

НИИ онкологии
им. проф. Н.Н.Петрова
Минздрава РФ,
Санкт-Петербург

ЛУЧЕВАЯ ТЕРАПИЯ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ ОПУХОЛЕЙ ГОЛОВЫ И ШЕИ

С.В.Канаев

Лучевая терапия является важнейшим элементом лечения больных плоскоклеточным раком головы и шеи и используется как самостоятельно, так и в комбинации с хирургическим и лекарственным лечением.

По данным (5161 больной) Centre Oscar Lambret [26] из Франции 3- и 5-летняя выживаемость равняется для рака полости рта 41% и 30%, ротоглотки 24% и 14%, гортаноглотки – 19% и 12%, гортани – 50% и 40% соответственно. Медиана выживаемости, рассчитанная у 3714 больных с плоскоклеточными опухолями головы и шеи, была следующей: в I стадии – 89 мес, II стадии – 46 мес, III стадии – 19 мес, IV стадии – 11 мес.

Пятилетняя выживаемость для плоскоклеточных опухолей головы и шеи в зависимости от стадии колеблется в следующих пределах: I стадия – 75–90%, II стадия – 40–70%, III стадия – 20–50%, IV стадия – 10–30% [20].

Одним из важнейших прогностических факторов является размер первичной опухоли, 3- и 5-летняя выживаемость для опухолей головы и шеи, относимых к категории T1 – 62% и 48%, T2 – 43% и 31%, T3 – 27% и 19%, T4 – 21% и 13% соответственно [26].

Другим важным прогностическим фактором является, по мнению J.L.Lefebvre и соавт. [26], наличие пальпируемых лимфатических узлов на шее, которое уменьшает ожидаемую 5-летнюю выживаемость наполовину. Имеет важное прогностическое значение также число сосудов в лимфатическом узле и экстракапсулярное распространение опухоли.

Принципы лучевого лечения злокачественных опухолей головы и шеи

Основными методами лечения злокачественных опухолей головы и шеи являются хирургический или лучевой, либо их комбинация. Когда используются два этих метода, один из них должен обязательно осуществляться в так называемом радикальном варианте. В частности, предоперационная радиотерапия способна помочь удалению больших опухолевых масс, но это не значит, что объем последующего хирургического вмешательства может быть уменьшен [20]. Сравнительный анализ результатов хирургического и комбинированного (операция + облучение) лечения показал, что радиотерапия уменьшает частоту рецидивов, задерживает развитие отдаленных метастазов, сокращает число смертей, непосредственно связанных с прогрессированием опухолевого процесса [42].

Как полагает G.E.Lagatone и соавт. [20], для лечения плоскоклеточного рака головы и шеи I–II стадии используется или хирургическое лечение, или радиотерапия. Если в процесс вовлекается даже один шейный лимфатический узел, то облучение шеи становится обязательным. Последовательность осуществления двух указанных методов зависит от конкретных обстоятельств. Например, если первичная опухоль удалена хирургически, то шейная лимфодиссекция предшествует облучению. В случаях наличия распространенной первичной опухоли (T3–4) и поражения шейных лимфатических узлов обычно сначала проводится хирургический этап лечения, а затем лучевой.

Если принимается решение о проведении только лучевого лечения, то лечебная (радикальная) суммарная очаговая доза (СОД) для плоскоклеточного рака головы и шеи определяется в зависимости от размера опухоли. Так, при категории T1 она составляет – 60–65 Гр [разовая очаговая доза (РОД) – 2 Гр x 1 раз в день, 5 раз в неделю], T2 – 65–70 Гр, T3–4 – более 70 Гр [20].

Повышение СОД более 70 Гр должно осуществляться или в условиях конформного или путем сочетания дистанционного и внутритканевого облучения. Весьма желательно и оправдано радиобиологических позиций подведение добавочной

лучевой нагрузки на опухоль с помощью электронного пучка, генерируемого высокоэнергетическими линейными ускорителями.

При выполнении предоперационного радиационного воздействия на лимфатические узлы шеи, когда в них имеются лишь субклинические (микроскопические) изменения, достаточна СОД 50 Гр. Если используется только лучевое лечение, обе стороны шеи обрабатываются [20] в СОД 50 Гр (РОД 2 Гр x 1 раз в день, 5 раз в неделю).

Когда первичная опухоль резецируется, обычно осуществляется шейная лимфодиссекция и радиотерапия дается в СОД не менее 60 Гр, так как она делается в условиях измененных тканей. Как свидетельствуют результаты рандомизированных исследований [41], в ряде случаев (поражение лимфатических узлов с выходом опухолевых масс за капсулу или наличие позитивных хирургических краев) необходима и более высокая СОД – до 65–75 Гр. При вовлечении в процесс шейных лимфатических узлов выполнение лимфодиссекции обязательно, за которой через 4–6 нед обычно следует радиационное воздействие в СОД 65–75 Гр. Необходимо помнить и о том, что у части больных лимфатические узлы, считающиеся нерезектабельными, после лучевого лечения можно удалить [20].

Согласно радиобиологическим данным [45] СОД 50 Гр (РОД 2 Гр x 1 раз в день, 5 раз в неделю) способна обеспечить локальный контроль плоскоклеточного рака головы и шеи в следующем проценте случаев:

- при наличии только микроскопических (субклинических) изменений – более чем в 90%;
- Т1 носоглотки – 60%, лимфатических узлов размером от 1 до 3 см – 50%;
- СОД 60 Гр: Т1 – глотки и гортани – 90%; Т3–4 миндаликовой ямки – 50%;
- СОД 70 Гр: шейных лимфатических узлов размером 1–3 см – 90%, шейных лимфатических узлов, увеличенных в пределах 3–5 см – 70%;
- Т2 – миндаликовой ямки, надсвязочной части гортани – 90%; Т3–4 – миндаликовой ямки – 80%.

Как видно из всего вышеизложенного, при радиотерапии рака головы и шеи используются достаточно вы-

сокие лучевые нагрузки и облучаются весьма большие объемы тканей, что обуславливает реальную опасность возникновения лучевых повреждений.

В связи с этим весьма важно знать значение минимально и максимально толерантных доз для органов и тканей, попадающих в зону радиационного воздействия во время осуществления лучевого лечения. Минимально толерантная доза (ТД 5/5) – доза, при подведении которой будет не более, чем 5% тяжелых осложнений в пределах 5 лет после лечения. Максимально толерантная доза (ТД 50/5) – доза, при получении которой регистрируется 50% тяжелых осложнений в течение 5 лет после лечения. Величины этих доз даны в таблице [20].

Нетрадиционные режимы фракционирования дозы при злокачественных опухолях головы и шеи

Необходимость применения таких больших радиационных нагрузок у больных злокачественными опухолями головы и шеи в период лучевого лечения способствовала поиску нетрадиционных режимов фракционирования дозы с целью усиления эффективности радиотерапии. Неудивительно поэтому, что именно на больных плоскоклеточным раком головы и шеи сделано наибольшее количество работ по нестандартным ритмам облучения.

Режим фракционирования, при котором ежедневно к опухоли подводится одна доза 1,8–2,0 Гр, 5 раз в неделю до общей дозы 65–70 Гр за 6,5–7 нед [2] называется конвенциональным (стандартным, обычным).

Термин гиперфракционирование [2] относится к схемам, в которых размер дозы за фракцию уменьшается, суммарная доза повышается, количество фракций увеличивается, общее время лечения остается относительно неизменным, так как проводится две или более фракции в день. При гиперфракционировании обычно используются дозы 1,1–1,2 Гр 2 раза в день. Интервал между фракциями колеблется от 3 до 8 ч [2]. Смысл гиперфракционирования [56] состоит в том, чтобы повысить эффективность локального контроля опухоли с помощью уве-

Минимальные и максимальные толерантные дозы для различных тканей головы и шеи

Органы и ткани	Осложнения	ТД 5/5 (Гр)	ТД 50/5 (Гр)
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

личения СОД на опухоль, но при этом избежать нарастания частоты поздних лучевых повреждений благодаря снижению дозы за фракцию и использованию оптимального интервала между фракциями.

В Университете Флориды [40] было осуществлено исследование по определению терапевтической эффективности гиперфракционирования (РОД 1,2 Гр x 2 раза в день, СОД 81 Гр) у больных раком надсвязочной части гортани и гортаноглотки. Показано преимущество этой методики по сравнению с традиционным фракционированием при Т2 опухолях (использован исторический контроль).

Под эгидой EORTC (European Organization for Research and Treatment Cancer) выполнено рандомизированное исследование [14] по оценке эффективности гиперфракционирования у больных (356 человек) раком ротоглотки (Т2–3N0–1). Сравнивались следующие варианты фракционирования:

- РОД 2 Гр один раз в день, СОД 70 Гр за 7 нед;
- РОД 1,15 Гр с интервалом в 6–8 ч 2 раза в день, СОД 80,5 Гр за 7 нед.

Ранние лучевые повреждения со стороны слизистой оболочки встречались значительно чаще при гиперфракционировании. Однако число поздних лучевых повреждений было одинаковым в обеих группах. Пятилетняя частота локо-регионарного контроля при гиперфракционировании возросла с 40% до 59% ($p=0,02$), но улучшение отдаленных результатов лечения имело место лишь у больных с Т3.

В целом, результаты мета-анализа [50] по применению гиперфракционирования при опухолях головы и шеи позволяют думать, что оно может способствовать улучшению местно-регионарного контроля, а также выживаемости больных.

Квазигиперфракционирование – режим, похожий на гиперфракционирование, но в котором суммарная доза не увеличивается [2]. В работе W.Van den Bogaert и соавт. [52] сравнивались (опухоли головы и шеи III–IV стадии, большинство больных с опухолями ротоглотки) два режима радиотерапии:

- РОД 1,7–2,0 Гр 1 раз в день, СОД 70–75 Гр, длительность лечения 7–8 нед;
- РОД 1,6 Гр (минимальный интервал между фракциями 3 ч) – 3 фракции в день, перерыв в лечении, общая длительность лечения 7 нед, СОД 67,2–72 Гр.

При квазигиперфракционировании число поздних лучевых повреждений возрастало с 11% до 20%. Частота локо-регионарного контроля опухоли была одинаковой при обоих режимах.

В рандомизированном исследовании RTOG [30] сравнивались две схемы лучевого лечения (плоскоклеточный рак полости рта, глотки, гортани):

- РОД 1,8–2,0 Гр 1 раз в день, СОД 66–73,8 Гр;
- РОД 1,2 Гр 2 раза в день с интервалом в 3–6 ч, СОД 60 Гр.

Эффективность локо-регионарного контроля и частота поздних осложнений оказались одинаковыми.

К.К.Анг [2] определил режим ускоренного фракционирования в «чистом» виде как метод облучения сокращения общего времени лечения без уменьшения дозы за фракцию или СОД. Это значит, что должна быть более чем, одна фракция 1,8–2 Гр в день или РОД 1,8–2 Гр 6 или 7 раз в неделю.

S.M.Jackson и соавт. [17] в рандомизированном исследовании (Vancouver Cancer Center, Canada) сравнили эффективность конвенционального и ускоренного режима фракционирования при плоскоклеточных опухолях головы и шеи (82 больных):

- РОД 2 Гр (1 раз в день) x 5 раз в неделю, 33 фракции, СОД 66 Гр, длительность лечения 45–48 дней;
- РОД 2 Гр x 2 раза в день с интервалом не менее 6 ч, 5 дней в неделю, 33 фракции, СОД 66 Гр, длительность лечения 22–25 дней.

Тяжелых острых и поздних лучевых повреждений было больше при ускоренном фракционировании. Не найдено достоверного различия в показателях 3-летней безрецидивной выживаемости (стандартный режим – 56,8%, ускоренный – 59,4%).

J.Overgaard и соавт. [38] сравнили эффективность режимов стандартного (195 больных) и ускоренного (441 больной) облучения (плоскоклеточные опухоли головы и шеи):

стандартный режим – DANCA-5 (Danish Head and Neck Cancer Study group):

- РОД 2,0 Гр x 5 раз в неделю, 33 фракции, СОД 66 Гр, средняя длительность лечения – 48 дней (6,5 недель);
- ускоренное фракционирование – DANCA-7: РОД 2,0 Гр x 6 раз в неделю, 33 фракции, СОД 66 Гр, средняя длительность лечения 39 дней (5,5 недель).

В случае ускоренного фракционирования число острых лучевых повреждений повышается, поздних – нет. Использование ускоренного фракционирования ведет к увеличению частоты 3-летнего локального контроля с 61% до 77% ($p < 0,0001$), 3-летней общей выживаемости с 48% до 77% ($p = 0,03$). Причем, при хорошо- и умеренно-дифференцированных опухолях частота 3-летнего локального контроля возрастает с 50% до 70% ($p < 0,0001$), а при плоходифференцированных – она достоверно не увеличивается.

A.W.M. Lee и соавт. [23] сравнили (использован исторический контроль) эффективность двух режимов облучения при опухолях носоглотки:

- стандартный (167 больных) – РОД 2 Гр x 1 раз в день x 5 раз в неделю, СОД 66 Гр за 33–37 фракций, средняя длительность лечения – 46 дней;
- ускоренное фракционирование (158 больных) – 2 Гр x 1 раз в день, 6 раз в неделю, СОД 66 Гр, средняя длительность лечения – 39 дней.

В случае использования стандартного режима тяжелых острых лучевых повреждений было меньше, чем при ускоренном (13% и 72% соответственно), но число поздних лучевых повреждений не различалось. Трехлетняя частота локального контроля при Т3–Т4 в случае использования стандартного режима составила – 62%, ускоренного

фракционирования – 87% ($p=0,01$). Однако частота локального контроля при T1 – 2 достоверно не различалась.

K. Skladowski и соавт. [49] провели сравнительное рандомизированное исследование (Institute of Oncology in Gliwice, Poland) по оценке эффективности стандартного режима облучения и ускоренного CAIR (continuous accelerated irradiation) при плоскоклеточных опухолях головы и шеи (полость рта, ротоглотка, носоглотка, гортань);

– стандартный режим (49 больных) – РОД 1,8–2,0 Гр x 1 раз в день, 5 раз в неделю, СОД 66–72 Гр (T2 – СОД 66±2 Гр, T3–4 – СОД 70±2 Гр), средняя длительность лечения – 7 нед;

– CAIR (51 больной) – РОД 1,8 – 2,0 Гр x 1 раз в день, 7 раз в неделю, включая субботу и воскресенье, СОД 66 – 72 Гр (T2 – СОД 66±2 Гр, T3–4 – СОД 70±2 Гр), средняя длительность лечения – 5 нед.

Частота тяжелых острых мукозитов была значительно больше при ускоренном фракционировании, чем в случае стандартного (62% и 26% соответственно). Различия в частоте поздних лучевых повреждений не было. Трехлетняя частота локального контроля, когда использовался стандартный режим, соответствует – 37%, ускоренный – 82% ($p < 0,0001$). Общая 3-летняя выживаемость 32% и 78% соответственно ($p < 0,0001$). Увеличение эффективности локального контроля при применении ускоренного фракционирования по сравнению со стандартным было выше для опухолей T3–4 N0–1M0, чем T2 N0–1M0.

Во всех исследованиях по ускоренному фракционированию сообщается о значительно большей частоте тяжелых острых радиационных повреждений, чем при стандартном режиме. Риск развития поздних лучевых повреждений также выше при ускоренном фракционировании, чем при стандартном. Необходимо также иметь в виду, что в случае ускоренного фракционирования часть поздних лучевых повреждений является непосредственным продолжением острых.

Ускоренное гиперфракционирование имеет особенность гиперфракционирования и ускоренного фракционирования. В реальной клинической практике такие режимы классифицируются или как преимущественно гиперфракционирование, или как преимущественно ускоренное фракционирование в зависимости от того, какой тип фракционирования наиболее преобладает. В клинике в основном используются различные гибриды гиперфракционирования и ускоренного фракционирования. Условие таких гибридных вариантов четыре [2]: А, В, С, D.

Вариант А

Интенсивный короткий курс облучения, при котором длительность лечения значительно сокращается, но уменьшается и СОД, как, например, при режиме CHART (continuous, hyperfractionated, accelerated radiotherapy). Этот режим был разработан в Mount Vernon Hospital в Англии. Доза за фракцию 1,4–1,5 Гр x 3 раза в день (интервал между фракциями – 6 ч) в течение 12 дней, включая субботу и воскресенье, до СОД 54 Гр.

M.J.Saunders и соавт. [46] использовали CHART при опухолях головы и шеи (полость рта, ротоглотка, гортаноглотка и гортань). Ранние лучевые повреждения были очень тяжелыми, среднее время их лечения составило 2,5 месяца, но, примерно, у 20% больных срок лечения острых лучевых повреждений затянулся до 6 мес. Число поздних лучевых повреждений не возрастало, но у 4 пациентов из 92 развились тяжелые миелиты (СОД 45–48 Гр). Трехлетняя частота локального контроля при CHART составила 49%, а в группе «исторического» контроля – 36%.

Под эгидой MRC (Англия) выполнено [7] рандомизированное исследование (918 больных) при плоскоклеточных опухолях головы и шеи, исключая T1N0M0. Произведено сравнение конвенционального фракционирования и режима CHART:

– конвенциональное фракционирование: РОД 2 Гр x 5 раз в неделю (44 Гр за 22 фракции + 22 Гр за 11 фракций на уменьшенный объем), СОД 66 Гр за 33 фракции;

– CHART: РОД 1,5 Гр x 3 раза в день за 12 дней подряд, включая субботу и воскресенье. Интервал между фракциями не менее 6 ч. СОД 54 Гр за 36 фракций (37,5 Гр за 25 фракций + 16,5 Гр на уменьшенный объем за 11 фракций).

Острые лучевые повреждения были более тяжелыми при CHART, частота поздних повреждений и локо-регионарного контроля были фактически одинаковыми.

Варианты В и С

Режимы, при которых длительность лечения сокращается умеренно, РОД – слегка уменьшается, но СОД остается в тех же пределах, что и при стандартном фракционировании. Это достигается:

– или путем применения расщепления курса лечения (вариант В),

– либо одновременным использованием добавочного облучения ложа опухоли (вариант С).

Типичный пример варианта В – рандомизированное исследование EORTC [15] при плоскоклеточных опухолях головы и шеи (за исключением гортаноглотки).

Стандартный режим: РОД 2 Гр x 1 раз в день, 35 фракций, СОД 70 Гр, длительность лечения – 7 нед (253 больных).

Ускоренное фракционирование/гиперфракционирование (247 больных): РОД 1,6 Гр x 3 раза в день (минимальный межфракционный интервал – 4 ч), 18 фракций за 8 дней, СОД 28,8 Гр; перерыв в лечении 12–14 дней; РОД 1,6 Гр, 27 фракций за 17 дней, СОД 43,2 Гр; СОД 72 Гр, 45 фракций за 5 нед.

При обоих режимах на большой объем – 50 Гр, остальная часть дозы – на сокращенный.

Острые лучевые повреждения были более тяжелыми при ускоренном фракционировании, при нем же и больше тяжелых поздних повреждений (14% и 4% соответственно). При ускоренном фракционировании было 7 случаев нейропатии и 2 случая миелита, которые вообще не наблюдались при обычном фракционировании.

Пятилетняя частота локо-регионарного контроля при стандартном режиме составляет 46%, ускоренном – 59% ($p=0,02$). В благоприятной (T2–3, N0–1M0) этот показатель был 58% и 63%, с плохим (любое T, N2–3M0) – 37% и 55% соответственно.

Вариант С

В нерандомизированном исследовании С. Johnson и соавт. [19] при плоскоклеточных опухолях головы и шеи сравнивали два режима фракционирования (обычный и ускоренное суперфракционирование) (по терминологии авторов):

- РОД 1,8 Гр x 1 раз в день, СОД 68,4–72,0 Гр, длительность лечения – 52–54 дня;

- РОД 1,8–1,6 Гр, 1–2 фракции (вторая фракция – облучение ложа опухоли) в день (интервал 4–6 ч), СОД 68,4–73,8 Гр, длительность лечения – 42–45 дней (добавочная доза на опухоль давалась или в первую, или во вторую треть лечения).

Число острых осложнений было больше в случае ускоренного суперфракционирования. При использовании схемы ускоренного суперфракционирования частота 3-летнего локального контроля составила – 62%, обычно – 33%.

А.С. Мак и соавт. [28] у больных раком основания языка, применяя вариант фракционирования С, также отмечали улучшение локального контроля по сравнению со стандартным способом подведения дозы.

Один из крупнейших специалистов США в области альтернативных режимов фракционирования К.К. Ang [2] из M.D. Andersen Cancer Center делает следующие выводы:

- 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 времени между фракциями в 6 ч, вероятно, 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.

Химиолучевое лечение злокачественных опухолей головы и шеи

В связи с тем, что надежды клиницистов на улучшение отдаленных результатов лечения злокачественных опухолей головы и шеи с помощью различных методов нестандартного подведения дозы облучения оправдались далеко не полностью, в протоколы лечения таких больных начали включать химиотерапию. Согласно рандоми-

зированному исследованию, у пациентов с неоперабельными опухолями головы и шеи добавление к облучению цисплатина с фторурацилом достоверно увеличивает 3-летнюю выживаемость с 10% до 24% [39]. С. Jaulerry и соавт. [18] обобщили результаты двух рандомизированных работ (208 больных), в которых сравнивались эффективность одного радиационного воздействия с использованием двух режимов химиотерапии (цисплатин, виндезин, блеомицин, митомицин С или цисплатин, фторурацил, виндезин), назначаемых до начала облучения неоперабельным пациентам, страдающим злокачественными опухолями головы и шеи. Хотя увеличение показателей выживаемости не наблюдалось, тем не менее химиолучевое лечение сокращало число отдаленных метастазов в 2 раза по сравнению с радиотерапией ($p<0,03$). Аналогичные данные (158 человек) получены Southwest Oncology Group [47] из США, где до начала хирургического и лучевого лечения больным с резектабельными распространенными опухолями головы и шеи назначались цисплатин, метотрексат, блеомицин и винкристин. Количество лиц с отдаленными метастазами уменьшилось ($p=0,07$) с 49% до 28% [47]. В исследовании (443 больных) HNCP (Head and Neck Contracts Program) в США [13] у пациентов с распространенными плоскоклеточными карциномами головы и шеи химиотерапия использовалась в неoadъювантном режиме (цисплатин и блеомицин), т.е. до начала хирургического и лучевого лечения, и адъювантном (цисплатин) варианте. Применение химиотерапии способствовало увеличению 5-летней выживаемости с 35% до 45% и сокращению количества больных с отдаленными метастазами.

Как полагает К.К. Fu и соавт. [10] из Калифорнийского университета, основываясь на анализе достаточно обширных исследований по химиолучевому лечению рака головы и шеи, такой подход способен улучшить локо-регионарный контроль. В качестве стандартного метода ведения больных с плоскоклеточными опухолями головы и шеи он, вероятно, может использоваться прежде всего при поражении носоглотки [1].

J. Bourhis и J.P. Pignon [3] провели мета-анализ работ, касающихся химиолучевого лечения плоскоклеточного рака головы и шеи. По их данным, увеличение 5-летней выживаемости действительно происходит (на 4%), однако, в наибольшей мере (8%, $p<0,001$) при одновременном использовании радиационного воздействия и химиотерапии.

Принципиально важным является использование химиотерапии в случаях планирования органосохраняющей операции. В работе [51] VALCSG (Veterans Affairs Laryngeal Cancer Study Group) при распространенном раке гортани сравнивались два варианта ведения пациентов: органосохраняющая операция + радиотерапия и органосохраняющая операция + химиотерапия (цисплатин + фторурацил) + облучение. Двухлетняя выживаемость оказалась одинаковой, тем не менее частота локальных рецидивов достоверно снизилась с 12% до 2%, а метастазов – с 17% до 11%.

По данным EORTC (194 человека) [24], когда у больных опухолями грушевидного синуса органосохранная операция сочеталась с послеоперационной радиотерапией, медиана выживаемости составила 25 мес, но, если до облучения назначалась химиотерапия (цисплатин + фторурацил), она достигала – 44 мес, при этом уменьшалось число отдаленных метастазов [49% и 28% ($p=0,07$) соответственно].

В исследовании G.Wolf и соавт. [57] оценивалась эффективность трех подходов к лечению:

- хирургическое вмешательство + облучение;
- 2 цикла химиотерапии (цисплатин + фторурацил), при наличии положительного результата добавлялся еще один цикл + радиационное воздействие в радикальных дозах;

- если два цикла химиотерапии эффекта не давали – хирургическое вмешательство.

При этом 5 лет прожили 66% пациентов с сохраненной гортанью, получавших химиолучевое лечение. Процент отдаленных метастазов в этой группе оказался достоверно ($p=0,001$) меньше, чем среди тех, кто не подвергался химиотерапии (11% и 17% соответственно).

G.E. Laramore и соавт. [20] на основе анализа рандомизированных работ считают, что использование химиотерапии при планировании органосохранной операции на гортани у больных с локально распространенными плоскоклеточными опухолями является вполне оправданным.

Заканчивая рассмотрение принципиальных подходов к радиотерапии злокачественных опухолей головы и шеи, необходимо подчеркнуть, что только больные с I–II стадиями в отличие от III–IV представляют достаточно гомогенную группу. Разумеется, категория T имеет важнейшее значение для предсказания эффективности лечения. Однако независимыми от T отрицательными прогностическими факторами являются характеристики шейных лимфатических узлов [26] – число пораженных узлов (три или более), вовлечение в процесс лимфатических узлов в нижней трети шеи, наличие экстракапсулярного распространения опухоли, некроза в лимфатических узлах. Все это делает когорту пациентов с III или IV стадиями заболевания весьма разнородной. В силу этих обстоятельств при формировании заключения об эффективности того или иного нового метода лечения, предлагаемого для III или IV стадии, требуется самая скрупулезная оценка представленных данных и осторожность в их интерпретации.

Лучевая терапия злокачественных опухолей головы и шеи отдельных локализаций

Для выбора корректной программы лечения рака головы и шеи нужно иметь достоверное представление не только об особенностях первичной опухоли, но и характеристике шейных лимфатических узлов. Так, при раке мобильной части языка, при клиническом определении N0 субклинические изменения в лимфатических узлах шеи, по данным Института Кюри (Франция), име-

ют место в 34% случаев [6], основания языка (Mayo Clinic) – 44% [9], стенок глотки (M.D.Andersen Cancer Center) – 57% [35], надсвязочной части гортани (M.D.Andersen Cancer Center) – 33% [11]. W.M.Mendenhall и соавт. [34], обобщая опубликованные сведения о частоте субклинических изменений в лимфатических узлах шеи при злокачественных опухолях головы и шеи, приводят следующие цифры: рак мобильной части языка – 25–54%, основания языка – 66%, стенок глотки – 16–26%, надсвязочной части гортани – 38%.

По данным R.D.Lindberg [27], более 75 % больных раком гортаноглотки имеют поражение лимфатических узлов.

Таким образом, проведение пациентам, страдающим злокачественными опухолями головы и шеи, тщательного исследования лимфатических узлов шеи (компьютерная рентгеновская томография, магнитно-резонансная томография, лимфосцинтиграфия с опухолетропными препаратами) является совершенно обязательным для решения вопроса об адекватной тактике лечения.

Рак языка

Облучение является весьма эффективным вариантом лечения [20] рака языка – T1N0M0 (СОД 65–70 Гр), T2N0M0 (СОД 65–72 Гр). Когда степень распространения опухоли [20] соответствует T3N0M0, рассматривается хирургическое вмешательство + послеоперационное облучение (СОД 50–60 Гр); при любом T и N1M0 – операция + лучевая терапия (70–75 Гр) [20]. По данным D.A. Fein и соавт. [8], 2-летняя частота местного контроля, в случае проведения только лучевой терапии, составляет для: T1 – 79%, T2 – 72%, T3 – 45%, T4 – 0%. Когда же осуществляется комбинированное лечение (хирургическое вмешательство + облучение), то 2-летняя частота локального контроля составляет: T1 – 76%, T2 – 76%, T3 – 82%, T4 – 67% [8]. Весьма близкие цифры приводят R.S.Weber и соавт. [54]. В частности, по их наблюдениям величина 2-летнего локального контроля для T3 – 82%, T4 – 75%.

M.P. McLaughlin и соавт. [33] считают наиболее оправданной следующую программу терапии для рака подвижной части языка: дистанционное радиационное воздействие – СОД 32 Гр (РОД 1,6 Гр), затем внутритканевое облучение – СОД 35–40 Гр. C.D. Wendt и соавт. [55] также полагают, что использование наружного и интерстициального облучения повышает эффективность лечения рака мобильной части языка. J. Mazon и соавт. [32] применяли для лечения 179 больных раком (T1–2) мобильной части языка только брахитерапию (импланты иридия-192). Если облучение осуществлялось с интенсивностью $\geq 0,5$ Гр/ч и СОД $\geq 62,5$ Гр, частота локального контроля составила 93%, но при мощности $< 0,5$ Гр/ч и СОД $< 62,5$ Гр – только 52%.

Основываясь на собственных наблюдениях и анализе литературы, W.H. Morrison и соавт. [36] пришли к выводу, что использование только дистанционного облучения при раке основания языка обеспечивает частоту локального контроля при T1 – 90%, T2 – 70–90%, T3 – 28–81%,

T4 – 17–52%. L.V. Harrison и соавт. [12] предпочитают следующий вариант: дистанционно – СОД 54 Гр на первичную опухоль основания языка и верхнюю часть шеи, затем добавочно на ложе опухоли с помощью имплантов иридия-192 20–30 Гр. В этой ситуации 5-летний локальный контроль равняется: T1 – 87%, T2 – 93%, T3 – 82%. Весьма близкие данные получены A.Puthawala и соавт. [43], применявших сочетание наружного и внутритканевого облучения, при этом 5-летний локальный контроль составил для T2 – 88%, T3 – 75%, T4 – 67%. С.А. Requeiro и соавт. [44] сравнили эффективность дистанционного радиационного воздействия и его комбинации с брахитерапией у больных раком основания языка (T1–3). Трехлетняя безрецидивная выживаемость составила 42% и 67% ($p < 0,05$) соответственно. М. Housset и соавт. [16] из Necker Hospital (Париж) изучили эффективность трех подходов к лечению рака основания языка (T1–2): 5-летняя выживаемость при одном дистанционном облучении (T1–2N0–1M0) составила 30,5%, дистанционное облучение + брахитерапия – 50%, операция + облучение – 50%. В одном из европейских рандомизированных исследований [5] удалось показать, что включение в программу ведения пациентов, страдающих раком основания языка III и IV стадии, химиотерапии способно отчетливо повысить эффективность лечения. Трехлетняя общая выживаемость у лиц, подвергавшихся только радиационному воздействию (СОД 70 Гр за 35 фракций), равнялась 31%, безрецидивная – 20%. Если же во время облучения проводилось 3 цикла химиотерапии (карбоплатин + фторурацил), то 3-летняя общая выживаемость увеличивалась до 51% ($p = 0,02$), безрецидивная – до 42% ($p = 0,04$). Трехлетняя частота местно-регионарного контроля возрастала с 42% до 66%.

Рак ротоглотки

Дистанционное воздействие в СОД 65–70 Гр достаточно, чтобы обеспечить локальный контроль рака ротоглотки T1–2 в 90% случаев [20]. Для эрадикации опухолей, относимых к категории T3 и T4, СОД необходимо увеличивать до 75 Гр и выше [20]. Разумеется, часть этой лучевой нагрузки должна быть дана за счет или использования имплантов иридия-192, либо электронного пучка, генерируемого высокоэнергетическими линейными ускорителями электронов. Если поражения шейных лимфатических узлов нет, то достаточно наружного облучения в СОД 50 Гр [20], но когда в шейных лимфатических узлах обнаруживаются метастазы, СОД необходимо увеличить до 65–75 Гр [20], применяя сочетание дистанционного облучения и имплантов иридия-192, или обеспечить подведение части дозы с помощью электронного пучка.

По мнению R.T. Meoz-Mendez и соавт. [35], при раке стенок глотки надо использовать стандартное фракционирование до СОД 70–75 Гр за 7–7,5 недель. Это приводит к локальному контролю опухолей категории T1 – в 91% случаев, T2 – 73%, T3 – 61%, T4 – 37%. Добавление хирургического компонента повышает частоту локаль-

ного контроля при T1 – до 100%, T2 – 78%, T3 – 71%, T4 – 41%.

Как полагают G.E. Laramore и соавт. [20], наиболее приемлем для лечения рака ротоглотки является следующий алгоритм:

- T1N0M0 – хирургическое вмешательство или радиационное воздействие в СОД 65–70 Гр;
- T2N0M0 – операция или лучевая терапия (СОД 65–72 Гр);
- T3N0M0 – резекция + послеоперационное облучение (СОД 50–60 Гр);
- T любоеN1M0 – резекция + лучевая терапия (СОД 70–75 Гр).

Рак носоглотки

Алгоритм ведения больных раком носоглотки в США следующий [20]:

- T1N0M0 – облучение в СОД 65–70 Гр;
- T2N0M0 – облучение в СОД 65–70 Гр;
- T1–3N1M0 – радиационное воздействие (СОД 70–75 Гр) + химиотерапия;
- T3N0M0 – радиационное воздействие (СОД 70–75 Гр) + химиотерапия;
- T4N0–3M0 – радиационное воздействие + химиотерапия.

Причем, необходимо помнить, что даже в I стадии облучение лимфатических узлов шеи является обязательным [22].

Весьма интересной представляется возможность сочетания дистанционного облучения и брахитерапии. B.Vikram и B.Hilaris [53] сравнили эффективность наружного радиационного воздействия (56 больных раком носоглотки T1–2) и совместного применения его (92 больных раком носоглотки T1–2) с брахитерапией (7–12 Гр добавочно на опухоль). Частота 5-летнего локального контроля в группе только дистанционного облучения составила 53%, при использовании брахитерапии – 82% ($p = 0,0001$).

Разумеется, в III–IV стадиях заболевания используется только химиолучевая терапия. Преимущества такого подхода отчетливо доказаны в рандомизированном исследовании (150 человек) Intergroup Study 0099 [1]. Часть пациентов подвергались дистанционному радиационному воздействию в СОД 70 Гр (РОД 1,8–2,0 Гр); другая – такое же облучение, но в 1, 22-е и 43-е дни его осуществления вводился цисплатин (100 мг/м²), а после завершения этого этапа – 3 цикла цисплатина с фторурацилом (цисплатин 80 мг/м² в 1-й день и фторурацил – 1000 мг/м² в сутки с 1-го по 4-й день каждые 3 нед). Общая и безрецидивная 3-летняя выживаемости в группе радиотерапии составили 47% и 24% соответственно. Применение же химиолучевого лечения увеличило общую 3-летнюю выживаемость до 78% ($p < 0,005$), а безрецидивную – до 69% ($p < 0,001$).

Опухоли гортани

G.E. Laramore и соавт. [20] рекомендуют такой алгоритм лечения больных раком гортани.

Надсвязочная часть

– T1N0M0 – операция или облучение (СОД 65–70 Гр);
 – T2N0M0 – операция или облучение (СОД 65–70 Гр);
 – T1–3N0–1M0 – или T4N1–3M0 – хирургическое вмешательство + послеоперационное радиационное воздействие (СОД 70 Гр), целесообразно включение в схему лечения химиотерапии.

Связочная часть

– T1N0M0 – операция или облучение (СОД 63–66 Гр);
 – T2N0M0 – операция или облучение (СОД 66–70 Гр);
 – T1–3N0–1M0 – или T4N1–3M0 – операция + радиационное воздействие + химиотерапия.

По данным A.S.Garden и соавт. [11], 5-летняя частота локального контроля при облучении рака связочной части гортани составила: T1 – 85–95%, T2 – 65–80%, T3 –

44–70%. Причем, рекомендуется для повышения процента локального контроля, чтобы РОД была не 1,8 Гр, а 2 Гр [48].

Разумеется, в случае распространенного рака гортани наиболее целесообразный путь ведения больных – индукционная химиотерапия (цисплатин + фторурацил) – 2 цикла, если имеется отчетливая положительная реакция + еще один цикл цисплатина с фторурацилом + радиационное воздействие в радикальных дозах. Но когда 2 цикла цисплатина с фторурацилом эффекта не дали, рекомендуется хирургическое вмешательство с последующим облучением [57].

Таким образом, лучевая терапия является важнейшим элементом лечения больных плоскоклеточным раком головы и шеи и используется как самостоятельно, так и в комбинации с хирургическим и лекарственным лечением.

Литература

1. Al-Sarraf M., Le Blanc M., Giri P.G.S. et al. Chemo-radiotherapy vs. radiotherapy in patients with advanced nasopharyngeal cancer: phase III randomized Intergroup Study 0099 // J. Clin. Oncol. – 1998. – Vol.16. – P. 1310–1317.
2. Ang K.K. Fractionation Effects in Clinical Practice // Textbook of Radiation oncology / Ed. Leibel S.A., Phillips T.L. – Philadelphia: W.B. Saunders company, 1998. – P. 26–41.
3. Bourhis J., Pignon J.P. Meta-analysis in head and neck squamous cell carcinoma. What is the role of chemotherapy? // Hematol. Oncol. Clin. North. Amer. – 1999. – Vol.13. – P. 769–775.
4. Bonner J.A., Foote R.L., Neel III H. B. Nasopharyngeal Carcinoma // Clinical radiation oncology / Eds. Gunderson L. L. and Tepper J. E. – New York: Churchill Livingstone, 2000. – P. 471–484.
5. Calais G., Alfonsi M., Bardet E. et al. Randomized trial of radiation therapy versus concomitant chemotherapy and radiation therapy for advanced stage oropharynx carcinoma // J. Natl. Cancer. Inst. – 1999. – Vol. 91. – P. 2081.
6. Decroix Y., Ghossein N.A. Experience of the Curie Institute in treatment of cancer of the mobile tongue. II. Management of the neck nodes // Cancer. – 1981. – Vol. 47. – P. 503–508.
7. Dische S., Saunders M.I., Barren A. et al. A randomized multicenter trial of CHART versus conventional radiotherapy for head and neck cancer // Radiother. Oncol. – 1997. – Vol. 44. – P. 123–146.
8. Fein D.A., Mendenhall W.M., Parsons J.T. et al. Carcinoma of the oral tongue: A comparison of results and complications of treatment with RT and/or surgery // Head Neck. – 1994. – Vol.16. – P. 358–365.
9. Foote R.L., Olsen K.D., Davis D.L. et al. Base of tongue carcinoma Patterns of failure and predictors of recurrence after surgery alone // Head Neck. – 1993. – Vol.15. – P. 300–307.
10. Fu K.K. Combined-modality therapy for head and neck cancer // Oncology. – 1997. – Vol.11. – P. 1781–1796.
11. Garden A.S., Morrison W.H., Ang K.K. Laryngeal and Hypopharyngeal Cancer // Clinical radiation oncology / Ed. Gunderson L. L. and Tepper J. E. – New York: Churchill Livingstone, 2000. – P. 485–503.
12. Harrison L.B., Lee H.J., Pfister D.G. et al. Long term results of primary radiotherapy with/without neck dissection for squamous cell cancer of the base of tongue // Head Neck. – 1998. – Vol. 20. – P. 668–673.
13. Head and Neck Contracts Program: Adjuvant chemotherapy for advanced head and neck squamous carcinoma. Final report of the Head and Neck Contracts Program // Cancer. – 1987. – Vol. 60. – P. 301–311.
14. 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. Oncol. – 1992. – Vol.25. – P. 231–241.
15. 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. Oncol. – 1997. – Vol.44. – P. 111–121.
16. Housset M., Baillet F., Dessard-Diana B. et al. A retrospective analysis of three treatment techniques for T1–2 base of tongue lesions: surgery plus postoperative irradiation, external irradiation plus interstitial implantation and external irradiation alone // Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. – 1987. – Vol.13. – P. 511–516.
17. Jackson S.M., Weir L.M., Hay J.H. et al. A randomized trial of accelerated versus conventional radiotherapy in head and neck cancers // Radiother. Oncol. – 1997. – Vol. 43. – P. 39–46.
18. Jaulerry C., Rodriguez J., Brunin F. et al. Induction chemotherapy in advanced head and neck tumors, results of two randomized trials // Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. – 1992. – Vol. 23. – P. 483–489.
19. Johnson C., Schmlidt-Ullrich R., Wazer D. Concomitant boost technique using accelerated superfractionated radiation therapy for advanced squamous cell carcinoma of the head and neck // Cancer. – 1992. – Vol.69. – P. 2749.

20. *Laramore G.E., Coltrera M.D., Karen J.H.* Tumors of Head and Neck // Clinical Oncology. 8th ed. / Ed. Rubin Ph. – Philadelphia: W.B. Saunders company, 2001. – P. 405–461.
21. *Lartigau E., Randrianarivelo H., Martin L. et al.* Oxygen tension measurements in human tumours: the Institut Gustave – Roussy experience // Radial. Oncol. – 1994. – Invest. 1. – P. 285–291.
22. *Lee A.W.M., Sham J.S.T., Poon Y.F. et al.* Treatment of stage I nasopharyngeal carcinoma: analysis of the patterns of relapse and the results of withholding elective neck irradiation // Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. – 1989. – Vol.17. – P. 1183–1190.
23. *Lee A.W.M., Sze W.M., Yau T. K. et al.* Retrospective analysis on treating nasopharyngeal carcinoma with accelerated fractionation (6 fractions per week) in comparison with conventional fractionation (5 fractions per week): report on 3 – year tumor control and normal tissue toxicity // Radiother. Oncol. – 2001.– Vol. 58. – P. 121–130.
24. *Lefebvre J.L., Chavalier D., Lubonski B. et al.* Larynx preservation in pyriform sinus cancer: preliminary results of a European Organization for Research and Treatment of Cancer phase III trial // J. Natl. Cancer Inst. – 1996. – Vol.88. – P. 890–899.
25. *Lefebvre J.L., Buisset E., Ton Van J., et al.* Les facteurs pronostiques chirurgicaux. Impact des donnees histopathologiques // Facteurs pronostiques des carcinomes des voies aéro-digestives superieures / Ed. Demard F, Masson. – Paris, 1997. – P. 141–145.
26. *Lefebvre J.L., Lartigau E., Kara A., Sarini J.* Oral Cavity, Pharynx and Larynx Cancer // Prognostic Factors in Cancer 2 ed./ Ed. Gospodarowicz M. K. et al. – New York: A. John Wiley and sons, 2001. – P. 151–166.
27. *Lindberg R.D.* Distribution of cervical lymph node metastases from squamous cell carcinoma of the upper respiratory and digestive tracts// Cancer. – 1972. – Vol.29. – P. 1446.
28. *Mak A.C., Morrison W.H., Garden A.S. et al.* Base-of-tongue carcinoma: treatment results using concomitant boost radiotherapy// Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. – 1995. – Vol. 33. – P. 289–296.
29. *Mamelle G., Pampurik J., Luboinski B. et al.* Lymph node prognostic factors in head and neck squamous cell carcinomas // Amer. J. Surg. – 1994. – Vol.168. – P. 494–498.
30. *Marcial V. A., Pajak T. F., Chang C. et al.* Hyperfractionated photon radiation therapy in the treatment of advanced squamous cell carcinoma of the oral cavity, pharynx, larynx, and sinuses, using radiation therapy as the only planned modality: (preliminary report) by the Radiation Therapy Oncology Group (RTOG)// Int. J. Radial. Oncol. Biol. Phys. – 1987. – Vol.13. – P. 41–47.
31. *Marcial VA, Pajak T.F., Kramer S. et al.* Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) studies in head and neck cancer // Semin. Oncol. – 1988. – Vol.15. – P. 39–60.
32. *Mazeron J.J., Simon J.M., LePechoux C. et al.* Effect of dose rate on local control and complicatio definitive irradiation of T1 to 2 squamous cell carcinomas of mobile tongue and floor of mouth interstitial iridium 192 // Radiother. Oncol. – 1991. – Vol.21. – P. 39–47.
33. *McLaughlin M. P., Mendenhall W. M., Million R. R., Foote R. L.* Oral Cavity Cancers // Clinical radiation oncology / Ed. Gunderson L. L. and Tepper J. E. – New York: Churchill Livingstone, 2000. – P. 428–453.
34. *Mendenhall W.M., Million R.R., Cassisi N.J.* Elective neck irradiation in squamous cell carcinoma of the head and neck // Head Neck Surg. – 1980. – Vol.3. – P. 15–20.
35. *Meoz-Mendez R.T., Fletcher G.H., Guillaumondegui O.M. et al.* Analysis of the results of irradiation in the treatment of squamous cell carcinomas of the pharyngeal walls // Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. – 1978. – Vol.4. – P. 579–584.
36. *Mornson W. H., Garden A. S., Ang K. K.* Oropharyngeal Cancer // Clinical radiation oncology / Ed. Gunderson L. L. and Tepper J. E. – New York: Churchill Livingstone, 2000. – P. 454–470.
37. *Munck J.N., Cvitkovic E., Piekarski J.D. et al.* Computed tomographic density of metastatic lymph nodes as a treatment – related prognostic factor in advanced head and neck cancer // J. Nail. Cancer Inst. – 1991. – Vol.83. – P. 569–575.
38. *Overgaard J., Sand Hansen H., Overgaard M. et al.* Importance of overall treatment time for the outcome of radiotherapy in head and neck carcinoma Experience from the Danish Head and Neck Cancer Study // Progress in radio oncology VI / Ed. Kogelnik H.D., Sedlmayer F et al. Bologna: Monduzzi Editore. – Salzburg, 1998. – P. 743–752.
39. *Paccagnella A., Orlando A., Marchiori C. et al.* Phase III trial of initial chemotherapy in stage III or IV head and neck cancers: a study by the Gruppo di Studio sui Tumori della Testa e del Collo// J. Natl. Cancer Inst. – 1994. – Vol.86. – P. 265–272.
40. *Parsons J.T., Mendenhall W.M., Stringer S.P.* Twice-a-day radiotherapy for squamous cell carcinoma of the head and neck: the University of Florida experience // Head Neck. – 1993. – Vol.15. – P. 87–96.
41. *Peters L.J., Goepfert H., Ang K.K. et al.* Evaluation of the dose for postoperative radiation therapy of head and neck cancer: first report of a prospective randomized trial // Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. – 1993. – Vol.26. – P. 3–11.
42. *Peters L.J.* The efficacy of postoperative radiotherapy for advanced head and neck cancer: quality of the evidence // Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. – 1998. – Vol.40. – P. 527–528.
43. *Puthawala A., Ayed A.M.N., Eads D.L. et al.* Limited external beam and interstitial 192 iridium irradiation in the treatment of carcinoma of the base of the tongue a ten year experience// Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. – 1998. – Vol.14. – P. 839–848.
44. *Regueiro C.A., Milan I., de la Torre A. et al.* Influence of boost technique (external beam radiotherapy or brachytherapy) on the outcome of patients with carcinoma of the base of the tongue // Acta. Oncol. – 1995. – Vol.34. – P. 225–233.
45. *Rubin Ph., Williams J.P.* PRINCIPLES OF RADIATION Oncologi and Cancer Radiotherapi // Clinical Oncology 8th ed./ Ed. Rubin Ph. – Philadelphia: W.B. SAUNDERS COMPANI, 2001. – P. 99–125

46. Saunders MJ, Dische S, Grosch E.J. et al. Experience with CHART // Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. – 1991. – Vol.21. – P. 871–878.
47. Schuller D.E., Metc B, Stein D.W. et al. Preoperative chemotherapy in advanced resectable head and neck cancer: final report of the Southwest Oncology Group// Laryngoscope. – 1988. – Vol.98. – P. 1205–1211.
48. Schwaibold F, Scanato A, Nunno M. et al. The effect of fraction size on control of early glottic cancer // Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. – 1988. – Vol.14. – P. 451.
49. Skladowski K, Maciejewski B, Golon M. et al. Randomized clinical trial on 7 day continuous accelerated irradiation (CAIR) of head and neck cancer – report on 3 – year tumor control and normal tissue toxicity// Radiother. Oncol. – 2000. – Vol.55. P. 101–110.
50. Stuschke M, Thames H.D. Hyper-fractionated radiotherapy of human tumors: overview of the randomized clinical trials // Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. – 1997 – Vol.37. P. 259–267.
51. The Department of Veterans Affairs Laryngeal Cancer 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.
52. Van den Bogaert W, van der Schueren E, Horiot J. C. et al. Early results of the EORTC randomized clinical trial on multiple fractions per day and misonidazole in advanced head and neck cancer// Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. – 1986. – Vol.19. – P. 587–591.
53. Vikram B, Hilaris B. Transnasal permanent implantation for carcinoma of the nasopharynx // Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. – 1984. – Vol.10. – P. 153–155.
54. Weber R.S., Gidley P, Momson W.H. et al. Treatment selection for carcinoma of the base of the tongue// Amer. J. Surg. – 1990. – Vol.160. – P. 415–419.
55. Wendt C.D., Peters L.J., Delclos L. et al. Primary radiotherapy in the treatment of stage I and II oral tongue cancers: importance of the proportion of therapy delivered with interstitial therapy // Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. – 1990. – Vol.18. – P. 1287–1292.
56. Withers H.R., Peters L.J., Thames H.D., Fletcher G.H. Hyperfractionation // Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. – 1982. – Vol.8. – P. 1807–1809.
57. Wolf G, Hong W.K., Fisher S.G. Neoadjuvant chemotherapy for organ preservation: current status // Proceedings of 4th International Conference on Head and Neck Cancer / Ed. Shah J.P., Johnson J.T. Society of Head and Neck Surgeons. – Arlington, 1996. – P. 89–97.

Поступила в редакцию 19.02.2003 г.