

УДК 616.22-006-08

Д.И. ЗАБОЛОТНЫЙ, Л.Г. РОЗЕНФЕЛЬД, Ф.Д. ЕВЧЕВ

**ЛЕЧЕНИЕ БОЛЬНЫХ РАКОМ ГОРТАНИ.
РЕЗЕРВЫ И НОВЫЕ ПРОБЛЕМЫ**

*Ин-т отоларингологии им. проф. А.И. Коломийченко АМНУ
(дир. – чл.-кор. АМНУ, проф. Д.И. Заболотный);
Одес. гос. мед. ун-т (ректор – акад. В.М. Запорожан)*

1. Хирургическое лечение

Хирургическое лечение больных раком гортани неоднократно и подробно освещалось в фундаментальных монографиях (Р.А. Абызов, 2001; Б.Т. Білінський і співавт., 1998; З.Ф. Горская, 1990; Е.С. Огольцова, Е.Г. Матякин, 1989), обзорах (П.Г. Битюцкий, Е.И. Трофимов, 1995; В.С. Ушаков, С.В. Иванов, 2003; Fertilito et al., 2001) и статьях (В.В. Кизим, 2001; А.М. Светлейший и соавт., 2001; Furuta et al., 1995; Lam et al., 1988; Sarini et al., 2001). Поэтому из всего многообразия аспектов проблемы изложим лишь те, которые имеют относительную новизну в связи с появлени-

ем новой технологии лучевой диагностики и лекарственных средств, что и явилось объектом наших дальнейших исследований.

По мнению исследователей (В.С. Ушаков, С.В. Иванов, 2003; Cole et al., 1995), хирургические методы лечения, возможно, достигли границы своих возможностей, но результаты местных хирургических вмешательств улучшаются очень незначительно. Так, например, сравнение результатов операций, выполненных в клиниках Западной Европы в 1998 г. (Acute Exacerbations of COPD), 2003 г. (Moulin G), 2005 г. (YOE), весомо свидетельствует в пользу такого заключения (табл. 1).

Таблица 1

Зависимость выживаемости больных (%) раком гортани от распространенности процесса

Характеристика рака гортани	Выживаемость больных, (%)					
	3-летняя			5-летняя		
	[179]	[274]	[329]	[179]	[274]	[329]
T3N1Mx	54,8	56,1	59,3	49,4	50,9	52,4
Рецидивы	42,6	47,2	44,5	29,3	32,4	31,7
T4N1-2 Mx	48,3	49,9	50,4	33,3	31,2	29,6
Рецидивы	36,9	36,2	34,0	25,2	24,5	23,4

Существенным резервом для улучшения отдаленных результатов хирургического вмешательства и увеличения пятилетней выживаемости больных является оптимизация выбора объема операции, которая неразрывно связана с выбором границ резекции новообразования.

Согласно принципу хирургической профилактики рецидивирования и метастазирования (И.В. Косьяненко, В.Г. Пинчук, 1992), при операции должно быть реализовано «...удаление опухоли в пределах здоровых тканей одним блоком с регионарными лимфатическими узлами и путями лимфооттока».

Гортань – относительно небольшой по размерам орган, и поэтому удаление новообразования по общепринятым принципам онкологии, т.е. в пределах здоровых тканей, на 2 см отступя от опухоли, практически не всегда возможно даже при условии, что в гортани допускается уменьшить это расстояние до 1 см (А.И. Цыганов, 1974; С.М. Тимчук, 1999; В.Г. Худавардян, 1975; Solano et al., 1997). Исследователи (Jam, 2001; Sarini et al., 2001; Sbab et al., 1999) отмечают, что нередко даже при удалении новообразования в пределах макроскопически здоровых тканей по принципу абластики появляются рецидивы.

Напомним, что макроскопические и микроскопические границы раковой опухоли почти никогда не совпадают.

Отметим и известный феномен: наибольший процент рецидивов наблюдается при пластике послеоперационного дефекта местными тканями, наименьший – при пластике кожным лоскутом на сосудистой ножке или свободным кожным трансплантатом (В.А. Аржанцев и соавт., 1997; С.В. Вырупаев, 1999; И. Литман, 1981). Lam и соавторы (1988) провели гистологическое исследование границ резекции при ларингэктомии у больных раком T3-4N0 Mx гортани путем изготовления серийных срезов препаратов удаленных гортаней и продемонстрировали возможность точного их определения (табл. 2).

Таблица 2

Зависимость выживаемости больных раком гортани от расстояния между границами резекции и опухолью

Группа	Число больных	Расстояние «граница резекции - опухоль», см	Рецидивы в течение 1-го года, %	4-летняя выживаемость, без рецидивов и метастазов, %
1	21	<1,0	9,5	14
2	9	1,0	11,1	33
3	5	2,0	-	80
4	35	>2,0	-	65,7

Для определения объема тканей, подлежащих удалению с новообразованием при операциях по поводу рака гортани, проводилось исследование содержания лизоцима (Р.А. Забиров, 1983) в нормальных, неизменных тканях (слизистая оболочка, мышцы) гортани (11,4±0,6 мкг/г белка), в прилежащих непосредственно к новообразованию и нормальных по виду тканях (6,2±0,5 мкг/г белка) и в раковой опухоли (3,9±0,3 мкг/г белка). У 31 больного после различных по объему хирургических вмешательств с учетом содержания лизоцима рецидивы не были выявлены в течение 2 лет.

В растущей раковой ткани экспрессия белка p53 увеличена. Предоперационная оценка экспрессии p53 признана простым тестом определения высокого риска мета-

стазирования и фактором прогнозирования выживаемости (Soddu, Sacchi, 1997). Известны результаты изучения экспрессии p53 в образцах плоскоклеточного рака гортани и нормальной слизистой оболочки гортани: в опухоли, соединительной ткани и в участках, расположенных на 0,5; 1,0; 1,5 и 2,0 см от опухоли, она, соответственно, составила 63,3%, 60%, 37,7%, 10%, 0%, 0%. В контроле экспрессия p53 не выявлена.

Естественно, что разработка наиболее точного и неинвазивного способа определения границ резекции ракового новообразования гортани ассоциируется с технологией медицинской визуализации (РКТ, МРТ), а также с концепцией опухолевого поля (В.Г. Худавардян, 1975; Castelijns et al., 1996; Sales et al., 1999; Willis, 1948), согласно ко-

торой существует зона между опухолевой и нормальной здоровой тканью. Ткани опухолевого поля характеризуются морфологическим феноменом интактной ткани, но обладают биохимическими признаками малигнизации (Willis, 1948).

При планировании хирургических вмешательств у больных раком гортани T₃₋₄ N₁₋₂ Mx исследователи стали акцентировать внимание не только на топографо-анатомической диагностике распространенности опухолевого процесса, но и на обязательном исследовании щитовидной железы (Cancer medicine, 1997). По данным Castelijns и соавторов (1996), у пациентов при раке T₃ N₁₋₂ Mx в 31% наблюдений на дооперационном этапе методом тонкоигольной аспирационной биопсии диагностируются микрометастазы рака гортани. Подчеркнем, что щитовидная железа является местом регионарного метастазирования рака гортани (Grecula et al., 2001), однако частота метастазирования при различных вариантах распространенности новообразования, а также при рецидивных опухолях гортани практически не изучена. В то же время щитовидная железа имеет, кроме метастазов рака гортани, еще 14 нозологических форм собственных заболеваний, ассоциируемых с узловыми образованиями (Cap, Ryska, 1999). Кроме того, известно, что узлы в железе часто встречаются и у здоровых пожилых людей (Tamburet et al., 1999).

Romeo и соавторы (1999) рекомендуют выполнять исследование функции щитовидной железы у всех больных раком гортани после любого способа лечения (хирургического, лучевого, химиотерапевтического). Многие психические нарушения, появляющиеся после ларингэктомии, могут быть связаны с наличием гипотиреоза и легко устраняются после лечения.

Анализ накопленного материала (Roncallo et al., 1996; Pfister et al., 2001; Wide et al., 1999), полученного в результате широкого использования технологии медицинской визуализации при обследовании больных раком гортани T₃₋₄ N₁₋₂ Mx, свидетельствует о необходимости детализации топографо-анатомических взаимоотношений метастазов в регионарные лимфатические узлы и сонных артерий.

Множество отдельных сообщений (Moulin, 2003; Maipang et al., 1995; Hweld, Bassiunnu, 1995) указывает на то, что наличие патологических деформаций сонных артерий у пациентов при раке гортани с регионарными метастазами отягощает их состояние (при любых вариантах патологической деформации наблюдаются те или иные симптомы развития нарушений мозговой гемодинамики) и затрудняет проведение операции (при прорастании метастатической опухолью стенок артерий в области деформации).

2. Лучевая терапия

Лучевая терапия позволяет сберечь функционально полноценный орган и тем самым вернуть пациента к трудовой деятельности (Л.Г. Розенфельд и соавт., 1994).

Удельный вес самостоятельной лучевой терапии в лечении больных раком гортани остается достаточно высоким (В.В. Озинковский та співавт., 1996). Rubinsky и соавторы (2000) провели лучевую терапию у 545 лиц при раке гортани (T₁N₀M₀ – у 278, T₂N₀M₀ – у 142, T₃N₀M₀ – у 71, T₄N₀M₀ – у 54). 5-летняя выживаемость составила для T₁N₀M₀ – 90%, для T₂N₀M₀ – 70%, для T₃N₀M₀ – 50,7%, для T₄N₀M₀ – 42,6%. Наиболее благоприятный прогноз – при поражении собственно голосового аппарата гортани, менее благоприятный – при вестибулярной локализации, неблагоприятный – при поражении подголосовой полости.

Анализ результатов лучевой терапии 1535 пациентов в суммарной очаговой дозе 60-75 Гр позволил показать, что 5-летняя выживаемость при T₄N₀M₀ составила 45,5%, при T₄N₁M₀ – 24,5%, при T₄N₂₋₃M₀ – 16,8%, при T₁N₂₋₃M₀ – 45,2%, при T₂N₂₋₃M₀ – 37,7%, при T₃N₂₋₃M₀ – 32,3% (Moisii, 2003). О наличии прогностически благоприятной подгруппы пораженных раком гортани IV стадии после лучевой терапии сообщали Zeibel, Phillips, (1999).

На основании анализа данных литературы по результатам лечения пациентов с рецидивом рака гортани после ранее проведенной клинически эффективной лучевой терапии можно сделать следующие выводы:

1. Примерно в 76-82% наблюдений рецидивы рака гортани возникают в первые

2 года после лучевой терапии (Zentek et al., 1996).

2. Частота развития местных рецидивов зависит (Yoe, 2005):

а) от величины первичной опухоли (чем больше ее размеры, тем выше процент рецидивов);

б) от дозно-временных соотношений (при НСД менее 1700 рЭт рецидивы бывают чаще, при НСД 1900-2000 рЭт – реже);

3. Основным методом лечения больных с послелучевыми рецидивами является хирургический (З.Ф. Горская, 1990).

4. Повторное лучевое лечение при рецидивах рака гортани должно быть строго ограниченным и назначаться только при категорическом отказе пациентов от операции, у тяжелых больных с общими соматическими противопоказаниями к радикальному хирургическому лечению при возникновении постлучевого рецидива не ранее, чем через 1 год после первого курса облучения, при котором не было выраженных реакций.

5. При повторных курсах лучевой терапии больных раком гортани рекомендуется применять дистанционную гамма-терапию в дозе 2-3 Гр и суммарной очаговой дозе 60-70 Гр. При ограниченном рецидиве рака собственно голосового аппарата гортани используется та же суммарная очаговая доза 60-70 Гр, но при условии подвижного секторного облучения с углом 220°. В некоторых наблюдениях применяется электронное воздействие в суммарной дозе 60-70 Гр (Sarini et al., 2001).

6. Пятилетняя выживаемость пациентов с рецидивами рака гортани после повторного облучения составляет 29-47% (Dimeru, Hong, 1993).

7. Пятилетняя выживаемость пациентов после комбинированного лечения (лучевая терапия + операция) составляет более 52% (Dimeru, Hong, 1993).

8. Повторный курс облучения у больных раком гортани в 19-27% наблюдений сопровождается осложнениями в виде перихондрита, некрозов хрящей гортани и индуративного отека мягких тканей. Количество осложнений прямо зависит от срока, прошедшего после 1-го курса лучевой терапии: чем раньше начато повторное облуче-

ние, тем больше наблюдается осложнений (Sbab et al., 1999).

Повышение эффективности лучевой терапии некоторые исследователи связывают с гиперфракционированием (Breau, 1991).

Термин гиперфракционирование (Zeibel, Phillips, 1999) относится к схемам, в которых доза за фракцию уменьшается, суммарная доза повышается, количество фракций увеличивается, общее время лечения остается относительно неизменным, так как проводится 2 или 3 фракции в день. Обычно используются дозы 1,1-1,2 Гр 2 раза в день. Интервал между фракциями – от 3 до 8 ч. Принцип: повышение эффективности локального контролирования опухоли с помощью увеличения СОД на новообразование при уменьшении частоты поздних лучевых повреждений благодаря снижению фракционной дозы и выбору оптимального интервала между фракциями.

Использование фракций по 1,1-1,2 Гр 2 раза в день с интервалом 4 часа до суммарной очаговой дозы 76 Гр у больных раком подглоточной полости гортани обеспечило 2-летнюю выживаемость у 92,1% пациентов (Wilson et al., 2001).

Облучение больных раком гортани Т3-4N0M0 3 фракциями в день, по 1-8 Гр каждая, 3 дня в неделю с интервалом 4 часа до суммарной очаговой дозы 59,8Гр за 21 день позволило достичь 2-летней выживаемости в 50% наблюдений (Gray, 2004).

Специалисты Andersen Cancer Center (США) сделали следующие выводы в отношении гиперфракционирования (Cancer medicine, 1997; Sbab et al., 1999):

- режимы фракционирования, где ежедневная доза превышает 4,8 Гр, вызывают резкое увеличение как острых, так и поздних лучевых повреждений, которые в некоторых случаях являются непосредственной причиной смерти больных;

- для большинства нормальных тканей интервал между фракциями в 6 часов является достаточным для того, чтобы сохранить полную толерантность;

- толерантность спинного мозга при измененных режимах фракционирования уменьшается даже при использовании 6-часового интервала между фракциями;

- учитывая повышенный риск радиационного повреждения нормальных тканей, **применение режимов нетрадиционного фракционирования в обычной клинической практике должно быть ограничено.**

3. Лекарственная терапия

В период с 1967 г. по 1997 г. в рамках базовых, последовательно возникших методологий (А.М. Гарин, А.В. Хлебнов, 1995; Л.Ф. Ларионов, 1962; О.В. Малеев, 1998; К.С. Терновой и соавт., 1990) химиотерапии была исследована эффективность лечения больных раком гортани на основе использования классических противоопухолевых химиопрепаратов (Д.И. Заболотный, 1997; О.В. Малеев, 1998): циклофосфана, сарколизина, ТиоТЭФА, пеucedанина, спиразидина, фторбензотэфа, йодбензотэфа, проспидина, метатрексата, винбластина, винкристина, фторурацила, блеомицина, тиофосфамида, дактиномицина, адриамицина, платидиама, фторафура, цисплатина, спиروبромаина, блеомицина, оливомицина, рубомицина, актиномицина, аспарагиназы, а также их многочисленных комбинаций.

Существенными недостатками химиотерапии, по-видимому, во всех классических вариантах ее применения являются высокая токсичность, потенциальная возможность стимуляции химиопрепаратами процессов рецидивирования и метастазирования (Н.П. Коновалова, 1992). Большинство противоопухолевых препаратов являются мутагенными. Именно мутагенный эффект химиотерапии способствует появлению более злокачественных мутантов опухолевых клеток. Большинство схем химиотерапии оказывают выраженное иммуносупрессивное действие на иммунитет больных (Н.П. Коновалова, 1992): выживаемость их после одного курса неoadьювантной терапии химиопрепаратами выше, чем после 2-3 курсов.

Известен и механизм «типовой» мультилекарственной резистентности (МЛР) раковых опухолей (Sala, 1992) – это генетически обусловленный процесс, который связан с индукцией химиопрепаратами гиперэкспрессии гена *mdr1* и гиперпродукции кодируемого им белка – Р-гликопротеина.

Этот белок работает как энергозависимый насос, который «откачивает» из клеток против градиента концентраций множество липофильных токсических соединений, в том числе и противоопухолевые препараты. МЛР в динамике усиливается благодаря селекции и накоплению более резистентных опухолевых клеток с множественной мультипликацией гена МЛР.

Многие противоречивые заключения об эффективности или неэффективности химиотерапевтических препаратов связаны, по-видимому, с тем, что исследователи, как правило, не учитывают индивидуальные особенности фармакокинетики организма, фармакодинамику и фармакокинетику лекарственных средств (Adamo et al., 1997; Aragona et al., 2000; Beijnen, 1997; Breau, 1991; Cassady et al., 1990; Colin, 1994).

Несмотря на распространенное мнение о незначительном улучшении непосредственных и отдаленных результатов, увеличении показателей выживаемости больных после применения химиотерапии в различных алгоритмах хирургического и лучевого лечения (Enomoto et al., 1994; Gebbia et al., 1993; Gomzemijs et al., 2000; Gunsilius et al., 1994), исследователи считают необходимым и целесообразным дальнейшее совершенствование схем лекарственной терапии и алгоритмов комбинированного лечения (Hasegava et al., 1994; Korf, 1987; Links, Lewis, 1999).

Определенные надежды клиницисты связывают с более точным выбором мишеней для химиотерапевтических средств: механизмов апоптоза и ангиогенеза (Gomzemijs et al., 2000; Gunsilius et al., 1994; Kudota et al., 1995).

Установлено (В.Ф. Чехун, 1999, 2002), что частое введение подавляющих ангиогенез цитостатиков в сверхнизких разовых дозах (10-5 – 10-20 м) с малыми промежутками намного эффективнее, чем в высоких однократных дозах с длительными промежутками. Для таких режимов ХТ предложен термин «**хронометрическое**» дозирование или «**хрономодулирующая**» терапия. Доказано (В.Ф. Чехун, 1999, 2002; Levi, 1994), что хрономодулирующая терапия оказывает часто более выраженный антиангиогенный и противоопухолевый эффект.

Апоптотерапия – метод консервативного лечения больных лекарственными средствами, действие которых направлено, главным образом, на активацию либо ингибирование процессов физиологической гибели клеток (А.А. Фильченков, 2003). Хотя понятие апоптотерапии условно, его введение позволит выделить из существующего арсенала ЛС именно те препараты, которые прямо или опосредованно модулируют апоптоз. Это даст возможность более целенаправленно изучать механизмы и условия их действия, а также разрабатывать рациональные схемы применения данных ЛС, в том числе в рамках проведения комбинированной терапии.

В клинической практике широко используются иммуномодуляторы различного происхождения – левомизол, декарис, лаферон, тиотриазолин (Н.О. Морозова, 2002; Panzer, 1997; Ruschoff et al., 1998). Однако их назначение пациентам часто не имеет патогенетически обоснованных критериев. Результаты исследований Voroncova, Berezhnaya (1998) показали, что эпителиальные новообразования человека по-разному реагируют на действие иммуномодуляторов (тималин, декарис, лаферон). В большинстве наблюдений однонаправленности действия указанных лекарственных средств не наблюдалось: одни иммуномодуляторы стимулировали, а другие – ингибировали рост одной и той же опухоли. Основным критерием для применения этих препаратов при злокачественных новообразованиях является определение индивидуальной чувствительности последних к используемому средству в тест-системе – культуре опухоли больного в диффузионной камере (Voroncova, Berezhnaya, 1998).

Положительные результаты иммунотерапии могут наблюдаться только у пациентов с микроскопическими проявлениями болезни при условии применения адъювантов после устранения всех клинических проявлений новообразования традиционными методами лечения (Bast, 1999).

В поздние сроки, когда чаще всего и проводится лечение, установившиеся системные связи между организмом и опухолью настолько стабильны, что воздействия на первичный опухолевый очаг уже не дос-

таточно для устранения проявлений раковой болезни. Более того, применение обычных методов лечения (хирургическое вмешательство, химио- и лучевая терапия), являющихся мощными стрессорными факторами (Л.Ф. Арендаревский, 1990; Н.П. Коновалова, 1992; Marty, 1994; Murdoch et al., 1993; Pfister, Sherman, 2001), приводит к истощению систем противоопухолевой резистентности организма, к активации процесса метастазирования, присоединению сопутствующих заболеваний. Лечение соматически и психически истощенных больных требует минимальной нагрузки их лекарственными препаратами и, в особенности, ксенобиотиками. Лекарственные средства растительного происхождения ингибируют процесс развития опухоли путем воздействия на систему естественной противоопухолевой резистентности, что позволяет отнести их к модификаторам биологических реакций (Е.Н. Амосова и соавт., 1991; Л.Н. Мкртчян, С.Г. Шукурян, 1988; К.С. Терновой и соавт., 1990; Г.Н. Апрышко, М.В. Нехорошев, 2000; Е.Е. Фесенко, Е.Г. Новоселова, 2001).

В ЛОР-онкологии использовались лекарственные препараты, обладающие цитостатическими свойствами: винбластин, винкристин, колхамин (алкалоиды, выделенные из барвинка розового и безвременника), амитозин, украин (препараты алкалоидов чистотела) (Г.Н. Апрышко, М.В. Нехорошев, 2000; Г.Г. Кармазановский, 1998; Т.А. Карацуба и соавт., 2002; Д.С. Молоковский и соавт., 2002; Я.В. Новицкий, 1993).

Рак гортани вызывает расстройства биологической организации организма пациента практически на всех уровнях – от клеточного до органного (О.В. Малеев, 1998; Shubik, 1994). Очевидной является их коррекция с помощью значительного арсенала лекарственных средств (витамины, антиоксиданты, антибиотики, гормоны, антикоагулянты, стимуляторы метаболизма, адаптогены, препараты нормальной микрофлоры, нейротропы и др.). Однако, с точки зрения методологии конгруэнтной терапии и холистической концепции (К.С. Терновой и соавт., 1990), необходим не столько поиск новых алгоритмов лечения (которые все равно ограничатся полипрагмазией и про-

блемой взаимодействия лекарственных средств в организме больного), сколько выбор одного – двух полифункциональных регуляторов, на роль которых реально претендуют нейропептиды (О.В. Малеев, 1998). Другой вариант – поиск лекарственных средств, спектр терапевтической активности которых максимально соответствовал бы спектру нарушений в организме, вызванных раковой болезнью (О.В. Малеев и соавт., 2002; О.В. Малеев, 1998).

4. Комбинированное лечение

Опыт отечественных и зарубежных авторов свидетельствует о том, что при I-II стадиях заболевания эффективность лучевого и хирургического способов лечения практически равна, но подходы к выбору его способа остаются неоднозначными. В Скандинавии и Великобритании почти 97% всех пациентов при раке гортани подвергаются лучевому лечению, при этом хирургический метод оставляется лишь на случай неудачи. В континентальной Европе и в США такой подход используют лишь для локальных процессов T₁-T₂. При T₃ лучевую терапию на первом этапе рекомендуют уже только 59% ЛОР-онкологов Европы и США (К.Б. Яцимирский, 1976; Cancer nursing., 1997; Cole et al., 1995; Gray, 2004).

При раке гортани в стадии T₃N₀M₀ – T₄N₀M₀ применение комбинированного метода лечения с различной последовательностью выполнения лучевого и хирургического компонентов получило наибольшее признание, так как позволяет добиться 5-летней выживаемости у 70-73% больных. Однако при этом традиционно выполняется ларингэктомия, приводящая к инвалидизации пациента (В.С. Ушаков, С.В. Иванов, 2003).

Многолетние исследования концентрировались в основном вокруг 2 алгоритмов: «лучевая терапия + операция» (В.Г. Андреев, Ю.С. Мардынский, 1998; В.Л. Быков и соавт., 1990; Д.И. Заболотный, 1997; Pfister, Sherman, 2001), «операция + лучевая терапия» (А.В. Козлова и соавт., 1979; Ю.А. Лоцманов, 1970; Weinberg, 2002).

Целесообразно напомнить мнение и опыт А.И. Коломийченко (1951): «Остается

ли неизменным положение в отношении первичного заживления и глухого шва в случаях, когда больной предварительно подвергался рентгенооблучению? Общеизвестно, что ткани после облучения плохо заживают, и раньше это обстоятельство даже удерживало многих хирургов от производства операции; с другой стороны, **предоперационное облучение с целью девитализации опухоли во всех случаях целесообразно.** Наши наблюдения показывают, что и у этой категории больных заживление проходит благополучно. Редко приходится наблюдать, и то лишь у пожилых субъектов, некротические изменения глубоких тканей при гладком, однако, заживлении кожного разреза (с. 38)».

Протоколы лучевой терапии Канады (именно канадскую систему лучевой терапии украинские радиологи Н.И. Пилипенко, Л.Г. Розенфельд (2000) предлагают в качестве образца для формирования этой специальности в Украине) при плоскоклеточном раке гортани T₃₋₄N₀M₀, T₁₋₄N₁M₀, T₃₋₄N₁M₀ рекомендуют проведение лучевого лечения на 1-ом этапе, на 2-ом – хирургическое вмешательство.

В работе П.Г. Битюцкого и соавторов (1995) описаны результаты лечения 453 больных раком гортани по алгоритму: ЛТ (23-50 Гр) – (2-5 недель) – ФЩО. 5-летняя выживаемость при T₂ составила 73±5,0%, при T₃ – 65,5±3,9%, при T₄ – 34,7±10,0%. Метастазы после комбинированной терапии чаще отмечались при раке преддверия гортани – в 27,5% наблюдений.

А.С. Судома, Е.А. Нежелская в 1981 г. сообщали о наблюдении больного, 64 лет, с плоскоклеточным раком гортани IV стадии. После первого курса лучевой терапии (СОД=30,3 Гр) и химиотерапии метатрексатом (150мг) для лечения 2-го рецидива через 1,5 года они использовали полихимиотерапию (блеомицин, адриамицин, проспидин, метатрексат) в течение 6 месяцев. Отмечен полный регресс опухоли.

Интерес сообщения заключается в эффективности применения лучевой терапии и полихимиотерапии, а также в пятилетней выживаемости больного при общей длительности лечения 15 месяцев.

Анализ, с точки зрения принципов доказательной медицины, клинической эффективности (3-летней и 5-летней выживаемости) многочисленных алгоритмов лечения (Д.И. Заболотный, 1997; Л.Г. Розенфельд и соавт., 1993; К.С. Терновой и соавт., 1990) (лучевая терапия + химиотерапия, лучевая терапия + операция + лучевая терапия, химиотерапия + лучевая терапия, лучевая терапия + операция + химиотерапия, лучевая терапия + гормонотерапия, лучевая терапия + химиотерапия + операция, лучевая терапия + гипербарическая оксигенация, лучевая терапия + химиотерапия + локальная гипертермия, химиотерапия + локальная гипертермия + лучевая терапия, магнито-лазерная терапия + лучевая терапия и т. д.) не выявил существенной разницы между ними.

Выводы

Традиционные методы лечения больных раком гортани имеют строго регионарный характер, направлены на уничтожение локального патологического очага (но без учета причин развития новообразования) и факторов, поддерживающих его и способствующих дальнейшему прогрессированию.

Именно поэтому при кажущемся высоком проценте непосредственных положительных результатов не происходит существенных сдвигов в пятилетней выживаемости пациентов.

Неудовлетворенность результатами лечения таких пациентов с помощью традиционных методов диктует необходимость поиска новых подходов к решению указанной проблемы, учитывающих биологические механизмы взаимоотношений «опухоль-организм».

1. Абизов Р.А. Онколарингология. Лекції. - К.: Книга плюс, 2001. - 276 с.
2. Андреев В.Г., Мардынский Ю.С. Лучевое и комбинированное лечение. - М.: Медицина, 1998. - 112 с.
3. Апрышко Г.Н., Нехорошев М.В. Противоопухолевые препараты из морских организмов. - Севастополь: Аквавита, 2000. - 106 с.
4. Амосова Е.Н., Зуева Е.П., Гольдберг Е.Д. Растения Сибири и Дальнего Востока – источники лекарственных препаратов для онкологической практики // Фармакология и токсикология. - 1991. - №6. - С. 3-7.
5. Білінський Б.Т., Стернюк Ю.М., Шпарик Я.В. Онкологія. - Львів: Медицина світу, 1998. - 272 с.
6. Битюцкий П.Г., Трофимов Е.И. Функционально-щадящие операции при комбинированном лечении рака гортани // Мед. консультация. - 1995. - №1. - С. 23-26.
7. Быков В.Л., Божко Г.Т., Колотилов Н.Н., Опанщенко Г.А. Применение контрикала для профилактики рецидивов и метастазов рака верхних дыхательных путей // Вопр. онкологии. -1990. - №11. - С. 1305-1308.
8. Вырупаев С.В. Оптимизация хирургической реабилитации больных с новообразованиями головы и шеи (На основе использования артериализированных лоскутов): Автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.00.14: 14.0027. - Уфа, 1999. - 22 с.
9. Гарин А.М., Хлебнов А.В. Справочник практической химиотерапии опухолей. - М.: Росмэн, 1995. - 304 с.
10. Горская З.Ф. Хирургическое лечение остаточной и рецидивной опухоли гортани после лучевой терапии: Автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.00.14/ВОНЦ. - М., 1990. - 25 с.
11. Заболотный Д.И. Новоутворення гортані: клініка, діагностика, лікування (аналітично-синтетичний огляд авторефератів дисертацій) // Журн. вушних, носових і горлових хвороб. - 1997. - №5. - С. 1-24.
12. Карацуба Т.А., Шарикіна Н.І., Щеглов В.Т. та інші. Сучасні можливості впливу фармакотерапії на ріст та процеси метастазування злоякісних пухлин (частина I) // Ліки. - 2002. - №3-4. - С. 3-6.
13. Кармазановский Г.Г. Компьютерная томография – перспективы развития в третьем тысячелетии // Мед. визуализация. - 1998. - №2. - С. 24-26.
14. Козлова А.В., Калина В.О., Гамбург Ю.Л. Опухоли ЛОР- органов. - М.: Медицина, 1979. - 352 с.
15. Коновалова Н.П. Парадоксы химиотерапии (о возможности стимулирования цитостатиками инвазивной активности опухолевых клеток и метастазирования) // Вопр. онкологии. - 1992. - №10. - С. 1155-1163.
16. Ларионов Л.Ф. Химиотерапия злокачественных опухолей. - М.: Гос. изд. мед. лит-ры, 1962. - 464 с.
17. Лоцманов Ю.А. Клиника и лечение рака гортани и глотки: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук: 14753/ Ленинград. ин-т усоверш. врачей. - Л., 1970. - 29 с.
18. Малеев О.В. Лекарственная терапия при злокачественных опухолях верхних дыхательных путей (обзор авторефератов диссертаций) // Журн. вушних, носових і горлових. - 1998. - №5. - С. 78-89.
19. Малеев О.В., Розенфельд Л.Г., Колотилов Н.Н. Метод повышения эффективности лечения больных со злокачественными опухолями верхних дыхательных путей // Онкология. - 2002. - №2. - С. 107-108.

20. Морозова Н.О. Клініко-патогенетичне обґрунтування профілактики метастазування раку гортані: Автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.01.19/ Ін-т отоларингології. – К., 2002. - 18 с.
21. Молоковський Д.С., Николаев В.И., Давыдов В.В. Влияние различных адаптогенных фитопрепаратов на динамику развития некоторых перевиваемых опухолей // Вестн. СПб медицинской академии. - 2002. - №3. - С. 84-89.
22. Мкртчян Л.Н., Шукурян С.Г. Патогенетические подходы к профилактике и терапии опухолей. - Ереван: Айастан, 1988. - 255 с.
23. Новицкий Я.В. Биологические свойства Украин в экспериментальных и клинических исследованиях // Международные мед. обзоры. – 1993. - №1. - С. 5-10.
24. Огольцова Е.С., Матякин Е.Г. Диагностические и тактические ошибки при раке гортани. – М.: Медицина, 1989. – 224 с.
25. Озиновський В.В., Лукач Е.В., Павлукенко В.П. та інші. ЛОР-онкозахворюваність та достатність лікування хворих у сусідніх з ЧАЕС областях України // Журн. вушних, носових і горлових хвороб. - 1996. - №4. - С. 96-100.
26. Принципы поиска решений медицинских проблем / Терновой К.С., Розенфельд Л.Г., Терновой Н.К., Колотилов Н.Н.: Под ред. К.С. Тернового. - К.: Наук. думка, 1990. - 200 с.
27. Розенфельд Л.Г., Колотилов Н.Н., Божко Г.Т., Паламарчук В.В. Лучевая терапия при раке гортани: состояние вопроса и пути совершенствования // Журн. ушных, носовых и горловых болезней. – 1994. - №6. – С. 30-36.
28. Розенфельд Л.Г., Колотилов Н.Н., Паламарчук В.В. Некоторые проблемы лечебного и диагностического алгоритмов в современной ЛОР-онкологии // Журн. ушных, носовых и горловых болезней. - 1993. - №4. - С. 6-10.
29. Светлейший А.М., Собкевич А.П., Гайдук М., Савченко О.С. Комбіноване лікування хворого з розповсюдженим раком гортані з включенням у зону опромінення алопротеза лівої загальної сонної артерії // Журн. вушних носових і горлових хвороб. - 2001. - №2. - С. 83–85.
30. Судома А.С., Нежелская Е.А. Наблюдение рака гортани IV стадии // Журн. ушных, носовых и горловых болезней. - 1981. - №5. - С. 82–84.
31. Тимчук С.М. Принципи оптимізації хірургічного лікування хворих на рак гортані: Автореф. дис... д-ра мед. наук. 14.01.19/НДІ отоларингології. - К., 1999. - 42 с.
32. Ушаков В.С., Иванов С.В. Рак гортани: современные возможности и перспективы // Практ. онкология. – 2003. - №1. – С. 56-60.
33. Фесенко Е.Е., Новоселова Е.Г., Агафонова Т.А. и др. Иммуномодулирующие свойства бидистиллированной модифицированной воды // Биофизика. - 2001. - Т.46., №2. - С. 353-358.
34. Фильченков А.А. Апоптомодуляторы // Биомедицинская химия. – 2003. - №4 – С. 333-359.
35. Худаваджян В.Г. Значение опухолевого поля и объема резекции гортани в возникновении рецидивов // Журн. эксп. и клин. медицины. - 1975. - №4. - С. 77-81.
36. Чехун В.Ф. Фармакокорекція диференціювання та апоптозу клітин при злоякісному процесі // Журн. АМН України. - 1999. - №3. - С. 442-452.
37. Чехун В.Ф., Кулик Г.И. Новое в онкологии (по материалам VI ежегодной российской онкологической конференции) // Онкология. - 2002. - №4. - С. 311-313.
38. Цыганов А.И. Щадящие методы хирургического лечения рака гортани // Журн. ушных, носовых и горловых болезней. - 1974. - №3. - С. 84-87.
39. Яцимирский К.Б. Введение в бионеорганическую химию. – К.: Наукова думка, 1976. - 144 с.
40. Adamo V., Maisano R., Pergolizzi S. et al. Bleomycin, epirubicin, carboplatin (BECA) in the treatment of recurrent and/or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck // J. Chemother. - 1997. - 9, №1. - P. 72-76.
41. Aragona M., Pavetta S., Rissotti P. et al. Importanza della chemioprevenzione in oncologia // Minerva med. - 2000. - V. 91, №7. - P. 159-167.
42. Bast R., Mills G., Gibson S., Boyer C. Tumor immunology // Cancer Medicine. /Eds. G.Holland, E. Frei. R. Bast et al. – Baltimore: Williams & Wilkins, 1999. – Vol. 1. – P. 207-242.
43. Beijnen J. H. Oncolytica: Chemie en farmacologie // Pharm. weekbl. - 1997. - 132, №40. – P. 1498-1505.
44. Breau J. L. Association radio-chimiotherapie. Bases Theoriques // Pathol. Biol. - 1991. - №9. - P. 925-926.
45. Cancer nursing. Fourth Edition. - Boston: Jones & Bartlett publ., 1997. - 1886 p.
46. Cap F., Ruska A., Penochkova P. et al. (1999) Sensitivity and specificity of fine-needle aspiration biopsy of the thyroid clinical point of view // Clin. Endocr. - 51: 509-515.
47. Cassady J. M., Baird W. M., Chang C. J. Natural products as a source of potential cancer chemopreventive agents // J. Natur. Prod. - 1990. - V. 33. - P. 23-41.
48. Castelijns J.A., Becker M., Hermans R. Impact of cartilage invasion on treatment and prognosis of laryngeal cancer // Eur. Radiology. – 1996. - №6. – P. 156-169.
49. Cole C., Garden A., Frankenthaler R. et al. Postoperative radiation of free jejunal autografts in patients with advanced cancer of the head and neck // Cancer. - 1995. - №9. - P. 2356-2360.
50. Colin P. H. Concomitant chemotherapy and radiotherapy: Theoretical basic and chemical experience // Anticancer. Res. - 1994. - №6 A. - P. 2357-2361.
51. Dimery I. W., Hong W.K. Overview of combined modality therapies for head and neck cancer // J. Nat. Cancer Inst. - 1993. - №2. - P. 95-111.
52. Enomoto H., Purucava M., Kubota A., Tsukuda M. Clinical study of preoperative chemotherapy for advanced head and neck cancer // J. Jap. Cancer Therapy. - 1994. - №2. - P. 410.
53. Fertilito A., Buckley J. G., Ossoff R.H. et al. The future of laryngology // Acta oto-laryngol. - 2001. - V. 121, №7. - P. 859-867.
54. Furuta S., Iwasawa M., Watanabe T. Versatility of free radial forearm for facial reconstruction after head and neck cancer resection // Microsurgery. - 1995. - №4. – P. 281.
55. Gray N.Y. Head and neck carcinoma: effects of X-ray treatment // Anticancer. Res. – 2004. - №6. – P. 1212-1231.
56. Gebbia V., Agostara B., Callari A. et al. Head and neck carcinoma with cisplatin-based chemotherapeutic regimens // Anticancer. Res. - 1993. - №4. - P. 1129-1131.
57. Gomzemijs M.G., Graham J. C., Haynes J.S., Graham C. A. Effects of treatment with growth hormone and somatostatin on efficacy of diammine (1.2 - cyclobu-

- tane dicarboxydato) in athymic rats with osteosarcoma // Amer. J. Vet. Med. - 2000. - V.61, №6. - P. 646-650.
58. Gunsilius E., Gastl G., Unger C. Die Rolle von interferonen in der Therapie von Tumorerkrankungen // Klinikarzt. - 1994. - №10. - S. 423-427.
 59. Grecula J.C., Schuller D.E., Smith R. Long-term follow – up on an intensified treatment regimen for advanced respectable head and neck Squamous cell carcinomas // Cancer invest. – 2001. - №2. – P. 127-136.
 60. Hweld S., Bassiunny M. Free tissue transfer in craniofacial reconstruction after tumor excision // Microsurgery. - 1995. - №4. – P. 246.
 61. Hasegava Y., Matsuura H., Pukushima M., Kano M. Interin analysis of randomized trial of neoadjuvant chemotherapy with cisplatin and SFU in advanced head and neck cancer // J. Jap. Soc. Cancer Therapy. - 1994. - №2. - P. 411.
 62. Kubota T., Matsui K., Ohtani M., Takasaki S. Sustained local chemotherapy with fibrin seal in operative wound of tumor in the head and neck // J. Jap. Soc. Cancer Ther. - 1995. - №2. - P. 108.
 63. Lam K.H., Lau W. F., Wei W. Tumor clearance at resection margins in total laryngectomy. A clinicopathologic study // Cancer. - 1988. - №11. - p. 2260-2272.
 64. Jam P.K., To E.W.H., Chan F.SY. et al. In vitro inhibition of head and neck cancer-cell growth by human recombinant interferon- and 13-cis retinoic acid // Brit. J. Biomed. Sci. - 2001. - V. 58, №4. - P. 226-229.
 65. Levi F. Chronotherapy of cancer: biological basis and clinical application // Pathol. Biol. - 1994. - №4. - P. 338-341.
 66. Links M., Lewis C. Chemoprotectants: a review of their clinical pharmacology and therapeutic efficacy // Drugs. - 1999. - №3. - P. 293-308.
 67. Marty M. Oncologie la chimiotherapie s'intesifie // J. pharm. Belg. - 1994. - №3. - P. 248.
 68. Murdoch D.A., Telter M.R., Irving G.H. Audit of antibiotic policy and wound infection in neck surgery // J. R. Coll. Surg. Edinb. - 1993. - №6. - P. 167-169.
 69. Moulin G., Laryngeal cancer // Eur. Radiology. - 2003. - V. 13, Suppl. 1. - P. 93.
 70. Panzer A. Melatonin in osteosarcoma: An effective drug? // Med. Hypoteses. - 1997. - V. 48., №6. - P. 523-525.
 71. Romero A., Esteban F., Delgado M. et al. Hipotiroidismo en pacientes tratados de cancer de laringe: Resultados preliminares // Acta otorrinolaringol. Esp. - 1999. - V.50, №3. - P. 205-210.
 72. Roncallo F., Tuttulici I., Bartolini A. et al. Tomografia computerizzata e risonanza magnetica nella patologia del distretto testa-collo. Parte prima. Tecnica di esame e anatomia normale // Riv. Neuroradiol. - 1996. - V.9, №2. - P. 193-212.
 73. Ruschoff J., Wallinger S., Dietmaier W. Et al. Aspirin suppresses the mutator phenotype associated with hereditary nonpolyposis colorectal cancer bu genetic selection // Proc. Nat. Acad. Sci. USA. – 1998. – V. 95, V 19. – P. 11301-11306.
 74. Sala M. La resistance aux drogues // Concours Med. - 1992. - V. 114, №15. - P. 1357-1359.
 75. Sales A., Ruis A., Lombart L. Comparative morphometric evaluation of microvessel density and nuclear area in ductal carcinoma in situ and hyperplastic breast cancer // Breast. - 1999. - V. 8. - P. 21-25.
 76. Sarini J., Fournier Ch., Lefebr J. L., Banafos G., Van J. T., Coche-Dequeant B. Head and neck squamous cell carcinoma in elderly patients // Arch. Otolaryngol. Head Neck Surg. - 2001. - V. 127, №9. - P. 1089-1092.
 77. Sbab J.P., Karnell L.H. et al. Patterns of care for cancer of the larynx in the United States // Arch. Otolaryng. Head and Neck Surg. – 1999. - №5. – P. 475-483.
 78. Soddu S., Sacchi A. p 53 role in DNA-repair and tumorigenesis // J. Exp. and clin. Cancer Res.1997. - №3. - P. 237-242.
 79. Solano J., Esteban F., Delgado M. et al. Malignidad histopatologica y pronostico del cancer de laringe // Acta otorrinolaringol. Esp. - 1997. -V. 48, №5. - P. 375-382.
 80. Shubik P. Neoplasia: a general pathological reaction // Cancer Lett. - 1994. - V. 83. - P. 3-7.
 81. Tambouret R., Szyfelbein W.M., Pitman M.B. (1999) Ultrasound – guided fine-needle aspiration biopsy of thyroid // Cancer Cytopath., 87: 299-305.
 82. Voronczova A.M., Berezhnay N.M. Dangerous: immunoregulators in oncology // Exp. Oncology. – 1998. - №4. – P. 726 – 728.
 83. Wide J. M., White D.W., Woolgar J. A. et al. Magnetic resonance imaging in the assessment of cervical nodal metastasis in oral squamous cell carcinoma // Clin. Radiol. - 1999. - №2. - P. 90-94.
 84. Willis N.D. Morphology of the tumor. – London: Academy Press, 1948. – 682 p.
 85. Wilson W. R., Siegel R. S., Harisiadis L. A. et al. High-dose intra-arterial cisplatin therapy followed by radiation therapy for advanced squamous cell carcinoma of the head and neck // Arch. Otolaryngol. Head Neck Surg. - 2001. - V. 127, №7. - P. 809-812.
 86. YOE. Results treatment of cancer in Europa // Eur. Oncology. – 2005. - 6. – P. 127-159.
 87. Zentek J. Entwicklungen und perspektiven der Diatetik bei Tumorerkrankungen // Ubersicht. Tieremahr. – 1996. – V. 24, №2. – S. 229-253.

Поступила в редакцию 14.02.06.

© Д.И. Заболотный, Л.Г. Розенфельд, Ф.Д. Евчев, 2006