

Для цитирования: Раджабова З.А.-Г., Котов М.А., Эберт М.А., Митрофанов А.С., Раджабова М.А., Левченко Е.В. Распространенный рак гортани: обзор литературы. Сибирский онкологический журнал. 2019; 18(5): 97–107. – doi: 10.21294/1814-4861-2019-18-5-97-107.

For citation: Radzhabova Z.A.-G., Kotov M.A., Ebert M.A., Mitrophanov A.S., Radzhabova M.A., Levchenko E.V. Advanced laryngeal cancer (literature review). Siberian Journal of Oncology. 2019; 18(5): 97–107. – doi: 10.21294/1814-4861-2019-18-5-97-107.

РАСПРОСТРАНЕННЫЙ РАК ГОРТАНИ: ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

З.А.-Г. Раджабова¹, М.А. Котов¹, М.А. Эберт¹, А.С. Митрофанов¹,
М.А. Раджабова², Е.В. Левченко¹

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова»

Минздрава России, г. Санкт-Петербург, Россия¹

Россия, г. Санкт-Петербург, 197758, пос. Песочный, ул. Ленинградская, 68. E-mail: radzam@mail.ru¹

ФГБВОУВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова», г. Санкт-Петербург, Россия²

Россия, г. Санкт-Петербург, 194044, ул. Академика Лебедева, 6²

Аннотация

Актуальность. Плоскоклеточная карцинома гортани остается самым распространенным злокачественным новообразованием области головы и шеи во многих западных странах. По данным мировой литературы, ежегодно в мире регистрируется 238 000 случаев рака гортани и 106 000 летальных исходов от этого заболевания. Гортань играет ключевую роль для таких важных функций организма, как дыхание, голосообразование, защита дыхательных путей и глотание. Таким образом, цель лечения рака гортани – обеспечить максимально возможный контроль над прогрессированием онкологического заболевания с одновременной оптимизацией функциональных результатов. **Целью исследования** является обзор хирургических и нехирургических вариантов лечения поздних стадий рака гортани, а также доказательств, подтверждающих эффективность каждого из них, включая онкологические результаты (общая выживаемость, безрецидивная выживаемость, локальный контроль над болезнью, функциональные результаты и связанное с ним качество жизни). **Материал и методы.** Поиск литературы осуществлялся в поисковых системах Medline, Cochrane Library, Elibrary, включались исследования с 1987 по 2016 г. **Выводы.** Парадигма лечения последних стадий рака гортани перешла от оперативного вмешательства (тотальной ларингэктомии) в качестве золотого стандарта лечения к нехирургическому органосохраняющему лечению с использованием лучевой терапии или химиолучевой терапии. Однако возникли опасения относительно функциональных результатов после химиолучевой терапии, а также возможного снижения общей выживаемости у пациентов с раком гортани.

Ключевые слова: рак гортани, хирургическое лечение, химиолучевая терапия, факторы риска, ларингэктомия.

ADVANCED LARYNGEAL CANCER (LITERATURE REVIEW)

З.А.-Г. Radzhabova¹, М.А. Kotov¹, М.А. Ebert¹, А.С. Mitrophanov¹,
М.А. Radzhabova², Е.В. Levchenko¹

N. N. Petrov National Medical Research Oncology Center, St. Petersburg, Russia¹

68, St. Leningradskaya, 197758-St. Petersburg, Russia. E-mail: radzam@mail.ru¹

Kirov Military Medical Academy, St. Petersburg, Russia²

62, Academician Lebedev Street, 194044-St. Petersburg, Russia²

Abstract

Background. Squamous carcinoma of the larynx is still the most common head and neck cancer in many Western countries. The larynx plays a key role for many essential functions, including breathing, voice production, airway protection, and swallowing. According to the world literature, 23,800 new cases of laryngeal cancer and 106,000 deaths from this disease are registered annually in the world. Laryngeal cancer treatment

is aimed at achieving tumor control while optimizing functional outcomes. **Objective:** to review available data on surgical and non-surgical treatment options for locally advanced laryngeal cancer, as well as the evidence supporting each of these, including oncological outcomes (overall survival, disease-free survival, local control of the disease, functional outcomes and quality of life). **Material and Methods.** A systematic literature search was conducted in the electronic databases Medline, Cochrane Library, and Elibrary in the interval time between 1987 and 2016. **Conclusions.** In recent decades, the treatment paradigm for advanced laryngeal cancer has shifted from surgery (total laryngectomy) as the gold standard of treatment to non-surgical organ-preserving treatment using radiation therapy or chemoradiation therapy. However, concerns have arisen regarding functional outcomes after chemoradiation therapy, as well as a possible reduction in overall survival in laryngeal cancer patients, risk factors, laryngectomy.

Key words: laryngeal cancer, surgical treatment, chemoradiotherapy, risk factors, laryngectomy.

Введение

Плоскоклеточная карцинома гортани по-прежнему остается наиболее распространенным злокачественным новообразованием области головы и шеи во многих западных странах. Основными факторами риска являются курение и употребление алкоголя [1–3]. К другим факторам риска относится воздействие асбеста [4, 5], промышленное загрязнение [6], наличие рака гортани у родственников первой линии [7] и недостаточное употребление антиоксидантов, содержащихся в свежих фруктах и овощах [8–10]. Возраст большинства пациентов превышает 40 лет, причем мужчины страдают чаще женщин. Хотя во многих странах недавно было отмечено снижение общего числа случаев рака гортани, это связано в основном со снижением заболеваемости у мужчин при сохранении или увеличении количества случаев заболевания у женщин [11]. Эти изменения в эпидемиологии рака гортани были приписаны изменениям в моделях курения.

Гортань играет ключевую роль в таких важных функциях организма, как голосообразование, глотание, защита дыхательных путей и дыхание. Нарушение любой из этих функций из-за опухоли или лечения может иметь разрушительные последствия для пациента. Поэтому, помимо достижения контроля над развитием опухолевого заболевания, основной целью лечения рака гортани является оптимизация функциональных результатов. Это обычно возможно на ранних стадиях рака гортани, в то время как на поздних стадиях сохранение функций с одновременным контролем над онкологическим процессом представляется сложной задачей.

Определение распространенного рака гортани

Термин «распространенный рак гортани» по определению Объединенного комитета по борьбе с раковыми заболеваниями (UICC) / Американского объединенного комитета по раку (AJCC) обозначает рак гортани (РГ) III или IV стадии [12]. По классификации TNM к поздним стадиям РГ относятся новообразования T3 и T4 по критерию T; N1–3 по критерию N; M1 по критерию M. Следует отметить, что новообразования T1 и T2 могут быть классифицированы как распространенный рак,

если по критерию N данная опухоль соответствует поздней стадии. Хотя поражение лимфатических узлов является неблагоприятным прогностическим признаком при раке гортани, считается, что включение в исследования по сохранению гортани случаев с ранними T-стадиями может привести к систематическим ошибкам (bias) в испытаниях, где основными конечными точками являются локальный контроль и/или сохранение гортани.

Рак гортани классифицируется как T3, если новообразование фиксирует голосовую связку, отмечается инвазия в окологлоточное пространство, преднадгортанное пространство, прорастает за пределы перстневидного хряща или имеется незначительная эрозия хряща щитовидной железы. Опухоли с разрушением хряща или экстраларингеальной инвазией рассматриваются как T4 [12]. Одной из проблем стадирования РГ является субъективность, которая может быть связана с критериями, определяющими T3. Так, фиксация голосовой связки является определяющим критерием для T3, и общепризнано, что это оказывает отрицательное влияние на возможность местного контроля при консервативном лечении [13, 14]. Однако при наличии большой опухоли оценка подвижности голосовой складки может быть затруднена. Более того, дифференцировать различия между снижением подвижности (T2b) и фиксацией голосовой связки (T3) затруднительно. Другие определяющие критерии T3 также могут зависеть от типа и качества выполняемой визуализации и рентгенологической интерпретации. Достаточно тяжело точно диагностировать незначительную эрозию внутренней пластинки хряща щитовидной железы, но ее наличие может стадировать небольшой рак гортани вместо T1 как T3. С другой стороны, опухоли T3 могут включать объемные опухоли, располагающиеся по всей внутренней пластине хряща щитовидной железы с участками, подозрительными на эрозию, но без разрушения хряща, что увеличивает стадию до T4. Вероятно, что опухоль T4 будет обладать менее благоприятным прогнозом, чем опухоль с одной подозрительной областью. Аналогично, на ранних стадиях может встречаться незначительная инвазия в окологортанное или надгортанное пространство, что выявляется на основании тонких срезов при

рентгенологическом исследовании, и такое новообразование легко поддается эндоскопической лазерной резекции в отличие от обширных опухолей, которые уже не подлежат органосохраняющему хирургическому лечению. Опухоли T4 подразделяются на T4a и T4b, причем T4b обусловлено прорастанием в оболочку общей сонной артерии, с инвазией в предverteбральную фасцию или распространением в верхнее средостение, обычно такие опухоли считаются неоперабельными.

Клинические проявления

Большинство злокачественных опухолей гортани диагностируются на ранней стадии при наличии осиплости как наиболее раннего симптома; при этом метастазы в регионарные лимфатические узлы встречаются редко (<5 %) в силу слабого лимфатического оттока от гортани. Рак гортани обычно достигает обширного распространения после вовлечения желудка гортани с последующей инвазией в окологортанное и надгортанное пространства. Фиксация голосовой связки является неблагоприятным признаком, она может возникнуть из-за значительного вовлечения голосовой связки и окологортанного пространства или вовлечения перстнечерпаловидного сустава. Деструкция щитовидного хряща и распространение за пределы гортани также относятся к поздним признакам. Возможно, что большое количество случаев запущенных РГ первично поражают гортанный желудочек, что облегчает раннюю инвазию в пара- и надгортанное пространства. Так называемый транsgортанный рак, распространяющийся как в надгортанное, так и подскладочное пространство, вероятно, обладает особо неблагоприятной биологией. Однако даже распространенный РГ относительно редко метастазирует в шейные лимфатические узлы – приблизительно в 10 %.

С другой стороны, при локализации первичной опухоли в надгортанном пространстве она может достигать значительных размеров до появления клинических симптомов, и обычно при этой локализации наблюдаются метастазы в регионарные лимфоузлы, и поэтому они чаще встречаются на более поздних стадиях. Надгортанный вариант РГ редко распространяется вниз за пределы гортани. Больше проблем приносит его распространение вглубь на основании корня языка и экстраларингеальное поражение щитовидной железы. Даже при клиническом отсутствии поражения лимфатических узлов в 30–40 % случаев наблюдается скрытое метастазирование в лимфоузлы шеи. Коллекторами первого порядка являются лимфатические узлы 2А и 3 групп, часто встречается билатеральное метастатическое поражение.

Лечение

Вариантами лечения рака гортани поздних стадий являются хирургическое лечение, лучевая терапия, химиолучевая терапия или их комбинация. Хотя объем операции может варьироваться от эндо-

скопической лазерной или робот-ассистированной резекции до открытой ларингэктомии, для большинства случаев РГ поздних стадиях выполнимой является только ларингэктомия. Раньше эта операция считалась золотым стандартом лечения распространенного рака гортани [15]. Несмотря на то, что она позволяет обеспечить великолепный местный контроль, ларингэктомия связана со значительными функциональными и психологическими последствиями.

В последнее время произошли значительные изменения в парадигмах лечения распространенного рака гортани. В результате снизилось количество пациентов, которым было проведено хирургическое лечение, и значительно возросло число больных, получивших химио- и лучевую терапию. Этому способствовало обнародование результатов клинических исследований, в которых сообщалось о высокой частоте сохранения органа после химиолучевого лечения распространенного рака гортани [16]. Однако в последнее десятилетие появился ряд публикаций, которые сообщают об уменьшении продолжительности жизни при раке гортани [17].

Анатомия гортани и ее влияние на возникновение рецидивов после лучевой терапии являются важным фактором в пользу нехирургического лечения. Зачастую рецидивы РГ остаются в пределах органа из-за анатомических барьеров для инвазии в виде хрящей гортани и мембран, в связи с чем местные рецидивы, возникшие после лучевой терапии, поддаются хирургическому лечению в объеме тотальной ларингэктомии с последующим разумным онкологическим контролем. Это отличает распространенный РГ от других новообразований головы и шеи, рецидивы которых после нехирургического лечения с трудом поддаются лечению.

Консервативная хирургия гортани

Консервативная хирургия гортани (эндоскопическая лазерная или робот-ассистированная хирургия, частичная ларингэктомия) является отличным выбором для пациентов с ранними стадиями рака гортани (T1/2 N0), обеспечивая хороший онкологический контроль и функциональные результаты [18–20]. Однако для поздних стадий рака гортани возможности консервативной хирургии ограничены либо ранней T-стадией с метастатическим поражением лимфатических узлов шеи, либо небольшими по размеру новообразованиями, стадиями как T3.

Одним из недостатков консервативной хирургии рака гортани поздних стадий является риск большего функционального дефицита и более высокий риск развития осложнений по сравнению с тотальными резекциями. Так, резекция черпаловидного хряща во время надперстневидной ларингэктомии приводит к повышенному риску аспирационной пневмонии, деканюляции трахеостомической трубки и худшему голосообразованию [21–25]. Поэтому

функциональные преимущества консервативной хирургии над нехирургическим лечением не так очевидны. У пациентов с клинически определяемым поражением лимфатических узлов шеи необходимо расширить объем операции за счет шейной лимфодиссекции, а послеоперационная лучевая терапия приведет к лучшему местному контролю. Послеоперационная лучевая терапия также может повлиять на функциональный исход, но пока доза облучения на область гортани находится в пределах 50 Гр, неблагоприятные последствия находятся в пределах допустимых норм [26, 27]. И наконец, объем вмешательства может быть увеличен с частичной до тотальной ларингэктомии на основании данных операционной ревизии и срочного гистологического исследования. Также тотальная ларингэктомия может быть выполнена при положительном крае резекции по результатам морфологического исследования операционного материала. При местнораспространенном РГ такой риск выше, чем при небольших первичных опухолях. Поэтому при небольших первичных очагах, которые хорошо поддаются лучевой или химиолучевой терапии, и при возможных рисках обнаружения положительного края резекции, которые приведут к тотальной ларингэктомии, хирургическое лечение может оказаться не лучшим вариантом.

Тем не менее консервативная хирургия гортани в виде эндоскопических лазерных или робот-ассистированных вмешательств может дать хороший онкологический и функциональный исход при тщательно отобранных случаях рака гортани «промежуточных» стадий [28–32]. К ним относятся новообразования, стадированные как Т3 на основании минимальной инвазии в преднадгортанное и околонадгортанное пространства или минимальной степени эрозии внутренней пластины щитовидного хряща без полного ограничения мобильности голосовой связки (что говорит об отсутствии черпаловидной фиксации) у пациентов с хорошим соматическим статусом и пульмональным резервом.

Нехирургическое лечение

В 1999 г. исследование Veterans Administration внесло значительные изменения в подход к лечению рака гортани поздних стадий. В рандомизированном исследовании сравнивались два основных метода лечения. Критерием включения был РГ III–IV стадии. Первая группа пациентов получила 2–3 цикла индукционной химиотерапии (ХТ) с последующей лучевой терапией, если были получены данные о положительном ответе на ХТ. Если опухоль не отвечала на химиотерапию, то пациенты немедленно подвергались операции в объеме тотальной ларингэктомии. Вторая группа пациентов сразу была прооперирована (тотальная ларингэктомия) с последующей лучевой терапией. Двухлетняя выживаемость была идентична в обеих группах – 68 %; однако у 36 % пациентов в нехи-

рургической группе удалось сохранить гортань. Данное исследование было использовано как доказательство в поддержку химиолучевого лечения в первой линии у пациентов с распространенным РГ на основании того, что продолжительность жизни была одинаковой, но при этом возможность сохранения гортани составляла 2/3.

За этим последовало рандомизированное контролируемое исследование пациентов раком гортани III–IV стадии – RTOG 91–11, опубликованное в 2003 г. Первая группа пациентов – индукционная химиотерапия с последующей лучевой терапией, вторая – одномоментная химиолучевая терапия (ХЛТ), третья – лучевая терапия. Было показано, что при одномоментной ХЛТ достигался наилучший регионарный контроль, при этом не выявлено значительных различий в общей выживаемости и в уровнях токсичности. Благодаря этому химиолучевая терапия вышла на 1-ю линию в выборе лечения при распространенном раке гортани.

Оба исследования критиковали из-за численности групп. Были включены некоторые пациенты с ранним раком гортани, но с подозрением на распространенный процесс при наличии метастазов в лимфатические узлы шеи. Например, примерно у половины пациентов в обоих исследованиях была сохранена подвижность голосовой связки. Учитывая, что конечной целью было сохранение гортани, это могло сдвинуть результаты в пользу нехирургического лечения. Наоборот, французское рандомизированное исследование пациентов с первичным РГ стадии Т3, сравнивающее эффект после тотальной ларингэктомии с результатами в группе с положительным ответом после индукционной химиотерапии с последующей лучевой терапией, показало, что выживаемость у первой группы (немедленное хирургическое лечение) была значительно выше [33].

Подвергался критике и небольшой срок наблюдения – 2 года после лечения при публикации оригинального исследования. В настоящий момент данные RTOG 91–11 были обновлены после 10-летнего наблюдения. Эти результаты подтверждают, что одномоментная ХЛТ имеет больше преимуществ в сохранении гортани и местном контроле по сравнению с индукционной ХТ, при этом не было получено данных за различия выживаемости в группе без хирургического лечения. Тем не менее наблюдалась тенденция к худшей выживаемости в группе, получавшей ХЛТ, что объяснялось увеличением числа смертей, которые, вероятно, не были связаны с раком в группе с сочетанной химиолучевой терапией [34]. Основываясь на этих долгосрочных результатах, можно предположить, что увеличение смертности в последующие годы может быть следствием повышенной токсичности при одновременном химиолучевом лечении.

В то время как вышеприведенные исследования показали возможность сохранения гортани у

пациентов, получавших нехирургическое лечение, мало информации было получено о сохранении функций гортани. В последние годы это стало основной проблемой пациентов, получавших первичную химиолучевую терапию. Повторный анализ пациентов, включенных в исследования химиолучевой терапии головы и шеи, показал тяжелую позднюю токсичность у 39–43 % пациентов [35, 36], при этом предикторами худшего прогноза стали возраст, первичный очаг в гортаноглотке и поздние стадии по классификации Т. Систематический обзор исследований показал, что частота глоточно-пищеводной стриктуры при лучевой терапии составляет 7,6 %, но возрастает до 16,7 % при радиотерапии с интенсивной модуляцией (где большинство пациентов также получали химиотерапию) и также в три раза выше, чем в ретроспективных исследованиях [37], в то время как постоянная гастростомы требовала одна треть пациентов [38]. В частности, следует ожидать дисфункцию гортани у пациентов с исходными ларингеальными нарушениями до лечения.

После публикации результатов исследования RTOG дальнейшие работы были посвящены оценке эффективности схемы TPF (таксан, цисплатин и 5-фторурацил) в сравнении со схемой PF (цисплатин и 5-фторурацил), которая была использована в RTOG для индукционной терапии. Y. Pointreau et al. [39] представили данные о лучшем индукционном уровне (80 % против 59 %) и сохранении гортани (70 % против 57,5 %) при использовании TPF по сравнению с PF с последующей лучевой терапией у пациентов с плоскоклеточной карциномой гортани и гортаноглотки. При этом не показано различий в общей и безрецидивной выживаемости. Это согласуется с более ранними исследованиями, которые установили, что использование TPF для индукции с последующей ХЛТ увеличивало выживаемость при раке головы и шеи различных локализаций [40]. Эти данные, наряду с долгосрочными результатами исследования RTOG 91–11, привели к возобновлению интереса к последовательной ХЛТ. Однако недостатком более продолжительного режима терапии может быть снижение приверженности к лечению, особенно среди пациентов с более низким уровнем работоспособности. С другой стороны, ответ на индукционную ХТ может быть предиктором реакции на лучевую терапию и поэтому может помочь отобрать пациентов с распространенными новообразованиями для окончательного выбора хирургического и нехирургического лечения [41, 42].

Таким образом, основными преимуществами лучевой или химиолучевой терапии при лечении распространенного РГ являются предотвращение операции и анатомическое сохранение органа без какого-либо компромисса в отношении общей выживаемости [43, 44]. С другой стороны, недостатками метода являются высокий уровень

острой токсичности и долговременные функциональные проблемы со стороны гортани, особенно у пациентов, получавших ХЛТ. Также существует вероятность незначительного снижения локального контроля для пациентов с новообразованиями Т4-стадии с разрушением хряща или экстраларингеальным распространением. Для таких пациентов следует рассмотреть тотальную ларингэктомию в качестве первичного лечения. Кроме того, среди пациентов, у которых развиваются локальные рецидивы, требующие ларингэктомии, увеличивается число кожно-фарингеальных фистул и постлучевых осложнений [45].

В большинстве учреждений лучевая или химиолучевая терапия является методом выбора для большинства пациентов с опухолями Т3. Решение о дополнении лучевой терапии химиотерапией будет зависеть в основном от общего состояния пациента, сопутствующей патологии и возможности перенести химиотерапию. Нестабильных пациентов или пациентов с тяжелым соматическим статусом лучше всего лечить только лучевой терапией; возможная польза в локальном контроле путем добавления химиотерапии может быть скомпрометирована повышенным риском локального рецидива из-за перерывов в лечении, вызванных острой токсичностью. Для пациентов в возрасте старше 70 лет добавление химиотерапии не несет в себе какой-либо выгоды по сравнению с лучевой терапией, в то время как функциональные результаты хуже. Еще одной возможностью может быть то, что в случае неудачи лучевого лечения будет сохранен хирургический вариант, в то время как консервативная хирургия гортани может быть применена у некоторых пациентов с рецидивирующим раком гортани после лучевой терапии, ее практически невозможно будет осуществить после проведенной химиотерапии из-за очень высокого риска.

Тотальная ларингэктомия

Тотальная ларингэктомия остается золотым стандартом лечения местнораспространенных опухолей гортани Т4 с разрушением хряща или экстраларингеальным ростом, а также лечения местнорецидивирующего рака гортани после нехирургического лечения. Обоснованием для тотальной ларингэктомии при РГ с распространением Т4 являются [46]:

- снижение вероятности полного ответа на лучевую или химиолучевую терапию;
- отсутствие доказательств в отношении нехирургического лечения таких случаев, поскольку случаи большого объема Т4 были исключены из многих исследований органосохраняющих методов лечения;
- успешность ларингэктомии спасения зависит от экстрагортанных осложнений;
- увеличение процента осложнений после ларингэктомии спасения.

В прошлом тотальная ларингэктомия также была рекомендована пациентам с массивными опухолями Т3. С появлением протоколов сохранения органов и доказательств из исследований VA и RTOG количество тотальных ларингэктомий, выполненных при Т3, существенно снизилась. Однако тотальная ларингэктомия у отдельных пациентов с Т3 играет важную роль. Пример случая, когда тотальная ларингэктомия была бы очень разумным вариантом: молодой пациент с хорошим интеллектом и социальной поддержкой, у которого массивный плоскоклеточный рак Т3 с фиксированной голосовой связкой, скомпрометированными дыхательными путями и подозрением на разрушение хряща по данным компьютерной томографии. Основные аргументы в пользу тотальной ларингэктомии в таких случаях: неблагоприятные характеристики первичной опухоли, которые могут увеличить риск распространения или локального рецидива (большой размер [47], фиксация голосовой связки [48] и распространение опухоли за пределы гортани), наличие дисфункции гортани ещё до лечения, что предвещает более высокий риск пожизненной дисфункции гортани после успешного нехирургического лечения, и хороший соматический статус пациента, интеллект, мотивация и социальная поддержка, которые предсказывают большую вероятность восстановления речи и другие функциональные результаты после тотальной ларингэктомии.

Тотальная ларингэктомия – обширная операция со значительными функциональными, социальными и психологическими последствиями для пациента, основная причина которых потеря голоса. Лучший метод для восстановления речи – хирургическое восстановление голоса с трахеопищеводной речью после размещения трахеопищеводного протеза, о высоком уровне успешности которого сообщают многие авторы. Однако другие исследователи, которые следили за всеми пациентами, проходящими тотальную ларингэктомию, сообщают об успешном использовании трахеопищеводной речи примерно в половине случаев. Из тех, у кого не получилось добиться успешной трахеопищеводной речи, некоторые достигли приемлемой пищеводной речи. Результаты речи с использованием электрогортани не показательны. До четверти всех пациентов вообще не достигают понятной речи [49].

Другие проблемы после тотальной ларингэктомии заключаются в наличии стомы в области шеи (при этом необходимо принимать меры предосторожности, чтобы избежать попадания воды); менее эффективным кашле; в потере обоняния. Большая часть пациентов после тотальной ларингэктомии без резекции глотки сохраняют удовлетворительное глотание. Дисфагия более распространена после спасительных ларингэктомий, которые, как правило, связаны с постлучевыми стриктурами.

Сообщалось, что тотальная ларингэктомия эффективна у 67–81 % пациентов с опухолями Т3 [50–55] и у 55 % пациентов с опухолями Т4 [54]. Местный рецидив также может возникать вокруг трахеостомического отверстия, что связано с подслизистым распространением опухоли [56]. Факторы риска для локального рецидива включают характер роста опухоли (экстраларингеально или в направлении подскладочного отдела), метастазы в лимфатические узлы, низкую дифференцировку, предоперационную трахеостомию и положительный край резекции опухоли [56].

Операция спасения

С увеличением роли нехирургических методов в лечении распространенных опухолей гортани тотальная ларингэктомия все чаще становится средством спасения в случае, если терпят неудачу лучевая или химиолучевая терапия. Как операция спасения ларингэктомия связана с повышенным риском осложнений, в том числе с развитием глоточно-кожных свищей, расширением трахеопищеводного отверстия [57] и дисфагией. Дополнительные факторы риска для этих осложнений в условиях операции спасения включают интервал с лучевой терапией и с одновременным выполнением двусторонней лимфодиссекции шеи. Для снижения риска этих осложнений предложено использовать лоскут из большой грудной мышцы, помещенный в сформированную накладку, или свободные лоскуты, расположенные между глоткой и кожей/стомой [58]. Использование лоскута из большой грудной мышцы для укрепления глотки снижает частоту возникновения глоточно-кожного свища и сокращает время до исцеления [59, 60]. В то же время другие авторы не нашли существенной разницы в распространенности свищей у пациентов, проходящих и не проходящих пластику лоскутом из большой грудной мышцы [61]. Эти исследования были ретроспективными, поэтому нельзя исключить предвзятость из-за случаев, связанных с более высоким риском фистулы, но с наложенным лоскутом из большой грудной мышцы.

Клинически негативные шейные лимфатические узлы

Опухоли надскладочного отдела гортани имеют выраженную склонность к появлению метастазов в лимфатических узлах (ЛУ) шеи. При клинически определенной стадии N0, при патологическом исследовании частота лимфогенных метастазов достигает 21–30 % [62, 63]. Метастазы обычно поражают шейные лимфоузлы II и III уровней [64, 65], кроме того, при их заинтересованности также может быть вовлечение ЛУ IV уровня [66]. Вовлечение ЛУ I и V уровней встречается не так часто [65]. Двусторонние метастазы на шее являются «обязательными» из-за частого расположения первичной опухоли по средней линии [67]. Таким образом, все пациенты с раком надскладочного отдела гортани, даже при клиническом N0, должны

подвергаться избирательной шейной лимфодиссекции. Это может привести к выборочной диссекции на шее в момент операции или избирательного послеоперационного облучения ЛУ с высоким риском метастатического поражения [68, 69] или одновременно с облучением гортани у пациентов, перенесших нехирургическое лечение [69].

Несмотря на низкий риск метастазов в лимфатические узлы при РГ с клиническим N0, пациентам с распространенными (T3/4) опухолями обычно рекомендуется избирательное лечение узлов шеи на стороне поражения. Как правило, оно включает избирательное облучение узлов после нехирургического лечения. Для прогрессирующих опухолей гортани, особенно при распространении на подскладочный отдел, паратрахеальные узлы также следует облучать из-за риска метастатического поражения [70].

У пациентов, перенесших первичную тотальную ларингэктомию, может быть выполнено избирательное удаление лимфоузлов шеи. Информация, полученная после патологоанатомического заключения, может помочь радиологу в выборе полей облучения. Альтернативой для пациентов с коморбидной патологией является невыполнение лимфодиссекции для ускорения операции и снижения риска осложнений с последующей послеоперационной лучевой терапией на шейные ЛУ. С другой стороны, выборочная шейная лимфодиссекция у этих пациентов обычно не увеличивает время операции, и при благоприятном патологическом заключении отпадает необходимость в послеоперационной лучевой терапии.

Клинически позитивные шейные лимфатические узлы

У пациентов с клинически позитивными метастазами, которые подвергаются первичной ларингэктомию, должна быть выполнена односторонняя или двусторонняя лимфодиссекция, которая в большинстве случаев сопровождается послеоперационной лучевой терапией. Более сложным является ведение пациентов с клинически позитивными метастазами, подвергавшихся первичному нехирургическому лечению. Эффективность ХЛТ при лечении клинически позитивных метастазов шеи хорошо изучена, частота ответа составляет при N1 – 83–87 %, при N2 – 63–66 %, при N3 – 40–43 % [71]. Пациентам, у которых не получен полный ответ, показана шейная лимфодиссекция через 6–12 нед после завершения лечения [72–74]. При раке гортани редко встречается изолированный регионарный рецидив, чаще встречается локальный или комбинированный локальный и регионарный рецидив. Таким образом, лимфодиссекция показана только для пациентов с неполным радиологическим ответом [74].

Для пациентов с большим распространением опухолевого процесса на шее, которые не всегда отвечают на радиотерапию, альтернативным вари-

антом является передне-верхняя лимфодиссекция шеи с последующей лучевой или химиолучевой терапией [75]. Этот вариант лечения может быть применен при небольших первичных опухолях и обширном метастатическом поражении лимфатического аппарата на шее, поскольку это исключает необходимость интенсификации лучевой терапии и химиотерапии при отсутствии неблагоприятных гистологических признаков (положительные края резекции или экстранодальный рост) по данным исследования операционного материала. Другим преимуществом метода является устранение дополнительного повреждения после лимфодиссекции шеи. Одним из недостатков является то, что при необходимости тотальной ларингэктомии с возможным реконструктивным этапом операции может быть проблематичным формирование сосудистых анастомозов.

Хирургия спасения

Клинически позитивные лимфатические узлы шеи при рецидиве требуют хирургического удаления одновременно с ларингэктомией. Лечение местного рецидива рака гортани без клинических позитивных метастазов является более спорным. Традиционно многие авторы рекомендовали избирательную лимфодиссекцию при N0, в частности при РГ надскладочного отдела, когда обычно требовалась двусторонняя лимфодиссекция [76, 77]. Однако более широкая доступность лучшей предоперационной визуализации позволила другим авторам оспаривать необходимость выборочной лимфодиссекции при операции спасения, особенно среди пациентов N0, до первоначального лечения [78, 79]. Частота метастатических ЛУ у пациентов, подвергающихся выборочным лимфодиссекциям шеи во время ларингэктомии спасения, колеблется от 3 до 19 % [80–82]. Возможные причины такого широкого размаха можно объяснить различиями в методах предоперационной визуализации. Двусторонняя лимфодиссекция на шее в то же время приводит к значимому повышению риска осложнений, включая глоточно-кожный свищ [83]. Более того, выборочная лимфодиссекция шеи в этой группе не увеличивает выживаемость. Поэтому отказ от лимфодиссекции может быть целесообразным из-за высокого риска осложнения при спасительной ларингэктомии.

Результаты лечения

Пятилетняя выживаемость пациентов с распространенным раком гортани варьируется от 48 до 54 %. Выживаемость не зависит от выбора лечения, поэтому повышение частоты местного рецидива неоперированных пациентов связано с тем, что многие из них должны быть прооперированы (ларингэктомию спасения) при возникновении рецидива. Это приводит к одинаковой общей выживаемости пациентов с хирургическим и нехирургическим лечением, но более высокой

вероятности сохранения гортани в неоперированной группе.

Однако с развитием стратегии нехирургического лечения РГ появились неутешительные сообщения о снижении показателей выживаемости. Предполагается, что это может быть связано с менее агрессивным хирургическим лечением первичного процесса и метастатически пораженных лимфатических узлов шеи. Ряд авторов провели параллель между снижением выживаемости при раке гортани и увеличением частоты использования нехирургических методов (лучевой или химиолучевой терапии) и обнаружили, что нехирургическое лечение связано с более высокой смертностью, чем оперативное лечение рака гортани Т3N0-стадии. Другие исследования показали лучшую выживаемость у пациентов с хирургическим лечением; однако во многих из них невозможно исключить систематическую ошибку отбора. Другая возможная причина – увеличение поздней химиолучевой токсичности с очевидной тенденцией к увеличению смертности, не связанной с раком. В ближайшем будущем потребуются исследования для выяснения причин видимого

снижения выживаемости при раке гортани и/или по улучшению отбора пациентов для хирургического и нехирургического лечения.

Выводы

Лечение распространенного рака гортани развивается в сторону преобладания нехирургических методов в стремлении избежать недостатков тотальной ларингэктомии. Этому способствовало развитие современных методик химиолучевой терапии, созданы протоколы с лучшим местным контролем, чем при лучевой терапии. Текущие проблемы включают разработку стратегий по снижению токсичности и неблагоприятных функциональных исходов. При РГ максимальной местной распространенности (T4) лучше использовать тотальную ларингэктомию из-за меньшей вероятности ответа после ХЛТ. Тотальная ларингэктомия все чаще становится операцией спасения для случаев, не ответивших на лучевую или химиолучевую терапию. Вызывают все большую обеспокоенность сообщения о снижении показателей и выживаемости у больных раком гортани, предполагается, что это связано с недавними изменениями в парадигмах лечения.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Talamini R., Bosetti C., La Vecchia C., Dal Maso L., Levi F., Bidoli E., Negri E., Pasche C., Vaccarella S., Barzan L., Franceschi S. Combined effect of tobacco and alcohol on laryngeal cancer risk: a case-control study. *Cancer Causes Control*. 2002 Dec; 13(10): 957–64.
- Anantharaman D., Marron M., Lagiou P., Samoli E., Ahrens W., Pohlmann H., Slamova A., Schejbalova M., Merletti F., Richiardi L., Kjaerheim K., Castellsague X., Agudo A., Talamini R., Barzan L., Macfarlane T.V., Tickle M., Simonato L., Canova C., Conway D.L., McKinney P.A., Thomson P., Znaor A., Healy C.M., McCartan B.E., Hashibe M., Brennan P., Macfarlane G.J. Population attributable risk of tobacco and alcohol for upper aerodigestive tract cancer. *Oral Oncol*. 2011 Aug; 47(8): 725–31. doi: 10.1016/j.oraloncology.2011.05.004.
- Черемисина О.В., Чойнзонгов Е.Л., Панкова О.В., Меньшиков К.Ю. Хронический гиперпластический ларингит как критерий формирования группы риска по раку гортани. Российская оториноларингология. 2013; 2 (63): 84–89. [Cheremisina O.V., Choinzonov E.L., Pankova O.V., Menshikov K. Yu. Chronic hyperplastic laryngitis as a criterion for defining groups at high risk of laryngeal cancer. *Russian otolaryngology*. 2013; 2 (63): 84–89. (in Russian)].
- Wang X., Lin S., Yu L., Qiu H., Lan Y., Yano E. Causespecific mortality in a Chinese chrysolite textile worker cohort. *Cancer Sci*. 2013 Feb; 104(2): 245–9. doi: 10.1111/cas.12060.
- Offermans N.S., Vermeulen R., Burdorf A., Goldbohm R.A., Kaupinen T., Kromhout H., van den Brandt P.A. Occupational asbestos exposure and risk of pleural mesothelioma, lung cancer, and laryngeal cancer in the Prospective Netherlands Cohort Study. *J Occup Environ Med*. 2014 Jan; 56(1): 6–19. doi: 10.1097/JOM.0000000000000060.
- Paget-Bailly S., Cyr D., Luce D. Occupational exposures and cancer of the larynx-systematic review and meta-analysis. *J Occup Environ Med*. 2012 Jan; 54(1): 71–84. doi: 10.1097/JOM.0b013e31823c1343.
- Garavello W., Turati F., Bosetti C., Talamini R., Levi F., Lucente-forte E., Chiesa F., Franceschi S., La Vecchia C., Negri E. Family history of cancer and the risk of laryngeal cancer: a case-control study from Italy and Switzerland. *Int J Cancer*. 2012 Feb 1; 130(3): 665–70. doi: 10.1002/ijc.26055.
- Bidoli E., Bosetti C., La Vecchia C., Levi F., Parpinel M., Talamini R., Negri E., Maso L.D., Franceschi S. Micronutrients and laryngeal cancer risk in Italy and Switzerland: a case-control study. *Cancer Causes Control*. 2003 Jun; 14(5): 477–84.
- Gallus S., Talamini R., Giacosa A., Montella M., Ramazzotti V., Franceschi S., Negri E., La Vecchia C. Does an apple a day keep the oncologist away? *Ann Oncol*. 2005; 16: 1841–4. doi.org/10.1093/annonc/mdi361.
- Aune D., De Stefani E., Ronco A., Boffetta P., Deneo-Pellegrini H., Acosta G., Mendilaharsu M. Legume intake and the risk of cancer: a multisite case-control study in Uruguay. *Cancer Causes Control*. 2009; 20: 1605–15. doi: 10.1007/s10552-009-9406-z.
- van Dijk B.A., Karim-Kos H.E., Coebergh J.W., Marres H.A., de Vries E. Progress against laryngeal cancer in The Netherlands between 1989 and 2010. *Int J Cancer*. 2013; 134: 674–81. doi.org/10.1002/ijc.28388.
- Edge S.B., Byrd D.R., Compton C.C., Fritz A.G., Greene F.L., Trotti A. *Larynx AJCC Cancer Staging Manual*. 7th ed. New York: Springer; 2010: 57–62.
- McCoul E.D., Har-El G. Meta-analysis of impaired vocal cord mobility as a prognostic factor in T2 glottic carcinoma. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 2009 May; 135(5): 479–86. doi: 10.1001/archoto.2009.47.
- Department of Veterans Affairs Laryngeal Cancer Study Group, Wolf G.T., Fisher S.G., Hong W.K., Hillman R., Spaulding M., Laramore G.E., Endicott J.W., McClatchey K., Henderson W.G. Induction chemotherapy plus radiation compared with surgery plus radiation in patients with advanced laryngeal cancer. *N Engl J Med*. 1991; 324: 1685–90. doi: 0.1056/NEJM199106133242402.
- Sheahan P., Ganly I., Rhys-Evans P.H., Patel S.G. *Tumors of the Larynx. Principles and Practice of Head and Neck Surgery and Oncology*. London: Informa; 2009. 658.
- Forastiere A.A., Goepfert H., Maor M., Pajak T.F., Weber R., Morrison W., Glisson B., Trotti A., Ridge J.A., Chao C., Peters G., Lee D.J., Leaf A., Ensley J., Cooper J. Concurrent chemotherapy and radiotherapy for organ preservation in advanced laryngeal cancer. *N Engl J Med*. 2003; 349: 2091–8. doi: 10.1056/NEJMoa031317.
- Ambrosch P. The role of laser microsurgery in the treatment of laryngeal cancer. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg*. 2007; 15: 82–8. doi: 10.1097/MOO.0b013e3280147336.
- Черемисина О.В., Вусик М.В., Солдатов А.Н., Рейнер И.В. Современные возможности эндоскопических лазерных технологий в клинической онкологии. Сибирский онкологический журнал. 2007; 4: 5–11. [Cheremisina O.V., Vusik M.V., Soldatov A.N., Reiner I.B. Endoscopic laser technologies in clinical oncology. *Siberian Journal of Oncology*. 2007; 4: 5–11. (in Russian)].
- Sperry S.M., Rassekh C.H., Laccourreye O., Weinstein G.S. Supracricoid partial laryngectomy for primary and recurrent laryngeal cancer. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg*. 2013; 139: 1226–35. doi.org/10.1001/jamaoto.2013.4990.
- Page C., Mortuaire G., Mouawad F., Ganry O., Darras J., Pasquesoone X., Chevalier D. Supracricoid laryngectomy with cricohyoidoepiglottopexy (CHEP) in the management of laryngeal carcinoma: oncologic results. A 35-year experience. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2013 May; 270(6): 1927–32. doi: 10.1007/s00405-012-2300-4.
- Clayburgh D.R., Graville D.J., Palmer A.D., Schindler J.S. Factors associated with Supracricoid laryngectomy functional outcomes. *Head Neck*. 2013; 35: 1397–403. doi.org/10.1002/hed.23144.

22. Pinar E., Imre A., Calli C., Oncel S., Katilmis H. Supracricoid partial laryngectomy: analyses of oncologic and functional outcomes. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2012 Dec; 147(6): 1093–8. doi: 10.1177/0194599812457334.
23. Park J.O., Joo Y.H., Cho K.J., Kim N.G., Kim M.S. Functional and oncologic results of extended supracricoid partial laryngectomy. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 2011 Nov; 137(11): 1124–9. doi: 10.1001/archoto.2011.182.
24. Benito J., Holsinger F.C., Perez-Martin A., Garcia D., Weinstein G.S., Laccourreye O. Aspiration after supra-cricoid partial laryngectomy: incidence, risk factors, management, and outcomes. *Head Neck.* 2011 May; 33(5): 679–85. doi: 10.1002/hed.21521.
25. Raffia M., Hassoun M.S., Abdel Fattah Ale F., Barden H. Experience with supracricoid laryngectomy variants. *Head Neck.* 2011 Aug; 33(8): 1177–83. doi: 10.1002/hed.21593.
26. Laccourreye O., Hans S., Borzog-Grayeli A., Maulard-Durdux C., Brasnu D., Housset M. Complications of postoperative radiation therapy after partial laryngectomy in supraglottic cancer: a long-term evaluation. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2000; 122: 752–7. doi: 10.1067/mhn.2000.98756.
27. Spriano G., Antognoni P., Sanguineti G., Sormani M., Richetti A., Ameli F., Piantanida R., Luraghi R., Magli A., Corvo R., Tordiglione M., Vitale V. Laryngeal long-term morbidity after supraglottic laryngectomy and postoperative radiation therapy. *Am J Otolaryngol.* 2000; 21: 14–21. doi: 10.1016/S0196-0709(00)80119-2.
28. Caicedo-Granados E., Beswick D.M., Christopoulos A., Cunningham D.E., Razfar A., Ohr J.P., Heron D.E., Ferris R.L. Oncologic and functional outcomes of partial laryngeal surgery for intermediate-stage laryngeal cancer. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2013 Feb; 148(2): 235–42. doi: 10.1177/0194599812466367.
29. Canis M., Martin A., Ihler F., Wolff H.A., Kron M., Matthias C., Steiner W. Transoral laser microsurgery in treatment of pT2 and pT3 glottic laryngeal squamous cell carcinoma: results of 391 patients. *Head Neck.* 2014 Jun; 36(6): 859–66. doi: 10.1002/hed.23389.
30. Suárez C., Rodrigo J.P., Silver C.E., Hartl D.M., Takes R.P., Rinaldo A., Strojan P., Ferlito A. Laser surgery for early to moderately advanced glottic, supraglottic, and hypopharyngeal cancers. *Head Neck.* 2012; 34: 1028–35. doi: 10.1002/hed.21766.
31. Hinni M.L., Salassa J.R., Grant D.G., Pearson B.W., Hayden R.E., Martin A., Christiansen H., Haughey B.H., Nussenbaum B., Steiner W. Transoral laser microsurgery for advanced laryngeal cancer. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 2007; 133: 1198–204. doi: 10.1001/archotol.133.12.1198.
32. Mantsopoulos K., Psychogios G., Bohr C., Zenk J., Kapsreiter M., Waldfahrer F., Iro H. Primary surgical treatment of T3 glottic carcinoma: long-term results and decision-making aspects. *Laryngoscope.* 2012 Dec; 122(12): 2723–7. doi: 10.1002/lary.23580.
33. Richard J.M., Sancho-Garnier H., Pessey J.J., Luboinski B., Lefebvre J.L., Dehesdin D., Stromboni-Luboinski M., Hill C. Randomized trial of induction chemotherapy in larynx carcinoma. *Oral Oncol.* 1998; 34: 224–8. doi: 10.1016/S1368-8375(97)00090-0.
34. Forastiere A.A., Zhang Q., Weber R.S., Maor M.H., Goepfert H., Pajak T.F., Morrison W., Glisson B., Trotti A., Ridge J.A., Thorstad W., Wagner H., Ensley J.F., Cooper J.S. Long-term results of RTOG 91-11: a comparison of three non-surgical treatment strategies to preserve the larynx in patients with locally advanced larynx cancer. *J Clin Oncol.* 2013 Mar 1; 31(7): 845–52. doi: 10.1200/JCO.2012.43.6097.
35. Machay M., Moughan J., Trotti A., Garden A.S., Weber R.S., Cooper J.S., Forastiere A., Ang K.K. Factors associated with severe late toxicity after concurrent chemoradiation for locally advanced head and neck cancer: an RTOG analysis. *J Clin Oncol.* 2008 Jul 20; 26(21): 3582–9. doi: 10.1200/JCO.2007.14.8841.
36. Ghadjar P., Simcock M., Zimmermann F., Betz M., Bodis S., Bernier J., Studer G., Aebbersold D.M.; Swiss Group for Clinical Cancer Research (SAKK). Predictors of severe late radiotherapy-related toxicity after hyperfractionated radiotherapy with or without concomitant cisplatin in locally advanced head and neck cancer. Secondary retrospective analysis of a randomized phase III trial (SAKK 10/94). *Radiother Oncol.* 2012; 104: 213–18. doi: 10.1016/j.radonc.2012.05.004.
37. Wang J.J., Goldsmith T.A., Holman A.S., Cianchetti M., Chan A.W. Pharyngoesophageal stricture after treatment for head and neck cancer. *Head Neck.* 2012; 34: 967–73. doi: 10.1002/hed.21842.
38. Citrin D., Mansueti J., Likhacheva A., Sciuto L., Albert P.S., Rudy S.F., Cooley-Zgela T., Cotrim A., Solomon B., Colevas A.D., Russo A., Morris J.C., Herscher L., Smith S., Van Waes C. Long-term outcomes and toxicity of concurrent paclitaxel and radiotherapy for locally advanced head-and-neck cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2009; 74: 1040–6. doi: 10.1016/j.ijrobp.2008.09.053.
39. Pointreau Y., Garaud P., Chapet S., Sire C., Tuchais C., Tortochaux J., Faivre S., Guerrif S., Alfonsi M., Calais G. Randomized trial of induction chemotherapy with cisplatin and 5-fluorouracil with or without docetaxel for larynx preservation. *J Natl Cancer Inst.* 2009 Apr 1; 101(7): 498–506. doi: 10.1093/jnci/djp007.
40. Posner M.R., Hershock D.M., Blajman C.R., Mickiewicz E., Winquist E., Gorbounova V., Tjulandin S., Shin D.M., Cullen K., Ervin T.J., Murphy B.A., Racz L.E., Cohen R.B., Spaulding M., Tishler R.B., Roth B., Viroglia Rdel C., Venkatesan V., Romanov I., Agarwala S., Harter K.W., Dugan M., Cmelak A., Markoe A.M., Read P.W., Steinbrenner L., Colevas A.D., Norris CM Jr., Haddad R.I.; TAX 324 Study Group. Cisplatin and fluorouracil alone or with docetaxel in head and neck cancer. *N Engl J Med.* 2007; 357: 1705–15. doi: 10.1056/NEJMoa070956.
41. Urba S., Wolf G., Eisbruch A., Worden F., Lee J., Bradford C., Teknos T., Chepeha D., Prince M., Hogikyan N., Taylor J. Single-cycle induction chemotherapy selects patients with advanced laryngeal cancer for combined chemoradiation: a new treatment paradigm. *J Clin Oncol.* 2006; 24: 593–8. doi: 10.1200/JCO.2005.01.2047.
42. Worden F.P., Moyer J., Lee J.S., Taylor J.M., Urba S.G., Eisbruch A., Teknos T.N., Chepeha D.B., Prince M.E., Hogikyan N., Lassig A.A., Emerick K., Mukherji S., Hadjiski L., Tsiens C.I., Miller T.H., Wallace N.E., Mason H.L., Bradford C.R., Wolf G.T. Chemoselection as a strategy for organ preservation in patients with T4 laryngeal squamous cell carcinoma with cartilage invasion. *Laryngoscope.* 2009 Aug; 119(8): 15107. doi: 10.1002/lary.20294.
43. Ganly L., Patel S.G., Matsuo J., Singh B., Kraus D.H., Boyle J., Wong R.J., Lee N., Pfister D.G., Shaha A.R., Shah J.P. Predictors of outcome for advanced-stage supraglottic laryngeal cancer. *Head Neck.* 2009 Nov; 31(11): 1489–95. doi: 10.1002/hed.21113.
44. Nguyen-Tan P.F., Le Q.T., Quivey J.M., Singer M., Terris D.J., Goffinet D.R., Fu K.K. Treatment results and prognostic factors of advanced T3a laryngeal carcinomas: the University of California, San Francisco (UCSF) and Stanford University Hospital (SUH) experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2001; 50: 1172–80. doi: 10.1016/S0360-3016(01)01538-3.
45. Basheeth N., O'Leary G., Sheahan P. Pharyngocutaneous fistula after salvage laryngectomy: impact of interval between radiotherapy and surgery, and performance of bilateral neck dissection. *Head Neck.* 2014 Apr; 36(4): 580–4. doi: 10.1002/hed.23337.
46. Chen A.Y., Halpern M. Factors predictive of survival in advanced laryngeal cancer. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 2007 Dec; 133(12): 1270–6.
47. Mendenhall W.M., Parsons J.T., Mancuso A.A., Pameijer F.J., Stringer S.P., Cassisi N.J. Definitive radiotherapy for T3 squamous cell carcinoma of the glottic larynx. *J Clin Oncol.* 1997; 15: 2394–402. doi: 10.1200/JCO.1997.15.6.2394.
48. Spaulding C.A., Gillenwater A., Constable W.C., Hahn S.S., Kersh C.R. Prognostic value of vocal cord fixation with respect to treatment in cancers of the supraglottis and pyriform sinus. *Laryngoscope.* 1987; 97: 1450–3. doi: 10.1288/00005537-198712000-00013.
49. Singer S., Wollbrück D., Dietz A., Schock J., Pabst F., Vogel H.J., Oeken J., Sandner A., Koscielny S., Hormes K., Breitenstein K., Richter H., Deckelmann A., Cook S., Fuchs M., Meuret S. Speech rehabilitation during the first year after total laryngectomy. *Head Neck.* 2013 Nov; 35(11): 1583–90. doi: 10.1002/hed.23183.
50. Chone C.T., Gripp F.M., Spina A.L., Crespo A.N. Primary versus secondary tracheoesophageal puncture for speech rehabilitation in total laryngectomy: long-term results with indwelling voice prosthesis. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2005 Jul; 133(1): 89–93.
51. Bozec A., Poissonnet G., Chamorey E., Demard F., Santini J., Peyrade F., Ortholan C., Benezery K., Thariat J., Sudaka A., Anselme K., Adrey B., Giaccherio P., Dassonville O. Results of vocal rehabilitation using tracheoesophageal voice prosthesis after total laryngectomy and their predictive factors. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2010 May; 267(5): 751–8. doi: 10.1007/s00405-009-1138-x.
52. Cocuzza S., Bonfiglio M., Grillo C., Maiolino L., Malaguarnera M., Martines F., Serra A. Post laryngectomy speech rehabilitation outcome in elderly patients. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2013 May; 270(6): 1879–84. doi: 10.1007/s00405-013-2430-3.
53. Lassaletta L., Garcia-Pallares M., Morera E., Bernaldez R., Gavilan J. T3 glottic cancer: oncologic results and prognostic factors. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2001; 124: 556–60. doi: 10.1067/mhn.2001.115498.
54. Nikolaou A., Markou K., Petridis D., Vlachtsis K., Nalbantian M., Daniilidis L. Factors influencing tumour relapse after total laryngectomy. *B-ENT.* 2005; 1: 1–10.
55. Kowalski L.P., Batista M.B., Santos C.R., Scopel A., Salvajolli J.V., Torloni H. Prognostic factors in T3, N0-1 glottic and transglottic carcinoma. A multifactorial study of 221 cases treated by surgery or radiotherapy. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 1996; 122: 77–82. doi: 10.1001/archotol.1996.01890130069011.
56. Basheeth N., Khan H., O'Leary G., Sheahan P. Oncologic outcomes of total laryngectomy: impact of margins and preoperative tracheostomy. *Head Neck.* 2015 Jun; 37(6): 862–9. doi: 10.1002/hed.23681.

57. Hucheson K.A., Lewin J.S., Sturgis E.M., Risser J. Multivariable analysis of risk factors for enlargement of the tracheoesophageal puncture after total laryngectomy. *Head Neck*. 2012 Apr; 34(4): 557–67. doi: 10.1002/hed.21777.
58. Patel U.A., Moore B.A., Wax M., Rosenthal E., Sweeney L., Militsakh O.N., Califano J.A., Lin A.C., Hasney C.P., Butcher R.B., Flohr J., Arnaoutakis D., Huddle M., Richmon J.D. Impact of pharyngeal closure technique on fistula after salvage laryngectomy. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg*. 2013 Nov; 139(11): 1156–62. doi: 10.1001/jamaoto.2013.2761.
59. Oosthuizen J.C., Leonard D.S., Kinsella J.B. The role of pectoralis major myofascial flap in salvage laryngectomy: a single surgeon experience. *Acta Otolaryngol*. 2012 Sep; 132(9): 1002–5. doi: 10.3109/00016489.2012.672768.
60. Righini C., Lequeux T., Cuisnier O., Morel N., Rey E. The pectoralis myofascial flap in pharyngolaryngeal surgery after radiotherapy. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2005; 262: 357–61. doi: 10.1007/s00405-004-0827-8.
61. Gil Z., Gupta A., Kummer B., Cordeiro P.G., Kraus D.H., Shah J.P., Patel S.G. The role of pectoralis major muscle flap in salvage total laryngectomy. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 2009; 135: 1019–23. doi: 10.1001/archoto.2009.126.
62. Scola B., Fernandez-Vega M., Martinez T., Fernandez-Vega S., Ramirez C. Management of cancer of the supraglottis. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2001; 124: 195–8. doi: 10.1067/mhn.2001.112202.
63. Hicks W.L.Jr., Kollmorgen D.R., Kuriakose M.A., Orner J., Bakamjian V.Y., Winston J., Loree T.R. Patterns of nodal metastasis and surgical management of the neck in supraglottic laryngeal carcinoma. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 1999; 121: 57–61. doi: 10.1016/S0194-5998(99)70125-7.
64. Ferlito A., Silver C.E., Rinaldo A. Selective neck dissection (IIA, III): a rational replacement for complete functional neck dissection in patients with N0 supraglottic and glottic squamous carcinoma. *Laryngoscope*. 2008; 118: 676–9. doi: 10.1097/MLG.0b013e31815f6f25.
65. Candela F.C., Shah J., Jaques D.P., Shah J.P. Patterns of cervical node metastases from squamous carcinoma of the larynx. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 1990; 116: 432–5. doi: 10.1001/archotol.1990.01870040054013.
66. Khaff A., Fliss D.M., Gil Z., Medina J.E. Routine inclusion of level IV in neck dissection for squamous cell carcinoma of the larynx: is it justified? *Head Neck*. 2004; 26: 309–12. doi.org/10.1002/hed.10390.
67. Ozturkcan S., Katilmis H., Ozdemir I., Tuna B., Guvenc I.A., Dundar R. Occult contralateral nodal metastases in supraglottic laryngeal cancer crossing the midline. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2009 Jan; 266(1): 117–20. doi: 10.1007/s00405-008-0721-x.
68. Davis R.K., Kriskovich M.D., Galloway E.B., Buntin C.S., Jepsen M.C. Endoscopic supraglottic laryngectomy with postoperative irradiation. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 2004; 113: 132–8. doi: 10.1177/000348940411300210.
69. Alpert T.E., Morbidini-Gaffney S., Chung C.T., Bogart J.A., Hahn S.S., Hsu J., Kellman R.M. Radiotherapy for the clinically negative neck in supraglottic laryngeal cancer. *Cancer J*. 2004; 10: 335–8. doi: 10.1097/00130404-200411000-00001.
70. de Bree R., Leemans C.R., Silver C.E., Robbins K.T., Rodrigo J.P., Rinaldo A., Takes R.P., Shaha A.R., Medina J.E., Suárez C., Ferlito A. Paratracheal lymph node dissection in cancer of the larynx, hypopharynx, and cervical esophagus: the need for guidelines. *Head Neck*. 2011; 33: 912–16. doi: 10.1002/hed.21472.
71. Chan A.W., Ancukiewicz M., Carballo N., Montgomery W., Wang C.C. The role of postradiotherapy neck dissection in supraglottic carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2001; 50: 367–75. doi: 10.1016/S0360-3016(01)01468-7.
72. Forest V.I., Nguyen-Tan P.F., Tabet J.C., Olivier M.J., Larochelle D., Fortin B., Gélinas M., Soulières D., Charpentier D., Guertin L. Role of neck dissection following concurrent chemoradiation for advanced head and neck carcinoma. *Head Neck*. 2006; 28: 1099–105. doi: 10.1002/hed.20479.
73. Corry J., Peters L., Fisher R., Macann A., Jackson M., McClure B., Rischin D. N2–N3 neck nodal control without planned neck dissection for clinical/radiologic complete responders—results of Trans Tasman Radiation Oncology Group Study 98.02. *Head Neck*. 2008 Jun; 30(6): 737–42. doi: 10.1002/hed.20769.
74. Hamoir M., Ferlito A., Schmitz S., Hanin F.X., Thariat J., Weyand B., Machiels J.P., Grégoire V., Robbins K.T., Silver C.E., Strojanc P., Rinaldo A., Corry J., Takes R.P. The role of neck dissection in the setting of chemoradiation therapy for head and neck squamous cell carcinoma with advanced neck disease. *Oral Oncol*. 2012; 48: 20310. doi: 10.1016/j.oraloncology.2011.10.015.
75. Liu X.K., Li Q., Zhang Q., Su Y., Shi Y.X., Li H., Zeng Z.Y., Guo Z.M. Planned neck dissection before combined chemoradiation in organ preservation protocol for N2–N3 of supraglottic or hypopharyngeal carcinoma. *ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec*. 2012; 74(2): 64–9. doi: 10.1159/000333111.
76. Amit M., Hilly O., Leider-Trejo L., Popovtzer A., Gutfeld O., Shvero J., Fliss D.M., Cohen J.T., Bachar G., Gil Z. The role of elective neck dissection in patients undergoing salvage laryngectomy. *Head Neck*. 2013 Oct; 35(10): 1392–6. doi: 10.1002/hed.23145.
77. Wax M.K., Touma B.J. Management of the N0 neck during salvage laryngectomy. *Laryngoscope*. 1999; 109: 4–7. doi: 10.1097/00005537-199901000-00002.
78. Basheeth N., O'Leary G., Sheahan P. Elective neck dissection for no neck during salvage total laryngectomy: findings, complications, and oncological outcome. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg*. 2013 Aug 1; 139(8): 790–6. doi: 10.1001/jamaoto.2013.3995.
79. Farrag T.Y., Lin F.R., Cummings C.W., Koch W.M., Flint P.W., Califano J.A., Broussard J., Bajaj G., Tufano R.P. Neck management in patients undergoing postradiotherapy salvage laryngeal surgery for recurrent/persistent laryngeal cancer. *Laryngoscope*. 2006; 116: 1864–6. doi: 10.1097/01.mlg.0000234917.08822.cd.
80. Bohannon I.A., Desmond R.A., Clemons L., Magnuson J.S., Carroll W.R., Rosenthal E.L. Management of the N0 neck in recurrent laryngeal squamous cell carcinoma. *Laryngoscope*. 2010; 120: 58–61. doi: 10.1002/lary.20675.
81. Dagan R., Morris C.G., Kirwan J.M., Werning J.W., Vaysberg M., Amdur R.J., Mendenhall W.M. Elective neck dissection during salvage surgery for locally recurrent head and neck squamous cell carcinoma after radiotherapy with elective nodal irradiation. *Laryngoscope*. 2010; 120: 945–52. doi: 10.1002/lary.20854.
82. Yao M., Roebuck J.C., Holsinger F.C., Myers J.N. Elective neck dissection during salvage laryngectomy. *Am J Otolaryngol*. 2005; 26: 388–92. doi: 10.1016/j.amjoto.2005.05.002.
83. Раджабова З.А., Левченко Е.В., Дунаевский И.В., Горюхов Л.В., Котов М.А., Хандогин Н.В., Ракитина Д.А., Нажмудинов Р.А., Гиришович М.М., Тюряева Е.И., Ткаченко Е.В., Пономарева О.И. Анализ результатов комбинированного лечения пациентов с верифицированным раком шейного отдела пищевода и гортаноглотки с применением хирургического лечения с одномоментной пластикой дефекта. *Опухоли головы и шеи*. 2016; 6(3): 61–63. [Radzhabova Z.A., Levchenko E.V., Dunayevsky I.V., Gorohov L.V., Kotov M.A., Handogin N.V., Rakitina D.A., Nazhmudinov R.A., Girshovich M.M., Tjurjaeva E.I., Tkachenko E.V., Ponomareva O.I. Analysis results of combined treatment of patients with verified cancer of the cervical esophagus and hypopharynx with the application of surgical treatment with one-stage defect's plastic. *Head and neck tumors*. 2016; 6(3): 61–63. (in Russian)]. doi: 10.17650/2222-1468-2016-6-3-61-63.

Поступила/Received 10.12.18

Принята в печать/Accepted 14.01.19

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Раджабова Замира Ахмед-Гаджиевна, кандидат медицинских наук, заведующая хирургическим отделением опухолей головы и шеи, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России (г. Санкт-Петербург, Россия). SPIN-код: 5137-6393. Researcher ID (WOS): X-6941-2018. ORCID: 0000-0002-6895-0497.

Котов Максим Андреевич, врач-онколог, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России (г. Санкт-Петербург, Россия). SPIN-код: 5761-6697. Researcher ID (WOS): X-5062-2018. ORCID: 0000-0002-2586-1240.

Эберт Мария Альбертовна, клинический ординатор, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России (г. Санкт-Петербург, Россия). SPIN-код: 7830-1339. Researcher ID (WOS): X-5390-2018. ORCID: 0000-0001-7304-8214.

Митрофанов Александр Сергеевич, клинический ординатор, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России (г. Санкт-Петербург, Россия). SPIN-код: 9891-4050. Researcher ID (WOS): X-5078-2018. ORCID: 0000-0001-7490-4019.

Раджабова Мадина Абдурахмановна, ФГБВОУВО «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова» (г. Санкт-Петербург, Россия). SPIN-код: 5004-8995. Researcher ID (WOS): X-9163-2018. ORCID: 0000-0001-7679-129X.

Левченко Евгений Владимирович, доктор медицинских наук, профессор, заведующий хирургическим отделением торакальной онкологии, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России (г. Санкт-Петербург, Россия). SPIN-код: 2743-8968 Researcher ID (WOS): X-8697-2018. ORCID: 0000-0003-3837-2515.

Финансирование

Это исследование не потребовало дополнительного финансирования.

Конфликт интересов

Авторы объявляют, что у них нет конфликта интересов.

ABOUT THE AUTHORS

Zamira A-G. Radzhabova, MD, PhD, Head of the Department of Head and Neck Tumor Surgery, N.N. Petrov National Medical Research Cancer Center (St. Petersburg, Russia). Researcher ID (WOS): X-6941-2018. ORCID: 0000-0002-6895-0497.

Maxim A. Kotov, MD, Oncologist, N.N. Petrov National Medical Research Cancer Center (St. Petersburg, Russia). Researcher ID (WOS): X-5062-2018 ORCID: 0000-0002-2586-1240.

Maria A. Ebert, MD, Resident, N.N. Petrov National Medical Research Cancer Center (St. Petersburg, Russia). Researcher ID (WOS): X-5390-2018 ORCID: 0000-0001-7304-8214.

Aleksandr S. Mitrofanov, MD, Resident, N.N. Petrov National Medical Research Cancer Center (St. Petersburg, Russia). Researcher ID (WOS): X-5078-2018 ORCID: 0000-0001-7490-4019.

Madina A. Radzhabova, Military Medical Academy named after S.M. Kirov (St. Petersburg, Russia). Researcher ID (WOS): X-9163-2018. ORCID: 0000-0001-7679-129X.

Evgeny V. Levchenko, MD, DSc, Professor, Head of Thoracic Oncology Department, N.N. Petrov National Medical Research Cancer Center (St. Petersburg, Russia). Researcher ID (WOS): X-8697-2018. ORCID: 0000-0003-3837-2515.

Funding

This study required no funding.

Conflict of interest

The authors declare that they have no conflict of interest.