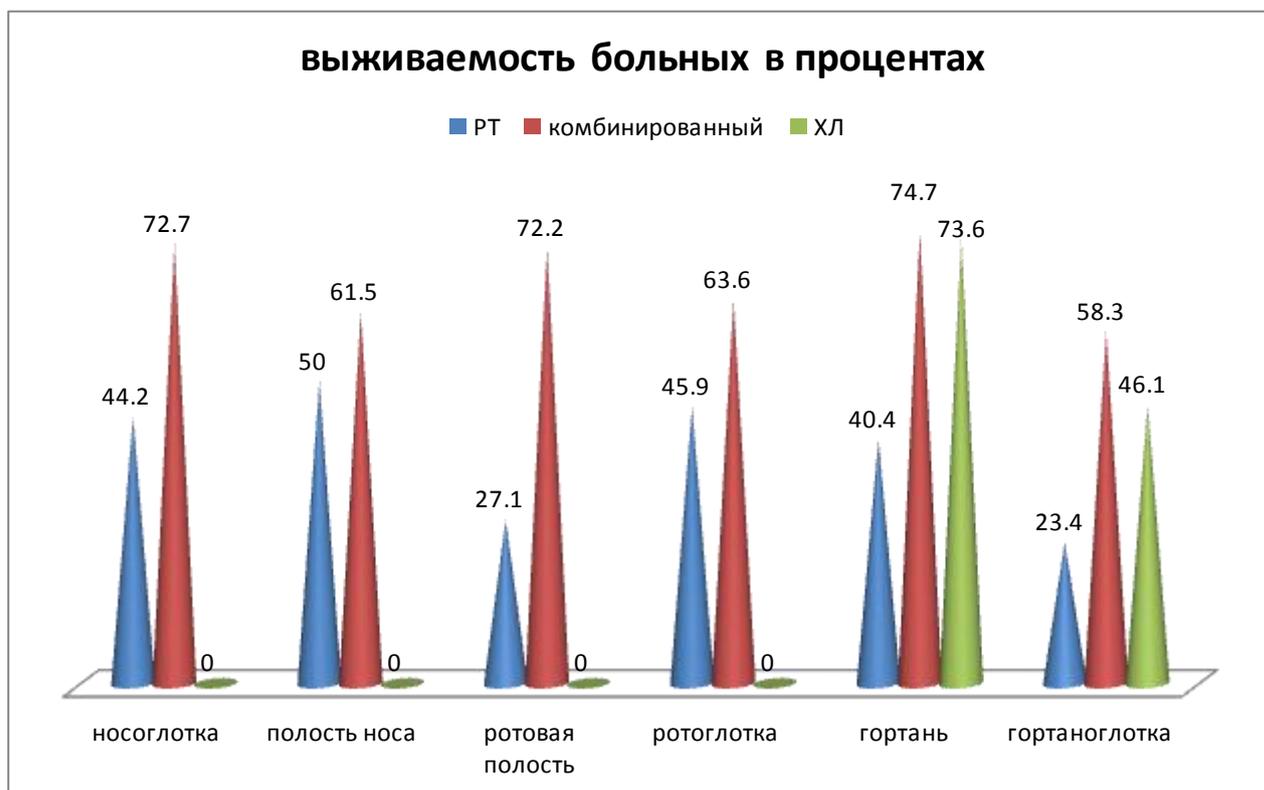
фракционирования дозы. При этом, если факторы репарации и репопуляции препятствуют окончательному летальному исходу клетки после ее облучения, т.е. способствуют их радиорезистентности, то факторы редистрибуции (перенаселения клеток из одной фазы клеточного деления в более чувствительную к облучению фазу) и реоксигенации способствуют повышению чувствительности клеток к воздействию ионизирующего излучения. Несмотря на давнюю и единогласно принятую четко сформулированную концепцию “4 R”, в настоящее время к этим 4 факторам добавлен пятый “R” – радиочувствительность [297]. Сказанное лишь подтверждает необходимость продолжения исследований по определению индивидуальной радиочувствительности организма, с тем, чтобы в дальнейшем сделать их рутинными методами с применением современных технологий, позволяющих их применение в любой онкологической клинике. Определение цитогенетических показателей даст возможность не только выявлять индивидуальную радиочувствительность организма при РТ, но и оценивать эффективность курсов химиотерапии с оптимизацией сроков их назначения и их числа, а также более корректно, количественно оценить степень лечебного патоморфоза после консервативных методов лечения ЗН.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В настоящее время прогнозируется увеличение количества больных ЗН к 2030 году до 21 млн, при этом более 2/3 из них будут зарегистрированы в развивающихся странах, к которым относится и Армения. Поэтому нам уже сейчас необходимо готовиться к этой вспышке заболеваемости, с целью уменьшения ожидаемых людских потерь.

Наше исследование преследовало цель определить наиболее эффективный из методов лечения больных ЗН ВОВПТ в РА, изыскать резервные пути повышения эффективности существующих и наиболее употребляемых методов лечения, обеспечивая гарантию качества лечебного процесса при всех методах его проведения, не перегружая сумму бюджета, выделенного на лечение онкологического больного. На нижеследующей диаграмме приведены сравнительные показатели выживаемости после локальных методов лечения.

Диаграмма 5



\*-при локализации ЗН в “верхнем” и “среднем” этажах хирургические вмешательства были в пределах от 1 до 3, поэтому их показатели не учтены.

Из примененных локорегиональных методов лечения, за время наблюдения, наибольшее количество больных выжило после комбинированного лечения (т.е. сочетания хирургического лечения с РТ). В соответствующих главах были прокомментированы причины низких показателей выживаемости после РТ и показано преимущество

эскалационного фракционирования перед стандартным, кроме 2 из 6 локализаций ЗН. По нашему мнению, при локализации ЗН в носоглотке и ротоглотке необходимо применять другие альтернативные режимы фракционирования.

Таблица 120

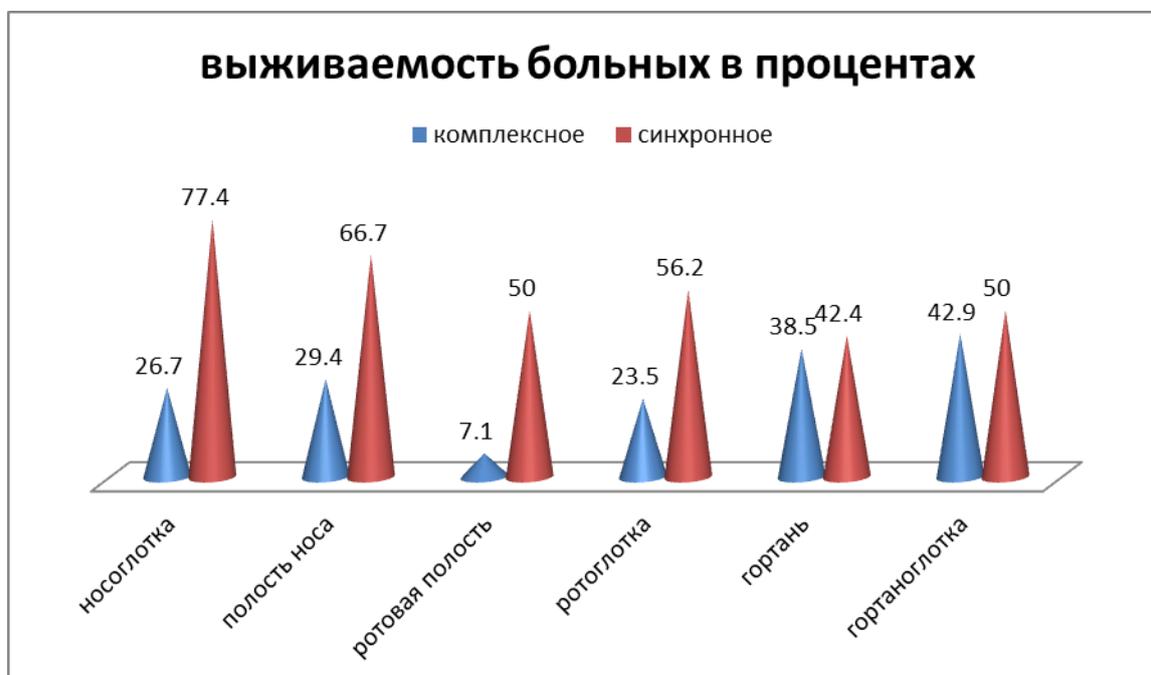
Процент выживших больных по всем локализациям ЗН ВОВПТ после куративной РТ, в зависимости от режима фракционирования дозы

Режим фракционирования дозы	Процент выживших после РТ
Стандартное фракционирование	34,7%
Эскалационное фракционирование	39,9%
Мультифракционное облучение	50,0%

Приведенные данные говорят о большем количестве выживших больных после РТ с альтернативными режимами фракционирования дозы по сравнению с стандартным режимом фракционирования. К сожалению, широкое применение метода мультифракционного облучения, ограничивается принципом финансирования РТ в Армении.

Диаграмма 6

Показатель выживаемости больных после комплексного и синхронного химиолучевого лечения



Полученные данные с сочетанием системной ХТ и локальных методов лечения наглядно свидетельствуют о большем количестве выживших больных после СХЛЛ по сравнению с больными, получившими комплексное лечение с ХТ на одном из этапов лечения. Помимо лучших показателей выживаемости у пациентов после альтернативных режимов фракционирования и СХЛЛ зарегистрировано также меньшее количество возврата заболевания.

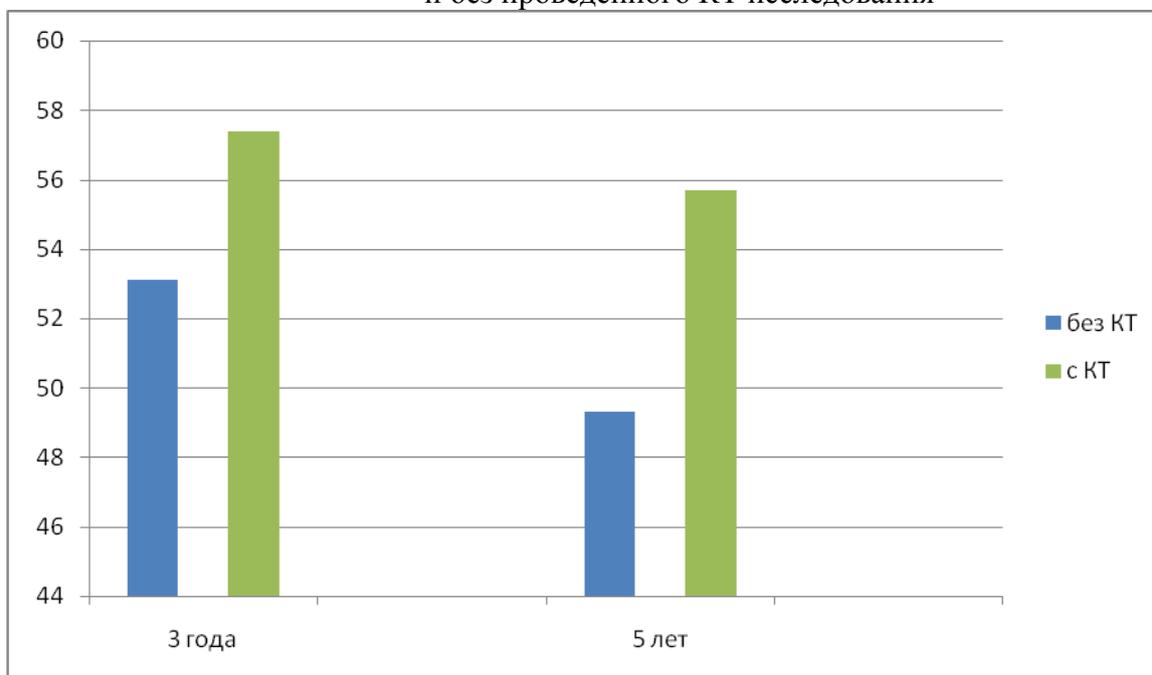
Доказано, что интенсификация режимов облучения и СХЛЛ увеличивают частоту токсического воздействия указанных методов на слизистые оболочки и кожные покровы, что может привести к прерыванию курса РТ с вынужденным перерывом, невозможностью подведения тумороцидной дозы и назначения СХЛЛ. Все указанные факторы приводят к снижению эффективности РТ. Поэтому нами в течении более 15 лет разрабатываются комплексы (основу которых составляют лекарственные растения) для профилактики и лечения лучевых повреждений. Наиболее эффективной оказалась разработанная последняя пропись лекарственных растений, которая при мукозитах II-III степени токсичности позволяла сократить продолжительность вынужденных перерывов с 10-14 до 2-3 дней. Необходимо напомнить, что каждый день продления курса РТ снижает его эффективность на 1-1,5%. Себестоимость предложенных ПЛР на весь курс РТ составляет от 10 до 20 Евро, что более чем на порядок ниже цены существующих и рекомендуемых радиопротекторов.

Таким образом, предложенные нами разработки (режим фракционирования, модификация СХЛЛ, новые ПЛР) положительно влияют на показатели выживаемости больных ЗН. В настоящее время начато применение модифицированного нами нового режима фракционирования. Однако, имеющиеся ресурсы повышения эффективности лечения без финансовых контрибуций не бесконечны. Поэтому для дальнейшего улучшения результатов лечения необходимо приобретение и внедрение новых технологий и фармпрепаратов, а также реализация ряда организационных вопросов, включающих в себя принятие необходимых законодательных и нормативных документов, в том числе, обязать нормативно правовыми актами выполнение всех требований гарантии качества лучевой терапии, от чего зависит более 50% эффективности проведенной РТ.

Из многочисленных требований по выполнению гарантии качества лучевой терапии приведем лишь один пример.

Диаграмма 7

Показатели в процентах 3 и 5 летней выживаемости больных с ЗН ВОВПТ после курса РТ с и без проведенного КТ исследования



Проведение КТ исследования на этапе предлучевой подготовки влияло на показатели выживаемости больных ЗН ВОВПТ после курса РТ, которая через 3 года после лечения без/с КТ исследованием составляла - 53,1% / 57,4%. Более ощутима разница пятилетней выживаемости - 49,3% / 55,7%.

По единодушному мнению авторов многочисленных исследований и публикаций, повышения эффективности методов лечения, в том числе, и ЗН ВОВПТ, можно добиться следующими мероприятиями: применяя химиопрепараты последних поколений в новых схемах и режимах введения, в том числе, высокодозную ХТ (при возможности пересадки костного мозга или стволовых клеток периферической крови) и плотнодозовую ХТ на всех этапах лечебного процесса; внедрение в радиационную онкологию высокотехнологичного оборудования (для IMRT, Rapid Arc, томотерапии, протонно-ионной терапии); применение альтернативных режимов фракционирования дозы, способствующих повышению

чувствительности опухолевых клеток к ионизирующему излучению, укорочению продолжительности курса облучения, а значит повышению эффективности РТ по сравнению со стандартным фракционированием; использование химических, физических, лекарственных методов радиомодификации; назначение профилактических и лечебных курсов радиопротекторных средств с целью обеспечения подведения к опухоли тумороцидной дозы в запланированном объеме курса РТ без вынужденного перерыва и с возможностью применения СХЛЛ.

С этой же целью некоторые авторы предлагают наложить гастростому до начала РТ; расширение показаний к хирургическому вмешательству, с применением современных технологий в качестве самостоятельного метода и при комбинированно/комплексном методах лечения больных со ЗН ВОВПТ, в том числе, сальважной хирургии после курса РТ или операции, с использованием лазерной техники, криодеструкции, разных видов реконструктивных операций и технических средств для воспроизводства голоса и т.д. Все перечисленные рекомендуемые пути повышения эффективности лечения больных ЗН ВОВПТ (кроме альтернативных режимов фракционирования дозы) требуют дополнительного и немалого финансирования. Так например, внедрение комплекса современного оборудования для телерадиотерапии обойдется от 3 000 000 до 15 000 000 Евро, с выделением ежегодной суммы на техническое обслуживание более 150 000 Евро. Приобретение и внедрение комплекса необходимого оборудования для проведения адронной и ионной терапии обойдется более 100 000 000 Евро, с ежегодным техническим обслуживанием на сумму более 3 000 000 Евро. Лечение с применением указанного оборудования обойдется от 6 до 100000 Евро. В то же самое время, РТ является наиболее приемлемым методом лечения онкологических больных, с фармакоэкономических позиций, не только в развивающихся странах и ее стоимость в разы меньше стоимости современной химиотерапии, особенно, при пересадке костного мозга и стволовых клеток [118].

Как уже неоднократно отмечалось, в данном исследовании сделана попытка улучшить показатели выживаемости больных со ЗН ВОВПТ, не дожидаясь пока РА войдет в число экономически развитых стран и здравоохранение начнет достойно финансироваться. При

указанном благоприятном варианте появится возможность приобретения высокотехнологичного оборудования и современных лекарственных препаратов для лечения и сопутствующей терапии, благодаря чему многие существующие проблемы станут не актуальны. Однако, больным, страдающим ЗН, надо помочь сегодня, т.к. у них нет времени дожидаться светлого финансового будущего.

Простое перечисление преимуществ предлагаемых в данном исследовании нововведений не дает ответа на интересующий нас главный вопрос – сравнимы ли полученные нами показатели выживаемости с результатами лечения ЗН ВОВПТ в авторитетных онкологических клиниках.

Поэтому мы обратились к опубликованным статистическим данным Великобритании и США. Ниже приводятся статистические данные по заболеваемости и выживаемости больных раком гортани в Великобритании, периодически публикуемые Cancer Research UK (на сайте [www.cancerresearchuk.org/cancer-info/cancerstats/larynx](http://www.cancerresearchuk.org/cancer-info/cancerstats/larynx)). Приводим данные выживаемости больных раком гортани через 1 и 5 лет после лечения, а также ожидаемой десятилетней продолжительности жизни в Великобритании, а в знаменателе приводятся результаты, полученные в НЦО МЗ. Вот так они выглядели: через 1 год – 84,9% / 82,5%, через 5 лет – 66,8% / 59,6%, ожидаемая 10 летняя выживаемость – 59,6% / 58%. Необходимо отметить, что приведены показатели выживаемости больных, диагностированных в 2005 году, т.е. на этапах диагностики и лечения применялось современное оборудование и химиопрепараты, которые позволяют получить более лучшие показатели общей выживаемости.

Приведенные показатели выживаемости в Cancer Research UK при сравнении с полученными результатами в НЦО имеют определенное преимущество, особенно, при расчете пятилетней выживаемости, которое уменьшается к 10 годам. Указанное преимущество имеет много причин. Мы отметим лишь один факт высокого соотношения количества леченных мужчин к женскому полу в РА, которое по английским данным у больных раком гортани составляет 4,75/1, а в РА 40/1 (о большом преимуществе ОБ у женщин сказано в соответствующих III, IV, V главах).

Для полного представления об эффективности лечения в экономически развитых странах приводим результаты, опубликованные Gourin G.C в 2009 году, по данным двух клиник США [153]. Исследованы 451 больных раком гортани с медианой возраста 56 лет, с соотношением мужчин к женщинам равной 5/1. В исследование были рекрутированы только те из пациентов, которым удалось завершить лечение в запланированном объеме. Помимо статистических данных по пятилетней выживаемости больных раком гортани в зависимости от метода лечения и стадии заболевания, в статье обосновывается причина снижения выживаемости больных раком гортани за последние два десятилетия в США. Основная причина, по мнению авторов, состоит в необоснованном снижении частоты хирургических вмешательств при стадии T<sub>4</sub>, что созвучно нашему мнению. На основании большого клинического материала они пришли к выводу об идентичной эффективности консервативных и хирургических методов лечения при T<sub>1</sub>, T<sub>2</sub> и T<sub>3</sub>, но показывают преимущество хирургического метода при T<sub>4</sub>. Необходимо отметить, что при T<sub>3</sub> и T<sub>4</sub> после хирургического лечения во всех случаях, в качестве “золотого” стандарта, назначался адъювантный курс РТ. Хирургическое лечение в качестве основного с адъювантным курсом РТ было назначено 259 (57%) пациентам, только радиотерапия 124 (27%) и химиолучевое лечение получили 68 (16%) больных, в Армении их численность соответственно составляла 150 (22,8%), 250 (38%), 69 (10,5%). Обращает внимание меньшее количество пациентов в РА, получивших хирургическое и химиолучевое лечение, с увеличением количества больных, получивших только РТ, что не обосновано с позиций канонов лечения онкологических больных, учитывая факт преобладания больных в III, IV стадиях заболевания.

Таблица 121

Показатели пятилетней выживаемости больных раком гортани в зависимости от стадии заболевания и методов лечения

<i>Стадии заболевания</i>	<i>США</i>	<i>НЦО</i>
<i>I</i>	85%	83%
<i>II</i>	77%	67%
<i>III</i>	51%	56%
<i>IV</i>	(35%) 49% /14% /21%	(40%) 48% /22% /42%
<i>Медиана возраста</i>	56	62

Ввиду идентичности показателей ОВ после консервативных и комбинированного методов в первых трех стадиях заболевания в статье они приведены без дифференциации методов лечения. Показатели выживаемости по методам лечения даны только при IV стадии. В скобках дан % показатель выживших по всем методам лечения, затем % после комбинированного, показатель после РТ и в конце показатель выживших после химиолучевого лечения.

Приведенные данные свидетельствуют о более низких показателях 5-и летней выживаемости больных в первых двух стадиях заболевания в НЦО, при более лучших показателях в III и IV стадиях. Положительную разницу в IV стадии комментировать сложно, может быть, имели значение примененный режим эскалационного фракционирования при РТ и использование модифицированного нами СХЛЛ. Аналогичные данные, с минимальным разбросом показателей выживаемости, получены и по другим странам, особенно, они близки при третьей и четвертой клинических стадиях заболевания. Наши результаты сравнивались с данными тех исследований, при проведении которых использовались рутинные источники ионизирующего излучения (гамма, фотоны, электроны), без физических и химических средств радиомодификации.

Таким образом, вышеизложенное позволяет утверждать, что показатели выживаемости онкологических больных ПРГШ, полученные в НЦО, ощутимо не разнятся от таковых в Англии, США, чему, по нашему мнению, способствовало внедрение предложенных нововведений. В соответствующих главах мы подробно останавливались на результатах выживаемости различных групп больных, сравнивая с примененным режимом фракционирования, модифицированным методом СХЛЛ и эффективностью предложенных ПЛР для профилактики и лечения лучевых повреждений.

Проанализированы различные причины, влияющие на ОВ больных ПРГШ, в том числе, некоторые, на первый взгляд, кажущиеся парадоксальными неоднородные действия одних и тех же факторов. Например, общеизвестна роль нодального статуса, размера первичной опухоли, ее морфологической структуры, степени злокачественности и дифференциации, и т.д. на показатели выживаемости. Однако, мы не встречали результатов исследований о разнонаправленном влиянии возраста пациента на выживаемость, в зависимости от метода лечения.

Как известно, отдаленные результаты лечения рака ВОВПТ находятся в зависимости от непосредственных результатов, т.е. от степени регрессии первичной опухоли и метастатически пораженных лимфатических узлов после проведенного лечения. Согласно общепринятым положениям, степень резорбции опухоли должна оцениваться спустя один

месяц после завершения РТ или ХТ. Такая оценка должна проводиться на основании не только визуальных методов осмотра, но и с обязательным применением аппаратно-инструментальных методов (КТ, МРТ с контрастированием, эндоскопия, при необходимости повторная биопсия и т.д.). В нашей практике, как правило, окончательная оценка степени регрессии проводится на основании данных субъективного осмотра ЛОР-онколога в последние дни лечения, что приводит к оценочным ошибкам и провоцирует последующие ошибки при выборе дальнейшей тактики лечения, после чего больной исчезает из поля зрения до начала прогрессирования заболевания (подробности в V главе).

При планировании данного исследования предполагалось создание прогностической шкалы для широкого использования в качестве дополнительного инструмента, наряду с протоколами лечения, для выбора оптимального алгоритма лечебных мероприятий и прогнозирования их эффективности. В процессе работы над созданием шкалы возникли определенные трудности, связанные с проведением статистических процедур, т.к. один и тот же фактор при разных локализациях ЗН и методах лечения обладал разнонаправленным действием. Несмотря на имеющиеся и рассчитанные многие факторы, которые реально и существенно влияли на ОВ, мы включили в разработанную нами шкалу факторы, основываясь не только на их статистически значимой разнице показателей или с пограничной достоверностью со сравниваемой группой, но и исходя из принципа объективности интерпретации изучаемых данных. К объективным факторам можно отнести локализацию опухоли, режим фракционирования дозы, чистоту краев резекции после удаления опухоли, иммуногистохимическую верификацию метастатически пораженных лимфатических узлов, лабораторные показатели крови и т.д.

К сомнительным факторам можно отнести (при консервативных методах лечения) достоверность определения границ распространения опухоли и ее объема, особенно, при эндофитной форме роста, определение нодального статуса без иммуноморфологического исследования или ПЭТ/КТ исследования, регистрацию степени токсического проявления ионизирующего излучения. Визуально оцениваемая степень резорбции опухоли и сроки ее

определения также относится к сомнительным факторам. Разработанная шкала приведена в приложении 3.

В шкале приведены 12 факторов, количество которых можно увеличивать, при выявлении новых. В случае образования суммы 24 – 30 баллов прогноз благоприятный, сумма в пределах 17 – 23 баллов свидетельствует об удовлетворительном прогнозе, сумма ниже 17 баллов – прогноз пессимистичен. Полученные в процессе выполнения настоящей работы вышеизложенные данные публиковались и озвучивались на конференциях, симпозиумах в зарубежных странах или в РА с международным участием в течение последних десяти лет. Общепризнанным является мнение, что любая исследовательская работа должна завершаться не только публикацией полученных данных, практическим внедрением полученных рекомендаций в систему здравоохранения, но и анализом нынешней ситуации для изыскания путей улучшения показателей выживаемости больных исследуемых патологий.

Что касается внедрения полученных нами результатов в практическое здравоохранение, то это происходит перманентно, например: режим эскалационного фракционирования, разработанный в 1994 году, использовался и используется в динамике куративной РТ при различных локализациях опухоли не только в НЦО, но и использовался в онкологических диспансерах Еревана и Гюмри. В настоящее время разрабатывается новый альтернативный режим фракционирования; модифицированный нами метод СХЛЛ позволил получить значительно более лучшие показатели ОВ, а также уменьшил количество рецидивов по сравнению с другими методами лечения. Модифицированную нами методику мы начали широко применять с 2004 года, чем и объясняется более короткий период наблюдения над подгруппой больных, получивших СХЛЛ. Необходимо отметить эффективность модифицированного метода и при других локализациях ЗН; разработанные нами недорогие новые ПЛР, на основе общеизвестных и разрешенных к применению лекарственных растений, применяются с целью предотвращения и укорочения вынужденных перерывов в динамике РТ.

Другим, завершающим этапом заключительной части работы является анализ сложившейся ситуации на основании полученных данных и определение путей продления комфортного проживания больных со ЗН ВОВПТ.

Исходя из полученных результатов и опубликованных многочисленных данных по ОВ больных со ЗН ВОВПТ, мы можем рекомендовать при проведения куративного курса РТ, более широкое применение альтернативных режимов фракционирования, в том числе, разработанного нами режима ЭФ. Как уже было неоднократно отмечено, в настоящее время в мире разработано несколько десятков альтернативных режимов фракционирования, являющихся более эффективными по сравнению со стандартным режимом. При разработке ЭФ нами учитывалось не только повышение эффективности РТ, но и возможность применения метода в условиях Армении. С целью расширения спектра применения альтернативного фракционирования необходимо изменение принципа финансирования РТ.

Говоря об эффективности того или иного метода лечения, необходимо учитывать, что в Армении отсутствует возможность корректного, объективного определения этого показателя. Указанный факт обусловлен отсутствием в РА законодательно утвержденного статистического показателя скорректированной общей (СОВ) и безрецидивной выживаемости (СБВ), которые являются наиболее корректным определителем эффективности того или иного метода лечения во всех странах.

При назначении лечения необходимо учитывать и местные особенности. Например, соотношение количества мужчин к женщинам при раке гортани во многих странах колеблется от 3/1 до 10/1. В Армении указанный показатель достигает 40/1, что намного превышает опубликованные показатели по другим странам и может указывать на отличия в этиопатогенетических механизмах развития рака гортани, что требует и отличительного подхода их лечения, в том числе и гормонотерапии, с адаптацией общепринятых международных протоколов лечения к особенностям нашей действительности.

Помимо приведенных важных факторов, отрицательно влияющих на продолжительность жизни онкологических больных и мешающих корректному определению наиболее эффективного метода лечения, есть и многие другие, требующие разработки

нового пакета нормативной документации. При этом разработка и внедрение необходимой документации не требует дополнительного финансирования, но без них дальнейшее развитие не только радиационной онкологии, но и всей онкологии вызывает сомнение. Дальнейшие поступательные достижения указанных дисциплин возможны с соразмерным финансированием для реализации современных требований.

Вопрос финансирования общей и радиационной онкологии, а также лечения других ХНЗ состоит не только в приобретении современного высокотехнологичного оборудования и фармпрепаратов последних поколений, но и в финансировании профилактических и скриннинговых программ всех хронических неинфекционных заболеваний. Общеизвестно, что с помощью профилактических мероприятий в 30-40% можно предотвратить возникновение ЗН и до 70% других ХНЗ. Если учесть, что от хронических неинфекционных заболеваний погибают во многих странах до 85% от числа всех умерших, становится понятной необходимость профилактических мероприятий, которые едины для всех ХНЗ (борьба с табакокурением, злоупотреблением алкоголя, агитация за ведение правильного образа жизни и физической активности, и т.д.) и требуют наименьших финансовых вложений. Однако, без многократного повышения бюджета здравоохранения, направленного на улучшение вопросов ранней диагностики, с реализацией массового охвата целевого контингента скриннинговыми проектами, невозможно надеяться на значительное снижение смертности от ЗН.

Необходимо также учесть, что затраты на онкологического больного составляют не только прямые расходы на диагностические и лечебные мероприятия. Они составляют лишь треть всех затрат. Остальные 2/3 составляют косвенные расходы во время потери временной трудоспособности или смерти больного и рассчитываются по принципу произведенной и нереализованной экономической продукции и социальных выплат. Таких расчетов в РА мы не встречали и, чтобы подтвердить вышеизложенное, приводим данные из зарубежных публикаций. В публикациях за 2007 и 2010 годы Neal J. Meropol и Dan Greenberg [118, 229] приводятся данные о перманентном увеличении финансирования здравоохранения в США. Если в 1965 году на нужды здравоохранения было выделено всего 5% от объема ВВП, в 2007

годы указанный показатель равнялся 17% от ВВП. В 2009 году общие расходы на онкологических больных составили 219 200 000 000 \$ США. Прямые расходы на лечение составили только 89,2 (40,7%) миллиарда \$ из суммы общих расходов. Еще 18,2 (8,3%) миллиарда составляют косвенную часть расходов, связанных со временной потерей трудоспособности, и огромная часть расходов 111 800 000 000 (51%) \$, это косвенные расходы на произведенную продукцию из-за преждевременной смерти пациента. При этом основные расходы на лечение приходятся на первый и последний год жизни пациента.

К сожалению мы не можем привести сведения по РА и о расходах на онкологического больного в зависимости от локализации опухоли и стадии заболевания. Отмечу только общепризнанный факт, что с повышением стадии заболевания увеличиваются и расходы по обеспечению лечебных мероприятий. Поэтому, вложение финансов в профилактику, раннюю диагностику уменьшит количество больных в запущенных стадиях заболевания и позволит сэкономить значительные финансовые ресурсы, которые необходимы для приобретения новейшего оборудования и лекарственных препаратов.

Уже было отмечено, что в процессе выполнения работы мы избегали определения эффективности метода лечения и не приводили соответствующих данных. Вместо этого мы пользовались термином показатели ОВ и БВ, которые лишь косвенно свидетельствуют об эффективности того или иного метода лечения, так как отсутствуют данные по скорректированной выживаемости.

Для того, чтобы не быть голословным, можно обосновать вышеизложенное на основании имеющихся данных. В качестве примера приводятся показатели выживаемости 13 больных раком гортани в первой стадии заболевания после РТ с медианой возраста равной 66 годам. Из них за период десятилетнего наблюдения выжили 10 (76,9%). Ввиду малочисленности группы больных в первой стадии заболевания и числа умерших, мы смогли, по официальным документам, изучить причину смерти 3 больных. Смерть первого больного в возрасте 69 лет зафиксирована через 9 месяцев после окончания курса РТ. В день окончания РТ и через месяц после окончания лечения у данного больного остаточной опухоли не было выявлено. После контрольного исследования на дальнейшие осмотры он не

явился. Смерть больного наступила в результате острого нарушения мозгового кровоснабжения – ишемический инсульт. Второй больной был утерян через 2,5 года в возрасте 65 лет. Сразу после окончания курса РТ у больного выявлена остаточная опухоль гортани. От предложенной сальважной операции и ХТ больной отказался. Через 30,7 месяцев больной скончался на фоне прогрессирования заболевания. Третий больной умер через 41 месяц после курса РТ в возрасте 74 лет. Данных за возврат заболевания не зарегистрировано. Причина смерти – сердечно-легочная недостаточность. Таким образом только один больной умер от прогрессирования заболевания после РТ. В гипотетическом варианте смерть одного больного из 13 дает скорректированную общую выживаемость равной 92,3% за 10 лет наблюдения, что почти на 16% выше общей нескорректированной выживаемости.

В приведенном примере на малочисленном контингенте пациентов наглядно видно, как дифференциация причины смерти может влиять на определение эффективности лечения. К сожалению в РА до сих пор законодательно не внедрены в практику здравоохранения обязательное определение показателей СОВ и СБВ. Отсутствуют также данные показателя качества жизни, что наряду с показателями выживаемости является одним из основных критериев эффективности оказания медицинской помощи больным со ЗН. Все эти упущения мешают правильным расчетам важного фармакоэкономического показателя “затраты – эффективность” и ориентации соответствующих структур на приоритетное финансирование радиационной онкологии.

## ВЫВОДЫ

1. Наилучшие показатели выживаемости из всех методов лечения и их комбинаций, применявшихся при лечении больных раком верхнего отдела воздухопищеварительного тракта, получены при проведении хирургического лечения в комбинации с РТ (комбинированное лечение), когда РТ проводится на послеоперационном этапе.
2. Применение предложенного эскалационного режима фракционирования имеет преимущество перед стандартным режимом, как в плане ближайших, так и отдаленных результатов выживаемости, кроме локализации опухоли в носоглотке и ротоглотке. Однако, по показателям определения степени регрессии опухоли, эскалационный режим имеет преимущество перед стандартным при всех шести изучаемых локализациях.
3. Модифицированный нами метод синхронного химиолучевого лечения имеет наглядное преимущество в показателях выживаемости при всех исследуемых локализациях перед комплексным методом, при котором химиотерапия назначалась последовательно до или после локального метода воздействия. Кроме того, синхронное химиолучевое лечение способствует снижению количества рецидивов заболевания. Предложенная модификация обоснована и фармакоэкономически.
4. Предложенный нами метод профилактики и лечения ранних и поздних лучевых повреждений позволяет проведение более интенсивных режимов радиотерапии без увеличения токсичности лечения и тяжести его последствий, что, в конечном итоге, положительно сказывается на эффективности лечения. Предложенный способ выгодно отличается в фармакоэкономическом аспекте от других радиопротекторов. На применение данного метода получено 5 патентов на изобретение. Все ингредиенты, входящие в комплекс профилактики и лечения ранних и поздних лучевых повреждений, разрешены к использованию и не включены в Красную книгу Республики Армения.
5. Частота применения хирургических вмешательств в качестве самостоятельного и комбинированного методов лечения ограничена при локализации опухоли в “верхнем” (0,45%) и “среднем” (1,22%) этажах. При комбинированном лечении частота применения

хирургического метода возрастает и достигает соответственно 10,9% и 11,8%. При локализации опухоли в “нижнем” этаже, частота назначения хирургических вмешательств в качестве самостоятельного и комбинированного методов достигает 27,3% и 21%.

6. Показатели выживаемости при хирургическом лечении отличались в зависимости от объема операции. Сравнительно лучшие данные получены в подгруппах больных с расширенным объемом операции – с лимфодиссекцией регионарного коллектора, по сравнению с подгруппой без лимфодиссекции.
7. Выявлена разница показателей выживаемости с преимуществом в подгруппе больных с органосохранными и функционально щадящими операциями перед подгруппой пациентов после ларингэктомии, что, в основном, связано со стадиями заболевания, которые в сравниваемых подгруппах были не равнозначны. Так, например, из подгруппы больных с органосохранными операциями в III и IV стадиях зарегистрировано всего 4 (3,5%) больных, а из числа больных с ларингэктомией таковых было 175, что составляет 66,3% от всей подгруппы пациентов с ларингэктомией.
8. Показатели выживаемости больных раком верхнего отдела воздухопищеварительного тракта зависят не только от многих общепринятых факторов (стадия заболевания, объем лечебных мероприятий и т.д.), но и от ряда малоисследованных факторов (этажность локализации опухоли, возраста, половой принадлежности и т.д.).
9. Выявлена разнонаправленная корреляция показателей выживаемости больных с их возрастом, в зависимости от примененного метода лечения. Если при комбинированном и хирургическом лечении с увеличением возраста показатели выживаемости ухудшаются при всех локализациях опухолей, то при куративной радиотерапии рака гортани отмечается парадоксальное улучшение выживаемости.
10. Применение модифицированных нами методов консервативного лечения при раке верхнего отдела воздухопищеварительного тракта является альтернативой радикальному хирургическому лечению у операбельных больных и является единственным способом лечения при наличии нерезектабельной опухоли.

11. Создана прогностическая шкала, которую можно использовать в качестве дополнения к разработанным нами протоколам лечения для радиационных онкологов, для определения выбора метода лечения при прочих равнозначных условиях, характеризующих онкологический статус и общее состояние больного.

## ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

- Представить на утверждение в МЗ РА в качестве национального руководства клинические протоколы по радиационной онкологии рака верхних отделов воздухопищеварительных путей, составленные в ходе данного исследования.
- Выбор метода лечения, на основе утвержденных национальных протоколов, должен осуществляться мультидисциплинарной комиссией, после ознакомления пациента с возможностями и осложнениями существующих методов лечения и с учетом пожелания больного. Указанная модель действий позволит увеличить количество больных в I и II стадиях заболевания, получающих более щадящее, консервативное лечение и ограничит искусственный отбор ЛОР-хирургами сохранных, молодых больных.
- Необходимо расширить показания к хирургическому лечению, в качестве основного метода, при локализациях опухолей в верхнем отделе воздухопищеварительного тракта, особенно, в “верхнем” и “среднем” этажах в различных комбинациях с консервативными методами лечения, в том числе, в III и IV стадиях заболевания. Понятно, что при этом возрастет удельный вес применения калечащих операций, приводящих к инвалидизации больного и ухудшению качества его жизни. С целью нивелирования негативных последствий таких операций, необходимо дальнейшее развитие методов пластико-реконструктивной хирургии и широкое внедрение технических средств воспроизводства голоса в Армении.
- Рекомендовать разработанный эскалационный режим фракционирования в качестве метода выбора при проведении куративной радиотерапии рака верхних отделов воздухопищеварительных путей, основываясь на полученных в ходе исследования данных о результативности данного метода.
- Исследовать возможности применения других методов альтернативного фракционирования (например, мультифракционирование) при локализации опухолей в области носоглотки, придаточных пазух носа и ротоглотке.

- Рекомендовать разработанный метод синхронного химиолучевого лечения к рутинному применению при местнораспространенных стадиях рака верхних отделов воздухопищеварительных путей. Расширить спектр применяемых химиопрепаратов с использованием препаратов новых поколений, в том числе, таксанов и таргетных средств.
- Независимо от целей и этапа проведения радиотерапии, всем больным, получающим радиотерапию по поводу рака верхнего отдела воздухопищеварительного тракта, назначать предлагаемый комплекс мероприятий для профилактики лучевых повреждений, с целью предотвращения вынужденных перерывов и других негативных последствий лучевых повреждений.
- Перед началом курса радиотерапии всем больным в обязательном порядке проводить санацию полости рта, ревизию состояния кожных покровов.

## СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

1. Адильбаев Г.Б., Малоинвазивная эндоларингеальная микрохирургия при лечении опухолей гортани // VII съезд онкологов и радиологов стран СНГ – Астана, Казахстан, 7 – 9 сентября 2012 - №164;
2. Акимов А. А., Ильин Н. В. Современное состояние проблемы дозно-временных зависимостей при дистанционной лучевой терапии опухолей // Вопросы онкологии – т. 6 – 2000 – стр. 666 – 673;
3. Акимов А. А., Козлов А. П. Радиобиологические принципы выбора режима фракционирования при лучевой терапии опухолей // Мед. радиология – т. 7 – 1987 – стр. 81 – 86;
4. Амиралиев Н.М., Искендерова А.Т., Профилактическая шейная лимфодиссекция при плоскоклеточном раке гортани // VII съезд онкологов и радиологов стран СНГ – Астана, Казахстан, 7 – 9 сентября 2012 - №169;
5. Андреев В.Г., Мардынский Ю.С., Гулидов И.А., Магнитолучевая терапия в комбинированном лечении больных раком гортани IV стадии // Российский онкологический журнал – 2003 - н 1, стр. 26-29;
6. Бахмутский Н. Г., Синицкий Д. А., Фролов В. Е. и др., Результаты лечения вихревым магнитным полем (ВМП) генерализованной формы рака молочной железы // I съезд онкологов стран СНГ, Материалы съезда - 1996 - стр. 481;
7. Бойко А. В., Голдобенко Г. В., Канаев С. В. и др. Современная лучевая терапия: достижения и перспективы // Вопросы онкологии – т. 41-2 – 1995 – стр. 83 – 90;
8. Васильев П.В., Мультиспиральная рентгеновская компьютерная томография в диагностике рака гортани и гортаноглотки // Автореф. д.м.н., код-14.01.13., Москва-2010 г.;
9. Вельшер Л.З., Поляков Б.И., Петерсон С.Б., “КЛИНИЧЕСКАЯ ОНКОЛОГИЯ” Избранные лекции // Москва. Издательство “ГЭОТАР-Медия” – 2009 г. – стр. 17;
10. Винников В. А., Мазник Н. А., Михановский А. А., Цитогенетические нарушения в лимфоцитах периферической крови у больных раком матки в ходе лучевой терапии: эффекты предлучевой криодеструкции опухоли // Экспериментальная онкология – 2003 – т. 23, N-3 – стр. 28-34;
11. Виноградов В. М., Коврижкина Т. А., Акимов А. А. Расчет биологических изоэффективных доз при дистанционной лучевой терапии – Издание МАПО – СПб – 1997 – стр. 10 – 14;
12. Вошула В. И., Возрастная андрогенная недостаточность пожилых мужчин: современный взгляд на давно существующую проблему // Медицинские новости – 2007 – N 10 – с. 41-46;
13. Гайсенюк Л. А., Применение реинфузий изолированно облученной аутокрови при коррекции нарушения кроветворения // Медицинская радиология - т. 11 - 1987 - стр. 15 - 18;
14. Думанян Д.Г., Авакян М.Н., Абовян В.А. и др., Анализ эпидемиологической ситуации в Республике Армения // Профилактическая медицина – 2009 – т. 4 – стр. 2-7;
15. ЕРБ ВОЗ /05/06 Копенгаген, Пресс-релиз – 2006;

16. Зак. Е.М., Хирургическое и лучевое лечение рака складочного отдела гортани Т1N0M0: Автореф. Дис. ...канд. мед.наук. 1995;
17. Иванова О.В., Прогнозирование, профилактика и лечение осложнений в полости рта у больных, получающих цитостатики и лучевую терапию // Автореф. дис. канд. мед. наук. Астрахань – 2001 – стр. 22;
18. Иванов С. Д., Прогноз эффективности лучевой терапии при комбинированном лечении онкологических больных // Вопросы онкологии – 2008 – том 54, N 4 – стр. 483-489;
19. Исаев И.Г., Аскеров Н.М., Казиева Р.Р. и др., Результаты лучевого лечения в ускоренном гиперфракционном режиме лучевой терапии в самостоятельном варианте и в комбинации с 5-фторурацилом и цисплатином у больных раком головы и шеи // VII съезд онкологов и радиологов стран СНГ – Астана, Казахстан, 7 – 9 сентября 2012 - №191;
20. Калий В. В., Функциональное состояние гипофиз-тиреоидной системы у больных раком гортани // Сибирский онкологический журнал – 2008 – N 2(26) – стр. 42-45;
21. Калий В.В., Функциональное состояние гипофизарно-гонадной системы у больных раком гортани // Паллиативная медицина и реабилитация – 2009 – N 1 – с. 36-38;
22. Калий В.В., Способ прогнозирования рецидива рака гортани // Патент РФ N 2008142699/15 от 27.10.08;
23. Канаев С.В., Лучевая терапия злокачественных опухолей головы и шеи // Практическая онкология – Т 4, N – 1 – 2003 - стр. 15-24;
24. Карамян Н. С., Возможности радиотерапии плоскоклеточного рака головы и шеи в развивающихся странах // VII съезд онкологов и радиологов стран СНГ – Астана, Казахстан, 7 – 9 сентября 2012 - №160;
25. Карамян С.К., Тер-Погосян З.Р., Каралян З.А., Карамян Н.С. и др., Исследование иммуномодулирующих свойств новой прописи лекарственных трав как средства преотвращения и лечения специфических лучевых реакций у больных с опухолевой патологией // Вестник хирургии Армении – 2013 – 2(80) – с. 50-60;
26. Кайбаров М.Е., Хирургическое лечение рака гортаноглотки // VII съезд онкологов и радиологов стран СНГ – Астана, Казахстан, 7 – 9 сентября 2012 - №194;
27. Ким Г.Г., Анализ и оценка эффективности при комплексном лечении рака верхнечелюстной пазухи // VII съезд онкологов и радиологов стран СНГ – Астана, Казахстан, 7 – 9 сентября 2012 - №197;
28. Клеппер Л.Я.,Климанов В.А., Вероятность резорбции очага опухолевого поражения как функция его объема и дозы облучения // Мед. физика – 2002 – N 2 – с.28 – 35;
29. Кропотов М. А., Общие принципы лечения больных первичным раком головы и шеи // Практическая онкология – Т.4 N1 – 2003 – стр. 1 - 8;
30. Кульбакин Д.Е., Мухамедов М.Р., Жеравин А.А. и др., Реконструктивные операции с применением имплантатов из никелида титана у больных раком гортани // VII съезд онкологов и радиологов стран СНГ – Астана, Казахстан, 7 – 9 сентября 2012 - №200;
31. Лалетин В.Г., Щербатых А.В., “Клинические лекции по онкологии” // Издательство Иркутского Государственного университета – Иркутск, 2009 г. – стр. 24;
32. Маркова О.В., Клинико-гормональные аспекты при раке гортани // Автореф. диссер. канд. мед.наук – 1998 г.;

33. Масленникова А.В., Балалаева И.В., Гладкова Н.Д. и др., Способ прогнозирования степени тяжести реакций слизистой оболочки полости рта и глотки в процессе лучевой или химиолучевой терапии злокачественных новообразований орофарингеальной области - МПК А61В 8/13 2006.01;
34. Минайло И.И., Артемова Н.А., Моисеева О.И., Екшембеева А.Р., Химиолучевое лечение пациентов с местно-распространенным раком органов головы и шеи // VII съезд онкологов и радиологов стран СНГ – Астана, Казахстан, 7 – 9 сентября 2012 - №206;
35. Нефедов О.Н., Гащенко А.Д., Абоян П.И. и др., Опыт выполнения реконструктивных операций кожно-мышечными и кожно-фасциальными лоскутами при хирургическом лечении орофарингеального рака // XIV Российский онкологический конгресс, Материалы Конгресса – Москва, Россия – 23-25 ноября 2010 г – стр. 262;
36. Николаева Т. Г., Проточная ДНК-цитометрия в прогнозировании течения опухолевого процесса при некоторых злокачественных новообразованиях человека // Автореферат диссерт. на соискание д.б.н. (14.00.14.-онкология) – Москва – 2003;
37. Письменный В.И. Письменный И.В., Распространенный рак гортани. Хирургический метод лечения. // VII съезд онкологов и радиологов стран СНГ – Астана, Казахстан, 7 – 9 сентября 2012 - №210;
38. Погосян А.С., Даллакян А.М., Карапетян А.Г., Мириджанян М.И., Асрян К.В., Карамян Н.С., Оганесян Н.М., Сравнительная характеристика хромосомной нестабильности в популяциях человека при облучении и различных заболеваниях // Научно-медицинский журнал, Национальный Институт Здравоохранения, Ереван – 2008, 4 – с. 45-53;
39. Поздняк А.О. , Возрастной андрогенный дефицит у мужчин // Практическая медицина – 2010 – т. 02(10) – с. 105-110;
40. Пустовая И.В., Енгибарян М.А., Нистратов Г.П., Восстановительные операции при дефектах нижней челюсти и дна полости рта у онкологических больных // VII съезд онкологов и радиологов стран СНГ – Астана, Казахстан, 7 – 9 сентября 2012 - №215;
41. Рябченко Н. И., Насонова В. А., Фесенко Э. В. и др., Анализ повреждений хромосом в лимфоцитах больных лимфогрануломатозом после проведения химио и лучевой терапии // Радиационная биология. Радиозэкология. – 2008 – Том 48, N 2 – стр.146-152;
42. Светицкий П.В., Баужадзе М.В., Аединова И.В. и др., Реконструктивно-восстановительные операции при раке орофарингеальной зоны и гортани // VII съезд онкологов и радиологов стран СНГ – Астана, Казахстан, 7 – 9 сентября 2012 - №220;
43. Снегирева Г.П., Последствия воздействия ионизирующего излучения: цитогенетические изменения в лимфоцитах крови человека // Автореферат диссерт. на соис. д.б.н. (03.00.01-03. Радиобиология) – Москва - 2009
44. Семин Д.Ю., Медведев В.С., Польшкин В.В. и др., Перспективы использования таргетной терапии в схемах комплексного лечения рака слизистой оболочки полости рта // VII съезд онкологов и радиологов стран СНГ – Астана, Казахстан, 7 – 9 сентября 2012 - №222;
45. Шадыев Т. Х., Гомеостаз кальция при раке гортани до и после синестролтерапии с лучевой терапией // Автореф. диссер. канд. мед. наук – 2004;

46. Шишкин Д.А., Чойнзонов Е.Л., Гарбуков Е.Ю. и др, Реконструктивно-пластические операции при злокачественных опухолях нижней зоны лица // VII съезд онкологов и радиологов стран СНГ – Астана, Казахстан, 7 – 9 сентября 2012 - №238;
47. “Հակամուկոզիտային բուսաբուժական պատրաստուկ և ուռուցքաբանական հիվանդների մոտ ճառագայթաբուժության հետևանքով առաջացող վերին շնչուղիների և մարսողական ուղու վերին հատվածների լորձաթաղանթների փոփոխությունների կանխարգելման և/կամ բուժման եղանակ” Ն. Քարամյան, Ս. Քարամյան, Թ. Սաղաթեյան, Հ. Ֆիլիջյան, Ա. Ներսիսյան, Լ. Մուրադյան, Արտոնագիր N 1693 A2, 2006 թ;
48. “Հակամուկոզիտային բուսաբուժական պատրաստուկ և ուռուցքաբանական հիվանդների մոտ ճառագայթաբուժության հետևանքով առաջացած մարսողական ուղու վերին հատվածների լորձաթաղանթների փոփոխությունների կանխարգելման և(կամ) բուժման եղանակ” Ս. Քարամյան, Ն. Քարամյան, Թ. Սաղաթեյան, Լ. Մուրադյան, Արտոնագիր N 2514A, 2011 թ.;
49. Adelstein D. J., Li Y., Adams G. L. et al, An intergroup phase III comparison of standard radiation therapy and 2 schedules of concurrent chemoradiotherapy in patients with unresectable squamous cell head and neck cancer // J. Clin. Oncol. – Vol. 21 – 2003 – p. 92 – 98;
50. Agarwal J., Rathod S., Murthy V. et al, Improved Quality of Life (QOL) Outcomes in Patients With Head-and-Neck Squamous Cell Carcinoma (HNSCC) Treated With Intensity Modulated Radiation Therapy (IMRT) Compared to 3-Dimensional Conformal Radiation Therapy (3D-CRT): Evidence from a Prospective Randomized Study // Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. – 2012 – Vol. 84S (35) – N 1114;
51. Allen A. M., Worden F., Dawson L. A. et al, Feeding Tube Placement Facilitates Aggressive Hyperfractionated Chemoradiation (HxCRT) for Unresectable Head and Neck Cancer // 46-th Annual Meeting of the American Society for Therapeutic Radiology and Oncology, Atlanta, Georgia – October 3 - 7 2004 – Scientific Abstracts – N2291;
52. Al-Othman M. O., Amdur M. J., Hinerman R. W., Mendenhall W. M. When will the feeding tube come out after radiotherapy for head and neck cancer // 43-rd Annual Meeting of the American Society for Therapeutic Radiology and Oncology, San Francisco – November 4-8 2001 – Scientific Abstracts – N2214
53. Amrein P. C., Clark J. R., Supko J.G. et al, Phase I trial and pharmacokinetics of escalating doses of paclitaxel and concurrent hyperfractionated radiotherapy with or without amifostine in patients with advanced head and neck carcinoma // Cancer 2005
54. Andry G., Hamoir M., Leemans C. R., The evolving role of surgery in the management of head and neck tumors // Curr. Opin. Oncol. – Vol. 17 (3) – 2005 – p. 241-248;
55. Ang K. K., Harris J., Garden A. S. et al, Concomitant boost radiation plus concurrent cisplatin for advanced head and neck carcinomas: radiation therapy oncology group phase II trial 99-14 // J. Clin. Oncol. – Vol. 23 (13) – 2005 – p. 3008-3015;
56. Ang K. K., Trotti A., Garden A. S., et al, Overall time factor in postoperative radiation: results of a prospective randomized trial// Radiotherapy and Oncology – vol. 40 Suppl. 1 – 1996 – S30;

57. Anne P., Curran W., Machtay M., Rosenthal D., et al. A phase II trial of subcutaneous amifostine and radiation therapy in patients with head and neck cancer (WR-B060) // 43-rd Annual Meeting of the American Society for Therapeutic Radiology and Oncology, San Francisco – November 4-8 2001 – Scientific Abstracts – N150;
58. Antonadou D., Pepelassi M., Synodinou M. et al, Prophylactic use of amifostine to prevent radio-chemotherapy induced mucositis and xerostomia in head-and-neck cancer patients // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* – Vol. 52 – 2002 – p. 739 – 747;
59. Badakhshi H., Boehmer D., Moser L. et al, Results of a Phase-II Trial using Hyperfractionated Accelerated Radiation with Concurrent cis-Platinum/5-FU (C-HART) in Locally Advanced Head and Neck Cancer // 46-th Annual Meeting of the American Society for Therapeutic Radiology and Oncology, Atlanta, Georgia – October 3 - 7 2004 – Scientific Abstracts – N2297;
60. Baujat B., Amand C., Eschwege F. et al, Chemotherapy+Radiotherapy Versus Radiotherapy Alone in Nasopharynx Carcinoma: Preliminary Results of a Meta-Analysis Based on Individual Patient Data // 46-th Annual Meeting of the American Society for Therapeutic Radiology and Oncology, Atlanta, Georgia – October 3 - 7 2004 – Scientific Abstracts – N102;
61. Bedwinek JM, Shukovsky LJ, Fletcher GH, Daly TE., Osteoradionecrosis in patients treated with definitive radiotherapy for squamous cell carcinoma of the oral cavity and naso and oropharynx – *Radiology* – 1976 – Vol. 119 – p. 665–667;
62. Beitler J.J., Zhang Q., Fu K.K. et al, RTOG 90-03: Final Report // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* – 2012 – Vol. 84S (35) – N13;
63. Bennett M., Feldmeier J., Hampson N. et al, Hyperbaric oxygen therapy for late radiation tissue injury // *Cochrane Database Syst. Rev.* – Jul 20 (3) – 2005 – CD005005;
64. Bensadoun R.J., Franquin J.C., Ciais G. et al, Low-energy He/Ne laser in the prevention of radiation induced mucositis. A multicenter phase III randomized study in patients with head and neck cancer // *Support Care Cancer* – 1999 – Vol. 7 – p. 244-252;
65. Bensadoun R. J., Benzery K., Ramaioli A. et al, Phase III Multicenter Randomized Study of Concurrent Twice-a-Day Radiotherapy With and Without Cisplatin-5FU (BiRCF) in Unresectable Pharyngeal Carcinoma. 24 months Results (FNCLCC-GORTEC) // 46-th Annual Meeting of the American Society for Therapeutic Radiology and Oncology, Atlanta, Georgia – October 3 - 7 2004 – Scientific Abstracts – N53;
66. Bensinger W., Schubert M., Ang K.K. et al, NCCN Task Force Report: prevention and management of mucositis in cancer care // *J Natl Compr Canc Netw* – 2008 – Vol. 6 (Suppl 1) – p. S1-21; quiz S22-4;
67. Bentzen S. M. Potential clinical impact of normal tissue intrinsic radiosensitivity testing // *Radiotherapy and Oncology* – vol. 43 – 1997 – p. 121 – 131;
68. Bentzen S. M., Saunders M. I., Dische S., Bond S. J. Radiotherapy-related early morbidity in head and neck cancer: quantitative clinical radiobiology as deduced from the CHART trial // *Radiother. and Oncol.* – vol. 60 – 2001 – p. 123 – 135;
69. Bentzen S. M., Saunders M. I., Dische S. Repair halftimes estimated from observations of treatment-related morbidity after CHART or conventional radiotherapy in head and neck cancer // *Radiother. and Oncol.* – vol. 53 – 1999 – p. 219 – 226;

70. Bentzen S. M., Atasoy B. M., Daley F. M. et al, Epidermal growth factor receptor expression in pretreatment biopsies from head and neck squamous cell carcinoma as a predictive factor for a benefit from accelerated radiation therapy in a randomized controlled trial // *J. Clin. Oncol.* – Vol. 23 (24) – 2005 – p. 5560-5567;
71. Bentzen S., Johansen L., Overgaard J., et al, Clinical radiobiology of squamous cell carcinoma of the oropharynx // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* - Vol. 20 - 1991- p. 1197-1206;
72. Bernier J., Domenge C., Eschwege F. et al, Chemo-radiotherapy, as compared to radiotherapy alone significantly increases disease-free and overall survival in head and neck cancer patients after surgery: Results of the EORTC Phase III trial 22931 // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* – Vol. 51 – 2001 – p. 1;
73. Blanchard P., Hill C., Guihenneuc-Jouyaux C. et al, Is Concurrent Chemoradiotherapy With Altered Fractionation (C-AFRT) Better Than Standard Concurrent Chemoradiotherapy (C-RT) In Head And Neck Cancer? An Exploratory Network Metaanalysis Using Individual Patient Data // *Annals of Oncology* – 2010 –Vol. 21 (Suppl. 8) – N 1016P;
74. Blijlevens N., Sonis S., Palifermin (recombinant keratinocyte growth factor-1): a pleiotropic growth factor with multiple biological activities in preventing chemotherapy- and radiotherapy-induced mucositis // *Annals of Oncology* – 2007 – Vol. 18(5) – p. 817-826;
75. Bohuslavizki K. H., Klutmann S., Jenicke L., et al. Radioprotection of salivary glands by S-2-(3-aminopropylamin)-ethylphosphorothioic (amifostine) obtained in a rabbit animal model // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* – vol. 45 – 1999 – p. 181 – 186;
76. Bonner J. A., Giralt J., Harari P. M. et al, Phase III Evaluation of Radiation With and Without Cetuximab for Locoregionally Advanced Head and Neck Cancer // 46-th Annual Meeting of the American Society for Therapeutic Radiology and Oncology, Atlanta, Georgia – October 3 - 7 2004 – Scientific Abstracts – N31;
77. Borges A.M., Shrikhande S.S., Ganesh B. Surgical pathology of squamous cell carcinoma of the oral cavity. Its impact on management // *Semin. surgical oncology.* – 1989. – №5. – P.310-317;
78. Bosanquet N., Attridge J., Sikora K., Cancer prevention and care: Closing the gap // London – 2007 - p.7
79. Bossi P., Bergamini C., Mirabile A. et al, Samital In Prophylaxis Of Chemo-Radiotherapy (Ct-Rt) Induced Mucositis In Head And Neck Squamocellular Cancer (HNSCC) Patients (Pts): Results Of A Prospective Monoinstitutional Phase II Trial // *Annals of Oncology* – 2010 –Vol. 21 (Suppl. 8) – N 1055;
80. Bourhis J., Audry H., Overgaard J. et al, Meta-analysis of Conventional Versus Altered Fractionated Radiotherapy in Head and Neck Squamous Cell Carcinoma (HNSCC): Final Analysis // 46-th Annual Meeting of the American Society for Therapeutic Radiology and Oncology, Atlanta, Georgia – October 3 - 7 2004 – Scientific Abstracts – N100;
81. Bourhis J., De Crevoisier R., Abdulkarim B., et al. A randomized study of very accelerated radiotherapy with and without amifostine in advanced head and neck squamous cell carcinoma // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* – vol. 46 – 2000 – p. 1105 – 1108;
82. Bourhis J., Etessami A., Lusinchi A., New trends in radiotherapy for head and neck cancer // *Ann. Oncol.* – Vol. 16 Suppl 2 – 2005 – p. ii255-ii257;

83. Bourhis J., Fortin A., Dupuis O. et al. Very accelerated radiation therapy: preliminary results in locally unresectable head and neck carcinomas // *Int. J. Radiat. Biol. Oncol. Phys.* – Vol. 32 – 1995 – p. 747 – 752;
84. Bourhis J., Lapeyre M., Tortochaux J., et al Preliminary results of the GORTEC 96-01 randomized trial, comparing very accelerated radiotherapy versus concomitant radiochemotherapy for locally inoperable HNSCC // 43-rd Annual Meeting of the American Society for Therapeutic Radiology and Oncology, San Francisco – November 4-8 2001 – Scientific Abstracts – N64;
85. Bova R., Goh R., Poulson M., Coman W. B., Total pharyngolaryngectomy for squamous cell carcinoma of the hypopharynx: a review // *Laryngoscope* – Vol. 115 (5) – 2005 – p. 864-869;
86. Braam P. M., Roesink J. M., Moerland M. A. et al, Long-term parotid gland function after radiotherapy // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* – Vol. 62 (3) – 2005 – p. 659-664;
87. Buck D., Morris M., Schmidt-Ullrich R., et al. Quantitation of acute and late toxicities of a concomitant-boost thrice-daily dose escalation radiotherapy regimen for advanced head and neck squamous cell carcinomas // 43-rd Annual Meeting of the American Society for Therapeutic Radiology and Oncology, San Francisco – November 4-8 2001 – Scientific Abstracts – N1005;
88. Budach V., Stuschke M., Budach W. et al, Hyperfractionated accelerated chemoradiation with concurrent fluorouracil-mitomycin is more effective than dose-escalated hyperfractionated accelerated radiation therapy alone in locally advanced head and neck cancer: final results of the radiotherapy cooperative clinical trials group of the German Cancer Society 95-06 Prospective Randomized Trial // *J. Clin. Oncol.* – Vol. 23 (6) – 2005 – p. 1125-1135;
89. Budach V., Bernier J., Lefebvre J. et al, Trends In The Treatment Of Locally Advanced Squamous Cell Carcinoma Of The Head And Neck (La SCCHN) In Europe Between 2006 and 2009 // *Annals of Oncology* – 2010 – Vol. 21 (Suppl. 8) – N 1031P;
90. Budihna M., Soba E., Smid L. et al, Inoperable oropharyngeal carcinoma treated with concomitant irradiation, mitomycin C and bleomycin - long term results // *Neoplasma* – Vol. 52 (2) – 2005 – p. 165-174;
91. Buentzel J., Glatzel M., Froehlich D., Late Toxicities Due to Multimodal Treatment in Head and Neck Cancer // 46-th Annual Meeting of the American Society for Therapeutic Radiology and Oncology, Atlanta, Georgia – October 3 - 7 2004 – Scientific Abstracts – N2277;
92. Buentzel J., Monnier A., Ammon J., Schmitt G., et al. Phase III randomized double blind placebo controlled trial of carboplatin and radiation therapy +/- amifostine in patients with head and neck cancer // 43-rd Annual Meeting of the American Society for Therapeutic Radiology and Oncology, San Francisco – November 4-8 2001 – Scientific Abstracts – N151;
93. Buentzel J., Glazel M., Kuttner K. et al, Amifostine in simultaneous radiochemotherapy of advanced head and neck cancer // *Sem. Radiat. Oncol.* – Vol. 12 (Suppl. 1) – 2002 – p. 4 – 13;
94. Burch JD, Howe GR, Miller AB, Semenciw R., Tobacco, alcohol, asbestos and nickel in the etiology of cancer of the larynx: a case-control study. *J Natl Cancer Inst.* – 1981 – Vol. 67 – p. 1219–1224;

95. Burnet N. G., Nyman J., Turesson I., et al. The relationship between cellular radiation sensitivity and tissue response may provide the basis for individualizing radiotherapy schedules // *Radiother. and Oncol.* – vol. 33 – 1994 – p. 228 – 238;
96. Burtneß B., The role of cetuximab in the treatment of squamous cell cancer of the head and neck // *Expert Opin. Biol. Ther.* – Vol. 5 (8) – 2005 – p. 1085-1093;
97. Bustos E., Di Giorgio M., Sardi M. et al, Micronucleus assay as radiosensitivity indicator in head and neck tumor patients. Retrospective and prospective study // *Annual Meeting of the American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery – San Diego, USA, 21-25 september 2002 – p.305-309;*
98. Calais G., Alfonsi M., Bardet E., et al. Radiation alone (RT) versus RT with concomitant chemotherapy (CT) in stages III and IV oropharynx carcinoma. Final results of the 94.01 GORTEC randomized study // *43-rd Annual Meeting of the American Society for Therapeutic Radiology and Oncology, San Francisco – November 4-8 2001 – Scientific Abstracts – Plenary 2;*
99. Cancer Research UK, Brand Tracking study conducted by TNS: 890 UK adults 25+yrs. // *Fieldwork – 24<sup>th</sup> – 28<sup>th</sup> October 2008;*
100. Caponigro F., Formato R., Caraglia M. et al, Monoclonal antibodies targeting epidermal growth factor receptor and vascular endothelial growth factor with a focus on head and neck tumors // *Curr. Opin. Oncol.* – Vol. 17 (3) – 2005 – p. 212-217;
101. Chan A., Adams J. A., Weyman E. et al, A phase II Trial of Proton Radiation Therapy With Chemotherapy for Nasopharyngeal Carcinoma // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* – 2012 – Vol. 84S (35) – N375;
102. Chang J. T., Chan S-C., Yen T-C. et al, Nasopharyngeal Carcinoma Staging by FDG PET // *46-th Annual Meeting of the American Society for Therapeutic Radiology and Oncology, Atlanta, Georgia – October 3 - 7 2004 – Scientific Abstracts – N2267;*
103. Chin C., Riaz N., Ho F. et al, Surgery Improves Outcome in Recurrent Squamous Cell Carcinoma of the Oral Cavity // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* – 2012 – Vol. 84S (35) – N 2657;
104. Chong Z., Improved Local Control with Intensity Modulated Radiation Therapy in Patients with Nasopharyngeal Carcinoma // *46-th Annual Meeting of the American Society for Therapeutic Radiology and Oncology, Atlanta, Georgia – October 3 - 7 2004 – Scientific Abstracts – N1102;*
105. Ciardiello F., Morgillo F., New signalling pathway inhibitors and EGFR resistance // *Annals of Oncology – 2010 –Vol. 21 (Suppl. 8) – N 32IN;*
106. Clarkson J.E., Worthington H.V., Furness S. et al, Interventions for treating oral mucositis for patients with cancer receiving treatment. *Cochrane Database Syst Rev* (8) – 2010 – CD001973;
107. Colasanto J. M., Prasad P., Nash M.A. et al, Nutritional support of patients undergoing radiation therapy for head and neck cancer // *Oncology (Williston Park) – Vol. 19 (3) – 2005 – p. 371-379;*
108. Constela DO, Hill ME, Ahern RP et al., Chemotherapy for symptom control on recurrent squamous cell carcinoma of the head and neck - *Ann Oncol* – 1997 – Vol. 97 – p. 445–449;

109. Coppes R. P., Vissink A., Konnings A. W. T., Comparison of radiosensitivity of rat parotid and submandibular glands after different radiation schedules // *Radiotherapy & Oncology* – Vol. 63 – 2002 – p. 321 – 328;
110. Cordeiro P.G., General principles of reconstructive surgery for head and neck cancer. *Head and neck cancer. A multidisciplinary approach.* – New York, 1999. – P.197-217;
111. Costa S.F., Miceli M.H., Anaissie E.J., Mucosa or skin as a source of coagulase-negative staphylococcal bacteraemia? // *Lancet Infectious Diseases* – 2004 – Vol. 4 – p. 278–286;
112. Cox J.D., Stetz J., Pajak T.F., Toxicity criteria of the Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) and the European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) // *Int. J. of Radiat. Oncol. Biol. Phys.* – 1995 – Vol. 31 – p. 1341-1346;
113. Cox J. D., Pajak T. F., Marcial V. A. et al ASTRO plenary: interfraction interval is a major determinant of late effects, with hyperfractionated radiation therapy of carcinomas of upper respiratory and digestive tracts: results from Radiation Therapy Oncology Group protocol 8313 // *Int. J. Radiat. Biol. Oncol. Phys.* – Vol. 20 – 1991 – p. 1191 – 1195;
114. Cox J. D., Pajak T. F., Marcial V. A. et al, Interruptions adversely affect local control and survival with hyperfractionated radiation therapy of carcinomas of the upper respiratory and digestive tracts. New evidence for accelerated proliferation from Radiation Therapy Oncology Group protocol 8323 // *Cancer* – vol. 69 – 1992 – p. 2744 – 2748;
115. Cummings B. J., Keane T. J., O'Sullivan B. et al A prospective randomized trial of hyperfractionated versus conventional once daily radiation for advanced squamous cell carcinomas of the larynx and pharynx // *Radiother. and Oncol.* – vol. 40 Suppl. 1 – 1996 – S31;
116. Cummings B. J., O'Sullivan B., Keane T. J., et al. 5-year results of 4-week/twice daily radiation schedule – The Toronto trial // *Radiother. and Oncol.* – vol. 56 Suppl. 1 – 2000 – S8 – N22;
117. Cytogenetic analysis for radiation dose assessment: Manual. Vienna, 2001. Tech. Report Series, 405, 126;
118. Dan Greenberg, Craig Earle, Chi-Hui Fang et al, When is Cancer Care Cost-Effective? A Systematic Overview of Cost–Utility Analyses in Oncology // *J Natl Cancer Inst.* – 2010 - 102(2) - p. 82-88;
119. De La Morena P., Billalabeitia E. Gonzalez, Navarro J.L. et al, Ability Of FDG-PET/CT To Detect Residual Disease On Posttreatment Follow-Up Of Patients With Head And Neck Squamous Cell Carcinoma Treated With Chemoradiotherapy Compared With CT // *Annals of Oncology* – 2010 –Vol. 21 (Suppl. 8) – N 1032P;
120. Delaney G. P., Fisher R. J., Smee R. I., Hook C., Barton M. B., Split-course accelerated therapy in head and neck cancer: an analysis of toxicity // *Int. J. Radiat. Biol. Oncol. Phys.* – Vol. 32 – 1995 – p. 763 – 768;
121. Denham J. W., Walker Q. L., Lamb D. S., et al, Mucosal regeneration during radiotherapy // *Radiother. and Oncol.* – vol. 41 – 1996 – p. 109 – 118;
122. Department of Veterans Affairs Laryngeal Study Group, Induction chemotherapy plus radiation compared with surgery plus radiation in patients with advanced laryngeal cancer - *N Engl J Med* – 1991 – Vol. 324 – p. 1685–1690;

123. Dische S., Saunders M. I., Barrett A., Harvey A., Hibson D., Parmar M. K. B. A randomized multicenter trial of CHART versus conventional radiotherapy in head and neck cancer // *Radiother. and Oncol.* – vol. 44 – 1997 – p. 123 – 136;
124. Diische S., Saunders M. I., S. Bentzen CHART: implications for the treatment of head and neck cancer // *Radiother. and Oncol.* – vol. 56 Suppl. 1 – 2000 – S4 – N6;
125. Ding M., Newman F., Raben D., New radiation therapy techniques for the treatment of head and neck cancer // *Otolaryngol. Clin. North. Am.* – Vol. 38 (2) – 2005 – p. 371-395;
126. Dobrowsky W., Naude J. Continuous hyperfractionated accelerated radiotherapy with/without mitomycin C in head and neck cancers // *Radiother. and Oncol.* – vol. 57 – 2000 – p. 119 – 124;
127. Dodd M.J., Miaskowski C., Shiba G.H., et al, Risk factors for CT-induced oral mucositis: dental appliances, oral hygiene, previous oral lesion, and a history of smoking // *Cancer Investigation* – 1999 – Vol. 17 – p. 278;
128. Dorr W. Repopulation in mouse oral mucosa: treatment splits // *Radiother. and Oncol.* – vol. 33 – 1994 – p. 139 – 147;
129. Dorr W., Jacubek A., Kummermehr J. et al, Effects of stimulated repopulation on oral mucositis during conventional radiotherapy // *Radiother Oncol* – 1995 – Vol. 37 – p. 100-107;
130. Dunst J., Mueller A-C., Koesling S. et al, Tumor Volume is a Predictive Factor in Patients Treated with Radiotherapy but not in Patients Treated with Radiochemotherapy // 46-th Annual Meeting of the American Society for Therapeutic Radiology and Oncology, Atlanta, Georgia – October 3 - 7 2004 – Scientific Abstracts – N2279;
131. Edited by Evans P.H.R., Montgomery P.Q., Gullane P.J., Principles and Practice of Head and Neck Oncology / Martin Dinitz – Taylor&Francis Group – London – 2006;
132. Elting L.S., Keefe D.M., Sonis S.T. et al, Patient-reported measurements of oral mucositis in head and neck cancer patients treated with radiotherapy with or without chemotherapy: demonstration of increased frequency, severity, resistance to palliation, and impact on quality of life // *Cancer* – 2008 – Vol. 113(10) – p. 2704-13;
133. Elting L.S., Cooksley C.D., Chambers M.S. et al, Risk, outcomes, and costs of radiation-induced oral mucositis among patients with head-and-neck malignancies // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* – 2007 – Vol. 68 (4) – p. 1110-20;
134. Elting L.S., Cooksley C., Chambers M. et al., The burdens of cancer therapy. Clinical and economic outcomes of chemotherapy-induced mucositis // *Cancer* – 2003 – Vol. 98 – p. 1531-1539;
135. Eriksen J. G., Steiniche T., Overgaard J.; Danish Head and Neck Cancer study group (DAHANCA), The role of epidermal growth factor receptor and E-cadherin for the outcome of reduction in the overall treatment time of radiotherapy of supraglottic larynx squamous cell carcinoma // *Acta Oncol.* – Vol. 44 (1) – 2005 – p. 50-58;
136. Eriksen J. G., Steiniche T., Overgaard J.; Danish Head and Neck Cancer study group (DAHANCA), The influence of epidermal growth factor receptor and tumor differentiation on the response to accelerated radiotherapy of squamous cell carcinomas of the head and neck in the randomized DAHANCA 6 and 7 study // *Radiotherapy & Oncology* – Vol. 74 (2) – 2005 – p. 93-100;

137. Etiz D., Erkal H. S., Serin M., et al. Clinicohistopathological evaluation of effectiveness of sucralfate in prevention of severe radiation-induced mucositis in patients with head and neck malignancies // *Radiother. and Oncol.* – vol. 48 Suppl. 1 – 1998 – S68 – N265;
138. Fenwick J.D., Delay differential equations and the dose-time dependence of early reactions // *Med. Phys.* – 2006 – Vol. 33 – p. 3526-3540;
139. Forastiere A. A., Goepfert H., Maor M. et al, Concurrent chemotherapy and radiotherapy for organ preservation in advanced laryngeal cancer // *N. Engl. J. Med.* – Vol. 349 – 2003 – p. 2091 – 2098;
140. Frank D. K., Hu K. S., Culliney B. E. et al, Planned neck dissection after concomitant radiochemotherapy for advanced head and neck cancer // *Laryngoscope* – Vol. 115 (6) – 2005 – p. 1015-1020;
141. Frank S.J., Cox J.D., Gillin M. et al, Intensity Modulated Proton Therapy for Head-and-Neck Cancer: The First Clinical Experience // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* – 2012 – Vol. 84S (35) – N 2682;
142. Franzen L., Henriksson R., Littbrand B., Zackriksson B. Effects of sucralfate on mucositis during and following radiotherapy of malignancies in the head and neck region. A double-blind placebo controlled study // *Acta Oncol.* – vol. 34 – 1995 – p. 219 – 223;
143. Fowler B. Z., Muller S., Chen A. Y., Johnstone P. A. S., Failure After Radiation Therapy or Conservative Surgery in the Head and Neck: The Role of Salvage Total Laryngectomy // 46-th Annual Meeting of the American Society for Therapeutic Radiology and Oncology, Atlanta, Georgia – October 3 - 7 2004 – Scientific Abstracts – N1113;
144. Fowler J. F., Lindstrom M. J., Loss of local control with prolongation in radiotherapy // *Int. J. Radiat. Biol. Oncol. Phys.* – vol. 23 – 1992 – p. 457 – 463;
145. Fowler J. F., The linear-quadratic formula and progress in fractionated radiotherapy // *Brit. J. of Radiology* - Vol. 62 - 1989 - pp. 679 - 694;
146. Fu K, 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.* – 2000 – Vol. 48 – p. 7-16;
147. Gagliardi G. NTCP in the clinic // *Radiotherapy & Oncology* – 1998 - Vol 64S - N 89;
148. Galstyan A.M., Khachatouryan I.A, Nersesyan A.K., Breast cancer in males in Armenia (1980-2002) // *Archive of Oncology* – 2003 – vol. 11 – p. 31-33;
149. Giglio R.E., Califano L., Saco P. et al, Larynx Preservation (LP) In Selected Stage III and IV Patients (Pts) with Squamous Cell Carcinoma (LC) Using Concurrent Chemotherapy (CT) and Hyperfractionated Radiotherapy (RT) // *Annals of Oncology* – 2010 –Vol. 21 (Suppl. 8) – N 1017P;
150. Giglio R., Mickiewitz E., Pradier E, et al. Alternating chemotherapy (CT) + radiotherapy (RT) with amifostine (A) protection for head and neck cancer (HN). Early stop of a randomized trial // *Proceedings ASTRO* – 1997 – N 1369;
151. Globocan 2008, by courtesy of D. M. Parkin, IARC, Lyon
152. Gonzalez San Segundo C., Calvo Manuel F. A., Santos Miranda J. A., Delays and treatment interruptions: difficulties in administering radiotherapy in an ideal time-period // *Clin. Transl. Oncol.* – Vol. 7 (2) – 2005 – p. 47-54;

153. Gourin G.C., Conger T.B., Sheils C.W. et al., The Effect of Treatment on Survival in Patients with Advanced Laryngeal Carcinoma // *Laryngoscope* – 2009 - vol. 119, issue 4 – p. 1312-1317;
154. Granata R., Perrone F., Miceli R. et al, Tumor Stage, Humanpapilloma Virus (HPV) And Smoking Status Affect The Survival of Patients With Oropharyngeal Cancer: An Italian Validation Study // *Annals of Oncology* – 2010 –Vol. 21 (Suppl. 8) – N 1015P;
155. Grdina D.J., Kataoka Y., Murley J.S., Amifostine: mechanisms of action underlying cytoprotection and chemoprevention // *Drug Metabolism and Drug Interactions* – 2000 – Vol. 16 – p. 237–279;
156. Gwozdz J. T., Morrison W. H., Garden A. S., Weber R. S., Peters L. J., Ang K. K. Concomitant boost radiotherapy for squamous carcinoma of the tonsillar fossa // *Int. J. Radiat. Biol. Oncol. Phys.* – vol. 39 – 1997 – p. 127 – 135;
157. Halperin E.C., Perez C.A., Brady L.W., Principles and Practice of Radiation Oncology, 5<sup>th</sup> Edition – 2008 – Section 1, Part A, P-79;
158. Hamilton S., Venkatesan V., Matthews T. W. et al, Computed tomographic volumetric analysis as a predictor of local control in laryngeal cancers treated with conventional radiotherapy // *J. Otolaryngol.* – Vol. 33 (5) – 2004 – p.289-294;
159. Harari P. M., Promising new advances in head and neck radiotherapy // *Ann. Oncol.* – Vol. 16 Suppl 6 – 2005 – p. vi13 – vi19;
160. Harari P. M., Fowler J. F. Idealised versus realized overall treatment times // *Int. J. Radiat. Biol. Oncol. Phys.* – vol. 29 – 1994 – p. 209 – 211;
161. Harding J., Burtneß B., Cetuximab: an epidermal growth factor receptor chemeric human-murine monoclonal antibody // *Drugs Today (Barc)* – Vol. 41 (2) – 2005 – p. 107-127;
162. Harris M., The conservative management of osteoradionecrosis of the mandible with ultrasound therapy - *Br J Oral Maxillofac Surg* – 1992 – Vol. 30 – p. 313–318;
163. Hennequin C., Association of taxanes and radiotherapy: preclinical and clinical studies // *Cancer Radiother.* – Vol. 8 (Suppl 1) – 2004 – p. S95-105;
164. Herrmann T., Baumann M., Prolongation of latency or overall treatment time by unplanned radiation pauses. The clinical importance of compensation // *Strahlenther. Onkol.* – Vol. 181 (2) –2005 – p. 65-76;
165. Hickok J.T., Morrow G.R., Roscoe J.A. et al, Occurrence, severity, and longitudinal course of twelve common symptoms in 1129 consecutive patients during radiotherapy for cancer // *Journal of Pain Symptom Management* – 2005 – Vol. 30 – p. 433–442;
166. Hliniak A., Gwiazdowska B., Szutkowski Z., et al. Radiotherapy of the laryngeal cancer. The estimation of the therapeutic gain and the enhancement of toxicity by the one-week shortening of the treatment time. Results of the non-randomized phase III multicenter trial // *Radiother. and Oncol.* – vol. 56 Suppl. 1 – 2000 – S5 – N9;
167. Hobeika G. A., Zia Y., Walker G, et al, Definitive Radiation Therapy for Locally Advanced Oropharyngeal Carcinoma // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* – 2012 – Vol. 84S (35) – N 2678;
168. Horiot J. C., Le Fur R, N`Guyen T, et al Hyperfractionation versus conventional fractionation in oropharyngeal carcinoma: final analysis of a randomized trial of the EORTC cooperative group of radiotherapy // *Radiother. and Oncol.* – vol. 25 – 1992 – p. 231 – 241;

169. Horiot J. C., Bontemps P., van den Bogaert W, et al Accelerated fractionation (AF) compared to conventional fractionation (CF) improves loco-regional control in the radiotherapy of advanced head and neck cancers: results of the EORTC 22851 randomized trial // *Radiother. and Oncol.* – vol. 44 – 1997 – p. 111 – 121;
170. Hu K. S., Sachdeva G., Culliney B. et al, Accelerated Fractionated Radiation by Concomitant Boost (AFX-CB) with Concurrent Cisplatin for Advanced Nasopharyngeal Carcinoma // 46-th Annual Meeting of the American Society for Therapeutic Radiology and Oncology, Atlanta, Georgia – October 3 - 7 2004 – Scientific Abstracts – N2296;
171. Ito K., Shiba H., Fujiwara K. et al, Superselective intraarterial chemotherapy using low dose CBDCA and Pirarubicin with concurrent radiotherapy for head and neck cancer // *Nippon Jibiinkoka Gakkai Kaiho* – Vol. 108 (3) – 2005 – p. 195-201;
172. Jackson S. M., Hay J. H., Flores A. D. Local control of T3N0 glottic carcinoma by 60 Gy given over five weeks in 2,4 daily fractions. One more point on the biological effective dose (BED) curve // *Radiother. and Oncol.* – vol. 59 – 2001 – p. 219 – 220;
173. Jackson S. M., Weir L. M., Hay J. H., Tsang V. H. Y., Durham J. S. A randomized trial of accelerated versus conventional radiotherapy in head and neck cancer // *Radiother. and Oncol.* – vol. 43 – 1997 – p. 39 – 46;
174. Ja' come A.A.A., Silva F.C., Viana L.S. et al, Efficacy and Safety of Induction Chemotherapy with Cisplatin Plus Paclitaxel Followed by Chemoradiotherapy for Locally Advanced Head and Neck Cancer – An Interim Analysis of Safety and Response Rate // *Annals of Oncology* – 2010 –Vol. 21 (Suppl. 8) – N 1018P;
175. Jelic S., Jovanovic J., Kreacic M., Ursulovic T., Comparison of Two Modalities of Induction Chemotherapy in Head and Neck Cancer with Unresectable Bulky Nodal Disease; An Intent-To-Treat Analysis // *Annals of Oncology* – 2010 –Vol. 21 (Suppl. 8) – N 1020P;
176. Jensen S.B., Pedersen A.M., Vissink A. et al, A systematic review of salivary gland hypofunction and xerostomia induced by cancer therapies: prevalence, severity and impact on quality of life // *Support Care Cancer* – 2010 – Vol. 18 (8) – p. 1039-60;
177. Jordan W.O., Tschene B., Borghardt J. et al, Oropharyngeal Mucositis Prophylaxis In Combined Radioimmunochemotherapy // *Annals of Oncology* – 2010 –Vol. 21 (Suppl. 8) – N 1027P;
178. Kaanders J. H. A. M., van der Kogel A. J. Ang K. K., Altered fractionation: limited by mucosal reactions? // *Radiother. and Oncol.* – vol. 50 No 3 – 1999 – p. 247 – 260;
179. Kaanders J. H. A. M., van Daal W. A. J., Hoogenraad W. J., van der Kogel A. J. Accelerated fractionation radiotherapy for laryngeal cancer, acute and late toxicity // *Int. J. Radiat. Biol. Oncol. Phys.* – vol. 24 – 1992 – p. 497 – 503
180. Kajanti M., Blomqvist C., Lehtonen H., Kouri M., Wiklund T., Holsti L. R. Biweekly dose escalation in curative accelerated hyperfractionation for advanced head and neck cancer: a feasibility study. // *Int. J. Radiat. Biol. Oncol. Phys.* – vol. 39 – 1997 – p. 837 – 840;
181. Katori H., Tsukuda M., Ishitoya J. et al, Combined chemotherapy with docetaxel, cisplatin and 5-fluorouracil (TPF), and radiotherapy in patients with locally advanced squamous cell carcinoma of the head and neck (SCCHN) // *Nippon Jibiinkoka Gakkai Kaiho* – Vol. 108 (2) – 2005 – p. 157-163;
182. Keefe D.M., Schubert M.M., Elting L.S. et al, Updated clinical practice guidelines for the prevention and treatment of mucositis // *Cancer* – 2007 – Vol. 109 (5) – p. 820-31;

183. Keefe D.M., Schubert M.M., Elting L.S. et al, Mucositis Study Section of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer, International Society for Oral Oncology. Updated clinical practice guidelines for the prevention and treatment of mucositis // *Cancer* – 2007 – Vol. 09(5) – p. 820-31;
184. Khalil A. A., Bentzen S. M., Bernier J., et al. Compliance to the prescribed overall treatment time in five randomized controlled trials of altered radiotherapy fractionation in patients with squamous cell carcinoma of the head and neck // *Radiother. and Oncol.* – vol. 56 Suppl. 1 – 2000 – S12 – N38;
185. Kim H.R., Cho B.C., Shin S. et al, Induction Docetaxel And S-1 Followed by Concomitant Radiotherapy with Low-Dose Daily Cisplatin In Locally Advanced Head And Neck Carcinoma // *Annals of Oncology* – 2010 –Vol. 21 (Suppl. 8) – N 1021P;
186. Klimberg V.S., Souba W.W., Dolson D.J. et al, Prophylactic glutamine protects the intestinal mucosa from radiation injury // *Cancer* – 1990 – Vol. 66 – p. 62-68;
187. Kodaira T., Fuwa N., Furutani K. et al, Phase I trial of weekly docetaxel and concurrent radiotherapy for head and neck cancer in elderly patients or patients with complications // *Jpn. J. Clin. Oncol* – Vol. 35 (4) – 2005 – p. 173-176;
188. Koutcher L., Sherman E., Fury M. et al, Concurrent Cisplatin and Radiation versus Cetuximab and Radiation for Locally Advanced Head-and-Neck Cancer // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* – 2011 – Vol. 81 (4) – p. 915-922;
189. Kufe D. et al., *Cancer Medicine: Societal Oncology, Public Attitudes Concerning Cancer* // BC Decker inc, 2003
190. Kuhn A., Porto F.A., Miraglia P., et al, Low-level infrared laser therapy in chemotherapy-induced oral mucositis: a randomized placebo-controlled trial in children // *J Pediatr Hematol Oncol* – 2009 – Vol. 31 (1) – p. 33-37;
191. Kumar A., Bledsoe T., Noble A. et al, A Dosymetric Analysis of IMRT Versus 3D Planning and its Impact on Acute Grade III Dysphagia and Xerostomia in Oropharyngeal Cancer Patients Treated With Chemoradiation Therapy // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* – 2012 – Vol. 84S (35) – N 2687;
192. Kumar P., Harris J., Garden A. S. et al, Comparison of Intra-Arterial Cisplatin and Radiation Therapy (RT) to Other Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) Regimens Using Standard or Accelerated RT With or Without Concurrent Chemotherapy in Patients with Stage IV-T4 Head and Neck Cancer// 46-th Annual Meeting of the American Society for Therapeutic Radiology and Oncology, Atlanta, Georgia – October 3 - 7 2004 – Scientific Abstracts – N2266;
193. Kumar S., Pandey M., Lal P. et al, Concomitant boost radiotherapy with concurrent weekly cisplatin in advanced head and neck cancers: a phase II trial // *Radiotherapy & Oncology* – Vol. 75 (2) – 2005 – p. 186-192;
194. Kwong D., Sham J., Chua D., et al, The effect of interruptions and prolonged treatment time in radiotherapy for nasopharyngeal carcinoma // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* – Vol. 39 – 1997 – p. 703-710;
195. Lalla R.V., Sonis S.T., Douglas E., Management of Oral Mucositis in Patients with Cancer // *Dent Clin. North America* – 2008 – Vol. 52(1) – p. 61-79;
196. Lamb D. S., Denham J. W., Morum P. E., Gray A. J. Long-term results of accelerated radiation treatment for advanced head and neck cancer // *Radiother. and Oncol.* – vol. 49 – 1998 – p. 29 – 32;

197. Lee A. W. M., Lau W. H., Tung S. Y. et al, Prospective Randomized Study on Therapeutic Gain by Concurrent Chemoradiation for Nasopharyngeal Carcinoma with Advanced Nodal Disease // 46-th Annual Meeting of the American Society for Therapeutic Radiology and Oncology, Atlanta, Georgia – October 3 - 7 2004 – Scientific Abstracts – N54;
198. Lescut N., Nguyen F., Personeni E. et al, Assessment of a Predictive Score for Indications of Prophylactic Enteral Nutrition in Head-and-Neck Cancer Patients Treated by Radiation Therapy or Chemoradiation Therapy // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* – 2012 – Vol. 84S (35) – N 2668;
199. Levendag P. C., Wijers O. B., Harms R. E., et al. Mucositis prevention by selective elimination of oral flora in irradiated cancers of the head and neck: a prospective randomized study // *Radiother. and Oncol.* – vol. 48 Suppl. 1 – 1998 – S10 – N37;
200. Levi F., Cancer chronotherapy // *J. Pharm. Pharmacol.* – 1999 – Vol. 51 – p. 891-898;
201. Licitra L., Bergamini C., Olmi P. et al, Phase I Study of Concurrent Pemetrexed, Cetuximab and Radiation Therapy with or without Cisplatin in Patients with Locally Advanced Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck (SCCHN) // *Annals of Oncology* – 2010 – Vol. 21 (Suppl. 8) – N 1025P;
202. Lievens Y., Haustermans K., Van den Weyngaert D, et al Does sucralfate reduce the acute side-effects in head and neck cancer treated with radiotherapy? A double-blind randomized trial // *Radiother. and Oncol.* – vol. 47 – 1998 – p. 149 – 153;
203. Lin S., Dutra J., Keni J., Dumanian G. A., Preoperative radiation therapy and its effects on outcomes in microsurgical head and neck reconstruction // *Otolaryngol. Head Neck Surg.* – Vol. 132 (6) – 2005 – p. 845-848;
204. Lindegaard J. C., Grau C. Has the outlook improved for amifostine as a clinical radioprotector? // *Radiother. and Oncol.* – vol. 57 – 2000 – p. 113 – 118;
205. Lindup R. Multiple fractions in the treatment of head and neck cancer // *Clin. Oncol.* – vol. 4 – 1992 – p. 280 – 283;
206. Lu T. X., Cui N. J., Luo W. et al, Retrospective Analysis of 934 Primary Nasopharyngeal Carcinoma (NPC) Patients Treated with Conventional External Beam Radiotherapy Alone // 46-th Annual Meeting of the American Society for Therapeutic Radiology and Oncology, Atlanta, Georgia – October 3 - 7 2004 – Scientific Abstracts – N2288;
207. Maciejewski B. A., Altered Fractionated Radiotherapy for Head and Neck Cancer // *Evidence-Based Radiation Oncology: Principles and Methods, Teaching Course Textbook* – Bratislava – 2000 – p. 153 – 182;
208. Maciejewski B. A., Skladowski K., Pilecki B., et al Randomized clinical trial on accelerated 7 days per week fractionation in radiotherapy for head and neck cancer. Preliminary report on acute toxicity // *Radiother. and Oncol.* – vol. 40 – 1996 – p. 137 – 145;
209. MacKay R. I., Niemierko A., Goitein M., Hendry J. H. Potential clinical impact of normal-tissue intrinsic radiosensitivity testing // *Radiother. and Oncol.* – vol. 46 – 1998 – p. 215 – 219;

210. Marcu L. G., Bezak E., Radiobiological modeling of interplay between accelerated repopulation and altered fractionation schedules in head and neck cancer // *Journal of Medical Physics* – 2009 – Vol. 34 (4) – p. 206-211;
211. Mascarin M., Franchin G., Minatel E. et al, The effect of granulocyte colony-stimulating factor on oral mucositis in head and neck cancer patients treated with hyperfractionated radiotherapy // *Oral Oncol* – 1999 – Vol. 35 – p. 203-208;
212. Mastronikolis N. S., Fitzgerald D., Owen C. et al, The management of squamous cell carcinoma of the neck. The Birmingham UK experience // *Eur. J. Surg. Oncol.* – Vol. 31 (5) – 2005 – p. 461-466;
213. Matzinger O., Zouhair A., Mirimanoff R. O., Ozsahin M., Radiochemotherapy in Locally Advanced Squamous Cell Carcinomas of the Head and Neck // *Clinical Oncology* – 2009 – Vol. 21 – p. 525-531;
214. Mayer R., Hamilton-Farrell M. R., van der Kleij A. J. et al, Hyperbaric oxygen and radiotherapy // *Strahlenther. Onkol.* – Vol. 181 (2) – 2005 – p. 113-123;
215. Merlano M.C., Airoidi M., Garzaro M. et al, Comparison Between Two Schemes Of Induction Chemotherapy (ICT) Concomitant Chemoradiation (CRT) In Locally Advanced Nasopharyngeal Cancer (NPC) // *Annals of Oncology* – 2010 –Vol. 21 (Suppl. 8) – N 1050;
216. Mesia R., Vazquez S., Grau J.J. et al, A Multicenter Phase II Trial To Evaluate The Combination Of Cetuximab (C) Plus TPF (Docetaxel, Cisplatin and Fluorouracil) as Induction Chemotherapy (IC) Followed By Cetuximab Plus Accelerated Radiotherapy (RT) With Concomitant Boost In Patients (Pts) With Unresectable Locally Advanced Squamous Cell Carcinoma Of Head And Neck (SCCHN) // *Annals of Oncology* – 2010 –Vol. 21 (Suppl. 8) – N 1023P;
217. Miszczyk L., Wozniak G., Tarnawski R., Maciejewski B., Split-course accelerated hyperfractionation (CHA-CHA) for advanced head and neck cancers - preliminary results // *Neoplasma* – Vol. 52 (2) – 2005 – p. 143-149;
218. Missailidou D., Andreadis C., Mouratidou D. Chemoradiotherapy in advanced head and neck cancer. Sequential versus concurrent administration // *Radiother. and Oncol.* – vol. 48 Suppl. 1 – 1998 – S32 – N122;
219. Momm F., Volegova-Neher N. J., Schulte-Monting J., Guttenger R., Different Saliva Substitutes for Treatment of Xerostomia Following Radiotherapy A Prospective Crossover Study // *Strahlenther. Onkol.* – Vol. 181 (4) – 2005 – p. 231-236;
220. Mori I., Cancer – A Public Priority? Attitudes Towards Cancer Treatment in Britain // *Cancerbackup* - 2006;
221. Mose S., Adamietz I.A., Saran F. et al, Can prophylactic application of immunoglobulin decrease radiotherapy-induced oral mucositis? // *Am J Clin Oncol* – 1997 – Vol. 20 – p. 407-411;
222. Munro AJ, An overview of randomized controlled trials of adjuvant chemotherapy in head and neck cancer - *Br J Cancer* – 1995 – Vol. 71 – p. 83–91;
223. Muriel V. P., Tejada M. R. G., del Castillo J. D. L. Time-dose-response relationships in postoperatively irradiated patients with head and neck squamous cell carcinomas // *Radiother. and Oncol.* – vol. 60 – 2001 – p. 137 – 145;
224. Muthu K., Raman R., Gopalakrishnan G., Oropharyngeal flora changes in patients with head and neck malignancy post radiotherapy // *Med J. Malaysia* – Vol. 59 (5) – 2004 – p. 585-590;

225. Myojin M., Nishio M., Taguchi H. et al, Non-Randomized Comparison Between Definitive Concurrent Chemoradiotherapy and Pre-Operative Radiotherapy Followed by Surgery in Patients with Hypopharyngeal Squamous Cell Carcinoma // 46-th Annual Meeting of the American Society for Therapeutic Radiology and Oncology, Atlanta, Georgia – October 3 - 7 2004 – Scientific Abstracts – N2286;
226. Nagler R. M., The enigmatic mechanism of irradiation induced damage to the major salivary glands // *Oral Dis.* – Vol. 8 – 2002 – p. 141 – 146;
227. Narozny W., Sicko Z., Kot J. et al, Hyperbaric oxygen therapy in the treatment of complications of irradiation in head and neck area // *Undersea Hyperb. Med.* Vol. 32 (2) – 2005 – p. 103-110;
228. National Cancer Institute. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Version 4,0 Published: May 2009;
229. Neal J. Meropol, Kevin A. Schulman, Cost of Cancer Care: Issues and Implications // *Journal of Clinical Oncology* – 2007 – Vol 25, No 2 (January 10) – p. 180-186;
230. Nersesyan A. K., Efficacy of cancer treatment in Armenia: where is it going // *Cancer Therapy* – 2008 – Vol. 6 – p. 683-686;
231. Newcomb M., Kramer S., Hessler J.D. et al, Comparison of Weekly and 3-weekly Cisplatin-based Chemoradiation Therapy Regimens for the Treatment of Patients With Stage III/IV Squamous Cell Head-and-Neck Cancer // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* – 2012 – Vol. 84S (35) – N 2671;
232. Nicolatou-Galitis O., Velegraki A., Sotiropoulou-Lontou A. et al, Effect of fluconazole antifungal prophylaxis on oral mucositis in head and neck cancer patients receiving radiotherapy // *Support Care Cancer* – 2005;
233. Nieschlag E., Swerdloff R., Behre H.M. et al., Investigation, treatment, and monitoring of late-onset hypogonadism in males: ISA, ISSAM, and EAU recommendations // *J. Androl.* – 2006 – 27: 2 – p. 135-137;
234. Nieuw Amerongen A. V., Veerman E. C. I., Saliva – the defender of the oral cavity // *Oral Dis.* – Vol. 8 – 2002 – p. 12 – 22;
235. Nixon I., Palmer F.L., Lee N.Y., Ganly I., The Impact of Histopathologically Measured Gross Tumour Volume on Outcome in Patients Treated Surgically for Oropharyngeal Squamous Cell Carcinoma // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* – 2012 – Vol. 84S (35) – N 2670;
236. Odrazka K., Petera J., Zouhar M. et al, Clinical results of intensity-modulated radiation therapy (IMRT) for tumors of the head and neck region // *Neoplasma* – Vol. 52 (2) – 2005 – p. 85-94;
237. Office of National Statistics, Death Registrations, selected data tables England and Wales: Death rates, 2008 // available at: <http://www.statistics.gov.uk/cci/nugget.asp?id=952>;
238. Otter S., Gulliford S., Schik U. et al, Atlas-Based Dose Volume Modeling of Individual Patient Dose-distribution (Oral and Pharyngeal Mucosa) to Predict the Risk of Acute Grade 3 Oral and Pharyngeal Mucositis // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* – 2012 – Vol. 84S (35) – N148;
239. Overgaard J, Hansen HS, Overgaard M et al., A randomized double-blind phase III study of nimorazole as a hypoxic radiosensitizer of primary radiotherapy in supraglottic larynx and pharynx carcinoma. Results of the Danish Head and Neck Cancer Study (DAHANCA) protocol 5–85 - *Radiother Oncol* – 1998 – Vol. 46 – p. 135–146;

240. Overgaard J., Sand Hansen H, Grau C., et al DAHANCA 6 & 7 trial. A randomized multicenter study of 5 versus 6 fractions per week of conventional radiotherapy of squamous cell carcinoma of the head and neck. // *Radiother. and Oncol.* – vol. 56 Suppl. 1 – 2000 – S4 – N8;
241. Overgaard J., Sand Hansen H, Overgaard M., et al Conventional radiotherapy as primary treatment of squamous cell carcinoma of the head and neck. A randomized multicenter study of 5 versus 6 fractions/week – report from the DAHANCA 7 trial // *Int. J. Radiat. Biol. Oncol. Phys.* – vol. 39 – 1997 – p. 188;
242. Pacholke H. D., Amdur R. J., Morris C. G. et al, Xerostomia Quality of Life In Head and Neck Cancer Patients Who are Beyond The Acute Recovery Phase Following Radiotherapy: IMRT Versus Conventional Radiotherapy // 46-th Annual Meeting of the American Society for Therapeutic Radiology and Oncology, Atlanta, Georgia – October 3 - 7 2004 – Scientific Abstracts – N2256;
243. Parsons J. T., Mendenhall W. M., Stringer S. P., Cassisi N. J., Million R. R. Twice-a-day radiotherapy for the squamous cell carcinoma of the head and neck: the University of Florida experience // *Head Neck* – vol. 15 – 1993 – p. 87 – 96;
244. Patel S. H., Wong W., Hinni M. et al, Transoral Laser Microsurgery (TLM) Followed by Radiation Therapy (RT) for Oropharyngeal Tumors // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* – 2012 – Vol. 84S (35) – N 2673;
245. Penagaricano J. A., IMRT for Head and Neck Cancer: The University of Arkansas Experience // 46-th Annual Meeting of the American Society for Therapeutic Radiology and Oncology, Atlanta, Georgia – October 3 - 7 2004 – Scientific Abstracts – N2308;
246. Peterson D.E., Bensadoun R.J., Roila F., et al, Management of oral and gastrointestinal mucositis: ESMO clinical recommendations // *Ann Oncol* – 2009 – Vol. 20 (Suppl 4) – p. 174-177;
247. Petrone D., Condemi J. J., Fife R. et al, A double-blind, randomized, placebo-controlled study of cevimeline in Sjogren's syndrome patients with xerostomia and keratoconjunctivitis sicca // *Arthritis Rheum.* – Vol. 46 – 2002 – p. 748 – 754;
248. Piatkowski K., Kruk-Zagajewska A., Thieleman A., et al, Correlation of sex hormones in blood serum and estrogen-progesterone receptors concentration in patients with laryngeal cancer // *Otolaryngology(Poland)* – 2002 – N 56(6) – p.675-689;
249. Pignon J. P., Baujat B., Bourhis J., Individual patient data meta-analyses in head and neck carcinoma: what have we learnt? // *Cancer Radiother.* – Vol. 9 (1) – 2005 – p. 31-36;
250. Pignon J. P., Maitre A., Bourhis J., Meta-analyses of chemotherapy in head and neck cancer (MACH-NC): an update // *Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys.* – Vol. 69 (2) Suppl – 2007 – pp. S112-S114;
251. Poulsen M. G., Denham J. W., Peters L. J., et al A randomized trial of accelerated and conventional radiotherapy for stage III and IV squamous carcinoma of the head and neck: a Trans-Tasman Radiation Oncology Group Study // *Radiother. and Oncol.* – vol. 60 – 2001 – p. 113 – 122;
252. Power D., Alonzi R., Marcou Y. et al, Combined Chemotherapy with Accelerated Radiotherapy in the Radical Management of Locally Advanced Head & Neck Malignancy A Feasibility Study // 46-th Annual Meeting of the American Society for Therapeutic Radiology and Oncology, Atlanta, Georgia – October 3 - 7 2004 – Scientific Abstracts – N2284;

253. Pradier O., Christiansen H., Schmidberger H. et al, Adjuvant Radiotherapy After Transoral Microlasersurgery for Advanced Primary Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck // 46-th Annual Meeting of the American Society for Therapeutic Radiology and Oncology, Atlanta, Georgia – October 3 - 7 2004 – Scientific Abstracts – N2298;
254. Prevost A., Merol J. C., Aime P. et al, A randomized trial between two neoadjuvant chemotherapy protocols: CDDP + 5-FU versus CDDP + VP16 in advanced cancer of the head and neck // *Oncol Rep.* – Vol. 14 (3) – 2005 – p. 771-776;
255. Psyrri A., Tsiodras S., Viruses in head-and-neck cancers: prevention and therapy // *Annals of Oncology* – 2008 – Volume 19 (Supplement 7) – p. vii 189 – vii 194;
256. Psyrri A., Yu Z., Weinberger P. M. et al, Quantitative determination of nuclear and cytoplasmic epidermal growth factor receptor expression in oropharyngeal squamous cell cancer by using automated quantitative analysis // *Clin. Cancer Res.* – Vol. 11 (16) – 2005 – p. 5856-5862;
257. Rahn R., Adamietz I.A., Boettcher H.D. et al, Povidone-iodine to prevent mucositis in patients during antineoplastic radiochemotherapy // *Dermatology* – 1997 – Vol. 195 – p. 57-61;
258. Rakusic Z., Seiwerth S., Jakovcevic A. et al, Impact on Human Papillomavirus on Clinicopathological Characteristics of Oropharyngeal Carcinomas // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* – 2012 – Vol. 84S (35) – N 2677;
259. Randa El-Zein, Anne Vrall and Carol J. Etzel, Cytokinesis-blocked micronucleus assay and cancer risk assessment // *Mutagenesis* – 2011 – Vol. 26 no. 1 –pp. 101–106;
260. Reddy S. P., Mohideen N., Marra S., Marks J. E. Effect of tumour bulk on local control and survival of patients with T1 glottic cancer // *Radiother. and Oncol.* – vol. 47 – 1998 – p. 161 – 166;
261. Ricchetti F., Sanguineti G., Gunn B. et al, PEG Dependence After IMRT for Oropharyngeal Cancer: Different impact of CHT, Oral Mucosa and Superior Constrictor Dose-Volume Parameters Between Short (> 3 months) and Long (> 7 months) Dependence // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* – 2012 – Vol. 84S (35) – N2662;
262. Rischin D., Spigel D.R., Adkins D. et al, Panitumumab (Pmab) Regimen in Second-Line Monotherapy (PRISM) In Patients (Pts) With Recurrent (R) Or Metastatic (M) Squamous Cell Carcinoma Of The Head And Neck (SCCHN): Interim Safety Analysis // *Annals of Oncology* – 2010 –Vol. 21 (Suppl. 8) – N 1036P;
263. Ringash J., Warde P., Lockwood G. et al, Postradiotherapy quality of life for head-and-neck cancer patients is independent of xerostomia // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* – Vol. 61 (5) – 2005 – p. 1403-1407;
264. Rives M., Head and Neck Cancer // *Evidence-Based Radiation Oncology: Principles and Methods, Teaching Course Textbook* – Bratislava – 2000 – p. 139 – 151;
265. Robertson A. G., Robertson C., Perone C., et al. Effect of gap length and position on results of treatment of cancer of the larynx in Scotland by radiotherapy: a linear quadratic analysis // *Radiother. and Oncol.* – vol. 48 – 1998 – p. 165 – 173;
266. Robbins K. T., Kumar P., Harris J. et al, Supradose intra-arterial cisplatin and concurrent radiation therapy for the treatment of stage IV head and neck squamous cell carcinoma is feasible and efficacious in a multi-institutional setting: results of Radiation Therapy Oncology Group Trial 9615 // *J. Clin. Oncol.* – Vol. 23 (7) – 2005 – p. 1447-1454;

267.       Rocke L.K., Loprinzi C.L., Lee J.K. et al, A randomized clinical trial of two different durations of oral cryotherapy for prevention of 5-fluorouracil- related stomatitis // *Cancer* – 1993 – Vol. 72(7) – p. 2234- 2238;
268.       Rosen L.S., Abdi E., Davis I.D. et al, Palifermin reduces the incidence of oral mucositis in patients with metastatic colorectal cancer treated with fluorouracil-based chemotherapy // *Journal of Clinical Oncology* – 2006 – Vol. 24 – p. 5194–5200;
269.       Saarilahti K., Kajanti M., Lehtonen H., Hamalainen T., Joensuu H. Repopulation during radical radiotherapy for T1 glottic cancer // *Radiother. and Oncol.* – vol. 47 – 1998 – p. 155 – 159;
270.       Sanderson R. J., Ironside J. A. D., Squamous cell carcinomas of the head and neck // *Brit. Med. J.* – Vol.325 – 2002 – p. 822 – 827;
271.       Sanguineti G., Endres E.J., Gunn B.G., Parker B., (2006) Is there a “mucosa-sparing” benefit of IMRT for head-and-neck cancer? // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* – 2006 – Vol. 66 – p. 931–938;
272.       Sargento I., Oliveira M., Esteves S. et al, Is There a Role for Induction Chemotherapy (ICT) in Locally Advanced Head and Neck Squamous Cell Carcinoma (LAHNSCC)? A Single Institution Experience // *Annals of Oncology* – 2010 –Vol. 21 (Suppl. 8) – N 1019P;
273.       Sasse A.D., Clark L.G., Sasse E.C., Clark O.A., Amifostine reduces side effects and improves complete response rate during radiotherapy: results of a meta-analysis // *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* – 2006 – Vol. 64 – p. 784–791;
274.       Sauer R., Wannemacher R., Brizel D., et al Randomized phase III trial of radiation +- Ethylol (amifostine) in patients with head and neck cancer // *Radiother. and Oncol.* – vol. 48 (Suppl1) – 1998 – S181;
275.       Savarese D.M., Savy G., Vahdat L. et al, Prevention of chemotherapy and radiation toxicity with glutamine // *Cancer Treatment Reviews* – 2003 – Vol. 29 – p. 501–513;
276.       Schneider U., Mechanistic model of radiation-induced cancer after fractionated radiotherapy using the linear-quadratic formula // *Med. Phys.* – 2008 – Vol. 36 – p. 1138-1143;
277.       Schwab M., Zanger U.M., Marx C. et al, Role of genetic and nongenetic factors for fluorouracil treatment-related severe toxicity: a prospective clinical trial by the German 5-FU Toxicity Study Group // *J. Clin. Oncol.* – 2008 – Vol. 26 (13) – p. 2131-8;
278.       Shi W., Kato H., Perez-Ordóñez B. et al, Comparative Prognostic value of HPV16mRNA Compared with in situ hybridization for Human oropharyngeal squamous carcinoma // *Journal of Clinical Oncology* – 2009 – vol. 27, N36 – pp 6213-6221;
279.       Silveira W.R., Shen P.Y., Tan J. et al, Diffusion-Weighted Imaging Compared to 3-month PET/CT to Predict Response in the Irradiated Neck // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* – 2012 – Vol. 84S (35) – N 2681;
280.       Skladowski K., Maciejewski B., Golen M., et al Randomized clinical trial on 7-day-continuous accelerated irradiation (CAIR) of head and neck cancer – report on 3-year tumour control and normal tissue toxicity // *Radiother. and Oncol.* – vol. 55 – 2000 – p. 101 – 110;
281.       Schantz SP, Zhang ZF, Spitz MS et al., Genetic susceptibility to head and neck cancer: interaction between nutrition and mutagen sensitivity - *Laryngoscope* – 1997 – Vol. 107 – p. 765–781;

282. Schonekas K. G., Wagner W., Prott F. J. Amifostine – a radioprotector in locally advanced head and neck tumors // *Radiother. and Oncol.* – vol. 48 Suppl. 1 – 1998 – S30 – N115;
283. Schrijvers D., Vermorcken J. B., Taxanes in the treatment of head and neck cancer // *Curr. Opin. Oncol.* – Vol. 17 (3) – 2005 – p. 218-224;
284. Schwartz D. L., Montgomery R. B., Yueh B. et al, Phase I and initial phase II results from a trial investigating weekly docetaxel and carboplatin given neoadjuvantly and then concurrently with concomitant boost radiotherapy for locally advanced squamous cell carcinoma of the head and neck // *Cancer* – Vol. 103 (12) – 2005 – p. 2534-2543;
285. Segura Huerta A., Diaz-Beveridge R., Perez-Fidalgo J. A. et al, Carboplatin and tegafur-uracil concomitant with standard radiotherapy in the management of locally advanced head and neck cancer // *Clin. Transl. Oncol.* – Vol. 7 (1) – 2005 – p. 23-28;
286. Seiwert T.Y., Fayette J., Del Campo J.M. et al, Updated Results Of A Randomized, Open-Label Phase II Study Exploring Bibw 2992 Versus Cetuximab In Patients With Platinum-refractory Metastatic/Recurrent Head And Neck Cancer (SCCHN) // *Annals of Oncology* – 2010 – Vol. 21 (Suppl. 8) – N 1010PD;
287. Shah J.P., Lydian W., Treatment of cancer of the head and neck // *Cancer J. clinicians.* – 1995. – Vol.45 (6). – P.352-364;
288. Skladowski K.A., Hutnik M., Wygoda A. et al., Continuous Accelerated Irradiation 7 Days-per-Week (CAIR) has Given the Same Long-Term Results as 7 fractions in 5 Days-per-Week – Report on Phase III Clinical Trial in Head-and-Neck Cancer Patients // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* – 2012 – Vol. 84S (35) – N48;
289. Sobel S, Rubin P., Tumour persistence as a predictor of outcome after radiation therapy of head and neck cancers - *Int J Radiat Oncol Biol Phys* – 1976 – Vol.6 – p. 873–877;
290. Soo K. C., Tan E. H, Wee J. et al, Surgery and adjuvant radiotherapy vs concurrent chemoradiotherapy in stage III/IV nonmetastatic squamous cell head and neck cancer: a randomised comparison. // *Br. J. Cancer* – Vol. 93 (3) – 2005 – p. 279-286;
291. Sonis S.T., The pathobiology of mucositis // *Nature Reviews Cancer* – 2004 – Vol. 4 – p. 277-284;
292. Sonis S.T., Elting L.S., Keefe D. et al, Perspectives on cancer therapy-induced mucosal injury: pathogenesis, measurement, epidemiology, and consequences for patients // *Cancer* – 2004 – Vol. 100 – p. 1995-2025;
293. Spielman A. I., Chemosensory function and dysfunction // *Crit. Rev. Oral Biol. Med.* – Vol. 9 – 1998 – p. 267 – 271;
294. Steel GG et al., Basic Clinical Radiobiology // *Arnold* – 1997 – p. 1 – 7, 30 – 39, 87 – 97, 106 – 131, 152 – 162;
295. Sullivan P. H., Taylor R., Ord R. et al, Long-Term Survival and Functional Quality of Life Assessments in Patients with Locally Advanced Unresectable Squamous Cell Carcinomas of the Head and Neck Treated with Concurrent Chemoradiation // 46-th Annual Meeting of the American Society for Therapeutic Radiology and Oncology, Atlanta, Georgia – October 3 - 7 2004 – Scientific Abstracts – N2271;

296. Suntharalingam M., Jaboin J., Taylor R. et al, The evaluation of amifostine for mucosal protection in patients with advanced loco-regional squamous cell carcinomas of the head and neck (SCCHN) treated with concurrent weekly carboplatin, paclitaxel, and daily radiotherapy (RT) // *Semin Oncol.* – Vol. 31(6 Suppl 18) –2004 – p. 2-7;
297. Suntharalingam N., Podgorsak E., Hendry J., *Radiation Oncology Physics: A Handbook for Teachers and Students.* Of the IAEA publication in 2006 – ISBN 92-0-107304-6;
298. Symonds R. P., McIlroy P., Khorrami J., et al The reduction of radiation mucositis by selective decontamination antibiotic pastilles: a placebo-controlled double-blind trial // *Br. J. Cancer* – vol.74 – 1996 – p. 312 – 317;
299. Tang C., Komakula S., Chan C. et al, Radiologic Assessment of Lymph Node Involvement in HPV/p16+ Oropharyngeal Cancers // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* – 2012 – Vol. 84S (35) – N 2676;
300. Temam S., Pape E., Janot F. et al, Salvage surgery after failure of very accelerated radiotherapy in advanced head-and-neck squamous cell carcinoma // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* – Vol. 62 (4) – 2005 – p. 1078-1083;
301. Thames H. D., Bentzen S. M., Turesson I., Overgaard M., van den Bogaert W. Time-dose factors in radiotherapy: a review of the human data // *Radiother. and Oncol.* – vol. 19 – 1990 – p. 219 – 235;
302. Thariat J., Bensadoun R., Etienne-Grimaldi M. et al, Predicting the response to EGFR Tyrosine Kinase Inhibitor Gefitinib in Head-and-Neck Cancer – The Carissa GORTEC 2004-02 Study // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* – 2012 – Vol. 84S (35) – N50;
303. Thorn J. J., Sand Hansen H., Specht L., Batholt L., Osteoradionecrosis of the jaws: clinical characteristics and relation to the field of irradiation // *J. Oral Maxillofac. Surg.* – Vol. 58 – 2000 – p. 1088 – 1093;
304. Thorstad W. L., Chao K. S., Haughey B. et al, Toxicity and compliance of subcutaneous amifostine in patients undergoing postoperative intensity-modulated radiation therapy for head and neck cancer // *Semin Oncol.* – Vol. 31(6 Suppl 18) –2004 – p. 8-12;
305. Tiwana M., Mahajan M., Uppal B. et al, Impact Of Salivary Composition Changes On Saliva Quality And Quality Of Life After Radiotherapy Of Head And Neck Cancer: A Prospective Longitudinal Study // *Annals of Oncology* – 2010 –Vol. 21 (Suppl. 8) – N 1026P;
306. Tombes M.B. & Gallucci B., (1993) The effects of hydrogen peroxide rinses on the normal oral mucosa // *Nursing Research* – 1993 – Vol. 42(6) – p. 332-337;
307. Trotti A, Bellm L.A, Epstein J.B. and al, Mucositis incidence, severity and associated outcomes in patients with head and neck cancer receiving radiotherapy with or without chemotherapy: systematic literature review // *Radiotherapy&Oncology* – 2003 – Vol. 66 – p. 253-262;
308. Trotti A., Dimitrios C.A., Setser A. et al, CTCAE v 3,0: development of a comprehensive grading system for the adverse effects of cancer treatment // *Seminars in Radiation Oncology* – 2003 - Vol 13(3) – p. 176-181;
309. Vokes E., Current treatments and promising investigations in a multidisciplinary setting // *Ann. Oncol.* – Vol. 16 Suppl 6 – 2005 – p. vi25 – vi30;
310. Wake M., The urban/rural divide in head and neck cancer: the effect of atmospheric pollution - *Clin Otolaryngolog* – 1993 – Vol. 18 – p. 298–302;

311. Werbrouck J., De Ruyck K., Duprez F. et al, Acute normal tissue reactions in head-and-neck cancer patients treated with IMRT: influence of dose and association with genetic polymorphisms in DNA DSB repair genes // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* – 2009 – Vol. 73 (4) – p. 1187-95;
312. Withers H. R. Biologic basis for altered fractionation schemes // *Cancer* – vol. 55 – 1985 – p. 2086 – 2095;
313. Worthington H.V., Clarkson J.E., Bryan G. et al, Interventions for preventing oral mucositis for patients with cancer receiving treatment // *Cochrane Database Syst Rev* 12 – 2010 – CD000978;
314. Van der Schueren E., van den Bogaert W., Vanuytsel L., van Limbergen E. Radiotherapy by multiple fractions per day (MFD) in head and neck cancer: acute reactions of skin and mucosa // *Int. J. Radiat. Biol. Oncol. Phys.* – vol. 19 – 1990 – p. 301 – 311;
315. Vikram B., IMRT: Current State of the Evidence // *International Conference on Advances in Radiation Oncology, Vienna, 27-29 April 2009, Book of extended synopses* – p. 304-307;
316. Vissink A., Jansma J., Spijkervet F. K. L. et al, Oral sequelae of Head and Neck radiotherapy // *Crit. Rev. Oral. Biol. Med* – Vol. 14 (3) – 2003 – p. 199 – 212;
317. Vissink A., Burlage F. R., Spijkervet F. K. L. et al, Prevention and Treatment of the Consequences of Head and Neck Radiotherapy // *Crit. Rev. Oral. Biol. Med* – Vol. 14 (3) – 2003 – p. 213 – 225;
318. Vokes E., Current treatments and promising investigations in a multidisciplinary setting // *Ann. Oncol.* – Vol. 16 Suppl 6 – 2005 – p. vi25 – vi30;
319. Yamouni M., Beldjilali Y., Benhadji K.A. et al, A Phase II Trial Of Induction Chemotherapy With Cisplatin, Docetaxel And Capecitabine Followed By Concurrent Cisplatin- Radiotherapy In Advanced Nasopharyngeal Carcinoma // *Annals of Oncology* – 2010 –Vol. 21 (Suppl. 8) – N 1041P;
320. Yu. Y., Cho A., Bath S.S. et al, Association Between Number of Positive Lymph Nodes and Outcome Among Patients Treated by Surgery and Postoperative Radiation Therapy for Head-and-Neck Cancer // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* – 2012 – Vol. 84S (35) – N 2651;
321. Zacrison B., Mercke C., Strander H. et al, A systematic overview of radiation therapy effects in head and neck cancer // *Acta Oncologica* – Vol. 42 – 2003 – pp. 443 – 461;
322. Zhong Y., Zhou Y., Xie C. et al, Phase II Trial of Docetaxel and Cisplatin Neoadjuvant Chemotherapy Followed by Intensity Modulated Radiation Therapy With Concurrent Cisplatin in Advanced Nasopharyngeal Carcinoma // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* – 2012 – Vol. 84S (35) – N 1105

## Список использованных аббревиатур

- БВ – безрецидивная (безсобытийная) выживаемость  
БЭД – биологический эквивалент дозы  
ВОВПТ – верхние отделы воздушно-пищеварительного тракта  
ВРО – вероятность резорбции опухоли  
ГШ – голова-шея  
ЗН – злокачественные новообразования  
КТ – компьютерная томография  
ЛП – лучевые повреждения  
ОВ – общая выживаемость  
ОПР – общий показатель регрессии  
ПЛР – пропись лекарственных растений  
ПР – полная регрессия  
ПРГШ – плоскоклеточный рак головы и шеи  
РОД – разовая очаговая доза  
РТ – радиотерапия  
СБВ - скорректированная безрецидивная выживаемость  
СОВ – скорректированная общая выживаемость  
СОД – суммарная очаговая доза  
СФ – стандартное фракционирование  
ТД – толерантная доза  
ХЛ – хирургическое лечение  
ХНЗ – хронические неинфекционные заболевания  
ХТ - химиотерапия  
ЦП – цитогенетические показатели  
ЭФ – эскалационное фракционирование

**Наиболее известные международные шкалы токсичности**

	<b>Grade 0</b>	<b>Grade 1</b>	<b>Grade 2</b>	<b>Grade 3</b>	<b>Grade 4</b>
<b>WHO</b>	Нет	Болезненность с эритемой	Эритемы, язвы, возможен прием твердой пищи	Язвы, только жидкая пища	Питание невозможно
<b>RTOG</b>	Без изменений	Гиперемия/ Легкая боль, не требующая приема анальгетиков	Островковый мукозит, возможно с воспалительным серосангвинитом / Умеренная боль, требующая анальгетиков	Конфлюэнтный фибринозный мукозит / может вызывать серьезную боль, требующую наркотических анальгетиков	Изыязвление, геморрагия или некроз
<b>OMAS Язва/ эритема</b>	Норма Норма	Не выраженный < 1 кв.см	Выраженный 1 – 3 кв.см	Не определяется >3 кв.см	Не определяется Не определяется
<b>NCI - CTCAEv3.0</b> <b>Клинич. критерии</b>	Нет	Эритема слизистой оболочки	Островковые язвы или образование псевдомембран	Конфлюэнтные язвы или образование псевдомембран; кровотечение с микротравмой	Некроз тканей, значительное спонтанное кровотечение, последствия с угрозой жизни
	<b>Функцион. критерии</b> Нет	Минимальные симптомы, нормальная диета	Выраженные симптомы, возможен прием модифицированной диеты	Выраженные симптомы, пероральный адекватный прием пищи и жидкости невозможен	Симптомы, связанные с последствиями, угрожающими жизни
<b>NCI - CTCAE v4.0</b>	Нет	Невыраженные симптомы, Вмешательство не показано	Умеренная боль, невыраженная дисфагия, показана модифицированная диета	Сильная боль, выраженная дисфагия, показана модифицированная диета	Последствия с угрозой жизни, показано срочное вмешательство
WHO: World Health Organization, RTOG: Radiation therapy oncology group, OMAS: Oral mucositis assessment scale, NCI-CTCAE: National Cancer Institute Common Toxicity Criteria for Adverse Events					