

Центральная клиническая
больница Медицинского
центра Управления делами
Президента РФ, Москва

РАК НОСОГЛОТКИ: ВОПРОСЫ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ

Т.П. Чуприк-Малиновская

При раке носоглотки необходим дифференцированный подход к выбору лечебной тактики. При локализованных формах (T1–2N0M0) лучевая терапия может быть использована в самостоятельном варианте, при этом целесообразно применение дополнительного внутриполостного облучения. При местнораспространенных формах рака носоглотки с массивными конгломератами метастатических узлов на шее (T3–4N1–3) обосновано назначение химиолучевой терапии.

Частота рака носоглотки составляет 0,1–3% среди всех новообразований и до 2% среди злокачественных опухолей головы и шеи. Чаще болеют мужчины (в соотношении 4:1) в возрастных группах 15–25 и 40–60 лет, преимущественно в странах Юго-Восточной Азии. Заболеваемость колеблется от 18 до 40 на 100 000 населения в провинции Гаундонг (Китай), в европейских странах не превышает 4 на 100 000 населения. В России частота рака носоглотки (РН) составляет 0,1–0,2% в общей структуре онкологической заболеваемости, составляя для мужчин 0,55 на 100 000 населения (при европейском стандарте 0,9) и для женщин 0,29 (при европейском стандарте 0,26) [5]. В отличие от большинства злокачественных опухолей головы и шеи, для рака носоглотки не отмечена взаимосвязь с употреблением алкоголя и табакокурением.

Показана этиологическая взаимосвязь заболевания с вирусом Эпштейна – Барр. В крови 90% больных раком носоглотки содержится повышенный титр IgA антител к ВЭБ-ассоциированным антигенам, в то время как у здоровых людей он не превышает 13% [7]. Впервые эта закономерность была установлена для рака носоглотки в зонах, эндемичных по этому заболеванию (Юго-Восточная Азия), но затем была подтверждена и для стран, где заболевание является спорадическим. Частота выявления раннего бессимптомного рака носоглотки у людей с повышенным титром антител к ВЭБ антигену составляет от 1,5 до 5% [40]. Специфичность данной реакции используется для ранней и дифференциальной диагностики рака носоглотки, а также для оценки эффективности лечения и диагностики рецидивов.

Носоглотка представляет собой кубоидальную сферу, где различают задневерхнюю, боковые и переднюю стенки. На задней стенке от уровня мягкого неба до основания черепа располагаются подслизистые скопления лимфоидной ткани в виде уплощенных возвышений – так называемая глоточная миндалина. Боковые стенки включают в себя трубные валики, устья евстахиевых труб, розенмюллеровы ямки, в глубине которых расположены трубные миндалины. Нижней стенкой носоглотки является глоточная поверхность подвижной части мягкого неба. Передняя стенка носоглотки представлена сошником, прехоанальной областью и хоанами. В просвете последних расположены задние концы носовых раковин. У большинства здоровых пациентов сошник представляет собой тонкую пластинку около 2,5 мм толщиной, правильной формы, покрытую гладкой блестящей слизистой оболочкой. Знание особенностей строения носоглотки в норме и при воспалительных процессах важны для дифференциальной диагностики патологических состояний.

Клиническая картина характеризуется типичными симптомами, обусловленными локализацией опухоли в полости носоглотки и периневральным распространением ее в полость черепа. Затруднение носового дыхания происходит при локализации опухоли в своде носоглотки. Нарастающее затруднение носового дыхания сопровождается слизисто-гнойным и гнойным отделяемым из полости носа с примесью крови. При изъязвлении поверхности опухоли отмечаются периодически возникающие кровотечения. При локализации опухоли на боковой стенке впереди устья слуховой трубы развивается симптомокомплекс Троттера: понижение слуха на стороне поражения, невралгия и анестезия веточек третьей ветви тройничного нерва, а также одностороннее ограничение подвижности мягкого неба. При локализации опухоли вблизи устья слуховой трубы на первый план выступают явления снижения слуха, ощущение шума, чувство заложенности носа. Симптомы заболевания обусловлены также соответствующим поражением черепно-мозговых нервов при прорастании опухоли на соседние ткани. Глазные симптомы (диплопия, страбизм, экзофтальм) наблюдаются при поражении глазодвигательного, блокового и отводящего нервов. При вовлечении ветвей тройнично-

го нерва возникает потеря чувствительности, невралгические боли. Прорастание опухоли языкоглоточного, блуждающего и добавочного нервов проявляется симптомами паралича мягкого неба, гортани, глотки с нарушением процессов глотания и жевания. Экзофитная форма роста опухоли с прорастанием в полость носа, верхнечелюстные пазухи, орбиту характеризуется соответствующими симптомами (отсутствие носового дыхания, экзофтальм, мягкотканый компонент в области гайморовых пазух). Несмотря на довольно типичную клиническую картину заболевания, продолжительность этапа поликлинического наблюдения за больными колеблется от 6 до 24 мес. Только 15% больных начинают противоопухолевое лечение в сроки до 3 мес с момента обращения к врачу, а 7% – спустя 2–3 года [8].

Значительная распространенность опухоли (III–IV стадии) к началу лечения выявляется у 85–90% больных. Метастазы в лимфатические узлы шеи определяются у 80% больных, а у 50% из них являются первым признаком заболевания. Двустороннее поражение лимфатических узлов отмечено у 40–50% больных [16]. Размеры первичной опухоли не всегда коррелируют с наличием регионарного метастазирования. Иногда при небольшой по размеру и глубине инвазии первичной опухоли могут наблюдаться множественные метастазы как на стороне поражения, так и перекрестные, двусторонние, которые чаще локализуются в верхней глубокой группе яремных лимфатических узлов. В то же время отмечено, что при поражении более трех стенок носоглотки регионарные метастазы определяются у 59% больных и у 8% из них размеры узлов превышают 6 см [16]. При метастазах больших размеров появляются боли, и развивается симптомокомплекс Горнера, характеризующийся сужением глазной щели, зрачка и западением глазного яблока. Отдаленные метастазы, преимущественно в кости, печень и легкие, наблюдаются у 30–36% больных в ранние сроки заболевания, причем отмечена четкая взаимосвязь с поражением лимфатических узлов. При размерах узлов более 6 см (N3) отдаленные метастазы выявляются в 70% случаев. Частота локализованных форм опухоли, не выходящих за пределы полости носоглотки, не превышает 14–27%. Однако показано, что при многократной биопсии всех стенок носоглотки лишь у 7% больных с исходным диагнозом T1 отмечено истинное поражение одной стенки носоглотки, а у половины из них подтверждено вовлечение всех стенок носоглотки, что свидетельствует об условности принятых критериев стадирования опухолевого роста [32].

Существующие методы эндоскопического и рентгенологического исследования позволяют с высокой степенью точности диагностировать злокачественный процесс в носоглотке. Полноценный осмотр носоглотки осуществляется в основном с помощью фиброэпифарингоскопии с двух противоположных сторон: через полость носа и через ротоглотку (передняя и задняя эпифарингоскопия). В настоящее время накоплен значительный опыт в диагностике различной патологии верхних дыхательных путей, разработана эндоскопическая семиоти-

ка новообразований носоглотки различного генеза, дифференциально-диагностические критерии злокачественных опухолей. В зависимости от характера роста опухоли выделяют **эндофитную, экзофитную и смешанную** формы. **Эндофитная** форма является трудной в дифференциальной диагностике, чаще локализуется на боковых и верхней стенках, изъязвление поверхности может быть от нескольких миллиметров до поражения двух стенок. Данная картина наиболее характерна для недифференцированного рака носоглоточного типа. **Экзофитно** растущие опухоли чаще исходят из свода носоглотки, выполняя всю полость носоглотки, и спускаются к ротоглотке. Опухоль может также обтурировать хоану и распространяться в полость носа. При **смешанной** форме роста опухоли чаще локализуются на своде или задней стенке. Опухоль представлена инфильтратом с изъязвлением с поражением нескольких стенок носоглотки [4].

Исследования, проведенные в РОНЦ РАМН и основанные более чем на 20-летнем опыте, показали, что данные зеркального осмотра и пальцевого исследования носоглотки позволили высказаться о злокачественном процессе в 50% случаев, рентгенографии – в 52%, фиброэпифарингоскопии – в 94,6% наблюдений [4]. Наибольшие сложности составляют опухоли, локализующиеся на боковых стенках и в передних отделах носоглотки, и эндофитные формы роста. Ценность фиброэпифарингоскопии состоит не только в возможности визуального осмотра, но и в проведении прицельной биопсии, получении материала для цитологического и гистологического исследований. Методы рентгеновской компьютерной томографии (РКТ) и магнитно-резонансной томографии (МРТ) позволяют оценить степень распространенности опухоли, проникающей по межмышечной клетчатке вдоль нервных стволов через естественные отверстия на основании черепа и костную деструкцию в области основания черепа. Парафарингеальное пространство является умеренно резистентным барьером и до 56% случаев поражается опухолью. Изучены основные направления роста злокачественных опухолей носоглотки [26]:

- **кпереди** с вовлечением полости носа, клеток решетчатого лабиринта, верхнечелюстных пазух, крылоносовой ямки, крыловидного отростка;
- **кзади** в сторону шейных позвонков, спинного мозга и задней черепной ямки;
- **кверху** с вовлечением основной пазухи и средней черепной ямки;
- **кзади и латерально** с вовлечением рваного отверстия и кавернозного синуса, каротидного канала;
- **заднебоковое** распространение с поражением парафарингеального пространства;
- распространение опухоли через естественные отверстия основания черепа или вследствие деструкции костей.

Только с помощью РКТ исследования у 50–60% больных удается выявить поражение окологлоточной клетчатки, у 30% больных диагностировать не определяемые метастазы в лимфатических узлах шеи, а у 58% – двустороннее поражение при пальпаторно выявляемых одиноч-

ных лимфатических узлах на стороне поражения [31]. Метод МРТ позволяет уточнить степень вовлечения вещества мозга, костных структур, распространение в заглочные лимфатические узлы.

Морфологическое строение опухоли в 70–80% случаев представлено недифференцированными формами рака с выраженной лимфоидной инфильтрацией [7].

Основными классификациями рака носоглотки являются классификация ВОЗ и Micheau.

Согласно классификации ВОЗ выделяют 3 формы рака носоглотки:

1. Ороговевающий плоскоклеточный рак (SCC)
2. Неороговевающий плоскоклеточный рак (NKC)
3. Недифференцированный рак носоглоточного типа (UCNK)

Классификация Micheau основана на тех же морфологических признаках, но более детализирована. В соответствии с данной классификацией различают:

1. Недифференцированный рак носоглоточного типа (UCNK):

- 1.1. солидный тип (Regaud);
 - 1.2. изолированный клеточный тип (Schminke);
 - 1.3. веретенноклеточный тип;
2. Плоскоклеточный рак:
- 2.1. хорошо дифференцированный;
 - 2.2. умеренно дифференцированный;
 - 2.3. плохо дифференцированный.

Морфологическая характеристика рака носоглотки важна для определения прогноза и тактики заболевания. Принято считать, что недифференцированный рак носоглоточного типа, встречающийся у 80% больных, более чем другие формы ассоциирован с вирусом Эпштейна–Барр. Для данной формы рака носоглотки характерен двойной пик заболеваемости (приблизительно в возрасте 20 и 40 лет), раннее и обширное лимфогенное метастазирование и более благоприятный прогноз. Умеренно- и высокодифференцированный рак носоглотки встречается приблизительно у 10% больных и отличается по своему клиническому течению.

Диагностика рака носоглотки основывается на данных эндоскопического, рентгенологического и патоморфологического исследований, включая биопсию метастатических узлов шеи. Для оценки распространенности процесса обязательны ультразвуковые, радиоизотопные, иммунологические методы. Стадирование рака носоглотки основывается на рекомендациях Американского комитета по изучению рака (AJCC) и включает в себя следующие параметры:

Первичная опухоль – Т

- TX – опухоль не может быть определена;
 T0 – нет доказательств первичной опухоли;
 Tis – рак in situ;
 T1 – опухоль расположена в полости носоглотки;
 T2 – опухоль распространяется на мягкие ткани ротоглотки и/или в полость носа;
 T2a – без признаков парафарингеального распространения;

T2b – с признаками парафарингеального распространения;

T3 – опухоль инвазирует костные структуры и/или околоносовые синусы;

T4 – опухоль с внутричерепным распространением и/или вовлечение черепно-мозговых нервов, подвисочной ямки, гортаноглотки или орбит.

Регионарные лимфатические узлы – N

- NX – лимфатические узлы не определяются;
 N0 – нет метастазов в регионарных лимфатических узлах;
 N1 – наличие односторонних метастазов в лимфатические узлы до 6 см в диаметре, исключая надключичную область;
 N2 – двусторонние метастазы в лимфатических узлах диаметром 6 см или менее, исключая надключичную область;
 N3 – метастазы в лимфатические узлы;
 N3a – более 6 см в диаметре;
 N3b – распространение на надключичную область.

Отдаленные метастазы – M

- Mx – нет данных за метастазы;
 M0 – метастазы не обнаружены;
 M1 – отдаленные метастазы в других органах.

Группировка по стадиям определяется следующим образом:

- Стадия 0 – TisN0M0
 Стадия I – T1N0M0
 Стадия IIa – T2aN0M0
 Стадия IIb – T1N1M0, T2N1M0, T2aN1M0, T2bN0M0, T2bN1M0
 Стадия III – T1N2M0, T2aN2M0, T2bN2M0, T3N0M0, T3N1M0, T3N2M0
 Стадия IVa – T4N0M0, T4N1M0, T4N2M0
 Стадия IVb – T0–4N3M0
 Стадия IVc – T0–4N0–3M1

Исходя из особенностей локализации, распространенности и морфологического строения опухолей носоглотки, лучевая терапия является основным методом лечения. Общепринятым является подведение высоких доз излучения на первичную опухоль и метастатически измененные лимфатические узлы. При отсутствии метастазов целесообразно профилактическое облучение регионарных лимфатических узлов шеи с обеих сторон. Только лучевая терапия рекомендована при опухолях I стадии. Начиная со II стадии целесообразно проведение химиолучевой терапии. При наличии остаточных радиорезистентных метастатических узлов на шее или рецидиве узлов возможно применение хирургического лечения.

Лучевая терапия

Используется дистанционная лучевая терапия с включением в объем мишени первичной опухоли, основания черепа, парафарингеального пространства, а также заглочных, шейно-надключичных лимфатических узлов с обеих сторон. Сложность топографоанатомического строения облучаемых тканей, их значительный объем, не-

обходимость защиты жизненно важных органов и тканей ставят перед радиологами сложную задачу выбора адекватных программ лучевого воздействия. Как правило, лечение начинается с применения латеральных щечно-височных фигурных полей с одновременным воздействием на зоны регионарного лимфооттока. Показана обоснованность поэтапного уменьшения объема облучения после достижения суммарной очаговой дозы 40–50 Гр с последующим локальным облучением остаточной опухоли и метастатических узлов до суммарных доз 65–70 Гр. В случае распространения опухоли в полость носа, клетки решетчатого лабиринта для улучшения конфигурации дозного распределения используются дополнительные фигурные поля с заушных, скуловых направлений или дополнительный «буст» на парафарингеальное пространство [1, 7, 16, 19].

Большое значение имеет величина подводимой дозы излучения. Показано, что при увеличении СОД с 40–49 Гр до 60–69 Гр результаты улучшаются с 48% до 56% [36]. При морфологическом исследовании тканей носоглотки после подведения суммарных доз 70 Гр было обнаружено наличие опухолевых клеток у 40% больных, что обосновывает необходимость целенаправленного дополнительного облучения. Широкое внедрение методик внутриволостного облучения радиоактивными источниками путем последовательного ручного или автоматического их введения в полость носоглотки позволили подвести к опухоли очаговые дозы 90 Гр и даже 120 Гр, что привело к уменьшению частоты рецидивов с 36% до 6% [2, 7, 16, 39]. Показано, что внутриволостное облучение, проводимое в режиме трех еженедельных сеансов разовой очаговой дозой 6–8 Гр, не приводит к увеличению частоты поздних лучевых осложнений при этом 5-летнее излечение достигается у 60% больных [2, 34].

С целью повышения эффективности лучевой терапии обосновано применение режимов гиперфракционированного облучения. Многочисленные данные отечественных и зарубежных исследователей показали, что увеличение разовой очаговой дозы до 2,4–3 Гр при условии подведения последней за 2–3 фракции в сутки с интервалом между фракциями не менее 4 ч сопровождается повышением эффективности лечения рака носоглотки на 20–30% [1, 3, 14, 36]. Эти же данные подтверждаются исследованием, выполненным S.L. Wolden и соавт., которые провели сравнительный анализ результатов облучения в обычном режиме фракционирования дозы (1,8 Гр/5раз в неделю/70 Гр) и динамического фракционирования, когда в течение 5-й и 6-й недель проводится облучение с использованием ускоренного фракционирования разовой дозой 1,6 Гр 2 раза в день в сочетании с химиотерапией цисплатином. Отмечено статистически значимое увеличение частоты полной резорбции опухоли, безрецидивной и общей выживаемости [37].

Не меньшее значение уделяется качеству проведения лучевой терапии. Применение особых приспособлений (подголовники, маски из термопластичных пластмасс), фиксирующих определенное положение больного в процес-

се облучения, индивидуальное дозиметрическое планирование на основе рентгеновской компьютерной томографии и формирование динамически изменяющихся фигурных полей облучения с помощью мультилифтного коллиматора способствуют повышению эффективности лучевой терапии. В сравнении со стандартной программой лучевой терапии применение методики конформного облучения на основе трехплоскостного планирования позволяет создать оптимальное соотношение между дозой излучения, подводимой к опухоли и в окружающих тканях. В исследовании М.А. Hunt и соавт. приводятся данные об увеличении дозы, подводимой к опухоли с 67,9 Гр до 74,6 Гр, в то время как доза на спинной мозг и верхнечелюстной сустав уменьшается на 10–15% при использовании индивидуальной программы облучения [23].

Лучевая терапия обеспечивает местное излечение у 90% больных раком носоглотки, при этом выживаемость в сроки 5, 10 и 20 лет составляет соответственно 53%, 45% и 39% [3, 7, 19]. Однако следует отметить, что у трети больных возникают метастазы в отдаленные органы в среднем через 8 мес после окончания лечения. Исходная распространенность, недифференцированный характер опухолей носоглотки, высокая склонность их к гематогенному метастазированию обуславливают целесообразность назначения неоадьювантной химиотерапии и облучения [1, 3, 6, 9, 15, 22, 35].

Неоадьювантная химиотерапия

1. Цисплатин + 5-фторурацил. Наибольшее распространение при опухолях головы и шеи получил режим пролонгированного инфузионного введения цисплатина и 5-фторурацила в течение 4 дней [6, 9, 10, 11, 18, 20, 27, 38]. Полная резорбция опухоли после нескольких курсов химиотерапии отмечена у 52%, после химио- и лучевой терапии – у 82% больных. Использование аналогичных схем химиотерапии в течение 1, 6-й недель облучения и в последующие 2 мес после его окончания показали высокую эффективность как для местнораспространенных форм, так и для локализованного рака носоглотки. S.H. Cheng и соавт. [11] приводят данные о 3-летней выживаемости для больных III и IV стадиями соответственно 87,7% и 51,9%. Сравнительный анализ 3-летней безрецидивной выживаемости для больных с I стадией при проведении только лучевой терапии или в сочетании с химиотерапией по вышеописанной схеме также свидетельствует о высоких и сопоставимых результатах (91,7% и 96,6%) [10].

Для усиления действия 5-фторурацила используется его сочетание с лейковорином [29]. R. Giglio и соавт. [20] сообщают о результатах рандомизированного исследования по изучению эффективности химиолучевой терапии при использовании цисплатина (20 мг/м²), 5-фторурацила (300 мг/м²) и фолиевой кислоты (20 мг/м²) с 1-го по 4-й дни в 1, 4, 7-ю и 10-ю недели в сочетании с облучением. При этом был использован динамический режим фракционирования (2 Гр 5 раз в неделю во 2-ю и 3-ю недели и по 1,5 Гр 2 раза в день в течение 5–6-й и 8–9-й недель лечения до суммарной дозы 80 Гр). Во второй

группе проводилось гиперфракционированное облучение по 1,2 Гр 2 раза в день с 6-часовым интервалом до СОД 79,2 Гр. Результаты свидетельствуют об улучшении местного излечения и увеличении интервала до прогрессирования в группе химиолучевой терапии, однако, отдаленные результаты статистически не различались. Токсичность также была выше при комбинированном лечении. E.C. Fonseca и соавт. [18] приводят данные о 55% выживаемости в сроки более 10 лет при использовании аналогичного режима у больных раком носоглотки IV стадии.

2. Цисплатин + эпирубицин. Рандомизированные исследования по оценке эффективности 2–3 курсов химиотерапии цисплатином 60 мг/м² и эпирубицином 110 мг/м² в сочетании с облучением и применения только лучевой терапии проведены у 334 больных раком носоглотки [12]. Результаты лечения не выявили статистически значимых различий в анализируемых группах по критериям общей и безрецидивной выживаемости. Однако в группе больных, у которых был достигнут полный эффект лечения, комбинированная терапия достоверно улучшила результаты безрецидивной выживаемости (58% против 46%), при этом общая выживаемость оказалась одинаковой в обеих группах (80% и 72%). Особую роль приобретает лекарственная терапия у пациентов с размерами метастатических узлов более 6 см, что соответствует символу N3: различия в группах химиолучевой и лучевой терапии по критериям безрецидивной выживаемости составили 63% и 28% ($p=0,057$) и общей выживаемости – 73% и 37% соответственно.

3. Блеомицин + цисплатин + эпирубицин. Данная схема химиолучевой терапии была изучена в двух группах больных недифференцированным раком носоглотки (тип 2–3 по классификации ВОЗ) с метастазами в лимфатические узлы шеи соответственно N2–3 [21]. Химиотерапия проводилась в следующем режиме: блеомицин 15 мг однократно в 1-й день + постоянная инфузия в течение 5 дней в дозе 12 мг/м², эпирубицин 70 мг/м² – в 1-й день, цисплатин 100 мг/м² – в 1-й день. Число курсов 3 с последующим присоединением лучевой терапии в режиме обычного фракционирования (РОД 2 Гр, СОД 70 Гр в течение 7 нед). Аналогичный курс лучевой терапии был использован во второй группе больных. Сроки наблюдения за больными составили в среднем 74 мес. Результаты исследования показали, что химиолучевая терапия достоверно улучшает безрецидивную выживаемость (41% против 30%, $p=0,02$), различий в общей выживаемости при этом не отмечено. Авторы, проводившие анализ результатов лечения по данной схеме в Медицинском институте в Бильбао (Испания), отмечают увеличение токсичности при химиолучевой терапии, особенно гематологической и легочной [24].

По нашим данным [8], применение неадьювантной химиотерапии и облучения сопровождалось полной резорбцией опухоли у 85% больных, при этом наиболее эффективными оказались схемы химиотерапии с применением производных платины, адриабластина, блеомицина: 5- и 10-летняя выживаемость соответственно составили 63% и 59%.

Адьювантная химиотерапия

Адьювантная химиотерапия у больных с полной резорбцией опухоли после облучения использовалась в ряде исследований [1, 3, 22, 35], однако полученные результаты не однозначны. Рандомизированное исследование с участием двух групп больных (229 больных раком носоглотки), выполненное A. Rossi и соавт. [30], не выявило существенных преимуществ назначения 6 ежемесячных курсов химиотерапии препаратами винкристин, циклофосфан, адриамицин после лучевой терапии по сравнению с группой лучевой терапии. Частота отдаленных метастазов составила 50%. H. Tsujii и соавт. [35] приводят данные об улучшении отдаленных результатов после применения адьювантно 4–6 курсов химиотерапии (цисплатин, циклофосфан, метотрексат, фторафур), при этом 5-летняя выживаемость составила 70% против 40% при лучевой терапии. Б.М. Алиев и соавт. [1, 3] показали преимущества назначения лекарственной терапии до и после облучения, 5-летняя выживаемость при этом составила 62%. Анализ результатов лечения 353 больных, получавших различные схемы лучевой и химиотерапии, проведенной в нашей работе [8], показал отсутствие существенных различий в группах больных с лучевой (172) и химиолучевой (181) терапией по критериям частоты полной резорбции опухоли (84% и 82%), рецидивов (22% и 26%), метастазов во внутренние органы (24% и 23%) и отдаленным результатам: 5-летняя выживаемость 55% и 63% и 10-летняя – 51% и 49%. Вместе с тем, показано, что наиболее эффективно использование химиотерапии до и после окончания облучения: 10-летняя выживаемость составила 57%. В случае применения химиотерапии производными платины, антрациклинами и блеомицином и гиперфракционированного облучения были достигнуты наилучшие результаты: выживаемость больных в сроки 5 и 10 лет составила 63% и 60% соответственно. При назначении адьювантной химиотерапии (циклофосфан 2 г на курс в течение 6 мес) у больных с полной резорбцией опухоли отмечено уменьшение частоты отдаленных метастазов (до 20%). В наибольшей степени эти различия характерны для группы больных с недифференцированными формами рака носоглотки и обширными конгломератами метастатических узлов (14% против 28%). У больных с местнораспространенными формами плоскоклеточного рака (T1–4N2–3M0) химиолучевая терапия также улучшила отдаленные результаты: 10-летняя выживаемость составила 39% в сравнении с 20% при использовании только облучения.

Одно из последних международных исследований (0099) включает в себя рациональное сочетание облучения и химиотерапии с применением цисплатина 100 мг/м² в 1, 22, 43-й дни лучевой терапии и затем адьювантно в 71, 99-й и 127-й дни. После завершения облучения назначается также инфузионная терапия 5-фторурацилом в дозе 1 г/м² в течение 71–74, 99–102 и 127–130 дней лечения. Полученные предварительные результаты (3-летняя выживаемость 93%, безрецидивная – 65%) позволяют надеяться на выработку стандарта в лечении мест-

нораспространенного рака носоглотки [13]. Новые режимы включают в себя сочетание паклитаксела 175 мг/м² и карбоплатина при метастатическом раке носоглотки, при этом эффект отмечен у 75% больных [25, 33].

Наряду с изучением отдаленных результатов лечения большое значение приобретает анализ осложнений и качества жизни больных. Большинство авторов отмечают увеличение числа осложнений и, прежде всего, гематологической токсичности при сочетании облучения и химиотерапии [24, 28, 33]. L.J. Peters и соавт. [28] приводят данные о существенном возрастании ранних лучевых реакций (50% против 13%) и поздних осложнений в виде фиброза, индурации тканей (45% против 7%) в группе больных с предварительной химиотерапией. По нашим данным, существенных различий в частоте поздних осложнений в группах лучевой и комбинированной терапии не отмечено [3].

Резюмируя данные литературы и собственные наблюдения, следует признать необходимым дифференцированный подход к выбору лечебной тактики при раке носоглотки. При локализованных формах (T1–2N0M0) лучевая

терапия может быть использована в самостоятельном варианте, при этом целесообразно применение дополнительного внутрисполостного облучения. При местнораспространенных формах рака носоглотки с массивными конгломератами метастатических узлов на шее (T3–4N1–3) обосновано назначение химиолучевой терапии. При этом отмечено статистически значимое увеличение безрецидивной выживаемости. У больных с полной резорбцией опухоли назначение адъювантной химиотерапии приводит к уменьшению числа отдаленных метастазов. Отсутствие существенных различий в общей выживаемости в группах лучевой и химиолучевой терапии свидетельствует о необходимости совершенствования методик лучевого воздействия (применение оптимизированных программ облучения, режима фракционирования, модификаторов) и использования адекватных схем химиотерапии. В настоящее время наиболее эффективными схемами химиотерапии являются сочетание препаратов платины с 5-фторурацилом или их комбинаций с антрациклинами и блеомицином. Продолжается изучение новых схем лекарственной терапии с применением таксанов.

Литература

1. Алиев Б.М., Гарин А.М., Кошалиев Э.Ш. Сравнительная оценка эффективности лучевого и химиолучевого лечения местнораспространенного рака носоглотки III–IV стадиями заболевания // Мед. радиол. – 1987. – N 7. – С. 25–30.
2. Алиев Б.М., Чуприк-Малиновская Т.П., Нечушкин М.И., Марыина Л.А. К методике дополнительного облучения больных раком носоглотки (60 Гр+30 Гр) // Вестн. ОНЦ РАМН. – 1995. – N 2. – С. 18–21.
3. Алиев Б.М., Гарин А.М., Чуприк-Малиновская Т.П. Рак носоглотки: опыт лучевого и химиолучевого лечения // Вестн. ОНЦ РАМН. – 1995. – N 1. – С. 26–32.
4. Белоусова Н.В., Поддубный Б.К., Унгуадзе Г.В., Кондратьева Т.Т. и др. Современная диагностика рака носоглотки // Соврем. онкол. – 2000. – Т. 2, N 3. – С. 3–11.
5. Двойрин В.В., Аксель Е.М., Трапезников Н.Н. Заболеваемость и смертность от злокачественных новообразований населения России и некоторых стран СНГ в 1993 году – М.: ОНЦ РАМН, 1995. – 231 с.
6. Матякин Е.Г., Алферов В.С. Химиотерапия опухолей головы и шеи // Мат. 2-й Рос. онкол. конф. «Современные тенденции развития лекарственной терапии опухолей» 8–10 декабря 1998 г. – М., 1998.
7. Павлов А.С., Стиоп Л.Д. Злокачественные опухоли носоглотки и их лучевое лечение. – М.: Медицина, 1985. – 240 с.
8. Чуприк-Малиновская Т.П., Алиев Б.М. Рак носоглотки: состояние диагностики и отдаленные результаты лечения // Клин. Вестн. МЦ при Правительстве РФ. – 1993. – N 1. – С. 14–15.
9. Chan A.T., Teo P.M., Leung T.W., Johnson P.J. The role of chemotherapy in the management of nasopharyngeal carcinoma // Cancer. – 1998. – Vol. 82(6). – P. 1003–1012.
10. Cheng S.H., Tsai S.Y., Yen K.L. et al. Concomitant radiotherapy and chemotherapy for early-stage nasopharyngeal carcinoma // J. Clin. Oncol. – 2000. – Vol. 18(10). – P. 2040–204.
11. Cheng S.H., Jian J.J., Tsai S.Y. et al. Long-term survival of nasopharyngeal carcinoma following concomitant radiotherapy and chemotherapy // Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. – 2000. – Vol. 48(5). – P. 1277–1279.
12. Chua D.T., Sham J.S., Choy D. et al. Preliminary report of the Asian-Oceanian Clinical Oncology Association randomized trial comparing cisplatin and epirubicin followed by radiotherapy versus radiotherapy alone in the treatment of patients with locoregionally advanced nasopharyngeal carcinoma. Asian-Oceanian Clinical Oncology Association Nasopharynx Cancer Study Group [see comments] // Cancer. – 1998. – Vol. 83(11). – P. 2270–2283.
13. Cooper J.S., Lee H., Torrey M., Hochster H. Improved outcome secondary to concurrent chemoradiotherapy for advanced carcinoma of the nasopharynx: preliminary corroboration of the intergroup experience / Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. – 2000. – Vol. 47(4). – P. 861–866.
14. Cox J.D., Pajak T.F., Marcial V.A. Dose-response for local control with hyperfractionated radiation therapy in advanced carcinomas of the upper aerodigestive tracts: preliminary report of radiation therapy oncology group protocol 83–13 // Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. – 1990. – Vol. 18, N 3. – P. 515–521.
15. Cox J.D. Chemoradiation for malignant epithelial tumors // Cancer Radiother. – 1998. – Vol. 2(1). – P. 7–11.
16. En Pei L., Pei-Gun L. Radiation therapy of nasopharyngeal carcinoma: prognostic factors based on a 10-year follow-up of 1302 patients // Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. – 1989. – Vol. 16, N 2. – P. 301–305.

17. Flores A.S., Dickson R.L., Riding K., Coy P. Cancer of the nasopharynx in British Columbia // Amer. J. Clin. Oncol. – 1986. – Vol. 9, N 4. – P. 281–291.
18. Fonseca E.C., Cruz J.J., Rodriguez C.A. et al. Neoadjuvant chemotherapy with continuous infusion of cisplatin and 5-fluorouracil, with or without leucovorin, for locally advanced nasopharyngeal carcinoma. // J. Infus. Chemother. – 1996. – Vol. 6(4). – P. 217–220.
19. Geara F.B., Sanguineti F., Tucker S.L. et al. Carcinoma of the nasopharynx treated by radiotherapy alone: determinants of distant metastasis and survival // Radiother. Oncol. – 1997. – Vol. 43(1). – P. 53–61.
20. Giglio R., Mickiewicz E., Pradier R. et al. Alternating chemotherapy (CT) + hyperfractionated radiotherapy (rt) vs rt (RN) vs RT alone in inoperable Stage III and IV squamous cell carcinoma of the head and neck (IONH) a randomized trial (Meeting abstract) // Proc. Ann. Meet. Amer. Soc. Clin. Oncol. – 1996. – Vol. 15. – A896.
21. Gueddari B.E. FINAL RESULTS OF THE VUMCA I RANDOMIZED TRIAL COMPARING NEO-ADJUVANT CHEMOTHERAPY (CT) (BEC) PLUS RADIOTHERAPY (RT) TO RT ALONE IN UNDIFFERENTIATED NASOPHARYNGEAL CARCINOMA (UCNT) (Meeting abstract). // Proc. Annu Meet. Amer. Soc. Clin. Oncol. – 1998. – Vol. 17. A1482.
22. Harrison L.B., Ptister D.G., Bose G.J. Chemotherapy as part of the initial treatment for nasopharyngeal cancer // Oncology Huntingt. – 1991. – Vol. 5, N 2. – P. 67–70.
23. Hunt M.A., Zelefsky M.J., Wolden S. et al. Treatment planning and delivery of intensity-modulated radiation therapy for primary nasopharynx cancer. // Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. – 2001. – Vol. 49(3). – P. 623–632.
24. Lopez-Vivanco G., Barcelo R., Munoz A. et al. Combined Chemotherapy (ChT) and Radiotherapy (RT) in the Treatment of Locally Advanced Undifferentiated Nasopharyngeal Carcinoma (LA-UNPC). (Meeting abstract). // Proc. Annu Meet. Amer. Soc. Clin. Oncol. – 1999. – Vol. 18. A1576.
25. Mickiewicz E., Temperley G., Giglio R. et al. Alvarez A TAXOL[trade] (PACLITAXEL) 1-HOUR INFUSION IN RECURRENT HEAD & NECK CANCER PATIENTS (RHN) (Meeting abstract) // Proc. Annu Meet. Amer. Soc. Clin. Oncol. – 1998. – Vol. 17. A1571.
26. Miura T., Hirabuki N., Nishiyama K. et al. Computed tomography findings of nasopharyngeal carcinoma with skull base and intracranial involvement // Cancer. – 1990. – Vol. 64, N 1. – P. 29–37.
27. Ong Y.K., Tan E.H., Wee J. et al. Concurrent chemoradiotherapy in patients with locally advanced nasopharyngeal carcinoma of the undifferentiated type // Ann Acad. Med. Singapore. – 1999. – Vol. 28(4). – P. 525–528.
28. Peters L.J., Harrison M.L., Dimetri I.W. et al. Acute and late toxicity associated with sequential bleomycin containing chemotherapy regimens and radiation therapy in the treatment of carcinoma of the nasopharynx // Int. J. Rad. Onc. Biol. Phys. – 1988. – Vol. 14, N 4. – P. 623–633.
29. Rodriguez C.A., Alonso O., Fonseca E. et al. NEOADJUVANT 4-DAYS CONTINUOUS INFUSION OF CISPLATIN (P) AND 5-FU (F), WITH AND WITHOUT LEUCOVORIN, IN LOCALLY ADVANCED CARCINOMA OF THE NASOPHARYNX (LANPC). FAVOURABLE LONG TERM RESULTS (Meeting abstract) // Proc. Annu Meet. Amer. Soc. Clin. Oncol. – 1998. – Vol. 17. – A.1579.
30. Rossi A., Molinari R. et al. Adjuvant chemotherapy with vincristin, cyclophosphamide and doxorubicin after radiotherapy in local regional nasopharyngeal cancer; results of a 4-year multicenter randomized study // J. Clin. Oncol. – 1988. – Vol. 6, N 9. – P. 1401–1410.
31. Sham J.S., Cheung Y.K., Choy D. et al. Computed tomography evaluation of neck node metastases from nasopharyngeal carcinoma. // Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. – 1993. – Vol. 26, N 5. – P. 787–792.
32. Sham J.S., Wei W.I., Zong Y.S. et al. Detection of subclinical nasopharyngeal carcinoma by fiberoptic endoscopy and multiply biopsy // Lancet. – 1990. – Vol. 335, N 8686. – P. 371–374.
33. Tan E.H., Kboo K.S., Wee J. et al. Phase II trial of a paclitaxel and carboplatin combination in Asian patients with metastatic nasopharyngeal carcinoma // Ann. Oncol. – 1999. – Vol. 10(2). – P. 235–237.
34. Teo P.M.L., Leung S.F., Fowler J. et al. Improved local control for early T-stage nasopharyngeal carcinoma – a tale of two hospitals // Radiother. Oncol. – 2000. – Vol. 57, N 2. – P. 155–166.
35. Tsujii H., Kamada T., Tsujii H. et al. Improved results in the treatment of nasopharyngeal carcinoma using combined radiotherapy and chemotherapy // Cancer. – 1989. – Vol. 63, N 9. – P. 1668–1672.
36. Wang C.C., Cai W.M., Hu Y.H., Gu X.Z. Long-term survival of 1035 cases of nasopharyngeal carcinoma // Cancer. – 1988. – Vol. 61, N 11. – P. 2337–2341.
37. Wolden S.L., Zelefsky M.J., Kraus D.H. et al. Accelerated concomitant boost radiotherapy and chemotherapy for advanced nasopharyngeal carcinoma // J. Clin. Oncol. – 2001. – Vol. 19(4). – P. 1105–1110.
38. Zidan J., Kuten A., Robinson E. Intensive short course chemotherapy followed by radiotherapy of locally advanced nasopharyngeal carcinoma // Cancer. – 1996. – Vol. 77(10). – P. 1973–1997.
39. Zhang Y.W., Lui T.F., Fi G.X. Intracavitary radiation treatment of the nasopharyngeal carcinoma by the high dose rate afterloading technique // Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. – 1989. – Vol. 16, N 2. – P. 314–318.
40. Zong Y.S., Sham J.S., Ng M.N. et al. Immunoglobulin A against viral capsid and indirect mirror examination of the nasopharynx in the detection of a symptomatic nasopharyngeal carcinoma // Cancer. – 1992. – Vol. 69, N 1. – P. 3–7.

Поступила в редакцию 23.02.2003 г.