



# ПЕРЕЧЕНЬ СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

БРВ (RFS) – безрецидивная выживаемость

БСВ (EFS) – бессобытийная выживаемость

БЭД (BED) – биологически эффективная доза

ВПЧ – вирус папилломы человека

ИМЛТ – интенсивно-модулированная лучевая терапия

ИХТ – индукционная химиотерапия

КРФ – классический режим фракционирования

КТ – компьютерная томография

ЛТ – лучевая терапия

МРТ – магнитно-резонансная томография

НРФ – нетрадиционный режим фракционирования

ОВ (OS) – общая выживаемость

ОГШ – органы головы и шеи

ПБ – прогрессирование болезни

ПО – полный ответ

ПЭТ – позитронно-эмиссионная томография

РОД – разовая очаговая доза

РСВ (CSS) – раково-специфическая выживаемость

СБ – стабилизация болезни

СОД – суммарная очаговая доза

УЗИ – ультразвуковое исследование

ХЛТ – химиолучевая терапия

ХТ – химиотерапия

ЧО – частичный ответ

AAPM – American Association of Physicists in Medicine (Американская ассоциация медицинских физиков)

ASTRO – American Society for Radiation Oncology (Американское общество радиационной онкологии)

CHART – continuous hyperfractionated accelerated radiotherapy (непрерывная гиперфракционная ускоренная лучевая терапия)

CTC – common toxicity criteria (общие критерии токсичности)

CTCAE – common terminology criteria for adverse events (общие терминологические критерии для нежелательных явлений)

CTV – clinical target volume (клинический объем опухоли)

DANANCA – The Danish Head and Neck Cancer Group (Датская группа по раку головы и шеи)

EHNS – European Head and Neck Society (Европейское общество исследователей головы и шеи)

EMA – European Medicines Agency (Европейское агентство по лекарственным средствам)

EORTC – European Organization for Research and Treatment of Cancer (Европейская организация по исследованию и лечению рака)

ESMO – European Society for Medical Oncology (Европейское общество медицинской онкологии)

ESTRO – The European Society for Radiotherapy and Oncology (Европейское общество лучевой терапии и онкологии)

FDA – Food and Drug Administration (Управление по контролю за качеством пищевых продуктов и медикаментов, США)

GATS – Global Adult Tobacco Survey (Глобальное исследование употребления табака среди взрослых)

GORTEC – Groupe d’Oncologie Radiothérapie Tête Et Cou (Группа онкологии лучевой терапии головы и шеи)

GTV – gross tumor volume (макроскопический объем опухоли)

HR – hazard ratio (отношение рисков)

IARC – International Agency for Research on Cancer (Международное агентство по изучению рака)

ICRU – International Commission on Radiation Units and Measurements (Международный комитет по радиационным единицам и измерениям)

IM – internal margin (внутренний край)

IV – irradiated volume (облучаемый объем)

IL – interleukin (интерлейкин)

LENT – Late Effects Normal Tissue система (система оценки поздних эффектов нормальных тканей)

MACH-NC – meta-analysis of chemotherapy in head and neck cancer (метаанализ химиотерапии рака головы и шеи)

MARCH – the meta-analysis of radiotherapy in squamous cell carcinomas of head and neck (метаанализ лучевой терапии плоскоклеточного рака головы и шеи)

MASCC/ISOO – Multinational Association of Supportive Care in Cancer / International Society of Oral Oncology (Многонациональная ассоциация по поддерживающей терапии при раке / Международное общество оральной онкологии)

NCIC – National Cancer Institute of Canada (Национальный институт рака Канады)

NCCN – National Comprehensive Cancer Network (Национальная комплексная сеть по борьбе с раком)

NF- $\kappa$ B – ядерный фактор транскрипции

OAR – organ at risk (критический орган, или орган риска)

$p$  – уровень статистической значимости, вероятность ошибки

PRV – planning organ at risk volume (планируемый объем критического органа)

PTV – planning target volume (планируемый объем опухоли)

RECIST – response evaluation criteria in solid tumors (критерии оценки ответа солидных опухолей)

ROS – активные формы кислорода

RPC – The Radiological Physics Center (Центр радиологической физики, США)

RTOG – Radiation Therapy Oncology Group (Радиотерапевтическая онкологическая группа, США)

SD – standard deviation (стандартное отклонение)

SE – standard error (стандартная ошибка среднего)

SEER – Surveillance, Epidemiology, and End Results (контроль, эпидемиология и конечные результаты) – программа Национального института рака (National cancer institute) в США

SM – set-up margin (установочный край)

SOMA – symptoms, objective findings and management features (симптомы, объективные данные и особенности лечения)

SUV – standard unit value (стандартизированный уровень накопления радиофармпрепарата)

TV – treated volume (лечебный объем)

TNF- $\alpha$  – фактор некроза опухоли

$\alpha/\beta$  – коэффициент, используемый в линейно-квадратичной модели; доза, при которой наступает гибель клетки с линейным ( $\alpha$ ) и квадратичным ( $\beta$ ) компонентом

# ПРЕДИСЛОВИЕ

Злокачественные новообразования полости рта и глотки занимают особое место среди онкологических заболеваний и представляют собой одну из важных проблем здравоохранения в большинстве стран мира. Их объединяет близкое анатомическое расположение, общие факторы риска, схожая клиническая картина, трудности в установлении точного диагноза, принципы лечения и прогноз. Опухоли имеют чрезвычайно агрессивные биологические свойства и развиваются вблизи жизненно важных структур, что определяет характер клинического течения заболевания, особенности лимфогенного распространения и плохой прогноз у пациентов с местнораспространенным процессом. В последние годы отмечается рост заболеваемости плоскоклеточным раком орофарингеальной зоны [1]. Для опухолей этой локализации характерно выявление III–IV стадий в 65–80% случаев, неудовлетворительные результаты лечения пациентов традиционными методами, низкие показатели выживаемости и высокие показатели смертности от этой патологии [2].

Данные обстоятельства требуют мультидисциплинарного подхода и разработок новых более эффективных методов лечения [3–10]. Этим объясняется особый интерес к изучению данной проблемы в последние десятилетия, в течение которых произошли серьезные изменения в лечении плоскоклеточного рака органов головы и шеи, были разработаны лучшие стратегии использования химиотерапии с облучением. Доказано, что одновременное применение лучевой терапии и химиотерапии улучшает локорегионарный контроль опухоли и выживаемость пациентов [11–20]. Уже установленным фактом повышения эффективности лечения является возможность облучения всех опухолевых очагов полной канцерцидной дозой и обработка зон регионарного метастазирования. В то же время близость критических органов с более низкой толерантной дозой является ограничительным моментом, требующим высокоточного подведения дозы к объемам мишеней с минимальной лучевой нагрузкой на окружающие ткани. Применение нетрадиционных режимов фракционирования дозы при лучевой терапии снижает негативное влияние облучения на нормальные ткани и

органы и увеличивает радиопоражаемость опухоли [21–25]. Разрабатываются и постоянно обновляются международные рекомендации по профилактике и лечению ранних лучевых реакций нормальных тканей [26–28].

Для планирования лучевой терапии очень важно знать точное распространение первичной опухоли и наличие метастазов в регионарных лимфатических узлах. В связи с этим возрастает роль диагностических исследований. В последние годы в мировой практике уже становится стандартом наряду с компьютерной томографией и (или) магнитно-резонансной томографией применение позитронно-эмиссионной томографии для определения стадии заболевания и планирования радиотерапии. Важными остаются эндоскопические методы с визуальной оценкой опухолевого распространения во время осмотра ЛОР-онкологом и пальпацией области первичной опухоли и шейных лимфатических узлов. Обязательным является морфологическое исследование, которое позволяет не только доказать наличие злокачественного новообразования, но и определить выбор лечебной тактики в каждом конкретном клиническом случае.

В монографии представлен обобщенный материал по данной проблеме с изложением результатов собственных исследований, включающих более 500 наблюдений плоскоклеточного рака органов головы и шеи в рамках двух тем рандомизированных клинических испытаний, проведенных в РНПЦ онкологии и медицинской радиологии имени Н.Н. Александрова и в Гомельском областном клиническом онкологическом диспансере. Представлены общие данные по эпидемиологии и этиологии злокачественных новообразований органов головы и шеи. Освещены вопросы клинического течения рака полости рта, рото- и гортаноглотки, особенности лимфогенного распространения. Отражены общепринятые стандартные методы диагностики и последние достижения в этой области, влияющие как на более точное определение распространенности опухоли, так и на более детальное установление ее молекулярно-биологических свойств. Изложена TNM-классификация злокачественных опухолей (8-е издание, 2017), в которой особые изменения коснулись злокачественных опухолей ротоглотки. Подробно описаны этапы планирования лучевой терапии с учетом последних рекомендаций Международного комитета по радиационным единицам и измерениям.

Особое внимание в монографии уделено обоснованию режимов фракционирования дозы излучения при облучении новообразований органов головы и шеи с учетом радиобиологических отличий

плоскоклеточного рака и нормальных тканей этой области. Подробно описаны патогенез и клинические проявления лучевых реакций нормальных тканей с указанием толерантности критических органов. Представлен разработанный и внедренный в клиническую практику онкологических диспансеров Республики Беларусь метод лучевой терапии в режиме динамического ускоренного гиперфракционирования дозы излучения с сопутствующим бустом, позволяющий существенно повысить выживаемость пациентов, снизить частоту локальных и регионарных рецидивов, уменьшить частоту и выраженность ранних и поздних лучевых реакций нормальных тканей.

Все замечания и предложения по монографии будут с благодарностью приняты автором.

Автор выражает глубокую признательность научному консультанту своей докторской диссертации лауреату Государственной премии Республики Беларусь доктору медицинских наук, профессору Нине Ивановне Крутилиной, сотрудникам Республиканского научно-практического центра онкологии и медицинской радиологии имени Н.Н. Александрова и Гомельского областного клинического онкологического диспансера за помощь в работе.

Автор искренне благодарит рецензентов данной монографии: доктора медицинских наук, профессора Николая Григорьевича Луда; доктора медицинских наук, профессора Евгения Александровича Короткевича; доктора медицинских наук, профессора Александра Сергеевича Артюшкевича; доктора медицинских наук, профессора Игоря Михайловича Короля.

*Автор*

# Глава 1

## ОБЩИЕ СВЕДЕНИЯ

### о злокачественных опухолях полости рта и глотки

#### 1.1. Распространенность рака

Рак органов головы и шеи ранжируется во всем мире как шестая наиболее распространенная локализация рака у мужчин и восьмая у женщин. У мужчин показатели заболеваемости и смертности составляют соответственно 14,3 и 7,9 на 100 000 населения. У женщин на 100 000 населения приходится 4,4 случая рака и 2,3 случая смертей. По оценкам программы SEER, в 2017 г. во всем мире диагностировалось 599 637 новых случаев рака этой локализации и произошло 224 834 смертей от него [1].

Самые высокие показатели заболеваемости раком ОГШ наблюдаются в Меланезии, Южной Азии, некоторых областях Франции и большей части Восточной Европы, в том числе некоторых бывших советских республиках. Несмотря на то что в настоящее время существует тенденция к снижению темпов заболеваемости раком ОГШ, традиционно связанной с алкоголем и табаком, в большинстве развитых стран эти цифры остаются высокими, что представляет собой значительную проблему как в личном, так и общественном плане. В некоторых областях мира прослеживаются тенденции к увеличению заболеваемости раком орофарингеальной зоны, особенно раком ротоглотки у молодых мужчин в экономически развитых странах, что связано с наличием у них ВПЧ.

Существуют географические различия в частоте встречаемости рака орофарингеальной зоны в разных странах. По данным издания 2014 г. «Рак на пяти континентах», ежегодная заболеваемость за период 2003–2007 гг. составила 300 373 случая рака полости рта (по МКБ-10: С01 – С08) и 142 378 случаев рака глотки, исключая носоглотку (по МКБ-10: С09 – С10, С12 – С14). Две трети этих случаев приходится на развивающиеся страны [29].

Наибольшая распространенность рака полости рта, по данным онкологической базы данных GLOBOCAN 2012, отмечена в Меланезии –

22,9 на 100 000 у мужчин и 16,0 на 100 000 у женщин [30]. Высокая заболеваемость фиксируется в Индии, на Мальдивских островах, в Шри-Ланка, Бангладеш, Пакистане и других регионах Южной, Восточной и Центральной Азии. Кроме Азиатского региона высокие показатели заболеваемости раком орофарингеальной зоны встречаются в Восточной Европе, особенно во Франции, Венгрии, Германии, Испании, Швейцарии, Словакии и Словении.

Кроме того, между разными областями одной страны, так же как и между странами в одном и том же географическом регионе, имеются значительные различия в показателях заболеваемости. Это объясняется особенностями образа жизни и использования канцерогенсодержащих веществ. Такую высокую заболеваемость в странах Юго-Восточной и Центральной Азии связывают с употреблением табака в виде курения или жевания, а также жевательных смесей, содержащих листья бетеля и орех ареки.

Например, высокая заболеваемость в Папуа – Новой Гвинее или Меланезии связана с жеванием орехов ареки и курением. Самая высокая заболеваемость и смертность, связанная с курением, наблюдается в Китае. Далее следуют такие страны, как Йемен, Индонезия, Монголия и Армения с уровнем распространенности курения 77, 69, 68 и 67% соответственно. Только в Индии исследование GATS, проведенное в 2009–2010 гг., показало, что 35% взрослых людей употребляли табак в той или иной форме (48% мужчин и 20% женщин). Таким образом, в Индии насчитывается около 275 млн пользователей табака (курение или использование бездымного табака).

Высокие показатели заболеваемости раком орофарингеальной зоны в Восточной Европе связывают как с чрезмерным употреблением алкоголя, так и с курением табака. Важными факторами риска развития рака ОГШ являются механические повреждения слизистой оболочки орофарингеальной зоны, профессиональные вредности и химические раздражители, несбалансированная диета и плохое питание, наличие в полости рта дрожжеподобных грибов рода *Candida* и других микроорганизмов, а также неудовлетворительная гигиена рта [31–37]. Причиной развития плоскоклеточного рака ОГШ могут служить предопухолевые заболевания этой области [38, 39]. Развитие рака в орофарингеальной зоне в малоразвитых странах связывают в первую очередь с недостаточным питанием, а в высокоразвитых странах – с ВПЧ.

По данным SEER, существуют вариации в заболеваемости по этническому признаку, что в значительной степени обусловлено социальными и культурными различиями, влиянием диетических, возможно и генетических, факторов, а также доступностью медицинской помощи. Переселение иммигрантов с культурными традициями, представляющими собой факторы риска, из регионов с высоким уровнем заболеваемости в другие регионы мира вызывает сравнительно высокую заболеваемость раком в их общинах по сравнению с коренными жителями той страны, куда они переселились. Например, самые высокие показатели заболеваемости раком полости рта в США обнаружены среди неиспаноязычных (нелатиноамериканских) мужчин и женщин. Азиатские и латиноамериканские популяции, а также американские индейцы и жители Аляски имеют более низкие показатели заболеваемости по сравнению с белыми этническими группами. Заболеваемость раком полости рта и глотки у чернокожих мужчин в США настолько высока, что стоит на 6-м месте по распространенности в этой группе. Однако согласно государственным регистрам чернокожие пациенты имеют более низкую заболеваемость и общую выживаемость, чем белые (в основном из-за их сравнительно низкого доступа к медицинскому обслуживанию) [1].

Рак полости рта и глотки поражает мужчин в 2–4 раза чаще, чем женщин. Однако частота этой патологии у женщин растет в некоторых частях мира, и в последние десятилетия соотношение мужчины/женщины уменьшилось. Например, аргентинское исследование [40] показало, что соотношение мужчин и женщин составило 1,24 к 1 за период 1992–2000 гг. по сравнению с 7,1 к 1 в 1950–1970 гг. В Великобритании с 1990 по 1999 г. уровень заболеваемости раком полости рта повысился у мужчин на 18%, а у женщин на 30% и продолжает расти в настоящее время [41]. Было высказано мнение, что дефицит эстрогена помимо традиционных факторов риска может влиять на развитие рака полости рта у женщин. Отмечено, что менопауза в более молодом возрасте и гистерэктомия могут обуславливать более высокие показатели рака полости рта у молодых женщин.

Вероятность развития рака полости рта и глотки увеличивается с возрастом, особенно после 35 лет. На возраст моложе 40 лет приходилось 4–6% случаев данного рака [42]. В последнее время во

многих странах мира растет заболеваемость раком полости рта среди молодых людей [43–45]. По данным SEER, чаще болеют лица в возрасте 55–64 лет, средний возраст при установлении диагноза составляет 63 года [1]. В азиатских и восточноевропейских популяциях средний возраст при установлении диагноза находится на 5-м – начале 6-го десятилетия, а у североамериканского населения – на 7–8-м десятилетии. В Республике Беларусь, по данным канцер-регистра, в 2017 г. рак органов орофарингеальной зоны чаще встречался у лиц в возрасте 55–70 лет [2].

В Республике Беларусь злокачественные новообразования головы и шеи у взрослого населения составляют 4,7%. Наиболее частой локализацией плоскоклеточного рака ОГШ являются полость рта, язык, ротоглотка, гортаноглотка и гортань. В последние годы в Республике Беларусь отмечается рост заболеваемости раком полости рта, языка и глотки, который в 2017 г. занял 5-е место в структуре онкологической заболеваемости мужского населения. По приросту онкозаболеваемости населения Беларуси за 10 лет (2008–2017) рак полости рта, языка и глотки вышел на 2-е место после рака предстательной железы, увеличившись на 56,6%. Заболеваемость раком гортани за этот период выросла не так значительно [2]. В отличие от ситуации в нашей стране в США за последние 10 лет количество новых случаев рака полости рта и глотки ежегодно снижается в среднем на 0,6% в год. С 1975 по 2001 г. встречаемость рака гортаноглотки снизилась на 35%, что объясняется в первую очередь уменьшением доли курящих лиц среди населения [1].

Несмотря на то что эта локализация рака является визуальной, при установлении диагноза в преобладающем большинстве случаев выявляют местнораспространенные формы (III и IV стадии) – около 75% рака полости рта, языка и глотки и около 50% рака гортани. Выживаемость пациентов с такими стадиями очень низкая. Так, в 2017 г. 5-летняя кумулятивная скорректированная выживаемость пациентов мужского пола с раком полости рта, языка и глотки III и IV стадий составила соответственно 22,9 и 14,1%, а пациентов с раком гортани – соответственно 35,4 и 17,1%. Если в структуре смертности от злокачественных новообразований всего населения Республики Беларусь в 2017 г. рак полости рта, языка и глотки занимал 5-е место, то в структуре смертности трудоспособного населения он вышел на 2-е место (9,7%) после рака легкого, обогнав рак желудка, толстой кишки и молочной железы [2].

Установленным и общепризнанным остается и тот факт, что во всем мире показатели выживаемости пациентов с раком полости рта и глотки улучшились незначительно. По данным SEER 18 за 2007–2013 гг., в США 5-летняя выживаемость пациентов с раком полости рта и глотки всех стадий составила 64,5%. В зависимости от распространенности опухолевого процесса показатели выживаемости существенно отличаются. Так, при локализованных формах рака полости рта и глотки 5-летняя выживаемость составила 83,7%, при наличии регионарных метастазов – 64,2%, при наличии отдаленных метастазов – 38,5% (SEER 18, 2010–2014 гг., независимо от расы и пола). Однако показатели смертности остаются стабильными в течение 2005–2014 гг. По оценкам SEER, в 2017 г. в США около 9700 человек умерло от этой патологии (2,5 на 100 000 населения), что составило 1,6% смертей всех локализаций злокачественных новообразований [1]. Низкими остаются показатели выживаемости пациентов и в нашей стране. Даже при I–II стадиях 5-летняя скорректированная выживаемость (оба пола) в 2017 г. составила 54,1%, а при III–IV стадиях – соответственно 32,4 и 15,4% [2].

Немного лучшие показатели заболеваемости и выживаемости наблюдаются у пациентов, страдающих раком гортани. Так, заболеваемость раком гортани в 2017 г. зафиксирована в пределах 6,6 на 100 000 населения (грубый интенсивный показатель). На протяжении долгого времени III и IV стадии устанавливаются примерно в 50% случаев. Серьезных изменений в динамике заболеваемости раком гортани в последнее десятилетие не наблюдается. Однако смертность (грубый интенсивный показатель) снизилась в 2008–2017 гг. с 3,5 до 2,8 на 100 000 населения [2].

## **1.2. Этиология и факторы риска развития рака**

Рак полости рта и глотки тесно связан с канцерогенными факторами окружающей среды, образом жизни, а также факторами внутренней среды человека. Его можно рассматривать как системный дисбаланс организма, имеющего не только «опухоловое поле» в определенном месте со своими молекулярно-генетическими изменениями, но и местное повреждение иммунной системы, а также снижение иммунной защиты организма и функции важных органов, особенно печени.

**Курение и жевание табака, наса (смесь табака, золы, извести, растительных масел).** Табак является ведущей причиной преждевременной смерти во всем мире. По оценкам ВОЗ, в 2000 г. от болезней, связанных с табаком, умерло 4,9 млн человек, и к 2020 г. ожидается, что этот показатель возрастет до 10 млн смертей в год [46].

Табак, независимо от вида его употребления (курение или жевание), является основным фактором риска развития рака полости рта и глотки и других злокачественных новообразований верхнего аэродигестивного тракта.

Табачный дым содержит более 70 канцерогенных продуктов горения, в частности полициклические ароматические углеводороды, ароматические амины, нитрозосоединения, никотин, смолы и даже некоторые радиоактивные вещества (свинец, радий, мышьяк, полоний). Риск заболеть раком верхнего аэродигестивного тракта в 10 раз выше у курильщиков, чем у некурящих людей. А с увеличением интенсивности и стажа курения, началом курения в более молодом возрасте этот риск возрастает еще больше.

Несмотря на то что наиболее распространенными табачными изделиями для курения являются обычные сигареты, приобретают популярность другие виды табачных изделий (биди, кретеки и кальян), зачастую благодаря ошибочному представлению, что они менее опасны для здоровья. Однако биди – маленькие сделанные вручную сигаретки, которые обычно курят в Индии и других странах Юго-Восточной Азии, – содержат в 3 раза больше окиси углерода и никотина и в 5 раз больше смолы, чем обычные сигареты. Поэтому курение табака в любой форме служит причиной до 90% всех случаев рака легких, полости рта и глотки, а также является существенным фактором риска в отношении инсультов, сердечных приступов и других сердечно-сосудистых нарушений со смертельным исходом [47].

При жевании табака или закладывании за губу и щеку наса происходит постоянный непосредственный контакт его канцерогенных веществ (по меньшей мере установленных 28 канцерогенов) со слизистой оболочкой, приводящий со временем к развитию новообразований.

Международный консорциум по эпидемиологии рака ОГШ пришел к выводу, что прекращение курения в течение 1–4 лет снижает риск развития рака ОГШ (относительный риск ОР = 0,7) по срав-

нению с продолжающими курить лицами, но только через 20 лет после этого. Крайне важно прекратить курение после лечения рака головы и шеи, поскольку продолжение курения увеличивает риск возникновения второго рака, связанного с табаком, в 4 раза.

**Алкоголь.** Чрезмерное употребление алкоголя является доказанным фактором риска развития рака головы и шеи. Этот риск ниже риска, связанного с употреблением табака, но повышается с увеличением количества выпиваемого спиртного.

Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ), обеспокоенная воздействием алкоголя на здоровье населения стран Европы, недавно опубликовала доклад о злоупотреблении алкоголем в этих странах и мерах по минимизации риска [48]. По данным ВОЗ, алкоголь является причиной около 4% смертей от рака – преимущественно рака молочной железы у женщин и рака верхнего аэродигестивного тракта у мужчин. Увеличение частоты развития рака полости рта у молодых людей в Великобритании было связано, по крайней мере частично, с увеличением количества употребляемого алкоголя.

В организме этанол окисляется алкогольдегидрогеназой до канцерогена ацетальдегида. Также этанол содержит ароматические канцерогенные соединения. N-нитрозодиметиламин присутствует в некоторых видах пива и виски. Полициклические ароматические углеводороды встречаются во многих брендах виски.

Этиловый спирт может способствовать онкогенезу, повреждая фосфолипиды клеточных мембран и повышая их проницаемость, способствуя тем самым проникновению канцерогенов табака через слизистую оболочку полости рта. Также он подавляет механизмы восстановления нарушений ДНК. Этиловый спирт является гепатотоксичным, что приводит к снижению эффективности ферментных систем и недостаточной детоксикации канцерогенов, попадающих в организм.

При употреблении табака и алкоголя риск развития рака полости рта и глотки больше, чем простое сложение эффектов от этих двух факторов. Доказано, что у людей, которые много курят и пьют, риск заболеть раком этой локализации в 35 раз выше.

Прекращение употребления алкоголя приводит к снижению риска возникновения рака ОГШ только через 20 лет.

**Жевание бетеля и орехов ареки.** Бетельная жевательная смесь обычно содержит листья бетеля, орех ареки и известь. В состав этих

смесей могут входить табак и другие вещества или специи в соответствии с местными предпочтениями.

Листья бетеля имеют высокую концентрацию фенольных соединений, являющихся слабыми канцерогенами. Наиболее опасным является орех ареки, содержащий по меньшей мере 6 родственных алкалоидов, из которых 4 (arecoline, arecaidine, guvacine и guacoline) при жевании (особенно в кислой среде и при плохой гигиене полости рта) переходят в производные нитрозаминов, обладающие сильным канцерогенным действием. Установленными канцерогенами являются также афлатоксины, содержащиеся в 40% орехов ареки.

По данным IARC, жевание бетельных смесей с орехом ареки, обладающих сильной канцерогенной активностью, способствует развитию не только рака полости рта и ротоглотки, но и рака пищевода, печени и желчных путей, легких и тела матки [49, 50]. Кроме того, использование этих смесей вызывает выраженные системные побочные эффекты. К ним относятся психологические и поведенческие нарушения, нейротоксичность, сердечные аритмии и повышенный риск инфаркта миокарда, гиперлипидемии, метаболический синдром, гипотиреоз и бесплодие.

Традиционно орех ареки употребляет коренное население Индии, Шри-Ланка, Бангладеш, Мьянмы, Тайвань и жители многочисленных островов в южной части Тихого океана. Он также популярен в некоторых частях Таиланда, Индонезии, Малайзии, Камбоджи, Вьетнама, Филиппин, Лаоса и Китая. Орех ареки используется в качестве жевательного вещества примерно 600 млн человек во всем мире, что, по международным оценкам, составляет 10–20% населения земного шара [49].

**Вирусная инфекция.** В настоящее время имеются веские доказательства того, что папилломавирусная инфекция вызывает рак ротоглотки у молодых людей. За счет этого уменьшается доля случаев его развития, связанная с употреблением табака. В период между 1988 и 2004 гг. заболеваемость ВПЧ-отрицательным плоскоклеточным раком ротоглотки снижалась наряду с уменьшением числа курящих, а ВПЧ-ассоциированный рак ротоглотки увеличился почти на 7,5% в год, примерно с 16% общего числа рака этой локализации в начале 1980-х гг. до 70% в настоящее время [51]. Сообщается о значительном увеличении заболеваемости раком

языка и миндаины среди 20–40-летних жителей США (1973–2001), а также у молодых мужчин в Шотландии (1980-е – 1990-е гг.) [52–54]. В Германии, Чехословакии и Венгрии наблюдается почти 10-кратный рост смертности от рака полости рта у мужчин в возрасте 35–44 лет в течение одного поколения.

Основным биологическим канцерогеном для рака этой локализации является ВПЧ-16 [55]. В 90% наблюдений всех ВПЧ-положительных случаев рака ротоглотки присутствует ВПЧ-16, а в остальных 10% – другие типы высокого риска (18, 31, 33, 35, 39, 66-й). Различные типы ВПЧ также обнаружены в плоскоклеточных опухолях других локализаций ОГС, например в носоглотке, глотке, полости рта и гортани [56]. Также существует мнение, что некоторые типы вируса герпеса, например ВГЧ-1 (вирус простого герпеса) или ВГЧ-8 (вирус герпеса саркомы Капоши), могут выступать как агенты hit and run, вызывая перерождение нормальных клеток в опухолевые.

Лица с наличием ВПЧ-16 подвержены 15-кратному увеличению риска развития рака по сравнению с лицами без этого вируса. Вакцинация против ВПЧ-16 и ВПЧ-18 предотвращает более 90% случаев ВПЧ-ассоциированного рака ротоглотки в течение четырех последующих лет [47].

Считается, что в ближайшие годы будет продолжаться значительное увеличение заболеваемости ВПЧ-положительным раком ротоглотки, что связывают в основном с изменением формы половых отношений.

Однако ассоциация с ВПЧ является благоприятным прогностическим фактором. Учитывая хорошие показатели выживаемости этой группы лиц по сравнению с пациентами с плоскоклеточным ВПЧ-отрицательным раком, в последние годы в клинических исследованиях начали применять деинтенсификацию лечебных подходов, в том числе деэскалацию дозы излучения при ЛТ или ХЛТ [57, 58].

**Механические повреждения.** Плохо подогнанный или некачественно изготовленный протез, неудовлетворительное состояние зубов (кариес, зубной камень), аномалии прикуса или неправильное положение отдельных зубов приводят к постоянной травме слизистой оболочки в ротовой полости, что также является независимым фактором риска. Существует прямая связь между плохим

# ОГЛАВЛЕНИЕ

ПЕРЕЧЕНЬ СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ .....	3
ПРЕДИСЛОВИЕ.....	6
<b>Глава 1. ОБЩИЕ СВЕДЕНИЯ О ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ ОПУХОЛЯХ ПОЛОСТИ РТА И ГЛОТКИ .....</b>	<b>9</b>
1.1. Распространенность рака .....	9
1.2. Этиология и факторы риска развития рака .....	13
1.3. Предопухолевые заболевания .....	20
<i>Выводы</i> .....	26
<b>Глава 2. КЛИНИКА И ДИАГНОСТИКА ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ ОПУХОЛЕЙ ПОЛОСТИ РТА И ГЛОТКИ .....</b>	<b>27</b>
2.1. Анатомия полости рта и глотки.....	27
2.2. Особенности лимфогенного распространения .....	31
2.3. Клиническая картина .....	41
2.4. Морфологическая характеристика .....	46
2.5. Международная классификация и определение стадии.....	47
2.6. Методы диагностики.....	52
<i>Выводы</i> .....	59
<b>Глава 3. ЛУЧЕВОЕ ЛЕЧЕНИЕ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ ОПУХОЛЕЙ ПОЛОСТИ РТА И ГЛОТКИ .....</b>	<b>60</b>
3.1. Развитие методов лечения рака органов головы и шеи.....	60
3.2. Режимы фракционирования дозы излучения при лучевой терапии рака полости рта и глотки.....	68
3.3. Радиобиологическое обоснование и разработка режима динамического ускоренного гиперфракционирования с сопутствующим бустом при лучевой терапии рака полости рта и глотки .....	78
3.4. Особенности планирования лучевой терапии .....	88
3.5. Планирование лучевой терапии в клиническом исследовании режима динамического ускоренного гиперфракционирования с сопутствующим бустом.....	105
<i>Выводы</i> .....	108
<b>Глава 4. КЛИНИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ МЕТОДА ХИМИЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИИ В РЕЖИМЕ ДИНАМИЧЕСКОГО УСКОРЕННОГО ГИПЕРФРАКЦИОНИРОВАНИЯ С СОПУТСТВУЮЩИМ БУСТОМ У ПАЦИЕНТОВ С МЕСТНОРАСПРОСТРАНЕННЫМ РАКОМ ПОЛОСТИ РТА И ГЛОТКИ .....</b>	<b>110</b>

4.1. Организация исследования и характеристика пациентов . . . . .	111
4.2. Результаты клинического исследования . . . . .	122
4.2.1. Оценка ранних и поздних лучевых реакций у пациентов . . . . .	122
4.2.2. Оценка регрессии первичной опухоли и метастатических лимфатических узлов . . . . .	130
4.2.3. Отдаленные результаты химиолучевого лечения пациентов . . . . .	138
Выводы . . . . .	154

**Глава 5. ИССЛЕДОВАНИЕ МЕТОДОВ ПРОФИЛАКТИКИ РАННИХ  
ЛУЧЕВЫХ РЕАКЦИЙ НОРМАЛЬНЫХ ТКАНЕЙ У ПАЦИЕНТОВ  
СО ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫМИ НОВООБРАЗОВАНИЯМИ ОРГАНОВ ГОЛОВЫ  
И ШЕИ, ПОЛУЧАЮЩИХ ЛУЧЕВОЕ ЛЕЧЕНИЕ. . . . .** 159

5.1. Механизмы развития лучевых реакций нормальных тканей . . . . .	159
5.2. Методы профилактики и лечения лучевых реакций нормальных тканей . . . . .	168
5.3. Материалы и методы исследования . . . . .	182
5.4. Результаты исследования . . . . .	189
5.4.1. Сравнительный анализ ранних лучевых реакций у пациентов в зависимости от применяемого метода профилактики . . . . .	189
5.4.2. Исследование провоспалительных и противовоспалительных цитокинов, клеточного и гуморального иммунного статуса у пациентов в зависимости от применяемого метода профилактики . . . . .	192
5.4.3. Сравнительная оценка функционального состояния органов, подвергшихся облучению, у пациентов в группах . . . . .	203
5.4.4. Анализ экономической эффективности применения разработанных методов профилактики ранних лучевых реакций . . . . .	208
Выводы . . . . .	209

**ЗАКЛЮЧЕНИЕ. . . . .** 212

**СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ . . . . .** 214